

PROTOCOLO DE HIV/AIDS EM ADULTOS/GESTANTES/CRIANÇAS EXPOSTAS E ADOLESCENTES

AIDS

CID 10: B20 a B24

GESTANTES HIV POSITIVAS

CID 10: Z 21

CRIANÇAS EXPOSTAS

CID 10 Z 21

Descrição

A AIDS é uma doença que representa um dos maiores problemas de saúde da atualidade, em função do seu caráter pandêmico e de sua gravidade.

Os infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) evoluem para uma grave disfunção do sistema imunológico, a medida que vão sendo destruídos os linfócitos T CD4+, uma das principais células alvo do vírus. A contagem de linfócitos T CD4+ é um importante marcador dessa imunodeficiência, sendo utilizada tanto para estimar o prognóstico e avaliar a indicação de início de terapia antirretroviral, quanto para definição de casos de AIDS, com fins epidemiológicos.

A história natural dessa infecção vem sendo alterada, consideravelmente, pela terapia antirretroviral (TARV), a qual foi iniciada no Brasil em 1996, resultando em um aumento da sobrevivência dos pacientes, mediante reconstrução das funções do sistema imunológico e redução de doenças secundárias e, conseqüentemente, melhorando a qualidade de vida dos pacientes.

Uma das prioridades do Programa Nacional e Estadual de IST e AIDS é a redução da transmissão vertical do HIV. Resultados animadores vem sendo observados a partir da instituição de protocolos de tratamento da gestante/parturiente e criança exposta, a qual, além da quimioprofilaxia com os antirretrovirais, deve ser alimentada com fórmula infantil desde o nascimento até a confirmação do seu status sorológico.

Para facilitar a compreensão dos diferentes aspectos dessa complexa infecção, das diferentes abordagens de notificação, investigação, diagnóstico e tratamento, optou-se por

dividir este capítulo em duas partes: a primeira, sobre a síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) propriamente, e a segunda, em que se destacam aspectos específicos da infecção e dos procedimentos para gestantes, parturientes, nutrizes e crianças expostas ao risco de infecção.

1. Historia Natural da Doença

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

1.1 Infecção Aguda

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

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

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

Sintomas digestivos, como náuseas, vômitos, diarreia, perda de peso e úlceras orais podem estar presentes. Entretanto, o comprometimento do fígado e do pâncreas é raro na

SRA. Cefaléia e dor ocular são as manifestações neurológicas mais comuns, mas pode ocorrer também quadro de meningite asséptica, neurite periférica sensitiva ou motora, paralisia do nervo facial ou síndrome de Guillan-Barre.

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

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

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

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

1.2. Latência Clínica e fase Sintomática

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

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

Enquanto a contagem de linfócitos T-CD4+ (LT-CD4+) permanece acima de 350 células/mm³, os episódios infecciosos mais freqüentes são geralmente bacterianos, como as infecções respiratórias ou mesmo tuberculose, incluindo a forma pulmonar cavitária. Com a

progressão da infecção, apresentações atípicas das infecções, resposta tardia a antibioticoterapia e/ou reativação de infecções antigas começam a ser observadas.

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

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

1.3. Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

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

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

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

2. Infecção pelo HIV e Inflamação

A infecção pelo HIV desencadeia alterações inflamatórias durante todo o curso da infecção. Durante a fase aguda, ocorre uma resposta inflamatória significativa representada

pelo aparecimento de diversos marcadores plasmáticos de fase aguda (por ex., alfa 1 anti-tripsina e amilóide A) e liberação de um grande número de citocinas inflamatórias comandadas pelo interferon alfa e IL15, o que coincide com o aumento expressivo da carga viral plasmática.

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

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

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

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

Quadro 1. Fatores Associados à Persistência de Inflamação em PVHA
✓ Replicação viral residual;
✓ Estímulo provocado pela presença de patógenos, como citomegalovírus (CMV) e outros herpes vírus;

- ✓ Translocação de lipopolissacarídeos (LPS) através da mucosa intestinal alterada (GALT);
- ✓ Perda de linfócitos T e outras células regulatórias;
- ✓ Fibrose do timo e da infra-estrutura linfoide.

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

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

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

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

3. Abordagem inicial do adulto infectado pelo HIV

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

3.1. Historia e Manifestações Clínicas Iniciais

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

Tabela 1. Roteiro de aspectos a serem abordados nos atendimentos iniciais	
Informações específicas sobre a infecção pelo HIV	<ul style="list-style-type: none"> • Revisão e documentação do primeiro exame anti-HIV • Tempo provável de soropositividade • Contagem de LT-CD4+ ou carga viral anterior • Uso de antirretrovirais e eventos adversos prévios • Compreensão sobre a doença: transmissão, história natural, significado da contagem LT-CD4+ e carga viral • Impacto da terapia antirretroviral combinada (TARV) na morbimortalidade
Abordagem do risco	<ul style="list-style-type: none"> • Práticas sexuais • Utilização de preservativos • História de sífilis e outras DST • Uso de tabaco, álcool e outras drogas • Interesse em reduzir os danos à saúde

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

3.2. Exame Físico

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

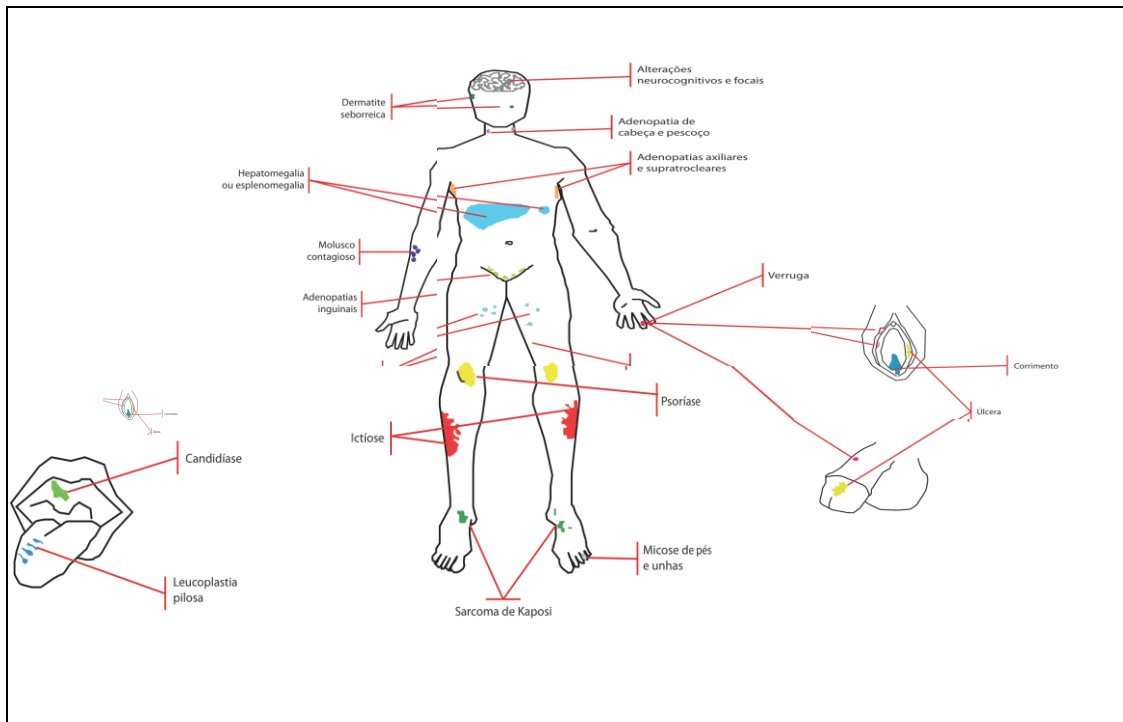


Figura 1. Sinais clínicos que podem estar relacionados a infecção pelo HIV e que devem ser investigados no exame físico inicial.

3.3. Exames complementares

Quadro 1. Exames complementares para abordagem inicial

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

- Radiografia de tórax

3.4. Periodicidade de consultas e seguimento laboratorial

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

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

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

Quadro 2. Exames de seguimento – adaptado do Guidelines DHHS Panel 2011			
Exame	Pré-TARV	Seguimento	Observação
Hemograma	Sim	3-6 meses	Repetir com maior frequência em pacientes sintomáticos ou em uso de medicamentos mielotóxicos
Contagem de LT-CD4+	Sim	6 meses	Intervalo de 6 meses para pacientes em TARV com estabilidade imunológica (LT-CD4+ > 200 em duas aferições)
Carga viral (CV)	Sim	6 meses	Repetir 2 a 3 meses após o início/troca de TARV para avaliação da resposta virológica
Avaliação hepática e	Sim	Anual	Intervalo de 3-6 meses em

renal (AST, ALT, Cr, Ur, Na, K, exame básico de urina)			pacientes em TARV
Calculo do clearance da creatinina ou Taxa de filtração glomerular ¹	Sim	Anual, em pacientes com maior risco de insuficiência renal (diabéticos, coinfetados com HCV, negros, hipertensos)	Intervalo de 3-6 meses em pacientes em TARV
Escore de risco cardiovascular de Framingham ²	Sim	Anual	Homens > 40 anos e mulheres > 50 anos, na ausência de riscos cardiovasculares
Prova tuberculínica (PT)	Sim	Anual, caso o exame inicial seja < 5 mm	Indicar tratamento da infecção latente quando PT ≥ 5mm
Testes não treponêmicos (VDRL ou RPR)	Sim	6 meses	-
Anti-HCV	Sim	Anual, em caso de sorologia não reagente	-
Dosagem de lipídios	Sim	Anual	-
Glicemia de jejum	Sim	Anual	Considerar teste de tolerância a glicose caso o resultado da glicemia de jejum esteja entre 100 e 125 mg/dL
Densitometria óssea	Sim	2-5 anos (mulheres pós menopausa e	-

		homens após 50 anos)	
Fundoscopia	Sim	6 meses, em indivíduos com LT- CD4+ < 50 células/mm3	-

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

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

3.5. Investigação de Tuberculose

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

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

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

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



3.6. Investigação de Risco Cardiovascular (RCV)

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

Escore de Risco de Framingham para Avaliação de Risco Cardiovascular

HOMENS

Colesterol

Idade	Pontos	Colesterol total (mg/dL)	idade 20/39	idade 40/49	idade 50/59	idade 60/69	idade 70/79
20	34						
35	39						
40	44 0	<160	0	0	0	0	0
45	49 3	160/199	4	3	2	1	0
50	54 6	200/239	7	5	3	1	0
55	59 8	240/279	9	6	4	2	1
60	64 10	≥280	11	8	5	3	1
65	69 11						
70	74 12						
75	79 13						
		FUMO	idade 20/39	idade 40/49	idade 50/59	idade 60/69	idade 70/79

Não	0	0	0	0	0
Sim	8	5	3	1	1

HDL-Colesterol		PA		
HDL-colesterol (15G/dL)	Pontos	PA (sistólica, mm Hg)	Não tratada	Tratada
≥60	- 1	<120	0	0
50-59	0	120-129	0	1
40-49	1	130-139	1	2
		140-159	1	2
<40	2	≥160	2	3

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

MULHERES

Colesterol

Idade	Pontos	Colesterol total (mg/dL)	idade 20/39	idade 40/49	idade 50/59	idade 60/69	idade 70/79
20-34	-7	<160	0	0	0	0	0
35-39	-3	160/199	4	3	2	1	1
40-44	0	200/239	8	6	4	2	1
45-49	3	240/279	11	8	5	3	2
50-54	6	≥280	13	10	7	4	2
55-59	8	FUMO	idade 20/39	idade 40/49	idade 50/59	idade 60/69	idade 70/79
60-64	10	Não	0	0	0	0	0
65-69	12	Sim	9	7	4	2	1
70-74	14						
75-79	16						

HDL-colesterol (G/dL)	Pontos	PA (sistólica, mm Hg)	Não tratada	Tratada
≥60	-1	<120	0	0
50-59	0	120-129	1	3
40-49	1	130-139	2	4
<40	2	140-159	3	5
		≥160	4	6
Total de pontos		Risco absoluto em 10 anos (10%)	Total de pontos	Risco absoluto em 10 anos (10%)
<9		<1	17	5
9		1	18	6
10		1	19	8
11		1	20	11
12		1	21	14
13		2	22	17
14		2	23	22
15		3	24	27
16		3	≥25	≥30

3.7. Rastreamento de Neoplasias

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

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

Quadro 3. Rastreamento das Neoplasias			
Local	Pacientes	Procedimento	Frequência
Mama	Mulheres acima de 40 anos	Mamografia	Anual
Colo uterino	Mulheres sexualmente ativas	Papanicolau	Anual; realizar colposcopia na presença de alterações patológicas
Ânus	Relação receptiva anal, antecedente de HPV, histologia vulvar ou cervical anormal	Toque retal e Papanicolau anal	Anual; realizar anoscopia na presença de alterações patológicas
Fígado	Pacientes cirróticos e portadores de HBsAg	Dosar alfa-fetoproteína e	Semestral

	positivos	realizar ultrassom	
--	-----------	--------------------	--

3.8. Imunizações

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

Sempre que possível, deve-se adiar a administração de vacinas em pacientes sintomáticos ou com imunodeficiência grave (contagem de LT-CD4+ < 200 células/mm³), até que um grau satisfatório de reconstituição imune seja obtido com o uso de terapia antirretroviral, o que proporciona melhora na resposta vacinal e redução do risco de complicações pós-vacinais.

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

Tabela 2. Parâmetros imunológicos para imunizações com vacinas de bactérias ou vírus vivos em pacientes infectados pelo HIV com mais de 13 anos de idade	
Contagem de LT-CD4+ (percentual)	Recomendação para uso de vacinas com agentes vivos atenuados
> 350 células/mm ³ (> 20%)	Indicar o uso
200-350 células/mm ³ (15-19%)	Avaliar parâmetros clínicos e risco epidemiológico para a tomada de decisão
< 200 células/mm ³ (< 15%)	Não vacinar

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

Na **Tabela 3** Apresenta-se o Esquema Vacinal Básico para Adultos e Adolescentes que vivem com HIV.

Tabela 3. Esquema Vacinal para Pacientes Maiores de 13 Anos Infectados pelo HIV	
Vacina	Recomendações
Tríplice viral ¹	Uma ou duas doses nos suscetíveis com LT-CD4+ > 200 células/mm ³
Varicela ²	Dois doses com intervalo de três meses nos suscetíveis com LT-CD4+ > 200 células/mm ³
Febre Amarela ³	Individualizar o risco/benefício conforme a situação imunológica do paciente e a situação epidemiológica da região e, em caso de exposição, vacinar quando LT-CD4+ > 200 células/mm ³
Dupla do tipo adulto (dT)	Três doses (0, 2, 4 meses) e reforço a cada 10 anos
Haemophilus influenzae tipo b (Hib)	Dois doses com intervalo de dois meses nos menores de 19 anos não vacinados
Dois doses com intervalo de dois meses nos menores de 19 anos não vacinados	Dois doses (0 e 6 meses) em indivíduos suscetíveis à hepatite A (anti-HAV negativo), portadores de hepatopatia crônica, incluindo portadores crônicos do vírus da hepatite B e/ou C
Hepatite B	Dose dobrada recomendada pelo fabricante, administrada em quatro doses (0, 1, 2 e 6 ou 12 meses) em todos os indivíduos suscetíveis à hepatite B (anti-HBc negativo, anti-HBs negativo)*
Streptococcus pneumoniae (23-valente)	Uma dose para indivíduos com contagem de LT-CD4+ > 200 células/mm ³ . Apenas um reforço após cinco anos
Influenza	Uma dose anual da vacina inativada contra o vírus influenza

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

2 Existem poucos dados que respaldem seu uso de rotina em adultos e adolescentes HIV+ suscetíveis a varicela. É contra-indicada em gestantes.

3 Contra-indicada em gestantes.

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

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

4. Preparação do Paciente para o Tratamento

4.1 Adesão

Definição e avaliação da adesão

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

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

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

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

Algumas perguntas que podem ser utilizadas na abordagem da adesão:

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

Fatores Associados a Adesão

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

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

A avaliação médica e psicossocial do paciente permite identificar os modos de enfrentamento, as dificuldades de aceitação e de viver com o diagnóstico positivo para HIV. A

equipe de saúde deve levar em consideração esses aspectos na elaboração do plano terapêutico. Ainda, alguns fatores podem facilitar ou dificultar a adesão:

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

Fatores que dificultam a Adesão (esquema, serviço e paciente)
• Complexidade do regime terapêutico (diferentes drogas, quantidade de doses)
• Precariedade ou ausência de suporte social
• Baixa escolaridade
• Não aceitação da soropositividade
• Presença de transtornos mentais, como ansiedade e depressão
• Efeitos colaterais do medicamento
• Relação insatisfatória do usuário com o profissional de saúde e serviços prestados
• Crenças negativas e informações inadequadas referentes ao tratamento e à doença
• Dificuldade de adequação à rotina diária do tratamento
• Abuso de álcool e outras drogas
• Falta de recursos humanos na equipe
• Dificuldade de transporte do paciente
• Falta de material educativo
• Medo de sofrer com a discriminação
• Dificuldade de acesso ao serviço e aos medicamentos

<ul style="list-style-type: none"> • Faixa etária do paciente (criança, adolescente e idoso)
<ul style="list-style-type: none"> • Estigma relacionado à maternidade/paternidade para PVHA

Ações Estratégicas de Adesão

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

Ações Estratégicas de Adesão (monitoramento e otimização)
<ul style="list-style-type: none"> • Atendimento individual com foco na adesão
<ul style="list-style-type: none"> • Interconsulta ou consulta conjunta de profissionais
<ul style="list-style-type: none"> • Tratamento diretamente observado (convencional ou modificado)
<ul style="list-style-type: none"> • Realização de grupos terapêuticos, operativos, temáticos e de convivência
<ul style="list-style-type: none"> • Realização de atividades em sala de espera
<ul style="list-style-type: none"> • Estimular o uso de dispositivos e técnicas para adesão (porta-pílula, diários, alarmes, tabelas e mapas de doses, materiais educativos)
<ul style="list-style-type: none"> • Dose individualizada com identificação no rótulo sobre a tomada (horário e interação com alimentos) por meio de figuras ilustrativas para os usuários com maior dificuldade de entendimento
<ul style="list-style-type: none"> • Auto-registro da adesão (relatório ou questionários)
<ul style="list-style-type: none"> • Utilização do SICLOM para monitoramento de retirada do medicamento
<ul style="list-style-type: none"> • Utilização da abordagem consentida para busca de faltosos e abandono de tratamento

Três momentos da terapia antirretroviral merecem especial atenção e cuidado da equipe multidisciplinar na abordagem do paciente: início da terapia; mudança de esquema terapêutico; e retorno de abandono. Em cada um desses momentos, é recomendado que todos os usuários, mesmo aqueles que entendem e aceitam o tratamento e que são pacientes

já aderentes a terapia e conhecedores de sua condição e da doença, passem por consultas individuais com profissionais da equipe, conforme a identificação de suas necessidades, emergentes em cada momento.

Ressalta-se também a necessidade de se observar as condições e realidades de cada paciente para desenhar juntamente com ele e a equipe multidisciplinar um Planejamento Terapêutico adequado a sua rotina, vivência, cultura, religião, hábitos sociais. Nesse contexto, faz-se necessário observar também se o esquema prescrito contempla a realidade do usuário (ex: pensar na troca de esquema terapêutico para moradores de rua, em relação aos ARV que necessitam de armazenamento em geladeira).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Habitualmente são grupos abertos e conduzidos por profissionais da própria equipe, nos quais o tema adesão ao tratamento é abordado, assim como nutrição e atividades físicas,

alem de outros temas de interesse. Essa estratégia e uma ação de fácil execução podendo ser realizada em vários ambientes, inclusive ao ar livre.

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

5. Tratamento Antirretroviral

5.1 Quando iniciar

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

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

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

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

Mais recentemente, tem-se observado redução da morbimortalidade com o início mais precoce de TARV. Contudo, muitas dessas evidências provem de estudos observacionais que possuem importantes limitações, tais como falta de aleatoriedade na seleção de grupos, dificultando o controle estrito dos fatores de confusão. Além do impacto clínico favorável, o início mais precoce da TARV vem sendo demonstrado como ferramenta importante na redução da transmissão do HIV. Todavia, deve-se considerar a importância da adesão e o risco de efeitos adversos no longo prazo.

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

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

Quadro 1. Recomendações para início de terapia antirretroviral em pessoas vivendo com HIV/AIDS (PVHA)	
Todas as PVHA, independentemente da contagem de CD4	
Estimular início imediato da TARV, na perspectiva de redução da transmissibilidade do HIV, considerando a motivação da PVHA.	
Iniciar TARV	
Assintomáticos	
CD4 ≤ 500 células/mm ³	Iniciar TARV
CD4 > 500 células/mm ³	- Iniciar TARV na coinfeção HIV-HBV com - indicação de tratamento para hepatite B Considerar TARV nas seguintes situações:

	<ul style="list-style-type: none"> - Neoplasias não definidoras de aids com indicação de quimioterapia ou radioterapia; - Doença cardiovascular estabelecida ou risco cardiovascular elevado (acima de 20%, segundo escore de Framingham); - Coinfecção HIV-HCV; - Carga viral do HIV acima de 100.000 cópias/mL
Sem contagem de LT-CD4+ disponível	Na impossibilidade de se obter contagem de CD4, não se deve adiar o início do tratamento
Gestantes	
Iniciar TARV	

5.2 Estimular início imediato de TARV para todas as pessoas vivendo com HIV/Aids (PVHA)

Todas as PVHA, independentemente da contagem de LT CD4+
Estimular início imediato da TARV, na perspectiva de redução da transmissibilidade do HIV, considerando a motivação da PVHA.

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

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

Mais recentemente, foram publicados os resultados do estudo HPTN052, o primeiro ensaio clínico randomizado que avaliou a transmissão sexual do HIV entre casais sorodiscordantes. Foram randomizados 1.763 casais com contagem de LT-CD4+ entre 350 e

550 células/mm³ para início imediato do tratamento ou para iniciá-lo quando a contagem de LT-CD4+ estivesse abaixo de 250 células/mm³.

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

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

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

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

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

A utilização de terapia antirretroviral não elimina a possibilidade de transmissão sexual do HIV. Além disso, há fatores que podem aumentar a possibilidade de transmissão, como a presença de doenças sexualmente transmissíveis.

Portanto, o uso de preservativos deve ser sempre estimulado, mesmo em pacientes que apresentem supressão viral.

5.5 Como iniciar

5.5.1 Primeira Linha de Tratamento – Composição do Esquema ARV com ITRNN

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

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

Esquema de terapia inicial – primeira linha
TDF + 3TC + EFV*
* na apresentação de dose fixa combinada, sempre que disponível

Tenofovir + Lamivudina:

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

Efavirenz:

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

comodidade posológica, maiores taxas de adesão ao tratamento em longo prazo, elevada potência de inibição da replicação viral, maior efetividade e maior durabilidade da supressão viral, quando comparados a esquemas estruturados com inibidores da protease.

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

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

Casos excepcionais

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

Substituir o TDF por:

	Utilizar	Situação
1ª opção	AZT	Contra- indicação ao TDF
2ª opção	ABC	Contra- indicação ao TDF e AZT
3ª opção	ddl	Contra- indicação ao TDF, AZT e ABC

A contra-indicacao ao uso de antirretrovirais deve ser registrada em prontuário.

A dispensação de AZT, ABC e ddl esta condicionada ao fornecimento de justificativas relativas as situações de contra-indicacao.

1) AZT + 3TC:

A associação de zidovudina com lamivudina (AZT/3TC) e uma das mais estudadas em ensaios clínicos randomizados: apresenta eficácia e segurança equivalentes a outras

combinações de dois ITRN/ITRNt, sendo habitualmente bem tolerada. Esta disponível em coformulação no Sistema Único de Saúde (SUS), o que contribui para maior comodidade posológica, devendo-se ingerir 1 comprimido 2 vezes ao dia. Os ITRN estão mais associados a toxicidade mitocondrial, hiperlactatemia e acidose láctica. A toxicidade hematológica e um dos principais efeitos adversos do AZT, o que pode resultar na necessidade de sua substituição. Recomenda-se evitar o uso desse medicamento em casos de anemia (Hb < 10g/dL) e/ou neutropenia (neutrófilos < 1.000 células/mm³). Em pacientes com anemia secundária a infecção pelo HIV, o uso do AZT pode reverter esse quadro laboratorial; porém, os índices hematimétricos devem ser monitorados até a estabilização da anemia. Outro efeito adverso do AZT a ser considerado é a lipopatia. As causas são multifatoriais e de difícil manejo. Esse evento pode comprometer a adesão a TARV.

2) ABC + 3TC:

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

3) ddi + 3TC:

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

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

Alternativa ao uso de efavirenz no esquema inicial: nevirapina

A nevirapina (NVP) é considerada preferencial em relação ao EFV em algumas situações. Na contra-indicação ou intolerância ao EFV, a NVP é uma opção segura, efetiva e de baixo

custo, além de ser produzida pela indústria nacional. Sua indicação é preferencial em relação aos inibidores da protease, exceto nos casos de exantema com EFV.

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

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

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

5.5.2 Segunda Linha de Tratamento

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

2 ITRN + IP/r

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

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

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

Alternativas ao uso do LPV/r:

	Utilizar	Situação
1ª opção	ATV/r	Contra-indicação ao LPV/r
2ª opção	FPV/r	Contra-indicação ao LPV/r e ATV/r

A contra-indicação ao uso de antirretrovirais deve ser registrada em prontuário.

A dispensação de ATV/r e FPV/r esta condicionada ao fornecimento de justificativas relativas as situações de contra-indicação.

1) Atazanavir/ritonavir (ATZ/r)

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

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

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

2) Fosamprenavir/ritonavir (FPV/r)

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

5.5.3 TARV em Situações especiais

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

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

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

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

AZT	<ul style="list-style-type: none"> - Náuseas, anorexia, cefaléia, alterações no paladar, mal-estar e insônia. - Anemia e neutropenia. 	<ul style="list-style-type: none"> - Administrar sintomáticos e orientar manutenção da medicação, uma vez que esses sintomas desaparecem ao longo da terapia, com melhora considerável do apetite. - O medicamento deve ser substituído caso Hb < 10,0 g/dL e/ou neutrófilos < 1.000 células/mm³.
3TC	Eventualmente, pode ocorrer pancreatite ou neuropatia periférica.	- Avaliação e acompanhamento.
ddi EC	<ul style="list-style-type: none"> - Náuseas, vômitos, diarréia e anorexia são frequentes. - Pancreatite, com ou sem dor abdominal, pode ocorrer nas primeiras semanas, mas geralmente é mais tardia. 	<ul style="list-style-type: none"> - Administrar sintomáticos, se necessário. - Suspender medicação.
TDF	<ul style="list-style-type: none"> - Risco de toxicidade renal com elevação da uréia e creatinina (redução de depuração estimada), disfunção tubular proximal (Síndrome de Fanconi) e diabetes insipidus. A disfunção tubular proximal é demonstrada laboratorialmente mediante o aumento da beta-2 microglobulina urinária, glicosúria, fosfatúria, 	<ul style="list-style-type: none"> - Realizar exame básico de urina, uréia, creatinina e DCE a cada 3 meses.

	hipouricemia, hiperuricuria, hipofosforemia, hipocalemia e acidose metabólica.	
EFV	<ul style="list-style-type: none"> - Sintomas associados ao sistema nervoso central, tais como: tonturas, “sensação de embriaguez”, sonolência ou insônia, dificuldade de concentração e sonhos vívidos (sensação forte de realidade). - Exantema, geralmente maculopapular (1,7%), podendo evoluir para formas graves, como a Síndrome de Stevens-Johnson ou necrólise epidérmica tóxica. 	<ul style="list-style-type: none"> - Orientar o paciente sobre tais eventos e informar que normalmente desaparecem ao final das primeiras semanas de tratamento. - Os efeitos adversos neurológicos podem ser exacerbados com o uso concomitante de álcool. É necessário que se aborde o uso recreativo de álcool e outras drogas, aconselhando o paciente para que o medicamento não seja interrompido.
NVP	<ul style="list-style-type: none"> - Exantema (7%), geralmente maculopapular, de tipo eritema multiforme; menos de 1% progride para Síndrome de Stevens-Johnson ou para necrólise epidérmica tóxica. 	<ul style="list-style-type: none"> - Suspender quando o exantema cutâneo for extenso, comprometer mucosas, estiver associado a manifestações semelhantes a um resfriado e/ou houver ocorrência de linfadenopatias. - Dos pacientes que apresentam esse tipo de reação à nevirapina, 40% não apresentam reação cruzada com o efavirenz.
LPV/r	<ul style="list-style-type: none"> - Diarréia (14 a 24%), 	<ul style="list-style-type: none"> - A diarréia pode ser

	<p>náuseas, fezes mal formadas, astenia, dor abdominal, cefaléia, vômitos e hiperlipidemia com hipertrigliceridemia.</p> <p>- Outros eventos adversos menos frequentes incluem: hiperglicemia, aumento de enzimas hepáticas e hiperamilasemia.</p>	<p>manejada com adequações de dieta e medicamentos sintomáticos, como a loperamida.</p>
ATV/r	<p>- Náuseas, vômitos, diarreia, exantema, cefaléia, tontura.</p> <p>- Aumento da bilirrubina total, às custas da fração indireta (35 a 47% dos casos), com icterícia em alguns casos. Elevação das transaminases pode ocorrer em cerca de 2 a 7% dos casos.</p> <p>- Possibilidade de toxicidade renal, como nefrolitíase.</p>	<p>- A ocorrência de icterícia pode afetar a imagem e a autoestima do paciente, devendo, portanto, ser cuidadosamente avaliada, considerando-se a suspensão do medicamento quando houver desconforto para o paciente.</p> <p>- Cautela com esquemas com TDF.</p>

5.3 Início de TARV em Indivíduos Sintomáticos

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

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

A. Manifestações Clínicas Atribuídas Diretamente ao HIV:

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

B. Imunodeficiência Avançada (Doença Definidora de Aids) ou moderada (Quadro 2).

Quadro 2. Manifestações de Imunodeficiência Associadas ao HIV
Manifestações de Imunodeficiência Avançada¹ (Doenças Definidoras de Aids)
<ul style="list-style-type: none"> ✓ Síndrome consumptiva associada ao HIV (perda involuntária de mais de 10% do peso habitual) associada à diarreia crônica (dois ou mais episódios por dia com duração ≥ 1 mês) ou fadiga crônica e febre ≥ 1 mês ✓ Pneumonia por <i>Pneumocystis jirovecii</i> ✓ Pneumonia bacteriana recorrente (dois ou mais episódios em um ano) ✓ Herpes simples com úlceras mucocutâneas (duração > 1 mês) ou visceral em qualquer localização ✓ Candidíase esofágica ou de traquéia, brônquios ou pulmões ✓ Tuberculose extrapulmonar ✓ Sarcoma de Kaposi ✓ Doença por Citomegalovírus (retinite ou outros órgãos, exceto fígado, baço ou linfonodos) ✓ Neurotoxoplasmose ✓ Encefalopatia pelo HIV ✓ Criptococose extrapulmonar ✓ Infecção disseminada por micobactérias não <i>M. tuberculosis</i>

- ✓ Leucoencefalopatia multifocal progressiva
- ✓ Criptosporidiose intestinal crônica (duração > 1 mês)
- ✓ Isosporíase intestinal crônica (duração > 1 mês)
- ✓ Micose disseminadas (histoplasmose, coccidiomicose)
- ✓ Septicemia recorrente por *Salmonella não typhi*
- ✓ Linfoma não - Hodgkin de células B ou primário do sistema nervoso central
- ✓ Carcinoma cervical invasivo
- ✓ Reativação de doença de Chagas (meningoencefalite e/ou miocardite)
- ✓ Leishmaniose atípica disseminada
- ✓ Nefropatia ou cardiomiopatia sintomática associada ao HIV

Manifestações de Imunodeficiência Moderada²

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

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

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

Tuberculose Ativa

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

Assim, recomenda-se que pacientes com LT-CD4+ inferior a 200 células/mm³ ou com sinais de imunodeficiência avançada comecem a TARV na 2ª semana após o início do tratamento para tuberculose. Nos demais pacientes, a TARV pode ser iniciada na 8ª semana, após o término da fase intensiva do tratamento da TB. Ressalta-se que não se recomenda o início concomitante do tratamento para ambos os agravos.

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

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

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

5.4 Início de TARV em Indivíduos Assintomáticos

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

Assintomáticos com LT-CD4+ ≤ 500 células/mm³

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

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

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

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

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

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

Nesse estudo, postergar TARV para quando a contagem de LT-CD4+ atingisse 350 células/mm³ levou a um aumento de 69% no risco de morte. De modo semelhante, quando o limiar considerado foi de 500 células/mm³, o grupo que adiou a TARV até esse valor

apresentou risco de óbito 94% mais elevado, em relação ao que iniciou de imediato a terapia. A idade mais avançada foi um preditor independente de mortalidade.

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

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

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

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

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

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

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

Carga Viral Acima de 100.000 cópias/mL

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

Início de TARV em gestantes

Está recomendado o início de TARV para todas as gestantes, independentemente da presença de sintomas ou da contagem de LT-CD4+. Recomenda-se também a manutenção da

terapia antirretroviral após o parto, independentemente do nível de LT-CD4+ no momento do início.

Consultas iniciais

Um dos objetivos da avaliação inicial de uma pessoa recém diagnosticada com a infecção pelo HIV e estabelecer uma sólida relação médico-paciente. O uso de uma linguagem acessível ao paciente é fundamental para explicar os aspectos essenciais da infecção causada pelo HIV, bem como a importância do acompanhamento clínico - laboratorial e da terapia, contribuindo para a adesão ao seguimento e ao tratamento.

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

- ✓ Avaliar o nível de conhecimento da gestante sobre a doença e fornecer informações acessíveis, enfatizando a importância da abordagem ao parceiro;
- ✓ 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;
- ✓ Identificar outras necessidades, incluindo cuidados de saúde mental, quando necessário;
- ✓ Explicar o significado da infecção pelo HIV e sua evolução, esclarecendo a usuária sobre o risco de transmissão vertical e enfatizando a elevada eficácia das medidas de prevenção da transmissão vertical;
- ✓ Ressaltar o impacto favorável da terapia antirretroviral (TARV) na qualidade de vida e na sobrevivência, particularmente para gestantes com necessidade de tratamento antirretroviral;
- ✓ Abordar métodos de prevenção da transmissão sexual do HIV e outras DST de forma compreensível, incluindo aspectos relacionados às parcerias sexuais, reforçando o uso sistemático de preservativos;
- ✓ Destacar a importância da testagem do(s) parceiro(s) e da prole, quando pertinente;
- ✓ Realizar exame clínico e exame obstétrico, bem como solicitar os exames de avaliação laboratorial inicial;

- ✓ Realizar exame ginecológico completo com coleta de citologia oncológica, mensuração de pH vaginal e realização do teste das aminas (Whiff);
- ✓ Iniciar a discussão sobre a história de vida do paciente, suas expectativas e medos;
- ✓ Abordar o uso de álcool e outras drogas, no contexto da gestação e da prevenção da transmissão do HIV;
- ✓ Avaliar o uso de medicamentos em geral;
- ✓ Avaliar a necessidade de apoio social;
- ✓ Investigar história anterior de prematuridade, parto gemelar, diabetes gestacional, hipertensão arterial sistêmica e pré-eclampsia.

História e exames físicos iniciais

O Quadro abaixo detalha aspectos que devem ser pesquisados na história inicial, tais como comorbidades, condições e hábitos de vida, bem como os itens citados acima. Esses aspectos devem ser abordados pela equipe multidisciplinar de saúde, conforme as particularidades de cada serviço.

Aspectos a serem abordados no atendimento da gestante que vive com HIV

Órgãos e sistemas	Manifestações associadas/orientação
Pele	- Pesquisar sinais de dermatite seborreica, foliculite, micose cutânea, molusco contagioso, Sarcoma de Kaposi
Cabeça e pescoço	- Na orofaringe, pesquisar candidíase oral e/ou leucoplasia pilosa - Realizar, sempre que possível, a fundoscopia quando LT-CD4+ < 200
Linfonodos	- Pesquisar linfadenopatias
Abdome	- Pesquisar hepatomegalia ou esplenomegalia, massas palpáveis
Sistema neurológico	- Pesquisar sinais focais e avaliar estado cognitivo

Sistemas vaginal, anal e perianal	- Examinar a região, pesquisando corrimento, úlceras e lesões sugestivas de infecção pelo HPV ou de neoplasias
-----------------------------------	--

Prevenção de outras DST e autocuidado

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, toxoplasmose, hepatite B e hepatite C.

Entre as medidas que devem ser sistematicamente realizadas na atenção a gestantes infectadas pelo HIV estão:

- ✓ Aconselhamento visando a reduzir as situações de risco relacionadas a exposições sexuais (incluindo práticas orais desprotegidas) e uso de drogas;
- ✓ Pesquisa de sintomas e tratamento das DST detectadas;
- ✓ Notificação das DST detectadas a vigilância epidemiológica municipal;
- ✓ Estimulo a avaliação do risco das parcerias sexuais;
- ✓ Discussão sobre fumo, álcool e outras drogas;
- ✓ Disponibilização de insumos de prevenção (preservativos e gel) e reforço a importância da abstinência do fumo, álcool e outras drogas;
- ✓ Incentivo a medidas higieno-dietéticas para a prevenção da toxoplasmose, tais como: evitar ingerir carne crua ou mal cozida, verduras cruas e frutas “rasteiras”; preparar os alimentos, frutas e verduras separadamente, usando recipientes específicos; utilizar luvas durante a jardinagem, a limpeza de caixas de esgoto e o banho em animais domésticos, estimulando, além disso, a lavagem de mãos após o contato com esses;
- ✓ Orientação de dieta rica em cálcio;
- ✓ Suplementação de sulfato ferroso e ácido fólico;
- ✓ Reforço a importância do controle de peso e atividade física;
- ✓ Reforço a importância do acompanhamento pré-natal.

Avaliação laboratorial inicial

A abordagem laboratorial no início do acompanhamento clínico obstétrico de gestantes infectadas pelo HIV tem como objetivo avaliar a condição geral de saúde da mulher, identificar a presença de comorbidades e outros fatores que possam interferir na evolução da gravidez ou da infecção pelo HIV, além de avaliar a situação imunológica e virológica inicial.

A contagem de LT-CD4+ estabelece o risco de progressão para AIDS e óbito, sendo, portanto, o indicador laboratorial mais importante em pessoas assintomáticas. Para adultos em geral, a carga viral (CV) assume maior relevância quando a contagem de LT-CD4+ estiver próxima a 350/mm³, auxiliando a estimar a potencial intensidade da deterioração imunológica futura.

Já a carga viral é um dos fatores associados ao risco de transmissão vertical do HIV e auxilia na definição da via de parto. A taxa de transmissão é inferior a 1% em gestantes em uso de antirretrovirais que mantêm níveis de carga viral abaixo de 1.000 cópias/ml, sendo, portanto, muito baixa quando a carga viral estiver indetectável. Além disso, a carga viral é utilizada para monitoramento da gestante infectada pelo HIV, auxiliando a avaliação da resposta ao tratamento antirretroviral.

Em gestantes que já se apresentam com dano imunológico ao diagnóstico, a elevação da contagem de LT-CD4+ previne o desenvolvimento de manifestações oportunistas, sendo este um dos objetivos do tratamento.

Periodicidade de repetição de exames durante a gestação

A Tabela abaixo indica os exames sugeridos para estruturar a abordagem laboratorial inicial e a frequência da sua realização durante o pré-natal.

Periodicidade de repetição de exames durante a gestação

Exame	Inicial	Periodicidade	Comentários
Hemograma	Sim	Repetir ao redor de 30 semanas	-
Tipagem sanguínea	Sim	-	-

Coombs Indireto	Sim	Se o resultado for negativo repetir em trono da 30ª semana e após mensalmente (1)	Solicitar em caso de paciente Rh negativo e pai Rh positivo ou desconhecido
Citopatológico de colo do útero (CP)	Sim	Repetir e encaminhar para colposcopia (e, se necessário, biopsia) em caso de resultado alterado (ASCUS ou NIC)(1)	-
Urina tipo 1 ou exame sumario de urina	Sim	Ao redor de 30 semanas	-
Urocultura	Sim	30 semanas	-
Glicemia de jejum	Sim	Apos 20 semanas(1)	-
Provas de função hepática	Sim	Na primeira consulta, com repetição mensal ou a cada dois meses	Em caso de uso de nevirapina, deve-se realizar o controle quinzenal nas primeiras 18 semanas. Após esse período, o controle deve ser mensal
Teste de tolerância a glicose 75g	Sim	Realizar apos 20 semanas se glicemia de jejum \geq 85mg/dl	-
VDRL	Sim	30 semanas e na admissão para o parto	-
Sorologia para rubéola	Não	-	-
HBsAg	Sim	Na primeira consulta	Imunizar em caso de resultado negativo
Anti-HCV	Sim	Na primeira consulta	
Anti-HAV	Sim	Na primeira consulta	Imunizar em caso de

			resultado negativo em gestantes coinfetadas com HCV
Sorologia para citomegalovirus	Sim	Trimestral	Repetição indicada caso o exame inicial seja negativo
Sorologia para toxoplasmose (IgM, IgG)	Sim	Trimestral	Repetição indicada caso o exame inicial seja negativo
Sorologia para chagas	Sim	Na primeira consulta	Indicado para áreas endêmicas
Contagem de linfócitos T-CD4+	Sim	Na primeira consulta, devendo ser repetido pelo menos entre 4-6 semanas após início de TARV e a partir da 34ª semana	-
Carga viral (CV)	Sim	Na primeira consulta, devendo ser repetido após 4-6 semanas de início da TARV e a partir da 34ª semana	Caso a CV seja detectável, repetir o exame e reforçar a adesão. A repetição da CV a partir da 34ª semana auxilia na definição da via de parto
PPD (Reação de Mantoux)	Sim	-	Resultado reator forte (≥ 5 mm): realizar a investigação de tuberculose ativa. Caso a investigação for negativa, indicar a profilaxia com

			isoniazida associada a piridoxina
Swab vaginal e anal para pesquisa de estreptococo do grupo B	Sim	Indicar a partir da 34ª semana	Se a cultura for positiva, tratar com penicilina G cristalina endovenosa durante o trabalho de parto
Exame especular com realizacao de teste de pH e teste das aminas (teste do cheiro ou de Whiff)	Sim	3º trimestre e sempre que houver sintomas e sinais de vaginite	O rastreamento da vaginose bacteriana pode ser considerado para as gestantes com historia previa de parto pré-termo

Imunizações

Em gestantes portadoras do HIV, a imunização deve ser considerada quando:

- ✓ O risco de exposição a determinado patógeno for considerado elevado;
- ✓ O risco de infecção tanto da mãe quanto do recém nascido for elevado;
- ✓ a vacina disponível não causar sabidamente danos a saúde da mãe e do recém nascido.

A administração de vacinas com vírus vivos atenuados em pacientes com imunodeficiência está condicionada a análise individual de risco benefício e não deve ser realizada em casos de imunodepressão grave. Sempre que possível, sua administração deve ser evitada em indivíduos que vivem com o HIV.

As vacinas com vírus vivos não devem ser realizadas durante a gestação. Estão contra indicadas as vacinas tríplice viral (para sarampo, caxumba e rubéola) e a vacina contra a varicela.

Alem dos aspectos que dizem respeito a gestação, é preciso considerar as condições imunológicas da gestante. Na infecção pelo HIV, à medida que aumenta a imunodepressão, reduz-se 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 LTCD4+ inferior a 200 cels./mm³), até que um grau satisfatório de reconstituição imune seja obtido com o uso de terapia antirretroviral, o que proporciona melhora na resposta vacinal e reduz o risco de complicações pós-vacinais.

Alguns estudos demonstram elevação transitória da carga viral após a imunização, fenômeno denominado *transativação heteróloga*, o qual tem duração de aproximadamente 4 semanas. Essa elevação da viremia, mesmo que transitória, pode aumentar o risco de transmissão do HIV intrauterino, sendo mais uma razão para postergar o início do esquema vacinal para após o início do tratamento antirretroviral.

Além disso, devido a transativação heteróloga, a vacinação deve ser evitada no final da gestação, já que este é o período de maior risco de transmissão fetal.

Na gestação, a recomendação na rotina do pré-natal geral é realizar a imunização para o tétano. As imunizações que podem ser indicadas na gestação de mulheres soropositivas para o HIV estão especificadas no Quadro abaixo.

Imunizações recomendadas em gestantes soropositivas para o HIV

Imunização	Imunização Recomendação
Vacina para pneumococo	Considerada
Vacina para tétano e difteria (dT)	Indicado o reforço caso a última dose tenha sido administrada há mais de 5 anos. Se a gestante não for vacinada ou o estado vacinal for desconhecido, indicar três doses (esquema padrão).
Vacina para hepatite B	Recomendada para as gestantes suscetíveis

	<p>(Anti-HBs negativas), em situação de risco.</p> <p>A dose deve ser o dobro daquela recomendada pelo fabricante: momento 0, 1, 2 e 6 ou 12 meses.</p>
Imunoglobulina humana para vírus da hepatite B (HBIG)	<p>Recomendada para as gestantes suscetíveis (anti-HBs negativas), as usuárias de drogas que compartilham seringas e agulhas, aquelas que tenham tido contato sexual desprotegido com pessoas HBsAg positivas ou em caso de vítimas de violência sexual.</p> <p>Deve ser iniciada ainda nos primeiros 14 dias de exposição.</p>
Vacina para hepatite A	<p>Recomendada para as gestantes suscetíveis (anti-HAV negativas) coinfectadas com hepatite B ou C.</p> <p>Realizar duas doses com intervalo de 6 meses.</p>
Influenza	<p>Recomendada anualmente para os infectados pelo HIV, antes do período da influenza.</p> <p>Vacina inativada trivalente, 1 dose anual, pode ser feita na gestação.</p>
Imunoglobulina para vírus da varicela zoster (VVZ)	<p>Recomendada para as gestantes suscetíveis (anti-VVZ negativas), após exposição em ambiente doméstico, hospitalar ou com vizinhos próximos.</p>

A vacina da febre amarela deve ser evitada; porem, em regiões de risco elevado, ela poderá ser realizada, devido a alta morbimortalidade da doença, a partir do terceiro trimestre da gestação, sempre considerando a relação risco - benefício (Quadro a seguir).

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 céls./mm ³	Risco da região*		
	Alto	Médio	Baixo
≥350	Oferecer vacinação	Oferecer vacinação**	Não vacinar
200 – 350	Oferecer vacinação**	Não vacinar	Não vacinar
< 200	Não vacinar	Não vacinar	Não vacinar

* Em relação ao risco de infecção pelo vírus amarelo: a) essa definição e dinâmica e depende não só da disseminação de vetores infectados, mas também da cobertura vacinal alcançada; b) são consideradas áreas de alto risco as regiões onde já foram confirmados casos autóctones de febre amarela silvestre.

** O médico responsável deverá explicar ao paciente o risco - benefício da decisão, 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.

Princípios gerais da transmissão vertical (TV) do HIV

A definição dos fatores associados ao risco de TV do HIV é bastante complexa e envolve a interação de diversos aspectos. Sua patogênese está relacionada a múltiplos fatores, entre os quais se destacam:

a) Fatores virais

Diversos estudos têm demonstrado correlação entre a magnitude da carga viral e o risco de transmissão vertical do HIV. Em relação aos subtipos virais, ainda não existem resultados definitivos que tenham demonstrado sua interferência no risco de transmissão, bem como em relação ao fenótipo viral. Todavia, alguns estudos realizados na África sugerem que o subtipo C esteja associado a um maior risco de transmissão intrauterina.

b) Fatores clínicos e imunológicos

O status clínico envolve a presença de manifestações relacionadas a imunodeficiência, como, por exemplo, a presença de doenças oportunistas, que aumentam a complexidade do manejo clínico da gestante, interferindo nas intervenções que reduzem o risco de transmissão vertical.

A presença de DST, incluindo as vaginites, aumenta o risco de transmissão vertical do HIV, o que justifica a importância de seu rastreamento e tratamento precoces. A sífilis, por exemplo, pode acarretar dano placentário, aumentando o risco de transmissão intraútero do HIV.

Outras coinfeções, como as hepatites virais e a tuberculose, estão associadas a maior dificuldade de manejo clínico e, potencialmente, a maior risco de transmissão vertical.

Em relação às condições imunológicas, gestantes que apresentem contagens de LT-CD4+ inferiores a 200 cels./mm³ tem indicação de tratamento antirretroviral independentemente da idade gestacional e necessitam profilaxia de infecções oportunistas.

Deve-se enfatizar que a TARV é eficaz na redução do risco de transmissão vertical. Entretanto, alguns antirretrovirais apresentam importante risco potencial de teratogenicidade e de toxicidade materna e fetal, devendo o esquema ser selecionado com cautela.

c) Fatores comportamentais

O uso de drogas ilícitas acarreta dano vascular placentário, aumentando a permeabilidade da placenta e, conseqüentemente, o risco de passagem do HIV e de transmissão intraútero. Em gestantes usuárias de drogas ilícitas, a terapia antirretroviral, mesmo que profilática, deve ser iniciada o mais precocemente possível.

As práticas sexuais desprotegidas aumentam o risco de reinfecção pelo próprio HIV (acarretando aumento na carga viral), além da exposição a variantes resistentes do vírus e da aquisição de outras DST.

d) Fatores obstétricos

A transmissão do HIV por via intra-útero é maior no 3º trimestre da gestação, o que justifica que toda gestante esteja em tratamento nesse período.

A realização de procedimentos invasivos durante a gestação, tais como amniocentese e cordocentese, pode acarretar maior risco de TV, devido a lesão placentária.

O tempo de ruptura das membranas amnióticas também está associado ao risco de transmissão vertical: quanto maior o tempo de ruptura, maior será o risco de transmissão do HIV, particularmente quando superior a 4 horas.

Fatores associados ao trabalho de parto interferem diretamente no risco de transmissão. A presença de contratilidade uterina desencadeia micro transfusões placentárias, levando ao maior contato do feto com o sangue materno. Em decorrência disso, a maior duração do trabalho de parto está associada a maior risco de transmissão vertical do HIV.

Na assistência ao trabalho de parto e no parto, manobras invasivas como amniotomia, episiotomia e uso de fórceps aumentam o risco de exposição a maior volume de sangue materno, elevando o risco de transmissão vertical.

Em relação a via de parto, a cesárea eletiva reduz o risco de transmissão vertical do HIV.

e) Fatores relacionados ao recém-nascido

A prematuridade e o baixo peso são fatores de risco associados a transmissão vertical do HIV.

f) Fatores relacionados ao aleitamento materno

A amamentação está associada a um risco adicional de 7 a 22% de transmissão. Por sua vez, em casos de infecção materna aguda, o aleitamento natural aumenta a TV do HIV para 29%.

A carga viral elevada é o principal fator de risco associado a transmissão vertical do HIV.

Genotipagem antecedendo o início do esquema antirretroviral

Embora a transmissão perinatal de vírus resistentes já tenha sido descrita, parece pouco frequente, existindo escassas evidências de que a presença de mutações aumente o risco de transmissão quando são empregadas as recomendações terapêuticas na gestação. Sabe-se, até o momento, que a precocidade do início da terapia antirretroviral tem impacto favorável na redução do risco de transmissão vertical do HIV. Por outro lado, ainda não está claro se a estruturação do esquema antirretroviral orientado por genotipagem tenha impacto no controle da replicação viral e na redução da transmissão vertical do HIV.

De toda forma, a realização do teste de genotipagem não deve retardar o início da TARV.

Manejo antirretroviral na gestação

Introdução ao manejo antirretroviral

As taxas de transmissão vertical do HIV, sem qualquer intervenção durante a gestação, situam-se entre 25 e 30%. Desse percentual, 25% referem-se à transmissão intraútero e 75% a transmissão intraparto.

O primeiro estudo clínico que utilizou terapia antirretroviral com o objetivo de reduzir as taxas de transmissão vertical do HIV foi o Protocolo 076, do *Pediatrics Aids Clinical Trial Group* (PACTG 076). Este foi um estudo randomizado, placebo controlado, que utilizou um protocolo constituído de zidovudina (AZT) oral a partir da 14ª semana, AZT endovenoso (EV) 4 horas antes do parto e AZT solução oral para o recém-nascido, durante 6 semanas.

Essa intervenção reduziu a taxa de transmissão vertical do HIV em 67,5%. As taxas de transmissão vertical foram de 25% no grupo placebo e de 8,3% no grupo que recebeu a intervenção com AZT. No PACTG 076, o desenvolvimento de resistência viral à monoterapia com zidovudina foi observado em aproximadamente 2,7% das pacientes. Em outros estudos, a

longa duração da monoterapia com AZT, associada a carga viral elevada, determinou o desenvolvimento de mutações que conferem resistência a zidovudina.

Posteriormente, tendo-se conquistado maior segurança para indicar outros antirretrovirais, foram avaliadas diferentes intervenções, não apenas em relação ao número de antirretrovirais utilizados (monoterapia x terapia combinada), mas também em relação ao tempo de duração do tratamento.

O uso de esquemas combinados com dois antirretrovirais (terapia dupla) mostrou uma redução de cinco vezes na taxa de transmissão vertical em comparação com os resultados da monoterapia com AZT. A terapia dupla foi composta pela associação entre zidovudina e lamivudina, resultando em maior ocorrência da mutação M184V, associada a resistência a lamivudina.

Mais recentemente, em um estudo publicado em 2002, avaliando 1.442 gestantes, demonstraram-se as seguintes taxas de transmissão vertical: 20% na ausência de TARV, 10,4% com monoterapia de AZT, 3,8% na terapia dupla e 1,2% nos esquemas altamente ativos (combinação de três ARV ou HAART – *Highly Active Antiretroviral Therapy*).

Adicionalmente, na análise estratificada pela carga viral, observou-se que, mesmo na presença de carga viral detectável, o uso de combinações de três ARV reduziu o risco de transmissão vertical quando comparado com placebo, monoterapia ou terapia dupla.

Uma metanálise que avaliou gestantes infectadas pelo HIV com carga viral < 1.000 cópias/ml comparou monoterapia de AZT e ausência de tratamento, demonstrando taxas de 0,95% de transmissão no grupo que recebeu AZT e 9,78% no grupo sem nenhum tratamento.

Outro estudo, que comparou AZT em monoterapia com terapia dupla ou tripla, demonstrou queda significativa da transmissão associada aos esquemas combinados de dois ou três ARV (taxas de 1,4%), em relação ao uso isolado de AZT (5,1%). No grupo de gestantes com carga viral < 1.000 cópias/ml, o uso de pelo menos dois ARV resultou em maior redução na taxa de transmissão vertical do HIV, em relação a monoterapia.

Devido a sua potência de inibição da replicação viral, menor risco de resistência viral a curto prazo e maior segurança dos antirretrovirais, a TARV deve ser administrada a todas as

gestantes infectadas pelo HIV, com associação de três antirretrovirais, independentemente da situação virológica, clínica ou imunológica.

Segurança dos antirretrovirais na gestação

Incidência de reações adversas em gestantes e crianças expostas a medicamentos antirretrovirais (ARV) para profilaxia da transmissão vertical do HIV é baixa. Além de pouco frequentes, os efeitos adversos geralmente são transitórios e de intensidade leve a moderada, tanto nas gestantes quanto nas crianças.

Tais efeitos raramente determinam a suspensão da utilização dos ARV, já que a eficácia desses medicamentos na prevenção da transmissão vertical do HIV, amplamente demonstrada na literatura, claramente sobrepõe-se aos riscos das reações adversas aos mesmos.

As alterações fisiológicas que ocorrem durante a gestação podem afetar a cinética da absorção, distribuição, biotransformação e eliminação dos medicamentos, alterando potencialmente a susceptibilidade da gestante a toxicidade aos diferentes fármacos.

A maior parte das informações relativas a segurança dos medicamentos na gestação é oriunda de estudos realizados em animais, relatos de caso e registros de dados de ensaios clínicos. Os dados pré-clínicos não se correlacionam necessariamente com os eventos adversos em humanos.

Entre os antirretrovirais disponíveis, a zidovudina é a que mais apresenta dados relativos a segurança na gestação; as informações sobre os outros antirretrovirais são limitadas. A frequência de anemia observada em gestantes em uso de zidovudina para profilaxia da transmissão vertical do HIV varia de 2 a 40% nos diferentes estudos, incluindo esquemas profiláticos usados por períodos muito variáveis.

Entretanto, os autores de todos esses estudos descrevem que os casos de anemia foram geralmente leves a moderados, raramente determinando suspensão dos medicamentos ou interferindo de forma significativa na saúde das gestantes.

Foram descritas pancreatite, esteatose hepática e acidose láctica, com ocorrência de óbito materno em mulheres que estavam em uso da combinação de didanosina com estavudina como parte do seu esquema antirretroviral.

Tais síndromes tem semelhanças com outras mais raras, mas muito graves, que ocorrem durante a gestação, como a síndrome HELLP (complicação da pré-eclampsia e eclampsia associada a anemia hemolítica microangiopática, hemólise, elevação de enzimas hepáticas e plaquetopenia). Tais alterações podem estar associadas ao uso prolongado de análogos de nucleosídeos (acima de 6 meses de uso), e possivelmente relacionam-se a toxicidade mitocondrial.

O uso de antirretrovirais pode estar associado ao desenvolvimento ou piora de distúrbios metabólicos previamente existentes em adultos infectados pelo HIV, e a gestação por si só é um fator de risco para intolerância a glicose. Não se sabe se o uso de inibidores da protease durante a gestação exacerba o risco de desenvolvimento de alterações metabólicas na gestante ou na criança.

Uma avaliação sistemática do perfil lipídico de 248 gestantes em uso de profilaxia com medicamentos antirretrovirais, na Itália, mostrou que os valores de colesterol total e de triglicerídeos aumentaram progressiva e significativamente durante a gravidez e que, em todos os trimestres da gestação, o aumento de triglicerídeos foi significativamente maior nas mulheres que recebiam esquemas contendo inibidores de protease.

Estudos observacionais sobre o uso de antirretrovirais e eventos indesejáveis da gestação, particularmente parto prematuro e o conseqüente aumento de mortalidade neonatal, mostram resultados conflitantes.

Em um estudo europeu, incluindo 3.920 pares mães-filho, a ocorrência de parto prematuro foi de 17%. Os fatores associados a prematuridade foram imunossupressão materna grave, uso de drogas endovenosas e uso de esquemas profiláticos contendo outros medicamentos antirretrovirais além da zidovudina. A frequência de parto prematuro também foi evidenciada por outros estudos com populações mais limitadas.

Em uma coorte composta por 11.321 crianças nascidas de mães infectadas pelo HIV, acompanhadas no período entre 1989 a 2004, observou-se que a proporção de crianças com

baixo peso ao nascimento diminuiu de 35% para 21% e a de partos prematuros diminuiu de 35% para 22% no decorrer do tempo, sugerindo um papel protetor da profilaxia antirretroviral nessa população. No mesmo estudo, quando foram analisadas as 8.793 mães que possuíam registros de acompanhamento pré-natal, não houve correlação entre uso de profilaxia antirretroviral e baixo peso ao nascimento. A ocorrência de prematuridade foi associada a uso de drogas ilícitas, presença de aids, uso de inibidores de protease durante a gravidez e infecção pelo HIV na criança.

Nos EUA, a análise do desfecho da gestação em 2.123 gestantes, incluídas em sete diferentes ensaios clínicos entre 1990 e 1998 (monoterapia com zidovudina em 1.590 casos, esquemas combinados sem inibidor de protease em 396 casos e com inibidor de protease em 137 casos), comparadas a 1.143 grávidas que não receberam nenhum medicamento antirretroviral durante a gestação, mostrou que a ocorrência de parto prematuro foi semelhante, independentemente do uso de ARV (16% e 17%, respectivamente).

As taxas de baixo peso ao nascimento, óbito fetal e baixos escores de Apgar ao nascimento também foram semelhantes nos dois grupos. Nenhum desses desfechos foi mais frequente nas mulheres que receberam esquemas profiláticos contendo outros medicamentos além da zidovudina. Outros estudos, com populações menores, também não evidenciaram a associação entre parto prematuro e uso de inibidores da protease.

Outro aspecto a se considerar é a passagem transplacentária dos ARV, implicada tanto na teratogenicidade e toxicidade quanto na proteção do feto e do recém-nascido. Estudos *in vitro* e *in vivo* demonstraram que os inibidores de transcriptase reversa análogos de nucleosídeos e não análogos de nucleosídeos atravessam a barreira placentária.

Um estudo realizado no sangue de cordão de 68 recém-nascidos de mulheres que usaram indinavir, saquinavir, ritonavir e nelfinavir durante a gravidez mostrou concentrações séricas abaixo do limite de detecção na maior parte dos casos.

Outra avaliação da relação entre a concentração sérica de lopinavir/r no sangue materno e em sangue de cordão de 14 pares mãe-criança, após uso do medicamento durante a gravidez, mostrou que a passagem transplacentária é baixa, havendo exposição fetal limitada ao lopinavir.

Ainda, outro estudo de coorte retrospectivo que avaliou 74 usuárias de lopinavir/r em seus esquemas terapêuticos durante a gestação, não mostrou aumento do risco de prematuridade, baixo peso e muito baixo peso.

Alterações nos parâmetros laboratoriais hematológicos e hepáticos são os efeitos adversos mais frequentemente reportados nas crianças expostas a medicamentos antirretrovirais no período perinatal: a toxicidade hematológica determinou interrupção do tratamento em até 5% dos casos.

Também no Rio de Janeiro, a toxicidade hematológica foi a mais frequente entre os efeitos adversos em crianças que receberam zidovudina e lamivudina durante a vida intrauterina e nas seis primeiras semanas após o parto.

Estudos em modelos animais demonstraram a ocorrência de toxicidade mitocondrial em embriões e fetos expostos a essa classe de ARV, manifestada principalmente por alterações neurológicas e cardíacas. Estudos clínicos confirmaram o aparecimento desse tipo de reação em seres humanos, inclusive em gestantes.

Na França, foram relatados 8 casos de crianças que apresentaram disfunção mitocondrial após exposição a zidovudina durante a vida intrauterina.

Análises de grandes coortes nos Estados Unidos e na Europa não demonstraram maior ocorrência de consequências clínicas da toxicidade mitocondrial em crianças expostas a inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeo (ITRN), tanto na vida intrauterina como nas primeiras semanas de vida, quando comparadas a crianças não expostas a estes medicamentos nos mesmos períodos.

A associação entre o nascimento de crianças com malformações congênitas e a exposição a antirretrovirais durante a vida intrauterina foi objeto de diversos estudos observacionais. Análise dos dados do registro americano e estudos realizados na Europa mostraram que a prevalência de malformações congênitas em crianças expostas aos antirretrovirais na vida intrauterina é semelhante à encontrada na população geral.

As evidências do efeito teratogênico do efavirenz derivaram de estudos preliminares feitos em modelos animais que demonstraram efeitos deletérios em células progenitoras de

diferentes modelos animais. Posteriormente, foram relatados quatro casos de anomalias congênitas do sistema nervoso central em crianças expostas ao efavirenz no primeiro trimestre da gestação, consistentes com os achados experimentais em animais. No registro americano de antirretrovirais e gestação não foi observada maior frequência de anomalias congênitas associadas ao uso de efavirenz na gestação.

Não existem estudos com uso de darunavir na gestação que permitam estabelecer sua segurança. A decisão de indicá-lo dependera da relação risco - benefício do seu uso, considerando outras opções terapêuticas que possibilitem a não detecção do vírus além do perfil de toxicidade de outras drogas ativas. Os critérios de indicação do darunavir são aqueles sugeridos no documento “Recomendações para terapia antirretroviral em adultos infectados pelo HIV”, publicado pelo Ministério da Saúde.

Existem escassos dados do uso de enfuvirtida na gestação que tenham estabelecido sua segurança. Há poucos relatos de casos de uso da enfuvirtida em gestantes com multirresistência nas últimas quatro semanas de gestação. A decisão de indicá-la dependera da relação risco - benefício, considerando outras opções terapêuticas que possibilitem a detecção viral e o perfil de toxicidade de outras drogas ativas.

Mesmo estando o vírus não detectável na avaliação da carga viral na 34ª semana, deve ser indicada cirurgia cesariana em gestantes multiexperimentadas em TARV utilizando esquemas com enfuvirtida, devido à sua baixa concentração vaginal.

Quando iniciar a TARV

Conforme mencionado anteriormente, toda gestante infectada pelo HIV deve receber TARV durante a gestação; para isso, é necessário detectar as dificuldades de compreensão e outros obstáculos à adesão ao tratamento, garantindo o acesso da gestante à informação clara sobre:

- ✓ os objetivos do tratamento;
- ✓ o significado dos exames de carga viral e de contagem de LT-CD4+;
- ✓ a necessidade de adesão ao regime terapêutico proposto;
- ✓ os efeitos adversos potenciais para mãe e feto;
- ✓ os medicamentos que compõem o esquema e seus mecanismos de ação;

- ✓ a importância de evitar o uso de bebidas alcoólicas e drogas recreacionais;
- ✓ a importância do uso sistemático de preservativos;
- ✓ a necessidade de realização periódica das consultas e dos exames de seguimento.

A indicação de TARV na gestacao pode ter dois objetivos: profilaxia da transmissão vertical ou tratamento da infecção pelo HIV.

a) Profilaxia da transmissão vertical do HIV

Tem como objetivo apenas a prevenção da transmissão vertical e está recomendada para gestantes que não possuem indicação de tratar a infecção pelo HIV, já que são assintomáticas e o dano imunológico é pequeno ou ausente (LT-CD4+ \geq 350 cels./mm³), havendo baixo risco de progressão para aids. Essas mulheres não seriam candidatas a receber algum esquema antirretroviral, caso não estivessem na gestação.

O início do esquema deve ser precoce, apos o primeiro trimestre, entre a 14a e a 28a semana de gravidez.

Quando o diagnóstico é estabelecido tardiamente, no 3º trimestre (mais especificamente a partir da 28ª semana), é recomendado o início da TARV logo após a coleta dos exames, mesmo antes da obtenção de seus resultados (consultar capítulo “Manejo da gestante com diagnóstico tardio da infecção pelo HIV”).

Situações especiais:

O comitê recomenda o inicio imediato da TARV na presença de qualquer fator que leve a disfunção placentária, devido ao possível aumento do risco de transmissão vertical, como a presença de sífilis e o uso de drogas recreacionais.

Em situações associadas com alteração da permeabilidade placentária, como, por exemplo, infecção aguda por citomegalovírus e/ou toxoplasmose, o inicio mais precoce da TARV também deveser considerado.

b) Tratamento da infecção pelo HIV na gestação

Mulheres que apresentam repercussão clínica e/ou imunológica grave da infecção do HIV tem indicação de tratamento, independentemente da gravidez e em qualquer idade gestacional. Portanto, gestantes sintomáticas ou assintomáticas com contagem de LT-CD4+ \leq 350 cels./mm³ apresentam critérios de início de tratamento, conforme recomendado para adultos que vivem com HIV, devendo iniciá-lo com o objetivo de tratar a doença ou reduzir o risco de progressão.

Os critérios para início de tratamento antirretroviral para gestantes deverão ser aqueles considerados no Suplemento II do documento “Recomendações para Terapia Antirretroviral em Adultos Infectados pelo HIV”, que pode ser acessado no site www.aids.gov.br.

Em gestantes com indicação de tratamento antirretroviral, os principais objetivos da TARV são:

- ✓ reduzir o risco de progressão da doença, diminuindo a morbidade e a mortalidade associadas ao HIV;
- ✓ melhorar a qualidade de vida;
- ✓ preservar e, quando possível, restaurar o sistema imunológico;
- ✓ suprimir de forma sustentada a replicação viral, prevenindo a transmissão vertical do HIV.

Sempre que houver indicação de tratamento antirretroviral na gestação, este deverá ser mantido (e readequado, se necessário) após o parto.

Como iniciar a TARV

Deve-se utilizar esquema antirretroviral composto por três antirretrovirais de duas classes diferentes, seja com indicação de profilaxia ou de tratamento.

Escolha de Inibidores Nucleosídeos da Transcriptase Reversa (ITRN)

A associação zidovudina/lamivudina (AZT/3TC) é a mais estudada em gestantes infectadas pelo HIV; apresenta resposta virológica equivalente a outras combinações de 2 ITRN em adultos, sendo habitualmente bem tolerada. Possui a vantagem de estar disponível em conformação (contribuindo para a comodidade posológica) e ser amplamente utilizada em todo o mundo.

Recomenda-se evitar o uso de AZT em casos de anemia (Hb < 8g/dl) e/ ou neutropenia (neutrófilos < 1.000 cels./mm³), com monitoramento mais frequente caso a hemoglobina seja inferior a 10g/dl.

Nos pacientes que usam AZT, a toxicidade hematológica é um dos principais efeitos adversos que resultam na modificação do tratamento. Nos casos de anemia não associados ao AZT após o tratamento desta, pode-se reconsiderar sua utilização.

Nos casos de impossibilidade do uso do AZT, a didanosina entérica (DDI EC) ou a estavudina (d4T) permanecem como alternativas para substituí-lo, sempre combinados com a lamivudina.

A associação ddI/d4T continua excluída dos esquemas ARV para gestantes, devido a acidose láctica fatal.

Não existem dados suficientes para recomendar o uso de tenofovir na gestação. Para sua indicação, deve ser considerada a relação risco - benefício, como no caso de gestantes multiexperimentadas em TARV (orientado por genotipagem) e/ou coinfectadas com HIV/HBV.

A associação AZT/3TC foi mantida como a dupla de ITRN de primeira escolha para compor o esquema antirretroviral inicial.

Escolha dos Inibidores Nucleosídeos da Transcriptase Reversa (ITRNN)

Quanto a escolha dos ITRNN na gestação, a nevirapina (NVP) continua sendo a opção dessa classe, devido ao potencial teratogênico do efavirenz (EFZ).

Uso da nevirapina na gestação

A frequência relatada na literatura de toxicidade hepática e/ou cutânea em gestantes, durante o uso de nevirapina, varia de 2,7 a 29%, acometendo principalmente mulheres com contagem de células LT-CD4+ em sangue periférico acima de 250 cels./mm³.

A hepatotoxicidade, com sinais e sintomas de toxicidade sistêmica, também é observada mais frequentemente entre as mulheres, tendo sido relatada em gestantes. Embora tenham sido reportados óbitos devido a insuficiência hepática em mulheres em uso de nevirapina como parte do esquema antirretroviral, não se sabe se a gestação aumenta o risco de hepatotoxicidade dos antirretrovirais. Um fator associado a toxicidade hepática da nevirapina é a coinfeção com hepatites virais.

Existe maior risco de hepatotoxicidade (9,8 vezes maior) ligada a nevirapina em mulheres com imunidade mais preservada (particularmente com contagem de LT-CD4+ \geq 250 cels./mm³), ou que apresentam doença hepática, (como por exemplo, coinfeção com hepatites virais), particularmente na concomitância de ambas as condições.

Quando indicado, iniciar o tratamento com nevirapina, devendo suas doses serem escalonadas para diminuir o risco de efeitos adversos, notadamente o exantema. Inicia-se com um comprimido ao dia durante os primeiros 14 dias, passando-se a dose plena de um comprimido a cada 12 horas, a partir do 15º dia.

Orientações para interrupção do ITRNN

Devido a sua meia-vida mais longa, a interrupção de esquemas antirretrovirais compostos por ITRNN deve ser realizada, quando realmente necessária, com cuidado adicional pelo risco da manutenção de seus níveis séricos, o que caracteriza monoterapia e elevado risco de resistência a toda classe. Todavia, o momento da suspensão do esquema ainda não está definido; existem estudos na literatura demonstrando presença de níveis séricos entre uma e três semanas após sua interrupção.

Caso seja necessário reintroduzir a nevirapina após **duas semanas** de sua suspensão, suas doses deverão ser novamente escalonadas.

Orientações para suspensão de todo o esquema antirretroviral após o parto em gestantes com indicação apenas de profilaxia: o ITRNN deve ser interrompido duas semanas antes da suspensão dos outros antirretrovirais que compõem o esquema, reduzindo o risco de desenvolvimento de mutações de resistência a essa classe, conforme mencionado acima.

Escolha do Inibidor da Protease (IP)

Esquemas envolvendo IP devem ser sempre combinados com ritonavir como adjuvante farmacológico, o qual tem a vantagem de proporcionar níveis sanguíneos do IP mais elevados e estáveis, por tempo mais longo, o que determina um menor risco de mutações que confirmam resistência viral.

A suspensão do esquema profilático com IP potencializado com ritonavir esta menos associada a ocorrência de mutações de resistência, devido a alta barreira genética e a meia-vida mais curta deste, quando comparado a nevirapina.

O IP de escolha para terapia inicial deve ser o lopinavir/r (LPV/r), com base na sua maior experiência de uso, na alta potencia de supressão viral e no perfil de segurança na gestacao.

Sua posologia na gestacao deve ser de duas tomadas diárias (2 comp. De 12/12h), pois não ha dados que subsidiem sua utilização uma vez ao dia. Já em relação a mulheres experimentadas com IP, pode-se considerar o aumento da dose do LPV/r para 3 comprimidos em duas tomadas, particularmente no terceiro trimestre: contudo, os dados são insuficientes para definir essa recomendação.

O saquinavir apresenta perfil farmacocinético mais estável, não necessitando de ajuste de dose; porem, esta associado a maior complexidade posológica e risco de hepatotoxicidade.

Em situações específicas, o indinavir pode ser indicado em associação com o ritonavir. Seu uso esta ligado, no entanto, a formação de calculo renal na gestante e no concepto, alem de potencial elevação de bilirrubina indireta.

O atazanavir (ATV) reforçado com ritonavir apresenta pequena alteração farmacocinética, passagem transplacentária ao redor de 10% o risco de aumentar a bilirrubina indireta no recém-nascido. Existem poucos estudos avaliando sua utilização durante a gravidez.

Em relação ao fosamprenavir (FPV), não existem dados que demonstrem a segurança de seu uso na gestação. O FPV e o LPV/r na apresentação solução oral são contraindicados na gestação, devido a presença de propilenoglicol.

O Comitê Assessor recomenda que a associação LPV/r seja a opção preferencial nos casos em que a terapia inicial envolva a escolha de inibidor da protease.

Os Quadros abaixo, a seguir, mostram, respectivamente, os esquemas preferenciais para terapia inicial e as drogas e combinações preferenciais e alternativas.

Esquemas preferenciais para terapia inicial

Preferencial	2 ITRN + IP/r
Alternativo	2 ITRN + ITRNN

Drogas e combinações preferenciais e alternativas

Grupo farmacológico	1ª escolha	2ª escolha
2 ITRN	AZT+3TC	ddl EC +3TC ou d4T + 3TC
IP	LPV/r	SQV/r ⁽¹⁾
ITRNN	NVP ⁽²⁾	
Abreviaturas: ITRN = inibidor da transcriptase reversa análogo de nucleosídeo ou nucleotídeo AZT = zidovudina; ddl EC = didanosina entérica; 3TC = lamivudina; d4T = estavudina ITRNN = inibidor da transcriptase reversa não-análogo de nucleosídeo		

NVP = nevirapina

IP = inibidor da protease; r = ritonavir como adjuvante farmacológico; LPV = lopinavir; SQV = saquinavir

(¹) A adesão pode ser comprometida em razão da maior possibilidade de ocorrerem efeitos colaterais.

(²) A NVP deve ser usada com cautela em mulheres com LT-CD4+ \geq 250 cels./mm³ devido ao risco elevado de hepatotoxicidade.

Manejo dos efeitos adversos logo após o início da TARV

Os efeitos adversos mais comuns nas primeiras semanas de tratamento antirretroviral são semelhantes aqueles que ocorrem com os adultos em geral. A ocorrência de hiperemese gravídica pode levar a necessidade de postergar o início do tratamento.

A lamivudina habitualmente é bem tolerada, sendo rara a ocorrência de efeitos adversos como pancreatite ou neuropatia periférica.

A ddl EC é melhor tolerada que a apresentação tamponada; entretanto, pode ocasionar náuseas, vômitos, diarreia e anorexia, principalmente logo após o seu início. Atenção especial é necessária ao risco de pancreatite, o que pode determinar hiperamilasemia com ou sem dor abdominal, ou até mesmo quadro grave de pancreatite aguda. Tais efeitos, incluindo a polineuropatia periférica, quando ocorrem, são mais tardios.

O desenvolvimento de exantema grave, geralmente com lesões maculopapulares do tipo eritema multiforme, associado ao uso da nevirapina, parece ser 5,5 a 7,3 vezes mais frequente entre mulheres do que entre homens.

Habitualmente, o exantema precede a ocorrência de hepatotoxicidade; portanto, o surgimento do exantema deve determinar a suspensão do medicamento.

Os principais efeitos adversos relatados com o lopinavir/r após o início do tratamento são diarreia (14 a 24%), náuseas, astenia, dor abdominal, cefaléia, vômitos e hiperlipidemia com hipertrigliceridemia. A diarreia pode ser manejada com adequações de dieta e medicamentos sintomáticos, como a loperamida. Outros efeitos adversos menos frequentes incluem: hiperglicemia, aumento de enzimas hepáticas e hiperamilasemia.

Manejo da gestante com diagnóstico tardio da infecção pelo HIV

E frequente a detecção tardia da infecção pelo HIV em gestantes. Seu manejo dependerá de diversos fatores, principalmente da idade gestacional (IG). Na idade gestacional tardia, desde que a gestante não esteja em trabalho de parto, deve ser iniciado o uso de terapia antirretroviral combinada.

As duas situações descritas abaixo dizem respeito a gestantes sem testagem para HIV conhecida:

a) Após 36 semanas de IG, não estando em trabalho de parto: deve-se realizar o diagnóstico da infecção pelo HIV com aconselhamento e consentimento da paciente. Em caso de resultado positivo, coletar amostra para a realização da carga viral e LT-CD4+ (assim como o perfil obstétrico) e iniciar imediatamente a profilaxia ARV, priorizando a cesariana eletiva, com uso de AZT injetável, conforme protocolo (ver capítulo “Manejo obstétrico e vias de parto”).

No final da gestação, desde que a gestante não esteja em trabalho de parto recomenda-se iniciar terapia antirretroviral combinada, preferencialmente com esquema composto por zidovudina + lamivudina + lopinavir/r.

b) Chegando à maternidade em trabalho de parto: deve-se realizar o teste anti-HIV (preferencialmente o teste rápido), com o devido esclarecimento e consentimento da parturiente. No caso de um resultado positivo, quando a gestante estiver em trabalho de parto, recomenda-se o uso de AZT injetável.

Caso existam manifestações clínicas associadas com imunodeficiência, considerar profilaxia ou tratamento de infecções oportunistas.

A análise dos estudos que avaliaram os regimes utilizando apenas ARV intraparto e pós-parto mostrou resultados efetivos, porém inferiores ao início de TARV mais precoce ainda durante a gestação. Em um estudo norte americano, a taxa de TV foi 10% com o uso de AZT intraparto e pós-parto, comparado a 27% sem o uso de AZT.

As gestantes que chegam ao final da gravidez, sem diagnóstico, em trabalho de parto e com teste rápido positivo, devem ser atendidas com prioridade, de forma a iniciar o mais brevemente possível a infusão endovenosa de AZT durante o trabalho de parto.

Após o nascimento, a infusão deve ser suspensa. O recém-nascido deve receber AZT por via oral, com início, de preferência, nas primeiras duas horas de vida.

Manejo da gestante em uso de TARV

Na avaliação de mulheres que engravidam em uso de TARV, dois aspectos essenciais devem ser considerados: a eficácia do esquema e a segurança para o binômio mãe/feto.

Em relação a segurança, alguns antirretrovirais devem ser evitados durante a gestação, já que o primeiro trimestre é o período que envolve maior risco de toxicidade com o emprego de qualquer medicamento.

Gestante em uso de TARV com carga viral indetectável

Tendo sido atingido o objetivo do tratamento, é necessário priorizar a segurança do esquema ARV. Em esquemas compostos por efavirenz, este deve ser modificado para nevirapina ou para um inibidor da protease potencializado com ritonavir como reforço farmacológico, preferencialmente lopinavir/r. Esta decisão deverá ser tomada considerando-se a história terapêutica previa e genotipagens anteriores, caso tenham sido realizadas.

Nesse contexto, o seguimento virológico (acompanhamento com carga viral) deve ser realizado 4-8 semanas após a adequação do esquema ARV e a partir da 34ª semana, para definir a via de parto. Desde que possível, então, um exame a cada trimestre deverá ser realizado. Gestantes com esquemas eficazes e seguros devem ter seu regime mantido durante a gestação.

Gestante em uso de TARV com carga viral detectável ou que possuam qualquer critério de falha terapêutica*

Durante o seguimento da gestante infectada pelo HIV, devem ser realizados pelo menos três exames de carga viral durante a gestação:

- ✓ na primeira consulta do pré-natal, para estabelecer a magnitude da viremia;
- ✓ entre 4 e 8 semanas após a introdução do esquema antirretroviral, para avaliar a resposta ao tratamento;
- ✓ a partir da 34ª semana, para indicação da via de parto.

Espera-se que haja redução de ao menos 1 log (ou 90%) em quatro a oito semanas após o início da terapia. Caso não se tenha alcançado tal queda da carga viral ou se esta for maior que 10.000 cópias, considerar a realização de genotipagem. Verificar se há adesão às medicações e se as mesmas são utilizadas corretamente, antes de definir a troca do esquema. A genotipagem poderá ser indicada mais precocemente naquelas gestantes que já estavam em uso de antirretrovirais.

Teste de resistência viral (genotipagem)

Toda gestante em uso de TARV que apresente falha terapêutica deve realizar o teste de genotipagem, com prioridade, na Rede Nacional de Laboratórios de Genotipagem - RENAGENO, do Ministério da Saúde, para seleção do esquema de resgate.

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

1. Possibilita trocas de esquemas antirretrovirais com resistência identificada, não apenas presumida;
2. Propicia o uso de drogas ativas;
3. Evita trocas desnecessárias de antirretrovirais;

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.

Estudos sobre a utilidade do teste de genotipagem para detecção de resistência do HIV aos antirretrovirais demonstram o benefício da resposta virológica a TARV, quando o teste é utilizado para auxiliar na escolha de um esquema de resgate.

Nesses estudos, ao se comparar prospectivamente a magnitude de queda da carga viral ou a porcentagem de pacientes com carga viral indetectável após instituição de um esquema de resgate indicado sem e com auxílio de genotipagem, o desempenho dos esquemas baseados no teste revelou-se superior. Infere-se, então, que a melhor resposta virológica deveria repercutir positivamente na sobrevida.

Recentemente, dados de um estudo observacional mostraram que, em uma coorte norte-americana, a realização da genotipagem foi a variável independente mais relevante com relação ao tempo de sobrevida.

O teste de genotipagem otimiza a terapia de resgate, caracterizando-se como um exame de urgência na gestacao. Sua realização logo após a confirmação da falha virológica orienta a mudança precoce do esquema antirretroviral, reduzindo a chance de acúmulo progressivo de mutações e de ampla resistência antirretroviral.

Considerações para uso adequado do teste de genotipagem para detecção de resistência a drogas antirretrovirais

Considerações	Observações
O teste de genotipagem deve ser realizado com carga viral detectável.	Geralmente, o número de mutações é maior quanto maior for a carga viral do paciente em uso de medicação. Entretanto, cargas virais elevadas na ausência de resistência podem

	indicar falta de adesão ao tratamento.
O sangue deve ser coletado na vigência do esquema antirretroviral em uso.	As mutações podem persistir até duas semanas após a interrupção, mas algumas, como a do códon 184 da transcriptase reversa, podem desaparecer rapidamente na ausência de medicação.
Um teste de carga viral detectável, principalmente acima de 2.000 cópias, sugere falha virológica.	A transativação heteróloga, secundária a infecções transitórias e a vacinação, podem aumentar a carga viral (CV) por períodos curtos sem que ocorram repercussões relacionadas a falha virológica (considerar a possibilidade de “blips”, caracterizados por carga viral ao redor de 1.000 cópias/ml), sendo recomendado reforçar a adesão ao tratamento. Caso o serviço disponha de agilidade na repetição da CV e a gestante esteja em idade gestacional que permita aguardar confirmação, o teste de CV deveria ser repetido em 3 semanas.
A falha virológica pode ser decorrente de fatores não relacionados a resistência viral.	Outros fatores, como adesão ou interações medicamentosas, devem ser investigados antes da solicitação do teste.
A interpretação do teste pode ser complexa e demandar interação entre os clínicos assistentes e virologistas clínicos.	Existe uma rede de Médicos de Referência em Genotipagem (MRG) capacitados, além de serviços com ampla experiência junto a 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 in vivo.
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 antirretroviral e os resultados de testes prévios devem ser considerados na	Mutações selecionadas no passado podem desaparecer na ausência da droga que a

interpretação do teste atual.	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 do acúmulo de novas mutações na situação de falha mantida, após um período de seis meses podem surgir novas mutações e ocorrer perda adicional de opções.

Critérios para realização do teste de genotipagem em gestantes:

1. Uso regular de TARV há três meses;
2. Falha virológica confirmada por um segundo exame de carga viral, quando possível;
3. Carga viral > 2.000 cópias/ml.

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 houver ocorrido falha prévia ou resistência documentada
5	Considerar o efeito residual característico dos ITRN
6	Usar 3TC, mesmo se houver resistência (exceção: resgate com esquemas contendo abacavir e, possivelmente, ddl)
7	Sempre que se utilizar IP, este deve ser potencializado com ritonavir
8	Basear escolhas nos dados de resistência (analisar também as mutações dos testes anteriores), na história terapêutica do paciente (esquemas prévios e atuais) e nos dados

	de estudos clínicos
9	Discutir ou encaminhar casos de: - resistência ampla ou múltiplas falhas virológicas; - desvios das regras acima.

Novos antirretrovirais, como a enfuvirtida, o darunavir e o raltegravir somente devem ser indicados considerando-se o padrão de resistência viral definido pelo teste de genotipagem.

Manejo da falha terapêutica sem teste de genotipagem

Em algumas situações, a gestante inicia tardiamente o acompanhamento pré-natal, já estando em falha terapêutica, não sendo possível realizar e aguardar o resultado do teste de genotipagem.

Nesse caso, a melhor forma de orientar um novo tratamento e por meio da discussão do caso com um infectologista ou clínico experiente em manejo da resistência.

Manejo da gestante submetida a exposição antirretroviral prévia

É essencial, para a tomada de decisão, considerar a história terapêutica anterior, o que inclui:

- ✓ esquemas anteriores;
- ✓ motivo da interrupção;
- ✓ *status* virológico no momento da interrupção;
- ✓ modo de interrupção do esquema;
- ✓ existência de genotipagens anteriores.

Alguns princípios já discutidos na terapia de resgate devem ser considerados na seleção de um esquema altamente ativo na gestante com exposições prévias a TARV. É possível que, nessa situação, a cepa viral apresente mutações de resistência de acordo com as drogas utilizadas. Seu aparecimento apenas é possível quando restabelecida a pressão seletiva causada pelo uso dos antirretrovirais, sendo, enfim, detectada no teste de genotipagem.

A seleção do esquema (seja para profilaxia da TV ou para tratamento da infecção pelo HIV) deveria considerar os testes de genotipagem realizados no passado e a história de TARV.

Devido a potencial presença de mutações de resistência, o esquema deve ser composto por antirretrovirais que possuam alta barreira genética, incluindo IP/r, como, por exemplo, o lopinavir/r.

Em síntese, recomenda-se, para a gestante com exposição previa a TARV:

- ✓ **iniciar um esquema com alta barreira genética, incluindo IP/r, como, por exemplo, o lopinavir/r;**
- ✓ **m realizar o exame de carga viral apos 8 semanas de tratamento;**
- ✓ **caso a carga viral esteja indetectável, manter seguimento para garantir a manutenção da indetectabilidade viral;**
- ✓ **m caso a carga viral seja > 2.000 cópias/ml, indicar teste de genotipagem, desde que exista boa adesão ao tratamento;**
- ✓ **quando indicado teste de genotipagem, recomenda-se manter o mesmo esquema antirretroviral ate o seu resultado.**

Caso seja necessário associar LPV/r ao ITRNN, deve ser considerada a modificação da dose de LPV/r, embora esta não esteja bem estabelecida na literatura. Recomenda-se a utilização de 3 comprimidos a cada 12 horas. Se ocorrer intolerância, a dose de LPV/r deve ser reduzida para 2 comprimidos a cada 12 horas.

Coinfecções

Coinfecção HIV/tuberculose (HIV/TB)

A ocorrência de tuberculose (TB) ativa em gestantes infectadas pelo HIV aumenta a complexidade do manejo da coinfeccao. A tuberculose, assim como outras infecções, incluindo as não oportunistas e as imunizações, frequentemente promove o fenômeno de transativacao

heteróloga do HIV, levando a elevação transitória da carga viral e diminuição da contagem de LT-CD4+.

Esse fenômeno dificulta a interpretação dos parâmetros laboratoriais para definição do início do tratamento antirretroviral. Além disso, o tratamento da tuberculose em pacientes coinfectados reduz, por si só, a carga viral plasmática do HIV, mesmo nos pacientes que não estão recebendo TARV.

A apresentação clínica da TB em pessoas infectadas pelo HIV distingue-se da forma como acomete a população em geral, revelando, muitas vezes, a condição imunológica da paciente. A apresentação pulmonar com presença de cavitação ou derrame pleural é mais comum em pacientes com LT-CD4+ > 350 cels./mm³.

A apresentação pulmonar atípica - infiltrado em segmento(s) inferior(es) e/ou linfadenomegalias no hilo pulmonar - é frequente na coinfeccao e é um sinal sugestivo de imunodeficiência avançada.

De modo geral, deve-se realizar a contagem de LT-CD4+ e o exame de carga viral a partir da 4ª semana de tratamento da TB, quando ocorre redução dos efeitos da transativação heteróloga.

Critérios para iniciar o tratamento antirretroviral

Na **Tuberculose Pulmonar Cavitária**, recomenda-se a realização da contagem LT-CD4+ após os primeiros 15 a 30 dias do início do tratamento da tuberculose, para avaliar a indicação de TARV.

Os critérios de início de tratamento antirretroviral para profilaxia da transmissão vertical ou como tratamento da infecção pelo HIV em gestantes com TB cavitária, segue os critérios estabelecidos no Quadro abaixo.

Por outro lado, para gestantes com apresentação **extra pulmonar e pulmonar atípica da tuberculose**, está indicado o início da TARV independentemente do resultado da contagem de LT-CD4+. Nessas situações, a decisão é mais complexa e o momento para iniciar a TARV.

Recomenda-se iniciar o tratamento antirretroviral em torno de 15 dias após o começo do tratamento para tuberculose, pois, quando iniciado após esse período, está associado a maior letalidade e a maior risco de transmissão vertical do HIV.

Recomendações para início de profilaxia antirretroviral em gestantes infectadas pelo HIV com tuberculose cavitária

Status clínico-laboratorial da gestante	Idade gestacional	Conduta
TB cavitária sem contagem de LT-CD4+ disponível	Apos a 28a semana de gestacao	Coletar LT-CD4+ e carga viral (CV) entre 15 e 30 dias após o inicio do tratamento da TB e iniciar imediatamente a profilaxia da transmissão vertical com TARV combinada (preferencialmente AZT/3TC/abacavir), independentemente do resultado de LT-CD4+ e CV
TB cavitária com contagem de LT-CD4+ \geq 350 cels./mm ³	Entre a 14a e a 28a semana de gestacao	Profilaxia da TV com TARV combinada (AZT/3TC/abacavir)
TB cavitária com contagem de LT-CD4+ < 350 cels./mm ³	Independente da idade gestacional	Tratar (AZT/3TC/abacavir)
Apresentação atípica da TB	Independente da idade gestacional	Tratar (AZT/3TC/abacavir) Tratamento da

Manejo antirretroviral da gestante coinfetada em uso de Esquema I para tuberculose

Situação	Recomendação
Gestante virgem de TARV com Tuberculose Pulmonar Cavitária	Coletar LT-CD4+ e carga viral (CV), indicando AZT/3TC/ABC*
Gestante virgem de TARV com Tuberculose extra pulmonar ou pulmonar atípica	Iniciar com 3 ITRN: AZT/3TC/ABC*

Gestante multiexperimentada em TARV com TB	Discutir com medico experiente no manejo da falha. Considerar SQV/RTV ou LPV/r no esquema
--	---

* Considerar a idade gestacional para decidir o momento de iniciar a profilaxia da transmissão vertical.

Coinfecção HIV/hepatite B

Na coinfeccção HIV/HBV, quando recomendado o inicio de TARV, esta indicada a associação AZT/3TC como dupla de nucleosídeos e sua adequação apos o parto, adotando-se TDF/3TC para tratamento de ambas as condições, conforme as “Recomendações para terapia antirretroviral em adultos - 2008” do Ministério da Saúde, exceto na hepatite B aguda, quando se recomenda a associação TDF/3TC.

Em síntese, para gestantes coinfectedas HIV/HBV, a dupla AZT+3TC e de escolha para inicio de tratamento e para gestantes co-infectadas HIV/TB; são preferenciais os esquemas com três nucleosídeos (AZT+3TC+ABC).

Definição da via de parto

Vários estudos publicados antes da introdução dos esquemas antirretrovirais altamente ativos demonstraram o beneficio da cesariana eletiva na redução da transmissão vertical (TV) do HIV, se comparada aos outros tipos de parto.

Cesárea eletiva e aquela realizada antes do inicio do trabalho de parto, encontrando-se as membranas corioamnióticas integras. Esta indicada para as gestantes soropositivas para o HIV, quando estas apresentam carga viral ≥ 1.000 copias/ml ou desconhecida, a partir de 34 semanas de gestacao.

A cesárea eletiva deve ser agendada para a 38a semana de gravidez, evitando-se que a gestante entre em trabalho de parto e que ocorra a ruptura prematura das membranas corioamnióticas. Lembrar que a gestante portadora do HIV pode entrar em trabalho de parto de uma a duas semanas antes da data esperada. Por isso, e prudente discutir essa possibilidade com todas as gestantes na mesma situação, instruindo-as a procurarem a

maternidade o mais rápido possível caso entrem em trabalho de parto ou se houver ruptura das membranas corioamnióticas.

Na eventualidade de a gestante entrar em trabalho de parto antes da data prevista para a cesárea eletiva, desde que a dilatação cervical seja inferior a 3 cm e as membranas corioamnióticas estejam integras, a cesárea pode ser realizada.

Estudos que avaliaram o risco da transmissão vertical associado ao uso de esquemas antirretrovirais combinados mostraram taxas de transmissão entre 1,2% e 1,5%.

No estudo Protocol Aids Clinical Trial Group 367, as gestantes com carga viral inferior a 1.000 cópias/ml, em uso de antirretrovirais combinados, apresentaram uma taxa de transmissão de 0,8% com cesariana eletiva e de 0,5% para todos os outros tipos de parto combinados.

Definição de via de parto no pré-natal

A definição da via de parto deverá ser baseada no resultado da carga viral materna, realizada a partir da 34ª semana, em associação com a avaliação obstétrica.

Em mulheres com carga viral menor que 1.000 cópias/ml, essa definição poderá ser discutida entre a gestante e seu obstetra, em razão da observação de que o tipo de parto nessas condições, seja normal ou operatório, não altera o risco de transmissão vertical do HIV, resguardadas as recomendações quanto ao manejo do parto, detalhadas a seguir.

A cesariana eletiva, com o fim de reduzir a transmissão vertical do HIV, está indicada para as gestantes que, no final da gestação (após 33-34 semanas) apresentem carga viral desconhecida ou superior a 1.000 cópias/ml. Quando a carga viral for inferior a 1.000 cópias/ml, a via de parto será definida por critérios exclusivamente obstétricos.

Portanto, a cesariana eletiva deve ser indicada para gestantes HIV+ que não realizaram profilaxia antirretroviral combinada durante a gestação, que usaram apenas monoterapia com AZT ou que tenham sua carga viral, com 34 semanas ou mais de gestação, desconhecida ou superior a 1.000 cópias/ml.

Para as gestantes que chegam a maternidade em trabalho de parto e que não fizeram profilaxia antirretroviral durante a gestação, a indicação da via de parto deve levar em consideração a fase do trabalho de parto em que se encontra a parturiente e o prognóstico do tempo de evolução para parto, assim como a probabilidade de intercorrências no parto.

- ✓ Quando o trabalho de parto está em franca evolução, com prognóstico de nascimento rápido, deve ser indicado parto vaginal, empregando-se todos os cuidados para redução do risco de transmissão do HIV.
- ✓ Se o trabalho de parto estiver em sua fase inicial, com 3-4cm de dilatação do colo uterino e a bolsa amniótica íntegra ou com ruptura de menos de 2 horas, a cesariana deve ser indicada imediatamente, para reduzir o risco de TV durante o trabalho de parto.

Cuidados gerais no trabalho de parto e no parto

1. Administrar AZT endovenoso desde o início do trabalho de parto até o nascimento e clampamento do cordão umbilical. Todas as gestantes em trabalho de parto devem receber AZT, inclusive as que não o usaram durante a gestação e as que apresentaram toxicidade ao mesmo por via oral; as gestantes que internam para sedação do trabalho de parto pré-termo devem receber o AZT EV, enquanto estiverem apresentando contrações uterinas;
2. Clampar o cordão umbilical imediatamente após o nascimento, sem realizar ordenha;
3. Evitar procedimentos invasivos durante a gestação, no trabalho de parto e no parto, como a cordocentese, a amniocentese, a amniotomia, o uso de fórceps e de vácuo extrator;
4. No parto vaginal, evitar a episiotomia sempre que possível;
5. Monitorar o trabalho de parto, usando gráfico de acompanhamento da evolução (partograma), evitando toques repetidos;

6. Em caso de ruptura precoce das membranas amnióticas no trabalho de parto, avaliar o prognóstico de evolução e usar ocitocina, se necessário, para evitar um trabalho de parto prolongado com aumento de risco da transmissão vertical. Havendo contra-indicação para uso de ocitocina e prevendo-se um trabalho de parto prolongado, a cesariana pode ser indicada;
7. Após o nascimento, a mulher e o recém-nascido, estando em boas condições de saúde, podem ser encaminhados para alojamento conjunto.

O uso de AZT endovenoso no trabalho de parto e antes da cesariana eletiva

Toda gestante soropositiva para o HIV deve receber a infusão endovenosa de AZT no início do trabalho de parto até o nascimento do recém-nascido, independentemente do esquema antirretroviral utilizado no pré-natal, e do nível de carga viral.

Os antirretrovirais em uso durante o pré-natal devem ser continuados no período da internação para o parto, seguindo-se a prescrição médica original independentemente do período de jejum prescrito e do uso do AZT injetável, para maximizar o efeito de proteção da transmissão vertical e para reduzir o risco de desenvolvimento de resistência aos antirretrovirais. Se for possível interromper a tomada dos medicamentos após o parto (ARV para fins profiláticos), todas as drogas devem ser suspensas conjuntamente, exceto esquemas contendo nevirapina, os quais deverão ter sua retirada escalonada: inicialmente, retirar a nevirapina, mantendo o AZT e o 3TC por um período de uma a duas semanas, conforme as “Recomendações para terapia antirretroviral em Adultos infectados pelo HIV - 2008”.

Caso a gestante esteja em uso de estavudina, esse medicamento deve ser interrompido antes da administração de AZT endovenoso.

Para as gestantes com indicação de cesariana eletiva, a infusão de AZT deve ter início 3 horas antes da cirurgia e ser mantida até a hora do nascimento.

As pacientes HIV positivas que chegam a maternidade em trabalho de parto, e que não fizeram a profilaxia com ARV durante a gestação, iniciarão imediatamente o uso de AZT

endovenoso e o recém-nascido recebera o AZT por via oral, com início em até 2 horas após o nascimento.

Profilaxia da transmissão vertical do HIV no parto

Profilaxia antirretroviral intraparto

Todas as gestantes, independentemente do tipo de parto, devem receber AZT intravenoso (IV) desde o início do trabalho de parto ou pelo menos 3 horas antes da cesárea eletiva, a ser mantido até o clampamento do cordão umbilical, segundo as doses preconizadas a seguir no **Quadro 12**.

Durante o trabalho de parto, ou no dia da cesárea programada, manter os medicamentos antirretrovirais (ARV) orais utilizados pela gestante, nos seus horários habituais, independentemente do jejum, ingeridos com pequena quantidade de água, inclusive durante o período de infusão venosa da zidovudina (AZT). A única droga que deve ser suspensa até 12 horas antes do início do AZT intravenoso é a d4T (estavudina).

Gestantes com resistência ao AZT, documentada previamente, e que não o tenham utilizado durante a gravidez, devem receber o AZT intravenoso (IV) no parto (a menos que sejam alérgicas ao medicamento) e seus RN devem receber a solução oral, conforme o esquema preconizado.

Esquema posológico da zidovudina injetável

Apresentação comercial do AZT IV: frasco ampola de 200mg com 20ml (10mg/ml).

A parturiente deve receber zidovudina endovenosa desde o início do trabalho de parto até o clampamento do cordão umbilical.

Dose: iniciar a infusão, em acesso venoso, individualizado, com 2mg/kg na primeira hora, seguindo com a infusão contínua, com 1mg/kg/hora, até o clampamento do cordão umbilical. Diluir em soro glicosado a 5% e gotejar, conforme tabela a seguir. A concentração não deve exceder 4mg/ml.

Esquema posológico da zidovudina injetável (AZT) na parturiente

Apresentação comercial do AZT IV: frasco ampola de 200mg com 20ml (10mg/ml).

A parturiente deve receber zidovudina endovenosa desde o início do trabalho de parto até o clampeamento do cordão umbilical.

Dose: iniciar a infusão, em acesso venoso, individualizado, com 2mg/kg na primeira hora, seguindo com a infusão contínua, com 1mg/kg/hora, até o clampeamento do cordão umbilical. Diluir em soro glicosado a 5% e gotejar, conforme tabela a seguir. A concentração não deve exceder 4mg/ml.

Quadro **XXX** Esquema posológico da zidovudina injetável (AZT) na parturiente

Ataque (2mg/kg) Correr na primeira hora		
Peso da paciente	Qtd. de zidovudina	Numero (gotas/min)
40kg	8ml	36
50kg	10ml	37
60kg	12ml	37
70kg	14ml	38
80kg	16ml	39
90kg	18ml	39
Manutenção (1 mg/kg/hora) Em infusão contínua		
40kg	4ml	35
50kg	5ml	35
60kg	6ml	35
70kg	7ml	36
80kg	8ml	36
90kg	9ml	36

Esquema alternativo ao AZT injetável

Deve ser utilizado apenas em situações de **indisponibilidade do AZT injetável** no momento do parto.

Dose: 300mg de zidovudina oral no começo do trabalho de parto ou na admissão, seguida de 300mg a cada três horas, até o clameamento do cordão umbilical.

Entretanto, as orientações para a utilização desse esquema provem de casuísticas limitadas e ainda não possuem suporte irrefutável da literatura.

Manejo obstétrico e vias de parto

Precauções universais da equipe

As precauções básicas e universais são medidas de prevenção que devem ser adotadas em qualquer paciente, independentemente do diagnóstico definido ou presumido de doenças infecciosas, quando da manipulação de sangue, secreções, excreções, mucosas ou pele não-integra.

Essas medidas incluem a utilização de equipamentos de proteção individual (luvas, máscara, óculos de proteção, capotes e aventais), com a finalidade de reduzir a exposição da pele e das mucosas do profissional de saúde ao sangue ou fluidos corpóreos de qualquer paciente.

Os profissionais de saúde (em especial os cirurgiões), a equipe de limpeza, de laboratório e todo pessoal do hospital que lida com materiais perfurocortantes, devem tomar outros cuidados especiais para prevenir acidentes.

Em caso de exposição ocupacional ao HIV, ainda não existe qualquer tipo de quimioprofilaxia absolutamente segura, o que reforça a necessidade do rigoroso estabelecimento de normas universais de biossegurança para reduzir o risco dessa exposição.

Cuidados específicos durante o parto

Durante o parto (vaginal ou cesárea) da mulher infectada pelo HIV, devem-se tomar os seguintes cuidados:

- ✓ Preferir sempre seringas de plástico (isso se aplica para a episiotomia, quando não puder ser evitada);
- ✓ Preferir sempre o uso de tesouras, em vez de bisturi;
- ✓ Nunca utilizar lamina de bisturi desmontada (fora do cabo);
- ✓ Preferir fios de sutura agulhados;
- ✓ Evitar agulhas retas de sutura, pelo seu maior risco de acidente percutâneo;
- ✓ Utilizar sempre pinças auxiliares nas suturas, evitando manipulação dos tecidos com os dedos, durante a sutura da episiotomia (quando esta for necessária), durante o fechamento por planos na operação cesariana e outros procedimentos;
- ✓ Evitar sutura por dois cirurgiões, simultaneamente, no mesmo campo cirúrgico;
- ✓ Atentar para que a passagem de materiais perfurocortantes (bisturi, porta-agulhas montados, etc.) do auxiliar para o cirurgião seja feita por meio de cubas, após aviso verbal;
- ✓ Utilizar equipamentos de proteção individual (EPI) na manipulação da placenta, do cordão umbilical e nos cuidados imediatos ao recém-nascido, devido a possibilidade de exposição a sangue e líquido amniótico.

Manejo da operação cesariana eletiva

- ✓ Confirmar a idade gestacional adequadamente, a fim de se evitar a prematuridade iatrogênica. Utilizar parâmetros obstétricos, como data da última menstruação correta, altura uterina, ultrassonografia precoce (preferencialmente no 1º trimestre, ou antes da 20ª semana).

- ✓ A cesárea eletiva deve ser realizada na 38ª semana de gestação, a fim de se evitar a prematuridade e/ou o trabalho de parto e a ruptura prematura das membranas.
- ✓ Todas as gestantes devem receber, no dia do parto, o AZT intravenoso, dose de ataque e doses de manutenção, conforme o esquema posológico da zidovudina injetável (ver Quadro XXX), o qual deveria ser iniciado 3 (três) horas antes do início da cesárea (período necessário para se atingir a concentração intracelular adequada do medicamento) e mantido até a ligadura do cordão umbilical.
- ✓ Realizar a completa hemostasia de todos os vasos da parede abdominal e a troca das compressas ou campos secundários antes de se realizar a histerotomia, minimizando o contato posterior do recém-nascido com sangue materno.
- ✓ Sempre que possível, proceder ao parto empelidado (retirada do neonato mantendo as membranas corioamnióticas íntegras).
- ✓ Não realizar ordenha do cordão, ligando-o imediatamente após a retirada do RN.
- ✓ Utilizar antibiótico profilático, tanto na cesárea eletiva quanto naquela de urgência: dose única endovenosa de 2g de cefalotina ou cefazolina, após o clampeamento do cordão.
- ✓ Caso a gestante com indicação para a cesárea eletiva ($CV \geq 1000$ cópias/ml) inicie o trabalho de parto antes da data prevista para a cirurgia e chegue a maternidade com dilatação cervical mínima (menor que 3cm), o obstetra deve iniciar a infusão intravenosa do AZT e realizar a cesárea, se possível, após 3 horas de infusão.
- ✓ No caso de ruptura das membranas corioamnióticas, a cesárea não reduz a transmissão vertical, mas se um longo período de trabalho de parto está previsto, intui-se que a cesárea evita o aumento da transmissão vertical nesses casos. Também aqui a cesárea deve ser precedida do uso endovenoso de AZT pelo menos por 3 horas.

Manejo do parto vaginal

- ✓ Havendo condições favoráveis para o parto vaginal e estando este indicado, iniciar o AZT intravenoso logo que a parturiente chegar ao serviço, conforme o protocolo estabelecido, e manter a infusão até a ligadura do cordão umbilical.
- ✓ Diante da integridade da bolsa amniótica, a progressão normal do trabalho de parto é preferível à sua indução, pelo risco de ruptura artificial das membranas e aumento de risco de transmissão vertical do HIV.
- ✓ Monitorar o trabalho de parto cuidadosamente, evitando toques desnecessários e repetidos (usar o partograma).
- ✓ Evitar que as parturientes permaneçam com bolsa rota por tempo prolongado, visto que a taxa de transmissão vertical aumenta progressivamente após 4 horas de bolsa rota. O uso de fármacos que aumentam a atividade uterina não está contra-indicado, mas deve ser utilizado segundo os padrões de segurança já conhecidos.
- ✓ A amniotomia artificial deve ser evitada, a menos que extremamente necessária.
- ✓ Evitar, sempre que possível, a episiotomia. Quando necessária, o campo cirúrgico deve ser protegido por compressas embebidas em substâncias degermantes.
- ✓ Assim como na gestação, estão contra-indicados todos os procedimentos invasivos durante o trabalho de parto (amniocentese, amnioscopia, amniotomia, escalpo cefálico). O parto instrumentalizado deve ser evitado, mas quando indicado, o fórceps deve ser preferido ao vácuo-extrator.
- ✓ A aplicação do fórceps (ou vácuo-extrator) só será admitida se houver uma indicação obstétrica precisa e que supere os riscos maiores de contaminação da criança pelo procedimento.
- ✓ A ligadura do cordão umbilical deve ser imediata à expulsão do feto, não devendo ser executada, sob nenhuma hipótese, a ordenha do cordão.

- ✓ Utilizar antibiótico profilático materno, dose única de 2g intravenosa de cefalotina ou cefazolina, logo após a expulsão fetal.

Situações especiais no período gestacional e parto

Manejo das intercorrências obstétricas

Hiperemese

No primeiro trimestre da gestação, é comum a ocorrência de náuseas e vômitos. Para o controle desses sintomas, algumas medidas gerais, tais como dieta fracionada em pequenas refeições, com intervalos entre 3 e 4 horas, proporcionam melhora do quadro.

Nas situações em que apenas medidas gerais não controlam as náuseas e vômitos, podem ser indicados antieméticos, tais como dimenidrinato e metoclopramida, os quais não determinam interações farmacológicas expressivas com os antirretrovirais.

Outras medidas auxiliares são o uso de vitamina B6, anti-histamínicos e doxicolamina com piridoxina. Nos casos de hiperemese refratária ao manejo farmacológico inicial, deve ser indicada internação hospitalar.

Na ocorrência de êmese severa, considerar a retirada de todo o esquema antirretroviral durante o período de impossibilidade de uso regular da medicação, que deve ser reiniciada após a melhora evidente dos sintomas, para evitar doses inadequadas e possibilidade de resistência viral.

Orientações específicas devem ser dadas às gestantes em uso de antirretrovirais a fim de evitar transtornos gastrointestinais, que podem agravar os sintomas próprios da gestação. No caso do esquema mais frequentemente indicado, AZT + 3TC + LPV/r, recomenda-se que sua administração seja acompanhada de alimentos com baixo teor de gordura.

Procedimentos invasivos

Os procedimentos invasivos na gestação, como a amniocentese e a cordocentese, podem aumentar o risco de transmissão vertical do HIV. Portanto, sua indicação deve sempre ser discutida com um especialista em medicina fetal e com o casal, considerando o real risco do procedimento e do possível aumento da transmissão vertical, bem como o verdadeiro benefício do resultado a ser esperado.

Mais recentemente, estudos observacionais não demonstraram associação desses procedimentos com maior risco de transmissão vertical em mulheres em uso de terapia antirretroviral combinada e carga viral indetectável.

Dessa forma, quando for necessário realizar algum procedimento invasivo eletivo, fazê-lo quando a carga viral estiver indetectável na vigência de terapia antirretroviral, avaliando-se muito bem riscos e benefícios, já que os trabalhos citados envolvem casuística pequena.

Sangramento vaginal na gestação

O manejo do sangramento vaginal na primeira metade da gravidez independe da condição sorológica da gestante. Não existem evidências de que a infecção pelo HIV, per se, aumente o risco de abortamento e perdas fetais.

Quando o sangramento ocorre na segunda metade da gravidez, como nos casos de placenta previa e descolamento prematuro de placenta (DPP), deve-se considerar o risco materno e fetal decorrente da perda sanguínea e confrontá-lo com o risco de prematuridade: na relação risco - benefício, a conduta a ser tomada independe da condição sorológica da gestante, ou seja: deve-se focar principalmente a conduta obstétrica, como no caso de ocorrência dessas situações em pacientes com outras patologias de base.

Trabalho de parto pré-termo (TPP)

Alguns estudos sugerem um aumento do risco de parto pré-termo associado ao uso de antirretrovirais (TARV). Duas publicações, uma de 2003 e outra de 2004 realizadas pelo Grupo

Colaborativo Europeu, sugeriram uma associação entre parto pré-termo e uso de TARV combinada contendo inibidores da protease.

Outro estudo, realizado no Reino Unido, mostrou aumento do risco de prematuridade associado ao uso de esquemas compostos por três antirretrovirais, mas não encontrou diferença em relação ao uso ou não de inibidores da protease.

Por outro lado, dois estudos norte-americanos, realizados em 2002 e 2005, não confirmaram essa associação, sugerindo que outros fatores, como o uso de drogas ilícitas, estariam confundindo os resultados.

Em uma revisão realizada em 2008, observou-se que fatores de confusão relacionados a seleção de pacientes e as mudanças nas estratégias de prevenção da transmissão vertical do HIV não permitem uma conclusão definitiva; entretanto, consideram-se as evidências atualmente disponíveis, indicando que o benefício de esquemas antirretrovirais combinados (associação de três antirretrovirais) supera os potenciais riscos de prematuridade.

O manejo do trabalho de parto pré-termo e semelhante ao da gestante não infectada pelo HIV, ou seja, a presença da infecção não interfere na conduta obstétrica. Nesses casos, inicialmente é preciso avaliar os possíveis fatores desencadeantes do trabalho de parto, tais como anemia, infecção urinária e outras patologias maternas, principalmente as infecções cérvico-vaginais, além de realizar avaliação do bem estar fetal.

Como regra geral, se o TPP ocorrer antes de 34 semanas, a conduta expectante parece ser a mais adequada, em razão dos maiores riscos da prematuridade para o recém-nascido do que aqueles devidos a TV do HIV e a tentativa de inibição do parto. Assim, as condutas padronizadas incluem a introdução do AZT IV materno concomitantemente a inibição medicamentosa do parto, a investigação de causas infecciosas e seus respectivos tratamentos e o uso de corticosteróides para maturação pulmonar quando indicado, sendo o esquema mais frequentemente utilizado o da betametasona intramuscular, aplicada em duas doses de 12mg, com intervalo de 24 horas. Ao se conseguir a inibição do parto, o AZT IV deve ser descontinuado.

No caso de TPP, em que se decida pela conduta ativa, aconselha-se escolher a via de parto com base na carga viral materna e em indicações obstétricas, com infusão de AZT IV, evitando-se trabalho de parto prolongado em virtude do maior risco de transmissão vertical.

O uso de tocolíticos, como em qualquer situação de trabalho de parto prematuro, esta indicado para postergar o parto por no mínimo 48 horas. Tendo em vista a imprevisibilidade da evolução de uma tentativa de inibição de parto prematuro, deve ser considerada a administração endovenosa de AZT na situação de contrações uterinas iniciais compatíveis com trabalho de parto em curso, devendo o medicamento ser mantido ate a abolição das contrações ou ate o nascimento.

A pesquisa de colonização pelo estreptococo do grupo B esta indicada, com a coleta de secreção vaginal e retal com swab e cultura em meio seletivo. Nos casos de resultado positivo, o tratamento e realizado com penicilina G cristalina, com inicio durante o trabalho de parto ate o nascimento, para reduzir a morbimortalidade perinatal associada a infecção neonatal. Caso não seja possível realizar a pesquisa do estreptococo do grupo B, deve-se considerar a administração de penicilina G cristalina, ja que o parto prematuro e um dos fatores que mais aumentam a morbimortalidade perinatal pelo estreptococo do grupo B, conforme a avaliação dos fatores de risco listados abaixo:

- ✓ idade gestacional inferior a 37 semanas;
- ✓ febre durante o período do parto (acima de 38oC);
- ✓ ruptura de membrana em período superior 18 horas; e
- ✓ ocorrência de infecção fetal por estreptococo do grupo B em gestações anteriores.

Ruprema (ruptura prematura das membranas)

A ruptura prematura das membranas (“ruprema”) e uma complicação da gestacao associada, com frequencia, ao parto pré-termo. A conduta na ruprema tem como parâmetro a 34a semana da idade gestacional, como segue:

Ruprema em idade gestacional inferior a 34 semanas

Em geral, esta associada a um período de latência (sem trabalho de parto) longo, que pode durar até algumas semanas. Na ausência de corioamnionite e sofrimento fetal, recomenda-se medida semi conservadora, com observação e utilização de medicamentos que melhorem o prognóstico materno e perinatal. Sugere-se o uso de hiper-hidratação na presença de oligoamnio; tocolise, caso haja trabalho de parto prematuro associado; e utilização de corticoterapia para aceleração da maturidade pulmonar fetal ou transporte da paciente para centros de maior recurso. Na ocorrência de ruprema pré-termo, esta sempre indicado o uso de penicilina G cristalina para prevenção da morbimortalidade perinatal pelo estreptococo do grupo B, já que habitualmente não se tem o conhecimento do estado de colonização materno antes de 35 semanas, idade gestacional em que se recomenda o rastreamento rotineiro no pré-natal.

Nas gestantes infectadas pelo HIV, o risco da TV associado a ruptura das membranas deve ser contra balanceado com o risco de prematuridade, que também esta associado a um maior risco de TV do HIV.

Ruprema em idade gestacional superior a 34 semanas

Em gestantes com idade gestacional superior a 34 semanas e com ruptura prematura de membranas, a resolução da gestação deve ser considerada após a infusão endovenosa de AZT. A decisão pela via de parto irá depender das condições do colo uterino, da presença de atividade uterina e da presença de carga viral indetectável. Sabendo-se que o tempo de trabalho de parto esta associado a maior ocorrência de TV, nas situações de colo desfavorável e ausência de atividade uterina, deve-se considerar a realização de parto por cesárea, com a intenção de evitar induções prolongadas.

Caso as condições do colo do útero sejam favoráveis e a gestante estiver em uso de TARV, com carga viral abaixo de 1.000 cópias/ml, a via de parto pode ser vaginal. Essa decisão deve ser tomada junto com a paciente.

Na gestante em trabalho de parto e com bolsa rota, e preciso avaliar as condições de evolução do trabalho de parto e o risco de complicações. Se necessário, pode ser indicada ocitocina para acelerar o trabalho de parto; frente a previsão de um parto demorado ou distócico, deve-se considerar a resolução por cesariana. Uma meta-análise realizada antes do

uso de medicamentos ARV combinados na gestacao mostrou um risco de 2% de TV do HIV associada a cada hora de permanência de bolsa rota, apos a terceira hora de evolução.

Complicações clínicas na gravidez

As complicações clinicas associadas a gestacao, como a hipertensão da gravidez e o diabete gestacional, são manejadas da mesma forma que em gestantes não infectadas pelo HIV, isto e, independentemente do status sorológico. No entanto, e necessário realizar o diagnostico diferencial de possíveis efeitos adversos associados ao uso dos antirretrovirais.

A Pré-eclampsia, a síndrome HELLP, a colestase hepática e a insuficiência hepática aguda são distúrbios associados a gestacao e podem ser confundidos com os efeitos adversos da TARV. Devem-se realizar testes para avaliação da função hepática e pancreática e para diagnostico de acidose láctica, assim como investigar os distúrbios hipertensivos da gestacao. Nesses casos, e essencial a avaliação conjunta entre o infectologista e o obstetra especialista na gestacao de alto risco.

A gestacao representa um risco para o desenvolvimento de diabete e intolerância a glicose. O uso de inibidores da protease também esta associado ao desenvolvimento de hiperglicemia, diabetes melitus e agravamento de distúrbios metabólicos da glicose e dos lipídios.

No entanto, a maioria dos estudos não mostra uma associação clara entre o uso de inibidores da protease na gestacao e a intolerância a glicose. O estudo observacional Aids Clinical Trial Group 5084, realizado para avaliar a associação entre o uso dos inibidores da protease e o desenvolvimento de distúrbios metabólicos da glicose e dos lipídios na gestacao mostrou aumento dos triglicerídeos e colesterol, mas inalteração nos níveis de lactato, nos sintomas gastro-intestinais e na evolução obstétrica. Desse modo, as gestantes em uso de inibidores da protease devem seguir as mesmas recomendações de rastreamento para diabetes do Ministério da Saúde, indicado para mulheres que apresentam risco de intolerância a glicose.

Hemorragia pós-parto

Quando ocorrer hemorragia pós-parto por atonia uterina, não se devem administrar derivados ergotamínicos caso as parturientes façam uso de drogas inibidoras da enzima CYP3A4, entre elas os inibidores da protease (por ex., lopinavir/r) e, excepcionalmente, efavirenz, inibidor da transcriptase reversa não-nucleosídeo. O uso concomitante de inibidores de protease e ergotamínicos tem-se associado a respostas vasoconstritoras exageradas. Nestes casos, havendo condições, preferir ocitocina ou misoprostol.

Poli-hidrâmnio

Havendo necessidade imperativa de invasão amniótica (a exemplo da isoimunização Rh e da drenagem de poli-hidrâmnio), a utilização de 2mg/kg de peso materno de AZT endovenoso, três horas antes da punção, pode reduzir o risco de transmissão vertical do HIV.

Coinfecção HIV/hepatite C

A via de parto nas gestantes coinfetadas pelo HCV/HIV deve ser escolhida segundo os critérios determinados apenas para o HIV.

Úlceras genitais

De forma geral, todas as infecções genitais que cursam com atração de leucócitos aumentam tanto a carga viral quanto a eliminação do HIV nesse sítio. As úlceras genitais não fogem a esse conceito e, em sua vigência, é necessário avaliar detalhadamente o tratamento imediato (pré-natal), visando a reduzir a carga viral e a cicatrização da lesão.

Os poucos estudos (corretamente conduzidos) sobre a influência das úlceras genitais na transmissão vertical do HIV mostram resultados divergentes, não permitindo assumir com segurança essa associação. Teoricamente, a transmissão vertical pode estar aumentada em todas as úlceras, mas a única que conta com relativa evidência é aquela causada pelo herpes tipo 2 (HSV-2).

No entanto, na presença de úlceras genitais ativas em mulheres portadoras do HIV, o temor de aumentar a transmissão vertical do HIV causa uma grande pressão emocional para se resolver a gravidez por cesárea segmentar, mesmo sem evidências claras na literatura.

Epidemiologicamente, as úlceras genitais mais frequentes em mulheres portadoras do HIV decorrem da infecção pelo HSV-2, sendo necessário salientar que suas manifestações dependem do grau de acometimento imune da paciente (geralmente, todas as infecções herpéticas apresentam esse padrão).

Quanto mais debilitada imunologicamente for a gestante, mais atípicas, frequentes e prolongadas são as recorrências.

No entanto, o que mais chama a atenção é a rapidez da evolução das ulcerações para lesões extensas e graves, frequentemente demandando a utilização de aciclovir endovenoso. Para o tratamento oral, podem ser utilizados o aciclovir, o valaciclovir e o famciclovir, todos comercializados no Brasil.

A lição que se aprende sobre a infecção HSV-2 em mulheres imunocomprometidas refere-se a necessidade de rapidez e agilidade para tratar rapidamente a infecção herpética, ao tempo em que se tenta tratar a infecção pelo HIV-1, que é o que possibilita a reconstrução da imunidade.

Profilaxia da transmissão vertical do HIV no puerpério

Recomendações gerais

Não há necessidade de se isolar a puerpera ou seu RN. Ambos devem encaminhados para alojamento conjunto.

A puerpera deverá ser orientada quanto à importância de seu acompanhamento clínico e ginecológico, assim como sobre o acompanhamento da criança até a definição de sua situação sorológica. É muito comum, após o parto, haver diminuição da adesão da mulher ao acompanhamento médico, principalmente o não comparecimento a consultas agendadas em serviço de referência para HIV, quando o diagnóstico é feito na maternidade. Seu comparecimento às consultas deve ser estimulado e monitorado, lançando-se mão de busca ativa, se necessário.

O seguimento obstétrico da mulher com HIV no puerpério, salvo em situações especiais de complicações ocorridas durante o parto e puerpério imediato, e igual ao de qualquer outra mulher, ou seja, deve-se prever seu retorno entre o 5o e o 8o dia e no 42o dia pós-parto.

A caderneta da gestante tem informações importantes para o acompanhamento da criança e para futuras gestações. Por esse motivo, devera ser devolvida a puerpera com todas as anotações referentes ao período da internação para o parto.

A puérpera deve ter alta da maternidade com consulta agendada no serviço de saúde especializado para seu seguimento e o da criança.

Manejo antirretroviral da mãe

A decisão de continuar ou interromper os ARV no pós-parto depende da contagem de linfócitos T CD4+ (LT-CD4+), sintomas clínicos, coinfeções e estagio da doença materna, de acordo com as “Recomendações para terapia antirretroviral em adultos infectados pelo HIV – 2008”. A conduta devera ser definida pelos médicos acompanhantes da mulher infectada pelo HIV (ginecologista e infectologista) no puerpério, podendo, contudo, ser realizada imediatamente no pós-parto, caso esteja expressamente registrada no encaminhamento da parturiente a maternidade, pelo medico assistente do Serviço de Atenção Especializada (SAE).

As puérperas com LT-CD4+ < 350 cels./mm³ e/ou sintomas/sinais de imunossupressão devem ser aconselhadas a manterem a TARV. Atenção especial deve ser dada a possibilidade de depressão puerperal, que pode interferir na aderência aos ARV, com consequente resistência viral.

Aquelas com LT-CD4+ ≥ 350 cels./mm³ e assintomáticas, bem como as que usaram apenas AZT injetável no periparto, devem suspender a TARV imediatamente apos o parto. Nessa situação, atenção especial deve ser dada aos casos de usuárias em uso de nevirapina, que deve ser suspensa, mantendo se, porem, os demais ARV por mais sete a catorze dias.

As pacientes coinfectadas com o vírus da hepatite B e/ou vírus da hepatite C devem ser encaminhadas para especialista da área, o qual devere decidir sobre a continuação e adequação de esquema terapêutico.

Suspensão da amamentação e inibição da lactação

A transmissão do HIV pelo aleitamento natural foi convincentemente demonstrada em 1991, por Van de Perre et al. Hoje não ha mais duvidas sobre a presença do vírus no leite materno e nem sobre o seu potencial infectante, responsável por 14% dos casos de TV do HIV-1, na amamentação natural prolongada em gestantes com infecção crônica. O fato de a mãe utilizar ARV não controla a eliminação do HIV-1 pelo leite.

Conforme relatado na seção “Princípios gerais da transmissão vertical do HIV”, a amamentação esta associada a um risco adicional de transmissão do HIV de 7 a 22%, podendo chegar a 29% nos casos de infecção aguda materna.

Portanto, toda mãe soropositiva para o HIV devere ser orientada a não amamentar. Ao mesmo tempo, ela devere estar ciente de que, no Brasil, terá direito a receber formula láctea infantil, pelo menos ate o seu filho completar 6 meses de idade. Cabe a equipe de saúde explicar o modo de preparo da formula infantil, alem de fornecer outras orientações nutricionais. Para mais informações, consulte o “Guia pratico de preparo de alimentos para crianças menores de 12 meses que não podem ser amamentadas”, do Ministério da Saúde.

A prática já demonstrou que uma das intervenções mais efetivas para evitar a amamentação natural e começar a orientação para o aleitamento artificial já durante o pré-natal. A decisão e a comunicação a puerpera da necessidade de suprimir a lactação apenas apos o parto e considerada tardia, com resultados in satisfatórios. Contudo, ainda que diagnosticadas tardiamente ou mesmo durante o trabalho de parto, gestantes e puérperas devereão receber as orientações adequadas acerca da não amamentação e da inibição da lactação.

São terminantemente contra-indiciados o aleitamento cruzado (amamentação da criança por outra nutriz), a alimentação mista (leite humano e formula infantil) e o uso de leite humano com pasteurização domiciliar.

Uso de inibidores de lactação

A inibição farmacológica da lactação deve ser realizada imediatamente após o parto, utilizando-se cabergolina 1,0mg via oral, em dose única (dois comprimidos de 0,5mg por via oral).

A sua indicação se dá pelas vantagens que apresenta em relação a outros medicamentos, tais como efetividade, comodidade posológica e raros efeitos colaterais (gástricos), devendo ser ministrada antes da alta hospitalar. Além disso, trata-se de medicamento cujo custo é ressarcido ao serviço de saúde, mediante a informação do código do procedimento no preenchimento da Autorização de Internação Hospitalar (AIH) do parto. Frente a ocorrência de lactação rebote, fenômeno pouco comum, pode-se realizar uma nova dose do inibidor.

A utilização de estrogênio como inibidor da lactação é contraindicada devido ao risco de tromboembolismo.

Enfaixamento das mamas

Consiste em realizar compressão das mamas com atadura, imediatamente após o parto, com o cuidado de não restringir os movimentos respiratórios ou causar desconforto materno. O enfaixamento é recomendado por um período de dez dias, evitando-se a manipulação e estimulação das mamas.

De forma geral, em locais de clima quente os resultados do enfaixamento são muito ruins, com elevada taxa de não-inibição e elevada frequência de abscessos mamários. **Portanto, o procedimento deve ser considerado como medida de exceção, apenas para os casos em que a cabergolina não esteja disponível.**

Cuidados com o recém-nascido

A sequencia de atividades recomendadas abaixo dependera das condições de nascimento do recém-nascido.

1. Limpar, com compressas macias, todo sangue e secreções visíveis na superfície corporal do RN, logo apos o nascimento, e encaminhá-lo imediatamente para banho em água corrente. Esta contraindicado o primeiro banho em banheiras pediátricas.
2. Quando for necessária a realização de aspiração de vias aéreas do recém-nascido, deve-se proceder delicadamente, evitando traumatismo em mucosas.
3. Iniciar a primeira dose do AZT solução oral, preferencialmente, ainda na sala de parto, logo apos os cuidados imediatos, ou nas primeiras 2 horas apos o nascimento.
4. Dada a possibilidade de ocorrência de anemia no recém-nascido em uso de AZT, recomenda-se a realização de hemograma completo, possibilitando avaliação previa ao inicio da profilaxia e o monitoramento apos 6 e 16 semanas.
5. E recomendado o alojamento conjunto em período integral, com intuito de aprimorar o vinculo mãe-filho.
6. Recomenda-se a não amamentação e substituição do leite materno por formula infantil apos o aconselhamento. Em situações especiais, pode ser utilizado leite humano pasteurizado, proveniente de Banco de Leite credenciado pelo Ministério da Saúde, como e o caso de recém-nascidos pré-termo ou de baixo peso.
7. Para informações sobre alternativas ao uso de formula infantil e a introdução de outros alimentos, deve-se consultar o “Guia pratico de preparo de alimentos para crianças menores de 12 meses que não podem ser amamentadas” e o “Manual normativo para profissionais de saúde de maternidades – referencia para mulheres que não podem amamentar”, do Ministério da Saúde, disponíveis na pagina web www.aids.gov.br.
8. São terminantemente contraindicados o aleitamento cruzado (amamentação da criança por outra nutriz), o aleitamento misto e o uso de leite humano com pasteurizacao domiciliar.
9. A criança deve ter alta da maternidade com consulta agendada em serviço especializado para seguimento de crianças expostas ao HIV. A data da primeira consulta **não deve ultrapassar 30 dias após o nascimento**. Devem-se anotar no resumo de alta do recém-nascido as informações do pré-natal, as condições do parto, o tempo de uso do AZT injetável na mãe, tempo de inicio de AZT xarope para o RN com dose e periodicidade, alem das mensurações antropométricas, o tipo de alimento

fornecido a criança e outras informações importantes relativas as condições do nascimento. Essas informações deverão ser anotadas em papel timbrado da maternidade e encaminhadas ao serviço de assistência especializado (SAE), juntamente com o resumo de alta.

10. Deve-se preencher, na ficha de notificação da Gestante HIV+ e Criança Exposta, os dados inerentes ao nascimento da criança (ver capítulo “Vigilância Epidemiológica do HIV em Gestantes e Crianças Expostas”, a pag. 133), e enviá-la ao núcleo de vigilância epidemiológica da maternidade (quando houver) ou do município.
11. A partir de 4 a 6 semanas de vida ate a definição do diagnostico da infecção pelo HIV, a criança deve receber quimioprofilaxia para pneumonia pelo *P. jiroveci*, com sulfametoxazol (SMX) + trimetoprima (TMP), na dosagem de 25-40mg/kg/dia de SMX ou 5-10mg/kg/dia de TMP, divididos em duas doses diárias, três vezes por semana, ou em dias alternados.
12. Indica-se a consulta e o seguimento das “Recomendações para terapia antirretroviral em crianças e adolescentes infectados pelo HIV - 2009”, do Ministério da Saúde, quanto ao acompanhamento, diagnostico de infecção pelo HIV e monitoração de efeitos adversos associados a exposição perinatal a drogas antirretrovirais e uso de alimentação por formula infantil.

Manejo de crianças nascidas de mães infectadas pelo HIV

As crianças nascidas de mães infectadas pelo HIV idealmente devem ser atendidas, preferencialmente, em unidades especializadas, pelo menos até a definição de seu diagnóstico. Aquelas que se revelarem infectadas permanecerão em atendimento nessas unidades, ao passo que as não infectadas poderão ser referenciadas para acompanhamento em unidades básicas de saúde.

Recomenda-se que as crianças não infectadas realizem acompanhamento periódico (anual) na unidade especializada até o final da adolescência, em virtude de terem sido expostas não só ao HIV, mas também aos medicamentos antirretrovirais (5, D). Essa indicação

reside no fato de não se conhecerem as possíveis repercussões da exposição a tais medicamentos no médio e no longo prazo.

Cuidados imediatos com o recém-nascido

A sequência de atividades recomendadas abaixo vai depender das condições de nascimento do recém nascido (RN).

1. Limpar com compressas macias todo sangue e secreções visíveis no recém-nascido imediatamente após o nascimento e proceder com banho, ainda na sala de parto (usando-se chuveirinho ou torneira) (5, D).
2. Quando for necessária a realização de aspiração de vias aéreas do recém-nascido, deve-se proceder delicadamente, evitando traumatismos em mucosas (2a, B).
3. Iniciar a primeira dose do AZT solução oral preferencialmente ainda na sala de parto, logo após os cuidados imediatos ou nas primeiras 4 horas após o nascimento (4, C). Não há evidências científicas que comprovem a eficácia da profilaxia quando iniciada com mais de 48 horas após o parto.
4. Em crianças expostas ao HIV cujas mães não fizeram uso de ARV durante o pré-natal ou não têm carga viral menor que 1.000 cópias/ml documentada no último trimestre de gestação, acrescentar nevirapina ao esquema da profilaxia, com início o mais precoce possível, nas primeiras 48 horas de vida.
5. O monitoramento laboratorial deve ser iniciado precocemente, na maternidade ou na primeira consulta ambulatorial, em todas as crianças expostas, independente de serem pré-termo ou não, considerando-se a possibilidade de efeitos adversos aos ARV utilizados pela mãe (ver detalhes no Quadro 2), repetindo-se os exames após 4 e 16 semanas (2a, B).
6. É recomendado o alojamento conjunto em período integral, com o intuito de aprimorar o vínculo mãe-filho (5, D).
7. Recomenda-se a não amamentação e a substituição do leite materno por fórmula infantil após aconselhamento (1a, A). O aleitamento misto também é contraindicado. A criança exposta, infectada ou não, terá direito a receber fórmula láctea infantil, pelo menos até completar 6 meses de idade. Em alguns estados, a fórmula infantil é fornecida até os 12 meses de idade ou mais. Em situações especiais e em alguns casos,

- pode-se usar leite humano pasteurizado proveniente de Banco de Leite credenciado pelo Ministério da Saúde (p. ex., recém-nascido pré-termo ou de baixo peso).
8. São terminantemente contraindicados o aleitamento cruzado (amamentação da criança por outra nutriz) e uso de leite humano com pasteurização domiciliar (1a, A).
 9. Sugere-se consultar o “Guia prático de preparo de alimentos para crianças menores de 12 meses que não podem ser amamentadas” do Ministério da Saúde, disponível em http://www.aids.gov.br/sites/default/files/aids_versao_internet.pdf, para alternativas no uso de fórmula infantil e na introdução de outros alimentos.
 10. Anotar no resumo de alta do recém-nascido as informações do pré-natal, as condições do parto, o tempo de uso do AZT injetável na mãe, o tempo de início de AZT xarope e da nevirapina para o RN com dose e periodicidade, além das mensurações antropométricas, o tipo de alimento fornecido à criança e outras informações importantes relativas às condições do nascimento. Essas informações deverão ser anotadas em papel timbrado da maternidade e, com o resumo de alta, ser encaminhadas ao serviço de assistência especializada (SAE).
 11. A alta da maternidade é acompanhada de consulta agendada em serviço especializado para seguimento de crianças expostas ao HIV. O comparecimento a esta consulta necessita ser monitorado e, em caso de não comparecimento, proceder-se à abordagem dos faltosos de acordo com as recomendações éticas e legais. Recomenda-se que a data da primeira consulta seja entre 15 e 30 dias a contar do nascimento (5, D).
 12. Preencher as fichas de notificação da “Criança exposta ao HIV” e enviá-las ao serviço de vigilância epidemiológica competente.

Sugestão de receita e resumo de alta em anexo

Exposição pós-natal do recém-nascido ao HIV

A transmissão pós-natal do HIV pode ocorrer, principalmente por meio do aleitamento materno. Considerando-se que esta transmissão contribui substancialmente para a transmissão vertical do HIV, é conveniente realizar o aconselhamento da puérpera/mãe soronegativa no momento do parto. Deve-se avaliar suas vulnerabilidades e orientar a prevenção da infecção do HIV após o parto, principalmente com o uso de preservativos, reduzindo a possibilidade de infecção durante a amamentação.

Se a infecção materna for aguda durante a amamentação, o risco de infecção da criança é maior devido ao rápido aumento da carga viral e queda na contagem de LT-CD4+. A mãe deve ser orientada para a interrupção da amamentação assim que o diagnóstico for realizado.

Existem relatos de caso de transmissão do HIV por meio da pré-mastigação de alimentos ofertados para crianças, mais comumente durante o período de desmame. Esta prática, considerada um potencial fator de risco para a transmissão do HIV, deve ser pesquisada rotineiramente e desestimulada.

Quimioprofilaxia antirretroviral no recém-nascido

Todos os recém-nascidos de mulheres infectadas pelo HIV devem receber profilaxia com ARV (1a, A). A quimioprofilaxia com AZT deverá ser administrada, de preferência, imediatamente após o nascimento (nas 4 primeiras horas de vida) e a indicação da associação com a Nevirapina, com início nas primeiras 48 horas de vida, deve ser avaliada conforme os cenários descritos abaixo. Não há estudos que comprovem benefício do início da quimioprofilaxia após 48 horas do nascimento. A indicação da quimioprofilaxia após esse período deve ser discutida caso a caso, preferencialmente com o médico especialista.

Resultados recentes do estudo PACTG 1043 evidenciaram maior eficácia na redução da transmissão vertical do HIV com o uso de uma quimioprofilaxia combinada para o recém-nascido quando comparada ao uso de AZT por 6 semanas isoladamente, para crianças expostas de mães que não receberam TARV na gestação.

O PACTG 1043 foi um ensaio randomizado aberto e multicêntrico de fase III em que foram incluídos 1.746 recém-nascidos em quatro países. O estudo randomizou os recém-nascidos elegíveis entre três braços de quimioprofilaxia: AZT de 12/12h por 6 semanas; AZT de 12/12h por 6 semanas + nevirapina (NVP) 3 doses; e AZT de 12/12h por 6 semanas + lamivudina (3TC) de 12/12h por 2 semanas + nelfinavir (NFV) de 12/12h por 2 semanas. O risco de transmissão intraparto foi significativamente menor nos braços com 2 ou 3 medicamentos ARV comparados ao com AZT isoladamente, 2,2% e 2,5% versus 4,9%, respectivamente ($p=0,046$). As taxas de transmissão entre os dois braços de esquemas combinados foram

semelhantes, porém neutropenia foi significativamente mais comum no esquema com AZT+3TC+NFV comparado aos demais (27,5% versus 15%, $p < 0,0001$).

O esquema com 2 medicamentos é mais simples e foi considerado menos tóxico, comparado ao com 3 drogas. O esquema de quimioprofilaxia com AZT+NVP está detalhado no quadro 1. Este esquema está indicado mesmo se a gestante recebeu o AZT endovenoso durante o trabalho de parto.

O principal fator de maior risco de transmissão vertical do HIV é a magnitude da carga viral plasmática materna próximo ao parto, porém não há ensaios clínicos randomizados sobre PEP do recém-nascido em mães que receberam TARV na gestação. Diante da recente evidência de maior eficácia da quimioprofilaxia do bebê exposto com esquemas combinados em mães que não receberam TARV na gestação, recomendamos que a indicação do esquema AZT+NVP para todos os recém-nascidos de mães que não tiverem comprovação de carga viral abaixo de 1.000 cópias/mL no último trimestre de gestação, idealmente em torno de 36 semanas, conforme quadro 1.

O AZT deve ser prescrito de 12/12 horas, por 4 semanas (1C). O estudo PACTG 076 utilizou AZT por 6 semanas, e este esquema foi recomendado pelo consenso brasileiro até então. A simplificação para a posologia de 12/12 horas, por 4 semanas mostrou-se efetiva, além de reduzir eventos adversos hematológicos.

Para a tomada de decisão sobre a profilaxia do recém-nascido, é imprescindível que ocorra o registro detalhado dos dados clínicos, laboratoriais e de condutas realizados durante o pré-natal. A escolha do esquema a ser utilizado para a quimioprofilaxia com ARV no recém-nascido é baseada nos seguintes cenários:

Quadro 1 – Indicação de ARV no recém-nascido para a profilaxia da transmissão vertical do HIV

Cenários	Indicação	ARV	Posologia	Duração Total
Cenário 1	-Uso de ARV no pré-natal e periparto, com	AZT (VO)	- RN com 35 semanas de idade gestacional ou	4 semanas

	carga viral documentada <1.000 cp/mL no 3º trimestre		<p>mais:</p> <p>4mg/kg/dose, de 12 em 12h</p> <p>- RN entre 30 e 35 semanas de idade gestacional:</p> <p>2mg/kg/dose, de 12 em 12h por 14 dias e 3mg/kg/dose de 12 em 12h a partir do 15º dia.</p> <p>- RN com menos de 30 semanas de idade gestacional:</p> <p>2mg/kg/dose, de 12 em 12h</p>	
Cenário 2	<p>-Não utilização de ARV durante a gestação, independente do uso de AZT peri-parto</p> <p>- Uso de ARV na gestação, mas carga viral desconhecida ou maior ou igual a 1.000 cópias/ml no 3º trimestre</p>	AZT (VO)	<p>- RN com 35 semanas de idade gestacional ou mais</p> <p>- 4mg/kg/dose, de 12 em 12h</p> <p>- RN entre 30 e 35 semanas de idade gestacional</p> <p>- 2mg/kg/dose, de 12 em 12h nos primeiros 14 dias e 3 mg/ kg/dose de 12 em 12h a partir do 15º dia.</p> <p>- RN com menos de 30 semanas de idade gestacional -</p>	4 semanas

			2mg/kg/dose, de 12 em 12h	
		NVP (VO)	- Peso de nascimento > 2 kg: 12mg/ dose (1,2ml)	1ª dose: primeiras 48h de vida
			- Peso de nascimento 1,5 a 2 kg: 8mg/dose (0,8ml)	2ª dose: 48h após 1ª dose 3ª dose 96h após 2ª dose

Excepcionalmente, quando a criança não tiver condições de receber o medicamento por via oral ou sonda enteral, pode ser utilizado o AZT injetável nas seguintes doses:

<p>Recém-nascido com 35 semanas de idade gestacional ou mais: 3mg/kg IV 12/12h Recém-nascido entre 30 e 35 semanas de idade gestacional: 1,5mg/kg IV 12/12h nos primeiros 14 dias de vida e 2,3 mg/kg/dose de 12/12h a partir do 15º dia. Recém-nascido com menos de 30 semanas de idade gestacional: 1,5mg/kg IV 12/12h</p>

Neste caso não se associa a nevirapina, mesmo quando indicada, pois só está disponível em apresentação oral.

Profilaxia primária para a pneumonia por *Pneumocystis jiroveci*

A pneumonia por *Pneumocystis jiroveci* (anteriormente denominado *Pneumocystis carinii*) é a mais frequente infecção oportunista em crianças infectadas pelo HIV. A faixa de maior risco é a do primeiro ano de vida, quando o diagnóstico definitivo da infecção pelo HIV, na maioria das crianças expostas, ainda não pode ser feito. A doença pode manifestar-se rapidamente, causando insuficiência respiratória aguda com alta letalidade, justificando a

indicação de profilaxia primária. Em crianças menores de 12 meses, a contagem de LT-CD4+ não é marcadora do risco de doença. Recomenda-se que todas as crianças expostas ao HIV recebam profilaxia com sulfametoxazol-trimetoprima (SMX-TMP) a partir de 4 a 6 semanas de idade, até que tenha 2 cargas virais indetectáveis, sendo a segunda após 4 meses de vida. Essa profilaxia é mantida somente para as crianças infectadas, a partir de 4 meses até 1 ano, independente de LT-CD4+. Após os 12 meses, a indicação deste medicamento será orientada pela contagem de LT-CD4+. O quadro 2 sistematiza as recomendações acima descritas.

Quadro 2: Recomendações para profilaxia primária de *P. jiroveci* para crianças nascidas de mães infectadas pelo HIV

Idade	Recomendação
Nascimento até 4 a 6 semanas	Não indicar profilaxia
4 a 6 semanas a 4 meses	Indicar profilaxia
4 a 12 meses: - Criança infectada pelo HIV ou infecção indeterminada - Criança não infectada (2 CV indetectáveis)	Iniciar ou manter profilaxia Não indicar/ suspender
Após os 12 meses: - Criança infectada	Indicar de acordo com contagem de LT-CD4+

Indicação de profilaxia primária: SMX-TMP 750mg de SMX/m²/dia de 12/12h, 3x/semana em dias consecutivos, ou às 2as, 4as e 6as feiras

Rotina de acompanhamento clínico e laboratorial da criança exposta ao HIV

O acompanhamento deve ser mensal nos primeiros 6 meses e, no mínimo, bimensal a partir do 2º semestre de vida. Em todas as consultas deve-se registrar o peso, o comprimento e os perímetros, em especial o perímetro cefálico. A avaliação sistemática do crescimento e desenvolvimento é extremamente importante, visto que as

crianças infectadas podem, já nos primeiros meses de vida, apresentar dificuldade de ganho de peso (1a, A). Os gráficos de crescimento e a tabela de desenvolvimento constam na Caderneta de Saúde da Criança do Ministério da Saúde, que está disponível pelo link: <http://portal.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/secretarias/562-sas-raiz/dapes/saude-da-crianca-e-aleitamento-materno/l4-saude-da-crianca-e-aleitamentomaterno/10389-crescimento-e-desenvolvimento>.

É importante destacar que as crianças nascidas de mães infectadas pelo HIV também podem ter maior risco de exposição a outros agentes infecciosos durante o período intrauterino e perinatal. Entre estes, destacam-se *Treponema pallidum*, vírus das hepatites B e C, vírus HTLV-1/2, vírus do herpes simples, citomegalovírus, *Toxoplasma gondii* e *Mycobacterium tuberculosis*. Outros agentes infecciosos devem ser considerados segundo a prevalência regional (malária, leishmaniose, doença de chagas, etc.).

O reconhecimento precoce e o tratamento de possíveis coinfeções devem ser considerados prioritários no atendimento dessas crianças, devendo tal abordagem ser incluída ainda na maternidade e nas consultas subsequentes.

Anamnese

A anamnese deve ser detalhada e minuciosa, com perguntas acerca das condições habituais de vida da criança, alimentação, sono, comportamento e intercorrências infecciosas recentes ou pregressas.

Além desses dados, deve-se explorar também a presença de sinais e sintomas sugestivos de toxicidade mitocondrial, que podem ser variáveis e nem sempre específicos, quando leves ou moderados; porém, quando mais graves, pode-se identificar a presença de manifestações neurológicas, incluindo encefalopatia, convulsões afebris e retardo do desenvolvimento, sintomas cardíacos devido à miocardiopatia e disfunção de ventrículo esquerdo, sintomas gastrintestinais atribuíveis à hepatite (esteatose hepática), a qual pode ser assintomática ou oligossintomática, além de outras síndromes clínicas como miopatia, retinopatia, pancreatite e acidose láctica.

Exame físico detalhado

A avaliação clínica deve sempre conter o exame físico detalhado acompanhado da observação dos sinais específicos do HIV: presença de linfonodos, alterações no perímetro cefálico, retardo de crescimento e desenvolvimento, hepatoesplenomegalia, candidíase oral e/ou genital. Avaliar sinais clínicos de má formação congênita associada ao uso de antirretrovirais, apesar dos estudos não revelarem incidência significativa na população.

Relatar outras alterações com detalhes e incluir sempre a avaliação do desenvolvimento neuropsicomotor (utilizar o roteiro da Caderneta de Saúde da Criança, do Ministério da Saúde).

Consultas com outros especialistas

Frente à presença de dados da história e/ou alterações ao exame físico, ou de achados laboratoriais ou de imagem, sugestivos de toxicidade mitocondrial, poderá ser necessário acompanhamento conjunto com outros especialistas, como neuropediatra ou cardiologista infantil.

Roteiro para acompanhamento laboratorial de crianças expostas verticalmente ao HIV

Propõe-se um roteiro de exames laboratoriais para o acompanhamento de crianças expostas, lembrando que o mesmo merecerá adaptações frente às especificidades de cada serviço (Quadro 3). A justificativa para a realização deste conjunto de exames baseia-se na necessidade de monitoramento de efeitos adversos devidos à exposição intrauterina e pós-natal aos antirretrovirais, bem como na importância da identificação precoce das repercussões sistêmicas da infecção pelo HIV.

Quadro 3. Roteiro para acompanhamento laboratorial de crianças expostas verticalmente ao HIV

Exames	Idade				
	Ao nascer ou na primeira consulta ambulatorial	1-2 meses	4 meses	6-12 meses	12-18 meses
Hemograma	X	X	X	X	X
AST, ALT, GGT, FA, Bilirrubinas	X	X			X
Glicemia	X	X	X		X
Sorologia HIV*	X	X			X**
Carga Viral§		X	X		
TORCHE	X				
Sífilis	X				
VHB e VHC#	X				
LT-CD4+/CD8		X	X		
HTLV 1/2##	X				

* Sempre que houver dúvidas em relação ao estado de infecção da mãe (p. ex., crianças abandonadas ou mães sem documentação confiável em relação a seu estado de infecção).

** Caso o resultado da sorologia seja positivo ou indeterminado, recomenda-se repetir após 3 meses.

§ Se a carga viral revelar-se com nível detectável, repetir assim que possível o exame; caso a carga viral apresente-se em nível indetectável, repeti-la na criança com idade acima de 4 meses, quando o primeiro teste tiver sido realizado na criança entre 1 e 2 meses de idade.

£ Sorologias para toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus e herpes simples. Solicitar de acordo com as sorologias maternas no pré-natal.

Ver sugestão de acompanhamento sorológico e virológico de crianças nascidas de mães coinfectadas por HIV com VHB, VHC, HTLV, sífilis e toxoplasmose no texto a seguir.

Se positivo, repetir aos 12 e 18 meses.

Hemograma completo

Deve ser solicitado em todas as consultas, como indicado no Quadro 3, e após os 18 meses, anualmente, nas visitas de acompanhamento em longo prazo. O efeito adverso hematológico mais comum é a anemia relacionada ao uso da zidovudina, conforme já descrito anteriormente.

Alguns autores chamam a atenção para a possibilidade das alterações hematológicas serem mais intensas quando há exposição a esquemas mais complexos e com duração mais longa.

Provas de função hepática e glicemia

Devido ao risco potencial de alterações metabólicas relatadas em crianças expostas, os diferentes consensos internacionais sugerem que esses exames devem ser realizados ao nascimento e, a seguir, em todas as visitas em que sejam solicitados controles laboratoriais. No consenso britânico, também são incluídas avaliações periódicas de uréia + eletrólitos, além da recomendação de monitoramento de pH e ácido láctico em crianças sintomáticas frente à suspeita de toxicidade mitocondrial, não se julgando necessária a sua indicação em crianças com boa evolução clínica.

Em casos raros, uso crônico de nevirapina foi associado a exantema e hepatite tóxica, porém estes efeitos adversos não foram observados no uso da profi laxia com 2 drogas, utilizando-se o AZT e 3 doses da nevirapina.

Os vários consensos e revisões sobre acompanhamento das crianças expostas recomendam que o seguimento seja feito ao longo do primeiro ano como recomendado no presente consenso e depois, anualmente, até que mais dados acerca da exposição intrauterina aos antirretrovirais estejam disponíveis. A operacionalização das consultas em longo prazo deve ser adaptada às condições de cada serviço, região e situação familiar (5, D).

Acompanhamento da criança exposta às coinfeções

Acompanhamento da criança exposta ao HIV e à sífilis

A coinfeção entre o HIV e a sífilis ocorre com frequência e as crianças expostas ao *Treponema pallidum* durante a gestação têm maior risco de adquirir o HIV materno.

A sífilis congênita acontece pela disseminação hematogênica do *Treponema pallidum* da gestante infectada para seu concepto por via transplacentária e pode ocorrer em qualquer fase da gestação ou estágio clínico da doença.

A infecção do recém-nascido pode ser sintomática ou assintomática; esta última situação ocorre em mais de 50% dos casos, com o surgimento dos primeiros sintomas, geralmente, nos primeiros 3 meses de vida.

A sífilis congênita precoce apresenta sintomas até os 2 anos de vida da criança, e a tardia, após essa idade. Para o diagnóstico adequado, é necessária uma avaliação cuidadosa da situação epidemiológica da mãe, além das avaliações clínica, laboratorial e de imagem da criança.

O tratamento adequado da sífilis congênita com alterações liquóricas é realizado com a penicilina cristalina por via intravenosa, durante 10 dias, enquanto os casos sem envolvimento do sistema nervoso central (SNC) podem ser tratados tanto com a penicilina procaína como com a cristalina.

O seguimento da criança tratada de sífilis congênita deve ser feito mensalmente até o 6º mês de vida e bimestralmente do 6º ao 12º mês, com realização de VDRL após o 1º mês de vida e aos 3, 6, 12 e 18 meses.

Recomenda-se acompanhamento oftalmológico, neurológico e audiológico semestral por 2 anos, além de reavaliação liquórica a cada 6 meses, até sua normalização (5, D).

Acompanhamento da criança exposta ao HIV e à toxoplasmose

O risco de transmissão materno-fetal da toxoplasmose é aumentado quando a infecção materna primária ocorre durante a gestação sendo mais frequente (cerca de 81%) no último trimestre da mesma. Contudo, a toxoplasmose congênita com sequelas graves para o

neonato é a que se dá no primeiro trimestre de gestação. A transmissão perinatal em mulheres com infecção crônica por toxoplasma é mais rara, mas pode ocorrer (<4%) em mulheres soropositivas para o HIV e com baixos níveis de LT-CD4+.

Cerca de 70 a 90% das crianças infectadas são assintomáticas ao nascimento, podendo apresentar seqüelas graves mais tardiamente (após meses ou anos), tais como retinite, comprometimento visual, intelectual e neurológico.

A sorologia é o método mais utilizado para o diagnóstico de toxoplasmose congênita e muitas vezes sua interpretação pode ser difícil. A persistência ou aumento de títulos de IgG, antes dos 12 meses de idade, comparados com os títulos maternos e /ou presença de anticorpos da classe IgM ou IgA específicos, indicam infecção. Outros métodos como a reação de cadeia de polimerase (PCR), podem contribuir para a elucidação diagnóstica, quando disponíveis.

Recomenda-se avaliação global da criança, incluindo investigação oftalmológica, audiológica e neurológica (análise de líquido, além de tomografia computadorizada ou ressonância magnética do SNC, se possível).

O tratamento adequado é realizado com pirimetamina combinado com sulfadiazina e suplementado com ácido fólico. A duração do tratamento deve ser de um ano. Todos os recém-nascidos com suspeita de infecção intraútero à toxoplasmose devem ser considerados candidatos ao tratamento (5, D).

Acompanhamento da criança exposta ao HIV e ao HTLV-1

A transmissão vertical do HTLV-1 ocorre predominantemente pelo leite materno de mulheres infectadas, com uma taxa de transmissão, por essa via, variando de 10,5% a 39,6% e uma taxa de até 12,8% nas crianças que recebem fórmula infantil, sugerindo que a transmissão transplacentária ou outros modos de transmissão podem ocorrer. A infecção precoce do HTLV-1 na criança é uma importante preocupação para a saúde pública, pois está associada com subsequente risco de desenvolver linfoma não-Hodgkin, leucemia/linfoma de células T do adulto, dermatite e paraparesia espástica tropical. A infecção materna pelo HTLV-1 já contra indica a amamentação, mesmo quando não acompanhada pelo HIV.

Para definição do diagnóstico, deve-se realizar sorologia e, quando disponível, PCR ao nascimento, aos 4 meses, 12 meses e 18 meses de idade, lembrando que a sorologia reagente da criança pode representar a transmissão transplacentária dos anticorpos maternos, podendo demorar até 18 meses para clarear nas crianças não infectadas (5, D).

Acompanhamento da criança exposta ao HIV e à ao vírus da hepatite B (VHB)

A transmissão perinatal do vírus da hepatite B acontece predominantemente como resultado da exposição da criança a sangue e secreções genitais da mãe durante o parto e trabalho de parto (cerca de 90% a 95% dos casos). A transmissão intraútero é incomum (5 a 10%), e pelo colostro é rara. Na ausência de utilização da imunoprofilaxia, a transmissão ocorre em 10 a 25% das mães HBsAg positivas; porém, esse risco aumenta para cerca de 90% naquelas com HBsAg e HBeAg. As consequências para a criança infectada são graves, sendo que cerca de 85% a 90% dos pacientes irão desenvolver doença crônica e desses, cerca de 25% têm chance de evoluir para cirrose e carcinoma hepatocelular na adolescência ou no adulto jovem.

A combinação da imunização ativa e passiva é extremamente eficaz na prevenção, sendo que mais de 90% das infecções poderão ser evitadas com o seu uso.

Esquema indicado e avaliação dos marcadores sorológicos para VHB

Nas situações de exposição perinatal ao VHB, os recém-nascidos filhos de mãe portadora de HIV deverão receber imunoglobulina hiper imune (HBIG) até 12 horas após o parto (de preferência, na sala de parto), na dose de 0,5mL IM (esse produto está disponível nos Centros de Referência de Imunobiológicos Especiais - CRIE) e iniciar esquema de imunização nas primeiras 12h de vida da criança, conforme capítulo 3 (1b, A).

Deve-se programar a realização de sorologia com os marcadores do vírus da hepatite B aos 3, 6 e 12 meses de idade, para verificar a possibilidade de infecção. O painel deve conter pelo menos três marcadores: HBsAg, antiHBc total (se possível, antiHBc IgM) e antiHBs.

Interpretação dos resultados dos exames:

Na criança não infectada e com resposta vacinal, a sorologia depois de 9 meses de idade apresenta-se positiva para o antiHBs, podendo, ainda, haver persistência do antiHBc total devido à passagem transplacentária de anticorpos maternos;

Na criança infectada, o marcador mais revelador da infecção é o HbsAg positivo. Deve se, nesses casos, solicitar PCR quantitativo para o vírus da hepatite B.

Acompanhamento da criança exposta ao vírus da hepatite C (VHC)

O risco de transmissão do VHC para a criança nascida de mãe coinfetada com o HIV é elevado, situando-se ao redor de 8 a 10%. O acompanhamento sorológico e virológico devem ser indicados para todas as crianças nessas condições.

Deve-se programar inicialmente a avaliação sequencial por meio de ensaios virológicos (PCR-RNA qualitativo) para o VHC e das sorologias. Sugerem-se exames sorológicos ao nascimento, na idade entre 3 e 6 meses, aos 12 meses e aos 18 meses, lembrando que a sorologia reagente da criança pode representar a transmissão transplacentária dos anticorpos maternos, os quais podem demorar até 12 a 15 meses para clarear nas crianças não infectadas (5, D).

- ✓ Podem ser adotadas as seguintes definições: Criança soronegativa para o HCV: deverá ter sorologia anti-HCV negativa aos 12 meses e HCV-RNA persistentemente negativo;
- ✓ Criança infectada pelo HCV: sorologia anti-HCV persiste reagente >18 meses e HCV-RNA em níveis detectáveis em duas ou mais ocasiões consecutivas.

Efeitos adversos associados ao tratamento antirretroviral materno no feto, recém-nascido e lactente

Apesar de ser inquestionável o benefício da profilaxia da transmissão vertical com o uso de drogas antirretrovirais, deve-se considerar que se trata de uma doença relativamente nova, para a qual se usam medicamentos novos. A homeostase da gestante está adaptada para garantir a sua sobrevivência e o desenvolvimento de seu feto/criança. Assim, o uso de medicamentos ao longo da gravidez deve ser muito

critérios e sempre se constitui em um motivo de preocupação.

Aspectos como os efeitos das drogas antirretrovirais sobre o feto, incluindo o potencial de teratogenicidade e carcinogênese, além da farmacocinética e da toxicidade de drogas que ultrapassam a barreira transplacentária, devem ser considerados. O dano potencial para o feto depende de inúmeros fatores que não serão aqui relacionados; contudo, é importante destacar que todos esses medicamentos são de uso muito recente e não há dados suficientes ou conclusivos para definir a sua segurança. Vale ressaltar que a maioria dos estudos, até o momento, é resultado de análise de exposições em modelos animais e o valor preditivo de risco de efeito adverso para os humanos não está estabelecido. Sabe-se, por exemplo, que há cerca de 1.200 teratógenos identificados em modelos animais; no entanto, somente 30 são identificados como teratógenos humanos.

O centro regulador de medicamentos dos Estados Unidos (Food and Drug Administration - FDA) elaborou recomendações acerca do uso de antirretrovirais, segundo os conhecimentos atuais de dados clínicos e pré-clínicos, sendo em sua maioria baseadas em estudos em animais, classificação essa também adotada pela ANVISA. A seguir estão descritas as categorias em relação às drogas na gravidez:

A - Dados baseados em estudos adequados, controlados, que não demonstraram risco para o feto durante o primeiro trimestre de gravidez, não havendo evidências de risco nos trimestres subsequentes;

B - Estudos em animais durante a reprodução não revelaram risco para o feto, não existindo estudos controlados em humanos;

C - A segurança na gravidez humana não foi determinada; os estudos em animais ou foram positivos para risco fetal ou não foram realizados, e a droga não deve ser utilizada a menos que os benefícios potenciais superem os riscos para o feto;

D - Há evidência documentada de risco fetal humano, baseada em registro de efeitos adversos em investigação clínica ou em relatos durante seu uso na prática clínica, e a droga não deve ser utilizada, a menos que os benefícios potenciais superem os riscos para o feto;

X - Estudos em animais ou relatos de reações adversas indicam que os riscos associados ao uso da droga na gestação claramente superam quaisquer benefícios possíveis.

A classificação atual das drogas antirretrovirais não identifica nenhuma droga na categoria A. A maioria das drogas enquadra-se nas categorias B ou C, sendo que o efavirenz está classificado na categoria D, lembrando ainda que os estudos de observação em longo prazo não foram completados.

O Quadro 4, a seguir, informa a categoria de risco, segundo o FDA, de cada ARV, assim como se ocorre a passagem através da placenta, pelo leite e resultados de estudos de carcinogênese e teratogênese em animais.

Quadro 4. Dados clínicos e pré-clínicos relevantes acerca do uso de drogas antirretrovirais durante a gestação e amamentação

Droga antirretroviral	Categoria FDA na gravidez	Passagem pela placenta (relação RN/mãe)	Passagem pelo leite (relação leite/plasma materno)	Estudos de carcinogênes e em longo prazo em animais	Estudos de teratogênese em animais
Inibidores da transcriptase reversa: análogos de nucleosídeos e nucleotídeos					
Abacavir	C	Sim (ratos)	Sim (ratas)	Positivo (tumores malignos ou não em fígado, tireóide em ratas e prepúcio e clitóris em roedores)	Positivo (anasarca e malformações esqueléticas em roedores: dose 35x da humana); não observado em coelhos
Didanosina	B	Sim (humanos)	Desconhecido	Negativo (ausência	Negativo

		[0,38]		de tumores, observação por toda a vida de roedores)	
Entricitabina	B	Sim (coelhos e camundongos) [0,4-0,5] e (humanos) [1,2]	Desconhecido	Negativo (ausência de tumores, observação por toda a vida de roedores)	Negativo
Lamivudina	C	Sim (humanos) 0,86]	Sim (humanos) [2,56]	Negativo (ausência de tumores, observação por toda a vida de roedores)	Negativo(em roedores, redução de cálcio em esterno)
Estavudina	C	Sim (ratos) [0,5 e (primatas) [0,8]	Sim (ratas)	Positivo (tumores de fígado e bexiga em roedores, doses elevadas)	Negativo (em roedores, redução de cálcio em esterno)
Tenofovir	B	Sim (humanos) [0,6-1,03]	Sim (ratos, macacos e humanos)	Positivo (adenoma hepático em altas doses em camundongo fêmea)	Exposição crônica, intrauterina, doses altas: fetos de macacas, redução níveis de IGF-1 e do peso (13%)

					inferior aos controles. Macacos jovens também uso crônico: osteomalácia, fraturas, hipofosfatemia e nefrotoxicidade
Zidovudina	C	Sim (humanos) [0,8]	Sim (humanos) [44%]	Positivo (roedores, tumores epiteliais não invasivos em vagina)	Positivo (roedores, dose próxima à letal)
Efavirenz	D	Sim (símios, ratos e coelhos) [~ 1,0] e (humanos)	Sim (humanos) [0,54]	Positivo (adenomas e carcinomas de fígado e adenoma em pulmão em camundongos fêmeas)	Positivo (em símios, anencefalia, anolftalmia, microftalmia, fenda palatina)
Etravirina	B	Sim* (humanos) [0,33]	Desconhecido	Positivo (adenomas e carcinomas hepatocelulares em camundongos fêmeas)	Negativo
Nevirapina	B	Sim (humanos) [0,9]	Sim (humanos) [0,67]	Positivo (adenomas e carcinomas de fígado em	Negativo

				camundongos e ratos)	
Inibidores de Protease					
Atazanavir	B	Sim (humanos) [sangue de cordão/soro materno: 13% a 21%]	Sim (Ratos) e (humanos) [13%]	Positivo (adenomas de fígado em camundongos fêmeas)	Negativo
Darunavir	C	Sim (humanos) [sangue de cordão/soro materno: 24%]	Sim (ratos)	Positivo (adenomas e carcinomas Hepatocelulares em camundongos, adenoma folicular tireóide em machos)	Negativo
Fosamprenavir	C	Sim (humanos) [sangue de cordão/soro materno: 0,27]	Sim (ratos)	Positivo (tumores hepáticos benignos e malignos em roedores machos)	Negativo Positivo (coelhos, aumento da incidência de abortos e alterações esqueléticas menores)
Indinavir	C	Sim (ratos,cães) (humanos) [sangue de	Sim (ratos)	Positivo (adenomas de tireóide em	hiperbilirrubinemia.

		cordão/soro materno: 12%]		ratos machos em doses altas)	
Lopinavir/ritonavir	C	Sim (humanos) [0,2+/- 0,13]	Sim (ratos)	Positivo (adenomas e carcinomas de fígado em roedores)	Negativo
Nelfinavir	B	Mínimo/variável (humanos)	Sim (ratos)	Positivo (adenomas e carcinomas foliculares da tireóide em ratos)	Negativo
Ritonavir	B	Mínimo (humanos)	Sim (ratos)	Positivo (adenomas e carcinomas de fígado em ratos)	Negativo (mas criptoquirdia em roedores)
Saquinavir	B	Mínimo (humanos)	Sim (ratos)	Negativo	Negativo
Tipranavir	C	Sim* (humanos) [0,41]	Desconhecido	Positivo (adenomas e carcinomas hepatocelulares em roedores, adenoma folicular tireóide em fêmeas)	Negativo (altas doses, ossificação diminuída e baixo peso em ratos)
Enfuvirtida	B	Desconhecido	Desconhecido	Não realizados	Negativo

				estudos longo prazo	
Maraviroque	B	Sim (humanos) [sangue de cordão/soro materno: 0,023]	Sim (ratos)	Negativo	Negativo
Raltegravir	C	Sim (ratos e coelhos) (humanos) [0,98]	Sim (ratos)	Em progresso	Negativo (mas costelas Extra numerárias em roedores)

Notas

IGF-1: fator de crescimento insulina-símile, * avaliação de somente uma amostra (concentração placenta/mãe) Fonte: Public Health Service Task Force. Perinatal HIV Guidelines Working Group. Recommendations for use of antirretroviral in pregnant

HIV-1 infected women for maternal health and interventions to reduce perinatal HIV-1 transmission. www.aidsinfo.nih.gov. Acesso em 7 de novembro de 2012

Para algumas das drogas disponíveis no tratamento de adultos, ainda não existem dados suficientes para recomendar o seu uso na gravidez. Os motivos são a ausência de estudos de farmacocinética e de segurança durante a gravidez humana. Dentre essas, destacam-se as seguintes: inibidores da protease (amprenavir, atazanavir, darunavir, fosamprenavir, tipranavir); inibidores da entrada (enfuvirtida) e antagonista de receptor CCR5 (maraviroque). Alguns estudos têm avaliado o uso do raltegravir na supressão viral no último trimestre de gestação, com resultados promissores, porém ainda com baixo nível de evidência.

Deve-se lembrar ainda que outros medicamentos usados pela mãe podem também ser teratogênicos, como, por exemplo, o fluconazol, que tem sido associado à presença de

anomalias crânio-faciais, esqueléticas e cardíacas nas crianças expostas intraútero a essa droga.

Imunizações

O calendário de vacinação indicado pelo Programa Nacional de Imunizações (PNI) e pactuado com o Departamento de DST-Aids-Hepatites Virais para as crianças e adolescentes infectados pelo HIV. Os imunobiológicos recomendados estão disponíveis nas salas de vacinação na rotina dos serviços de saúde e nos Centros de Referência de Imunobiológicos Especiais (CRIE), conforme indicação. Este calendário poderá ser modificado em situações de incorporação ou substituição de imunobiológicos pelo PNI.

Vale ressaltar que deve ser levada em consideração a situação clínica imunológica de cada criança e adolescente ao ser indicada a vacinação.

Grupo alvo	Idade	BCG	HEP B	PENT A	VIP	HIB	PNEUM O 10	Rota vírus	MENINGOC	INFLUENZA	FEB. AMARELA	TRIP. VIRAL	VARICELA	HEP A	PNEUMO 23	HPV	dT
Crianças	Ao nascer	Dose única	Dose ao Nascer														
	2 meses			1ª dose	1ª dose		1ª dose	1ª dose									
	3 meses								1ª dose								
	4 meses			2ª dose	2ª dose		2ª dose	2ª dose									
	5 meses								2ª dose								
	6 meses			3ª dose	3ª dose		3ª dose			1ª dose							

ses																	
7 me ses									1ª dose								
9 me ses										Dose inicial							
12 me ses						Reforço					1ª dose	1ª dose	1ª dose				
15 me ses			1º refor ço	1º refor ço				Reforço			2ª dose (com tetra viral)	2ª dose (com tetra viral)					
18 me ses													2ª dose				
2 ano s														1ª dose			

	4 ano s			2º refor ço (com DTP)	1º refor ço												
	6 ano s													2ª dose			
Adole scente s	10 a 19 ano s	4 doses(1)				2 dose s(1)					1 dose a cada 10 anos	2 doses(1)	2 doses(1)		3 dose s	Ref orç o a cad a 10 ano s	

1 Se não tiver recebido o esquema completo na infância

Observações importantes:

- ✓ Este calendário deve ser adaptado às circunstâncias operacionais e epidemiológicas quando necessárias.
- ✓ É aplicado em sua totalidade às crianças comprovadamente infectadas pelo HIV;
- ✓ As crianças expostas verticalmente ao HIV devem receber as vacinas indicadas nesta tabela até 18 meses de idade. Após essa idade, e a mesma se mantenha negativa para o HIV deverá seguir o esquema básico vacinal da criança, recomendado pelo Ministério da Saúde/PNI à exceção de algumas vacinas, como a varicela (deve ser aplicada nas crianças susceptíveis não infectadas, para a proteção de seus contactos domiciliares com imunodeficiência) e a pólio inativada, que deve ser utilizada nas crianças que convivem com pessoas imunodeficientes.
- ✓ Tendo em vista a possibilidade de serem indicadas cinco vacinas injetáveis aos 12 meses de vida, estas vacinas podem ser programadas para serem escalonadas, dando sempre um mês de intervalo entre as de vírus vivos injetáveis; considerar a epidemiologia de cada infecção e facilidades operacionais para priorizar quais vacinas aplicar em cada etapa.
- ✓ Em virtude do risco de administração de vacinas não indicadas para crianças infectadas pelo HIV, contraindica-se vacinação desta faixa etária em campanhas.

Vacina BCG – BCG

Vacina com bactéria viva atenuada

- ✓ Deve-se administrar ao nascimento ou o mais precocemente possível.
- ✓ Criança que chega ao serviço, ainda não vacinada, poderá receber BCG se assintomática e sem sinais de imunodepressão.
- ✓ Não se indica a revacinação.

Vacina hepatite B (recombinante) – Hepatite B

Vacina recombinante (material genético do vírus, produzida por engenharia genética)

- ✓ Deve ser administrada a primeira dose ao nascer, preferencialmente nas primeiras 12 horas.

- ✓ Se a mãe for HbsAg positiva: Aplicar simultaneamente, em local diferente da vacina, a imunoglobulina humana hiperimune contra hepatite B ou até o 7º dia de vida.
- ✓ Conforme as normas vigentes do PNI, o esquema deve seguir com vacina combinada pentavalente (contra difteria, tétano, coqueluche, Haemophilus influenzae tipo b e hepatite B), aplicada aos 2, 4 e 6 meses de idade.
- ✓ Aplicar uma dose aos 15 meses com vacina pentavalente (DTP /Hib/Hep B).
- ✓ Dosar anti-Hbs das crianças comprovadamente infectadas pelo HIV, 30 a 60 dias após a última dose. Caso anti-HBs <10UI, repetir esquema com 0, 1, 2 e 6 meses, usando dose dobrada de Hep B monovalente.
- ✓ Se a criança ou adolescente não foi ainda vacinado ou se tem esquema incompleto: a vacina deve ser iniciada ou completar o esquema vacinal, de acordo com doses que faltarem.

Vacina adsorvida difteria, tétano, pertussis, hepatite B (recombinante) e Haemophilus influenzae b (conjugada) – Penta

Vacina de toxóides purificados de difteria e tétano, organismos inativados de pertussis, partículas purificadas de antígeno de Hepatite B e subunidades bacterianas de polissacarídeos capsulares de Haemophilus influenzae b (Hib)

- ✓ Vacina pentavalente, utilizar de acordo com o esquema básico de rotina do PNI.

Vacina Haemophilus influenza b – Hib

Vacina com polissacarídeo da bactéria conjugado à proteína

- ✓ Pode ser aplicada combinada com a DTP e hepatite B (DTP/Hep B/ Hib: Pentavalente) ou isolada. Nas crianças que não receberam a 4ª dose de pentavalente deve-se indicar uma quarta dose da Hib a partir dos 12 meses de idade.
- ✓ Nas crianças maiores de 1 ano, quando não vacinadas no 1º ano de vida ou com esquema incompleto, aplicar duas doses com intervalo de dois meses entre elas.

Vacina poliomielite 1, 2 e 3 (inativada) – VIP

Vacina com vírus inativado

- ✓ Deve-se utilizar a vacina inativada (VIP), três doses com intervalo de dois meses, iniciando aos dois meses de idade. São necessários dois reforços: um aos 15 meses de idade e outro reforço entre 4 a 6 anos de idade.

Vacina rotavírus humano G1P1[8] (atenuada) – Rotavírus

Vacina com vírus vivo atenuado

- ✓ A 1ª dose deve ser aplicada entre 6 e 14 semanas de idade, podendo se estender até 15 semanas;
- ✓ 2ª dose entre 14 e 24 semanas, com tolerância até 32 semanas. Após esta idade não deve ser mais aplicada.
- ✓ Crianças expostas e infectadas pelo HIV podem receber a vacina

Vacina pneumocócica 10-valente (conjugada) e vacina pneumocócica 23-valente (polissacarídica)

Vacina pneumocócica 10-valente – Pneumo 10:

Vacina com polissacarídeo da bactéria conjugado à proteína

Indicada para todas as crianças de dois meses até 5 anos de idade. Devem receber 3 doses no primeiro ano de vida, intervalo de dois meses entre as doses e uma dose aos 12 meses de idade.

- ✓ Crianças entre 7 e 11 meses de idade, ainda não vacinadas: deverão receber duas doses da vacina conjugada com 2 meses de intervalo entre elas e uma dose adicional entre 12 a 15 meses de idade.
- ✓ Crianças que iniciam vacinação entre 12 a 59 meses de idade: devem receber duas doses com intervalo de dois meses entre elas.

Vacina pneumocócica 23-valente polissacarídica – Pneumo 23: Vacina com polissacarídeo da bactéria

Indicada para crianças de dois anos ou mais de idade, comprovadamente infectadas pelo HIV.

- ✓ As crianças maiores de dois anos devem receber duas doses da vacina polissacarídica, independente de terem recebido a vacina conjugada. Para a primeira dose, deve-se respeitar o intervalo de 2 meses após a última dose de Pneumo 10. Aplicar uma segunda dose de Pneumo 23, após 5 anos da primeira dose .
- ✓ Não se deve aplicar mais de duas doses da Pneumo 23;
- ✓ Crianças > 5 anos de idade e adolescentes não vacinados previamente contra pneumococo devem receber apenas a vacina Pneumo 23.

Vacina meningocócica C – Meningo C

Vacina com polissacarídeo da bactéria conjugado à proteína

- ✓ Aplicada aos 3 e 5 meses e um reforço após 12 meses de idade.
- ✓ A partir de 12 meses de idade, para os não vacinados anteriormente ou com esquema incompleto, estão indicadas duas doses com intervalo de 8 semanas entre elas.
- ✓ Aplicar uma dose após 5 anos da última

Vacina contra influenza - Influenza

Vacina fragmentada com vírus inativado

- ✓ Aplicar a partir dos 6 meses de idade. Crianças com menos de 9 anos de idade, ao receberem a vacina pela primeira vez, requerem duas doses com intervalo de 4 a 6 semanas. (20) Utiliza-se 0,25ml até 35 meses de idade e 0,5 ml após esta idade.
- ✓ Vacinar, em dose única, anualmente, devido às mudanças das características dos vírus influenza decorrentes da diversidade antigênica e genômica a cada ano.

Vacina sarampo, caxumba, rubéola – Tríplice viral

Vacina com vírus vivo atenuado

- ✓ Para as crianças expostas ao HIV ou infectadas assintomáticas, a vacina deve ser aplicada aos 12 meses de idade, indicando-se uma dose adicional aos 15 meses, respeitando-se o intervalo mínimo de 4 semanas.
- ✓ Em casos de crianças cuja infecção pelo HIV for excluída, pode-se utilizar a vacina tetraviral (sarampo/caxumba/rubéola/varicela) para a dose de 15 meses.
- ✓ Não deve ser administrada nas crianças com imunodepressão grave (LT-CD4+ <15% em \leq 5 anos e nos > 5 anos com LT-CD4+ <200 cels/mcL, por pelo menos 6 meses) ou sintomatologia grave (Categoria C).

Vacina varicela (atenuada) – Varicela

Vacina com vírus vivo atenuado

- ✓ Deve ser aplicada aos 12 meses de idade para crianças e adolescentes suscetíveis e infectados pelo HIV, nas categorias clínicas N, A e B com LT-CD4+ acima de 15%. Recomenda-se uma segunda dose, com intervalo de três meses.
- ✓ Independente da classificação clínica e imunológica deve-se considerar a vacinação em casos em que a crianças esteja com ausência de imunossupressão grave, ou seja, com LT-CD4+ <15% em \leq 5 anos e nos > 5 anos com LT-CD4+ <200 cels/mcL.

Vacina adsorvida hepatite A - Hepatite A

Vacina com vírus inativado

- ✓ Indicada para crianças e adolescentes a partir de 12 meses de idade, em duas doses com intervalo de 6 a 12 meses. (1)

Vacina adsorvida difteria e tétano adulto – dT

Vacina com toxóide tetânico e diftérico purificado

- ✓ A vacina dT deve ser utilizada para completar o esquema de 3 doses ou iniciar esquema para crianças de 7 anos de idade ou mais, não vacinados previamente com DTP ou com esquema incompleto. Doses de reforço indicadas a cada 10 anos.

Vacina febre amarela (atenuada) – Febre Amarela

Vacina com vírus vivo atenuado

- ✓ Deve ser aplicada aos 9 meses de idade , levando-se em consideração as restrições mencionadas abaixo.
- ✓ Atenção: A eficácia e segurança da vacina contra febre amarela para os pacientes portadores do HIV não são estabelecidas. Portanto, para ser recomendada é necessário levar em consideração a condição imunológica do paciente e a situação epidemiológica local, conforme orientação do Ministério da Saúde. (Ver Quadros 1 e 2).

Quadro 1: Recomendações para vacinação contra febre amarela em crianças menores de 13 anos de idade, infectadas pelo HIV, de acordo com a alteração imunológica , em área com recomendação de vacina.

Alteração imunológica	Área com recomendação de vacina
Ausente	Indicar vacinação
Moderada	Oferecer vacinação
Grave	Não vacinar

Quadro 2: Recomendações para vacinação contra febre amarela em adolescentes (13 e mais anos de idade) infectados pelo HIV , de acordo com o numero de LT-CD4+ em área com recomendação de vacina.

Contagem de LT-CD4+ em células/mm³	Área com recomendação de vacina
> 350	Indicar vacinação
200 a 349	Oferecer vacinação
<200	Não vacinar

Fonte: Adaptado do Manual dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais 4ª edição 2013

- ✓ Em relação à contagem de LT-CD4+, levar em consideração os dois últimos exames, de preferência os realizados no último ano, sendo o último exame realizado no máximo há três meses, e que o paciente não tenha manifestação clínica de imunodeficiência, com ou sem uso de terapia antirretroviral. Para < 13 anos, valorizar preferencialmente o percentual de LT-CD4+, por representar melhor a situação imunológica da criança.
- ✓ Orientar aos pacientes ou a seus responsáveis, sobre o risco/benefício de receber a imunização contra febre amarela, levando-se em consideração, a possibilidade de eventos adversos e de não resposta à vacina.

Vacina papilomavírus humano (HPV)

Vacina quadrivalente recombinante

- ✓ Não há contra indicação em pessoas vivendo com HIV/AIDS.
- ✓ O Ministério da Saúde adquiriu a vacina quadrivalente, que confere proteção contra os subtipos do HPV 6, 11, 16 e 18.
- ✓ A população a ser vacinada serão as adolescentes de 9 a 13 anos, assim distribuídas:
 - ° Em 2014: meninas com 11, 12 e 13 anos de idade;
 - ° Em 2015: meninas com 9, 10 e 11 anos de idade;
 - ° A partir de 2016: meninas com 9 anos de idade.
- ✓ O Ministério da Saúde adotou o esquema vacinal estendido, aplicando-se três doses aos 0, 6 e 60 meses, ou seja, o intervalo entre a primeira e a segunda dose é de seis meses e entre a primeira e terceira dose, de 60 meses.

Outras vacinas combinadas.

- ✓ Pode-se utilizar vacinas combinadas como a DTP/Hib, DTP/Hib/ HepB, DTPa / Hib /VIP e DTPa /Hib /VIP/ HepB, com indicação potencial em casos de discrasias sanguíneas como plaquetopenia. Ressaltar, no entanto, a inexistência de estudos de imunogenicidade destes esquemas em crianças vivendo com HIV.

Diagnóstico da infecção pelo HIV

Quando o pediatra deve suspeitar de infecção pelo HIV em crianças?

Devido à importante redução da transmissão vertical do HIV no país nos últimos anos, entende-se que os pediatras irão cuidar mais de crianças expostas ao HIV e não infectadas do que de crianças com aids. Porém, o risco da transmissão vertical do HIV em nosso meio persiste e a suspeita clínica deve ser sempre considerada, mesmo em crianças maiores, que apresentem: infecções recorrentes de vias aéreas superiores, inclusive sinusite ou otite; linfadenomegalia generalizada, hepatomegalia e/ ou esplenomegalia; parotidite recorrente; pneumonias de repetição; monilíase oral persistente; diarreia recorrente ou crônica; déficit ponderal e de estatura; atraso no desenvolvimento neuropsicomotor; febre de origem indeterminada. Estas manifestações clínicas são pouco específicas, entretanto podem ser decorrentes da infecção pelo HIV.

Outro aspecto a ser enfatizado no acompanhamento clínico de crianças com HIV/aids é a velocidade de progressão da doença, que tem implicação na idade de apresentação. O curso clínico da aids é mais rápido na criança em relação ao adulto, devido à imaturidade imunológica. Antes da disponibilidade da terapia antirretroviral altamente ativa (HAART), foram descritos três padrões distintos de doença em crianças. O primeiro é denominado de progressão rápida, ocorre em cerca de 20% a 30% das crianças não tratadas, que evoluem com quadros graves no primeiro ano de vida e podem morrer antes dos quatro anos. O outro padrão de progressão da aids, chamado de progressão normal, é mais lento e abrange a maioria (70% a 80%) dos casos. Nesses pacientes o desenvolvimento dos sintomas pode se iniciar na idade escolar ou mesmo na adolescência, com tempo médio de sobrevida de 9 a 10 anos, segundo dados prévios à disponibilidade de terapia específica. O terceiro padrão da doença ocorre em uma porcentagem pequena (<5%) das crianças infectadas no período perinatal e é chamado de “progressão lenta”. São crianças que apresentam progressão mínima ou nula da doença com contagem normal de LT-CD4+.

Os casos de AIDS notificados em crianças brasileiras (1980-2011) são possivelmente semelhantes quanto à idade de manifestação clínica. Segundo a idade do diagnóstico, 29,4% eram menores de um ano de idade, 44% entre 1 e 5 anos de idade, 17,5% entre 5 e 10 anos, 9,2% depois dos 10 anos de idade e 4,7% delas com idade superior a 14 anos.

O pediatra e outros profissionais responsáveis pelo cuidado das crianças e adolescentes brasileiros, frente a esse cenário, devem manter elevado grau de suspeição clínica e investigar essa possibilidade etiológica quando seu adoecimento incluir o espectro de manifestações clínicas assinaladas.

Diagnóstico Laboratorial

A identificação precoce da criança infectada verticalmente é essencial para o início da terapia antirretroviral, a profilaxia das infecções oportunistas e o manejo das intercorrências infecciosas e dos distúrbios nutricionais.

A passagem transplacentária de anticorpos maternos do tipo IgG anti-HIV, principalmente no terceiro trimestre de gestação, interfere no diagnóstico da infecção vertical. Os anticorpos maternos podem persistir até os 18 meses de idade. Portanto, a detecção de anticorpos anti-HIV não é suficiente para o diagnóstico em crianças menores de 18 meses de idade, sendo necessária a realização de testes virológicos, como a quantificação do RNA viral (carga viral), disponibilizado pelo Ministério da Saúde.

O diagnóstico da infecção pelo HIV em crianças é orientado de acordo com a faixa etária, conforme detalhado a seguir (1a, A).

Crianças com idade inferior ou igual a 18 meses

A carga viral (RNA viral) é um teste quantitativo, permitindo a quantificação de partículas virais dos subtipos do HIV circulantes no país.

Quando disponível, o teste qualitativo para detecção do DNA pró-viral poderá ser realizado. Sempre que o mesmo for solicitado, deverá ser solicitada também a quantificação de RNA viral plasmático - carga viral.

A primeira carga viral deve ser colhida com 4 semanas de vida ou preferencialmente 6 semanas, quando a criança recebeu profilaxia antirretroviral. Os resultados são interpretados conforme a Figura 1. Em recém nascidos sintomáticos, a carga viral pode ser colhida em qualquer momento.

É importante que nas consultas o pediatra confirme que a criança não foi amamentada. Para as crianças que foram amamentadas, deve-se realizar a primeira carga viral imediatamente.

Além disto, algumas publicações recentes mostraram a possibilidade da transmissão do HIV pelo hábito da pré-mastigação de alimentos para crianças. Desta forma, é importante que o pediatra instrua o cuidador a não realizar esta prática.

Em crianças cuja primeira amostra tenha sido colhida em idade superior a quatro meses, a segunda coleta pode ser realizada com intervalo mínimo de um mês.

Caso a carga viral tenha um resultado detectável, esta deve ser repetida assim que possível. Se a segunda carga viral também for detectável, considera-se a criança como infectada pelo HIV.

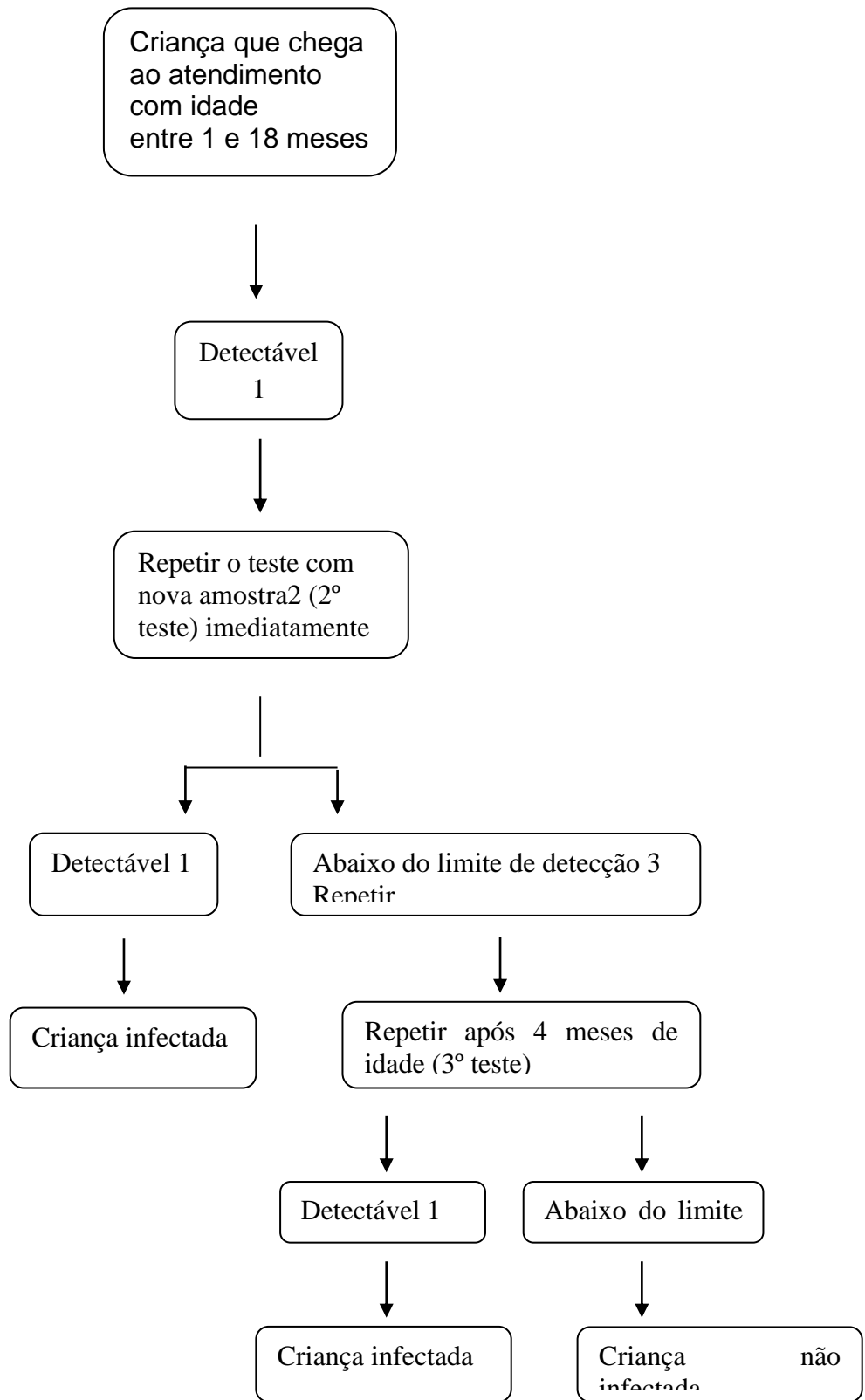
Resultados positivos com carga viral abaixo de 5.000 cópias/mL devem ser cuidadosamente analisados por causa da possibilidade de um resultado falso-positivo (Figura 1).

Caso a primeira carga viral tenha um resultado indetectável, esta deve ser repetida após o 4º mês de vida. Se a segunda carga viral também for indetectável, considera-se a criança não infectada.

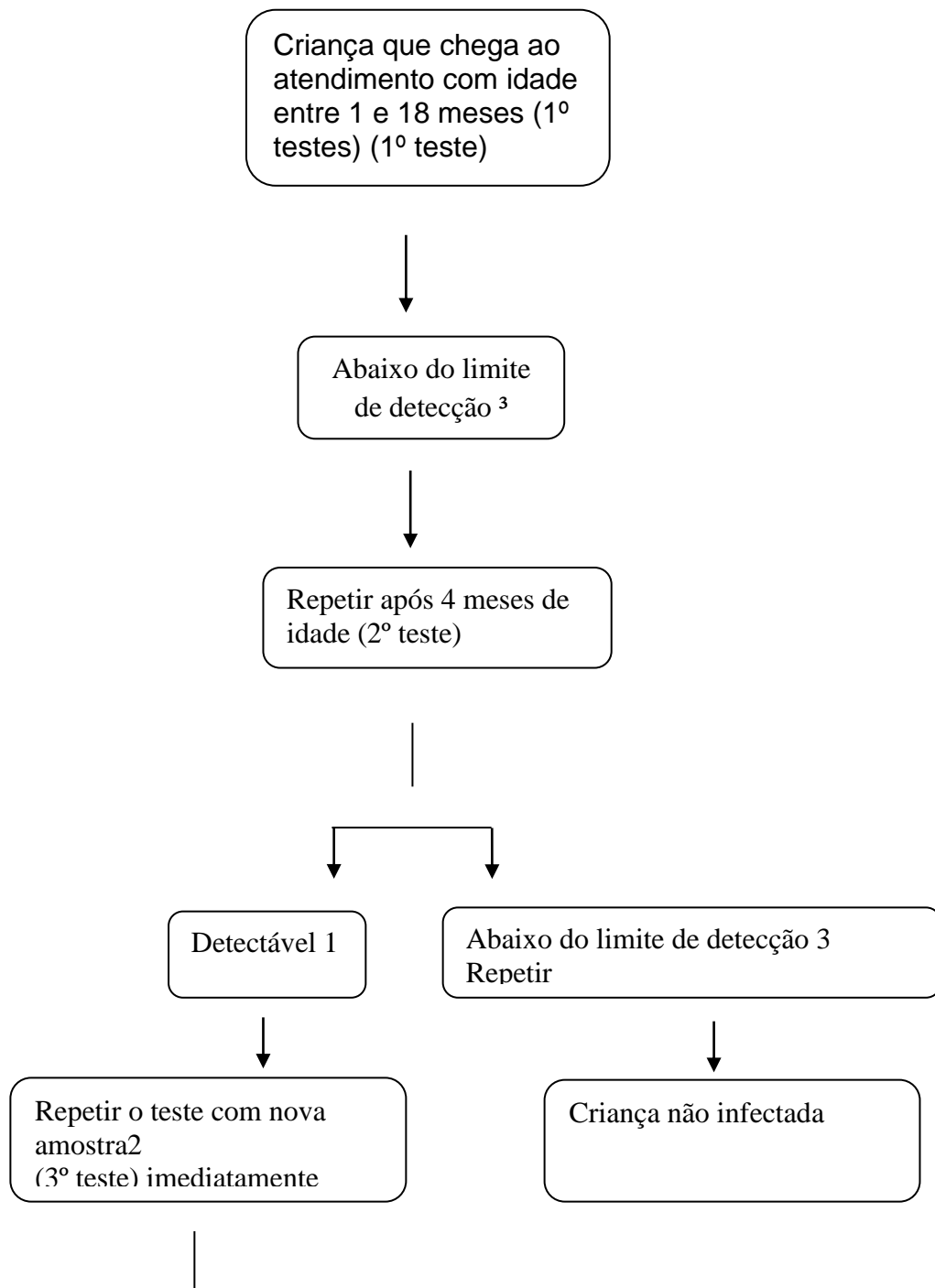
A documentação da sororeversão e da criança não infectada pelo HIV deve ser feita com uma sorologia para HIV não reagente após 12 meses. A proporção de crianças que soro reverterem entre 15 e 18 meses de idade é próxima a 100%, e 95% aos 12 meses. Em raras situações, crianças não infectadas pelo HIV podem apresentar anticorpos maternos residuais até 24 meses de vida (sororevertores tardios). Estas crianças geralmente apresentam o teste de triagem (ELISA) positivo, mas o teste confirmatório (IFA ou WB) indeterminado. Nestas situações, deve repetir a sorologia até a sua negatificação.

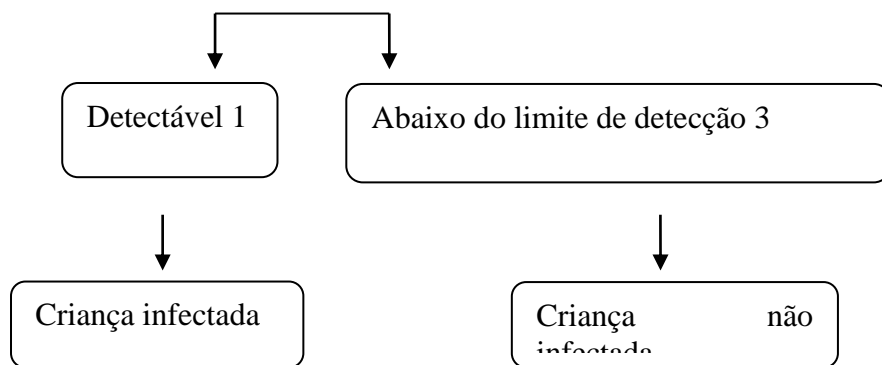
Figura 1: Algoritmo para utilização de testes para quantificação de RNA viral – carga viral em crianças entre 1 e 18 meses

Situação 1: CV detectável no 1º teste



Situação 2: CV abaixo do limite de detecção no 1º teste





Notas:

1. Este algoritmo foi elaborado para o uso de testes de quantificação do RNA viral plasmático - carga viral. Valores até 5.000 cópias/ml sugerem resultados falso-positivos e devem ser cuidadosamente analisados dentro do contexto clínico, demandando nova determinação assim que possível.
2. Para garantir a qualidade dos procedimentos e considerando a possibilidade de contaminação e/ou troca de amostra, bem como a necessidade de confirmação do resultado obtido, recomenda-se a coleta de nova amostra e a priorização da repetição do teste no menor espaço de tempo possível.
3. Recomenda-se realizar a sorologia anti-HIV nas crianças com mais de 12 meses para documentar a sororeversão.

Crianças com idade superior a 18 meses

O diagnóstico na infecção pelo HIV em geral, incluídas as crianças acima de 18 meses de idade, foi atualizado, ampliando as possibilidades metodológicas. Os novos algoritmos diagnósticos foram publicados pelo Departamento de DST, AIDS e Hepatites Virais, da Secretaria de Vigilância em Saúde, do Ministério da Saúde, no Manual Técnico para Diagnóstico da Infecção pelo HIV de 2013, disponível em <http://www.aids.gov.br/publicacao/2013/manual-tecnico-para-diagnostico-da-infeccao-pelo-hiv>

Notificação da criança exposta, da infecção pelo HIV e da criança com AIDS

A criança filha de mãe infectada pelo HIV ou que tenha sido amamentada por uma mulher infectada pelo HIV deve ser notificada como criança exposta. O encerramento do caso deve ser efetuado de acordo com as orientações contidas na ficha de notificação da criança exposta ao HIV. Deve-se proceder à notificação da criança com aids assim que for realizado este diagnóstico, conforme critérios descritos no quadro 1.

Quadro 1: Critérios de definição de caso de aids em crianças (menores de 13 anos)

Critério CDC adaptado
Evidência laboratorial de infecção pelo HIV em crianças para fins de vigilância epidemiológica
+
Evidência de imunodeficiência
Diagnóstico de pelo menos duas doenças indicativas de aids de caráter leve
e/ou
Diagnóstico de pelo menos uma doença indicativa de aids de caráter moderado ou grave
e/ou
Contagem de LT CD4+ menor que o esperado para a idade
Critério excepcional/óbito
Menção de aids (ou termos correlatos) na declaração de óbito
+
Investigação epidemiológica inconclusiva
ou

Menção de infecção pelo HIV (ou termos correlatos) na declaração de óbito, além de doença(s) associada(s)
+
Investigação epidemiológica inconclusiva

A notificação de caso de infecção pelo HIV será feita na ficha de notificação/investigação de aids (pacientes com 13 anos de idade ou mais) de 08/06/2006 e a ficha de notificação/ investigação de aids (pacientes menores de 13 anos de idade) de 14/06/2006, disponíveis no Sinan.

As fichas de notificação podem ser acessadas on-line, da seguinte maneira:

- ✓ Acessar o site: <http://dtr2004.saude.gov.br/sinanweb/novo/>
- ✓ Fazer o seguinte caminho: Documentação>SINAN NET>FICHAS

Revelação Diagnóstica

Aspectos gerais

A prática da revelação diagnóstica é um momento de especial importância na clínica da aids pediátrica, e requer o envolvimento e disponibilidade de todos os familiares, responsáveis e profissionais implicados no cuidado das crianças e adolescentes soropositivos.

É desejável que a comunicação do diagnóstico à população pediátrica seja tratada de forma individualizada, considerando as particularidades de cada criança e adolescente, seu nível de compreensão intelectual, estágio de desenvolvimento, assim como seu contexto social e familiar. O processo de revelação diagnóstica deve ser iniciado o mais precocemente possível e guiado a partir das primeiras manifestações de curiosidade da criança. Cada pergunta deve ser respondida de forma simples e objetiva, com emprego de vocabulário que elas possam facilmente compreender.

A nomeação da doença é um momento crítico, especialmente em crianças menores que não conseguem guardar segredos. Nesses casos, explicações parciais que contemplam informações sobre a importância da tomada das medicações e os mecanismos de ação dos vírus no organismo, também são benéficas às crianças.

Os familiares devem consentir e participar ativamente do planejamento e construção de estratégias para a revelação diagnóstica dos filhos. Porém, os cuidadores receiam que o conhecimento da enfermidade possa causar impacto negativo na saúde mental dos filhos, afetando sua vontade de viver. Outros estudos confirmam que os responsáveis evitam revelar a doença porque temem que elas sejam rejeitadas e sujeitas a preconceitos e isolamento social, devido ao medo da criança não guardar segredo, especialmente entre os amigos e crianças da escola.

No entanto, o silêncio dos adultos ou a mentira podem tomar proporções bastante assustadoras e enigmáticas no psiquismo infantil e, estudos revelam que a interdição do saber expõe crianças e adolescentes a inibições afetivas, sentimentos de raiva e prejuízo no desenvolvimento psicossocial. No caso dos adolescentes que desconhecem sua condição sorológica, a ausência de um diálogo honesto e aberto gera estados de depressão, retraimento e desconfiança que podem assumir um papel patogênico na construção de sua identidade de adulto.

Dessa forma, os pontos centrais sugeridos para serem trabalhados com os familiares incluem o conhecimento de suas preocupações, bem como informações claras sobre os riscos da não revelação.

Por último, destaque especial deve ser direcionado ao acompanhamento pós-revelação diagnóstica.

A divulgação da doença não se encerra no momento em que é nomeado o diagnóstico do HIV à criança ou ao adolescente. Nesse contexto, “acompanhar” significa “fazer companhia” e seguir com atenção os pensamentos e sentimentos desencadeados pelo conhecimento da doença. Para a criança, a compreensão acerca dos mecanismos de ação da infecção pelo HIV são contínuos e paulatinos e, portanto, seu entendimento também ocorre de forma lenta e gradual. Ressalta-se ainda que as intervenções não devem orientar-se

somente para a temática da doença, especialmente porque o segredo do diagnóstico pode envolver outros segredos familiares (adoção, morte dos pais em decorrência da aids ou forma como os mesmos adquiriram a infecção) que podem perdurar por diversas gerações. Discussões prévias com os familiares sobre este e outros aspectos do processo de revelação são recomendadas. É importante que os profissionais se coloquem à disposição para esclarecer dúvidas, acolher as angústias das crianças e ajudá-las a verbalizarem com espontaneidade sobre sua enfermidade e outras questões.

Particularidades da revelação diagnóstica

Na adolescência

É fundamental que os adolescentes estejam plenamente informados de sua condição sorológica. Na adolescência, as explicações devem ser mais detalhadas, envolvendo os mecanismos de replicação viral, modos de ação do tratamento e questões referentes às formas de transmissão e prevenção de doenças sexualmente transmissíveis. Mecanismos de negação são comumente encontrados nos adolescentes que foram privados do conhecimento sobre a verdade de suas histórias. Nesses casos, a conversa deve aproximar-se gradualmente com a temática da doença num contexto de muita confiança no relacionamento com o profissional. Além disso, os pacientes mais velhos possuem interiorizado mais fortemente as representações sociais envolvendo crenças, mitos e preconceitos associados ao HIV. Oferecer uma escuta continente, que permita aos adolescentes a expressão de suas dificuldades e atribuição de novos significados a essas crenças, é estratégia imprescindível na revelação diagnóstica do HIV/aids durante a adolescência.

Vale ressaltar que os jovens que adquiriram o HIV por transmissão horizontal apresentam particularidades que precisam ser reconhecidas pelos profissionais e contempladas na abordagem da revelação diagnóstica. Frequentemente são jovens que possuem vínculos frágeis com os serviços de saúde e apresentam situações de alta vulnerabilidade social, como, por exemplo, uso de drogas, problemas escolares e de inserção profissional, situação de pobreza extrema e falta de perspectiva. O processo da revelação diagnóstica deve ser feito de forma cuidadosa, valorizando a construção do vínculo com a equipe multiprofissional que irá atendê-lo. Caso o adolescente decida realizar o teste de HIV sozinho, o profissional de saúde deve avaliar se ele é capaz de entender o seu ato, qual a sua motivação para a testagem e se seria capaz de conduzir-se por seus próprios meios após o

resultado do teste. É importante estimulá-lo a compartilhar com os seus responsáveis ou com outro(s) adulto(s) em quem confie e que possa servir-lhe de suporte.

Nos casos das crianças e adolescentes que foram expostos à infecção ou que convivem com familiares soropositivos

Intervenções relacionadas à revelação diagnóstica devem ser estendidas à geração de crianças não infectadas, mas que foram expostas ao vírus durante a gestação e parto. Torna-se necessário compreender como se processou seu desenvolvimento psicoafetivo e se as informações sobre seus primeiros anos de vida também foram mantidas em segredo. Da mesma forma, irmãos e irmãs soronegativas podem estar expostos a problemas emocionais em função do silêncio sobre a doença.

Revelação diagnóstica a terceiros

A dinâmica do segredo que envolve os adolescentes infectados pelo HIV vem adquirindo novos contornos nesta última década. Eles deixaram de ser o destinatário, ou seja, de quem o segredo foi escondido ao longo de anos e passaram a ser o seu detentor. Essa nova configuração, destinatário-detentor, não é um processo simples para esse grupo populacional. Revelar a condição sorológica pode deixar o indivíduo vulnerável ao estigma social, preconceitos e discriminação. A principal inquietação do jovem soropositivo é conseguir discernir em quem pode confiar ou para quem deve contar sobre sua condição sorológica, decisão que envolve o medo da discriminação e da rejeição, especialmente nos contextos das relações românticas. Mesmo diante da ausência de parâmetros claros e definidos, é preciso confiar para contar, ter garantias de que o outro guardará o segredo compartilhado e, em algumas situações empregar o uso de sondagem para conhecer as concepções que os pares possuem sobre a doença. Ainda nessa direção, alguns jovens esquivam-se dos envolvimento afetivos por temerem que uma maior aproximação possa conduzir inevitavelmente à revelação.

Mais uma vez, destaca-se a importância do trabalho da equipe multiprofissional que possibilitará a compreensão do significado e das funções do segredo para cada sujeito, incluindo a avaliação dos riscos e benefícios de sua manutenção ou divulgação. Compreender os sentidos da revelação que incluem o porquê, o que contar e para quem revelar a infecção pelo HIV, assim como as dimensões entre o direito ao sigilo e a responsabilidade diante da

exposição de terceiros, devem ser amplamente abordados junto com esses jovens, em todos os âmbitos.

Finalmente, a confidencialidade da condição de infectado pelo HIV deve ser assegurada em todas as esferas de convivência da criança e do adolescente (escola, trabalho, associações esportivas, entre outros).

Lembramos que o Código de Ética Médica, publicado pelo Conselho Federal de Medicina em 1988, veda ao médico: “Deixar de informar ao paciente o diagnóstico, o prognóstico, os riscos e objetivos do tratamento, salvo quando a comunicação direta ao mesmo possa provocar-lhe dano, devendo, nesse caso, a comunicação ser feita ao seu responsável legal” (Cap. V, art. 59), e “Revelar segredo profissional referente a paciente menor de idade, inclusive a seus pais ou responsáveis legais, desde que o menor tenha capacidade de avaliar seu problema e de conduzir-se por seus próprios meios para solucioná-lo, salvo quando a não revelação possa acarretar danos ao paciente” (Cap. IX, art.103).

Política de revelação diagnóstica nos serviços

- ✓ Levantamento das crianças desconhecedoras de sua condição sorológica para convocação dos familiares e elaboração conjunta de plano estratégico para a revelação diagnóstica.
- ✓ Para as crianças e adolescentes com diagnóstico revelado, torna-se fundamental incentivar a expressão de suas dúvidas, sentimentos e inquietações.
- ✓ A equipe deve ampliar o cuidado às crianças e/ou adolescentes que não são infectados pelo HIV, mas que são afetados pela convivência com pais e irmãos soropositivos.
- ✓ Em se tratando dos adolescentes, os profissionais devem estar capacitados para apoiá-los nas decisões que envolvem a revelação diagnóstica a terceiros, especialmente no que diz respeito aos parceiros sexuais.
- ✓ O mais importante é compreender que a divulgação não é um evento único. A revelação diagnóstica é um processo individualizado, gradual e dinâmico que envolve informações sobre os processos de saúde e doença.

Adesão ao tratamento

Introdução

A adesão pode ser definida como a habilidade do paciente em seguir um plano de tratamento, considerando se seus aspectos profiláticos, medicamentosos e dietéticos.

Trata-se de um processo que envolve muito mais que a simples ingestão de medicamentos, e deste modo, precisa ser compreendida de forma mais ampla. É importante considerar o vínculo entre usuário e equipe de cuidado, o acesso à informação, o acompanhamento clínico-laboratorial e a adequação do tratamento a hábitos e necessidades individuais.

Atualmente, considera-se adesão adequada quando há ingestão de, no mínimo, 95% dos medicamentos prescritos, valor capaz de assegurar inibição adequada da replicação viral.

Vários estudos relacionam a boa adesão ao antirretroviral à supressão virológica e, como consequência, à melhora da função imune. Vale ressaltar que o maior determinante do sucesso terapêutico é a adesão ao tratamento. Assim, a não adesão traduz-se em falha precoce no controle da replicação viral, emergência de mutações genotípicas associadas à resistência, redução das opções terapêuticas e da eficácia do tratamento, favorecendo a progressão da doença e morte.

Dados brasileiros com populações de diferentes faixas etárias mostram porcentagens de adesão entre 67% a 76%, variando conforme o método de avaliação e a região do país.

No contexto pediátrico, é de extrema importância a participação dos pais e cuidadores. Precisam aprender como administrar a medicação de seus filhos, entender o significado dos principais aspectos do tratamento e assumir a responsabilidade neste cuidado. Neste sentido, é importante estar clara a noção de que o início da TARV não se configura uma situação de urgência e que é imprescindível a preparação da família antes que os medicamentos sejam iniciados.

Durante a adolescência, é frequente a redução da adesão ao tratamento, com menores taxas de controle da replicação viral e maiores taxas de rebote virológico após supressão inicial.

Faz-se necessária a consolidação de parceria entre o profissional e o jovem para escutar, sentir e pensar juntos as soluções para a melhoria da adesão e a superação das barreiras.

A família ou rede social significativa tem um papel fundamental na adesão de quem vive com HIV/AIDS, particularmente na adolescência. A tendência à super proteção dos cuidadores, frequente na transmissão vertical, e a fragilidade das referências familiares, muitas vezes presentes nas histórias de vida de adolescentes que se infectaram por uso de drogas injetáveis ou transmissão sexual, devem dar lugar à participação dos adolescentes como sujeitos de sua saúde, num processo de responsabilização gradual.

Crianças, adolescentes e seus familiares devem ser atendidos preferencialmente por equipe multiprofissional sensibilizada e capacitada para acolher, informar e proporcionar um atendimento integral. São fundamentais a disponibilidade e afinidade do profissional, de tal modo que esse se sinta à vontade para o atendimento das crianças, adolescentes e suas famílias.

A relação de confiança e o uso de linguagem acessível e individualizada facilitam melhor interação e comunicação. A escuta dos contextos individuais é fundamental neste processo, favorecendo uma abordagem mais resolutiva.

A organização do serviço por si só pode ser um fator de promoção da adesão. De forma ideal, a equipe deve ser constituída por profissionais das áreas médica, de enfermagem, do serviço social, psicologia, farmácia e nutrição. A articulação e interface com outros profissionais e serviços são essenciais para a garantia da qualidade do atendimento.

Antes do início da TARV

É de primordial importância que a adesão ao tratamento e a identificação de potenciais problemas sejam abordados antes do início da TARV, bem como nas visitas subsequentes. Assim, nesta etapa inicial, considera-se indispensável:

- ✓ Fornecer informações sobre HIV/aids e a importância do tratamento para a manutenção da qualidade de vida da criança/adolescente.
- ✓ Identificar a realidade e possíveis barreiras para uma boa adesão.
- ✓ Adequar, dentro do possível, o esquema terapêutico à realidade do paciente.
- ✓ Identificar o responsável pela administração e supervisão da ingestão do medicamento.
- ✓ Fatores que dificultam a adesão

Na literatura, os fatores mais comumente associados à adesão insuficiente entre crianças e adolescentes são: sensação de gosto ruim e efeitos adversos dos medicamentos; não compreensão sobre a necessidade do tratamento; receio de sofrer preconceito nos grupos de socialização (escola, amigos); atitudes oposicionistas e de revolta, inclusive por não aceitar o fato de ser soropositivo para o HIV, ou mesmo por uma revelação de diagnóstico feita de forma inadequada ou o desconhecimento do diagnóstico. A responsabilização precoce frente ao tratamento, a dificuldade de comunicação entre pais e filhos, abuso de álcool ou drogas, cuidadores com dificuldade de compreensão, maior nível de estresse, ansiedade, depressão e pior qualidade de vida também costumam interferir na adesão de crianças e adolescentes vivendo com HIV. A baixa frequência à escola e mudança de residência são outros fatores recentemente identificados como preditores de não adesão.

Medidas de avaliação de adesão

O acompanhamento e avaliação da adesão ao tratamento são grandes desafios para quem trabalha em saúde, uma vez que os métodos ou procedimentos disponíveis são sempre parciais e apresentam vantagens e desvantagens.

A grande dificuldade quando se fala em falta de adesão é a identificação correta da mesma. Estudos utilizando métodos diretos e indiretos para avaliação da adesão são encontrados na literatura. Os métodos diretos utilizam dosagem de droga ativa ou de seus metabólitos no sangue e fluidos, porém, dependem de aparelhagem cara sendo de difícil execução em nosso meio. Os métodos indiretos são mais utilizados e incluem: informação por parte do paciente, informação por parte do cuidador, comparecimento às consultas, frequência de retirada na farmácia; contagem de pílulas dos frascos retornados à farmácia,

monitoramento eletrônico da medicação, observação direta da terapia (algumas vezes durante hospitalização), impacto da terapia na carga viral e na contagem de LT-CD4+.

Recomenda-se a utilização de mais de um dos métodos descritos para a avaliação da adesão.

MÉTODO	INTERVENÇÃO
Entrevistar a criança e o cuidador:	
- Reavaliar os últimos 3 a 7 dias	
Quem dá o medicamento? Em qual horário?	Identificar os membros da família que podem ajudar.
Quais os nomes dos medicamentos?	Estabelecer a rotina dos medicamentos.
Onde são guardadas?	Explicar os nomes e mostrar os medicamentos
Checar a retirada do medicamento na farmácia (conforme nota técnica)	Mecanismos de convocação de indivíduos que não retiraram os medicamentos no período previsto
Observar a administração do medicamento	Simplificar os esquemas e horários, quando possível. Utilizar acessórios que possam ajudar: alarmes, caixinhas de comprimidos, etc.
Avaliação psicológica	Avaliar dificuldades, aceitação do diagnóstico pelo paciente/ cuidador, revelação do diagnóstico.

Vale ressaltar que a informação prestada pelos cuidadores e pela própria criança e adolescente nem sempre fornece dados concordantes.

Estratégias/ recomendações para melhor adesão

Revisão de estudos que avaliaram diferentes intervenções comportamentais para promover adesão à TARV verificou associação com a melhora da adesão ou dos marcadores

virológicos, nos três meses após a intervenção. As intervenções que obtiveram sucesso incluíram: incorporação de reforço de adesão na visita regular de farmácia, suporte individual ou em grupo, observação direta da terapia (ODT) por pares, entrevista motivacional pessoalmente ou por telefone.

Algumas estratégias de adesão recomendadas:

Informação em saúde: acesso objetivo dos usuários às informações sobre sua saúde e tratamento; ações de educação tais como grupos de discussão, jornal-mural, distribuição explicativa de materiais e atividades entre os usuários. O uso de material escrito, figuras, desenhos, gráficos e vídeos são algumas das estratégias que podem se somar às informações e explicações dadas em conversa aberta e franca.

Grupos de adesão: habitualmente abertos e conduzidos por profissionais da própria equipe. Tem caráter informativo, reflexivo e de suporte.

Interconsulta e consulta conjunta: estratégias em que dois ou mais profissionais de saúde de áreas distintas discutem e refletem sobre alguns casos particulares.

Atividades de sala de espera: desenvolvidas pela equipe de saúde em parceria com organizações da sociedade civil e usuários do próprio serviço.

Rodas de conversa: os participantes recebem estímulos e informações para discutirem temas de interesse, a partir de suas experiências. Podem ser realizados nos serviços ou em outros espaços comunitários.

Observação direta da terapia: as doses dos medicamentos são tomadas na presença de um observador, seja um profissional de saúde ou não.

Práticas complementares: colaboram para o aumento do bem-estar e estimulam o auto-cuidado das pessoas. O Ministério da Saúde publicou em 2006, por meio da portaria Nº 971, a Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares no SUS (PNPIC), práticas estas que atuam fundamentalmente no campo da prevenção de agravos e na promoção da saúde.

Outras estratégias como o envio de mensagens de texto pelo celular e as entrevistas motivacionais ainda estão em investigação no que se refere à eficácia e sustentabilidade em diferentes populações.

Algumas ações voltadas para a equipe, entre elas a discussão em grupo de profissionais de saúde para a reflexão sobre o acompanhamento dos pacientes, costumam contribuir para uma ação mais integrada e melhores condições de trabalho (menos estresse e frustração da equipe).

A equipe envolvida no cuidado desse grupo deve ter sempre em mente que a adesão é um desafio que sofre oscilações, implica numa grande trajetória e demanda atenção contínua, não apenas nos momentos de interrupção ou falha terapêutica. Não pode ser entendida como uma característica das pessoas, mas sim como um processo em que a pessoa não “é aderente”, mas “está aderente”, exigindo contínuo acompanhamento. Tal acompanhamento cotidiano da adesão cabe a todos os profissionais envolvidos, e tem como principal ferramenta a abordagem de cada caso por meio do diálogo franco entre crianças, adolescentes, famílias e equipe. Valorizar suas histórias de vida, vivências e incluí-las no próprio cuidado é essencial para uma abordagem mais integral desse processo. Quando há um espaço para escutar as necessidades das pessoas, as experiências vividas por elas complementam o conhecimento técnico dos profissionais de saúde.

Acompanhamento de crianças vivendo com HIV e Tratamento Antirretroviral

Introdução

As crianças com o diagnóstico de infecção pelo HIV deverão ser avaliadas sob aspectos clínicos e laboratoriais com carga viral e LT-CD4+ para que sejam classificadas do ponto de vista clínico e imunológico de acordo com o quadro 1. Essa classificação associada ao valor da carga viral é que decidirão o momento do início da terapia antirretroviral, em maiores de 12 meses de idade. Aqueles sem indicação para o uso da terapia, também devem ser avaliados clínica e laboratorialmente a intervalos regulares, para monitoramento do quadro clínico e laboratorial visando a introdução da terapia no momento oportuno.

Acompanhamento das crianças que não têm indicação de TARV.

As crianças e os adolescentes sem indicação para uso de terapia antirretroviral também devem ser avaliados clínica e laboratorialmente a intervalos regulares, com a finalidade de detectar precocemente as manifestações clínicas e as alterações laboratoriais sugestivas de infecção pelo HIV/aids.

As consultas médicas devem ser realizadas a cada 1 a 2 meses, sendo importante que, durante o seguimento clínico, sejam identificados os aspectos psicológicos, familiares, sociais e culturais que estejam interferindo na qualidade de vida do paciente e familiares, e que venham a constituir, no futuro, obstáculo(s) para a adesão à terapia antirretroviral. Sempre que possível, deve-se oferecer suporte psicológico e assistência social aos pacientes e familiares. É muito importante, ao longo deste período, avaliar as dificuldades potenciais de adesão ao tratamento (ex.: falta às consultas, não realização de exames solicitados, mães usuárias de drogas ilícitas etc.), propiciar intervenções para o suporte e melhor adesão ao seguimento clínico e preparar o paciente e seus familiares para o momento de introdução da TARV.

Os seguintes exames laboratoriais devem ser realizados a cada 3 a 4 meses: hemograma completo, VHS, contagem de linfócitos T CD4 e T CD8 e carga viral. Anualmente, devem ser realizados a sorologia para toxoplasmose, a sorologia para citomegalovírus e o PT. O PT só deve ser realizado em maiores de 2 anos.

Para os adolescentes, está indicada também a realização de sorologias para sífilis, HCV e HTLV-1 e 2. As adolescentes devem realizar exame ginecológico anualmente.

A repetição anual das sorologias para CMV, toxoplasmose, HCV e HTLV-1 e 2 está indicada somente nos casos em que a sorologia anterior seja negativa.

Objetivos da Terapia Antirretroviral:

A introdução da terapia antirretroviral combinada com três drogas reduziu substancialmente a mortalidade e morbidade de crianças, adolescentes e adultos infectados pelo HIV. O conceito da infecção pelo HIV como doença crônica implica em uma abordagem racional para o início da terapia antirretroviral, bem como para a escolha dos esquemas

antirretrovirais iniciais e subsequentes. Os objetivos do tratamento antirretroviral em crianças e adolescentes são:

Reduzir a morbimortalidade e melhorar a qualidade de vida;

- ✓ Propiciar crescimento e desenvolvimento adequados;
- ✓ Preservar, melhorar ou reconstituir o funcionamento do sistema imunológico, reduzindo a ocorrência de complicações infecciosas e não-infecciosas;
- ✓ Proporcionar supressão máxima e prolongada da replicação do HIV, reduzindo o risco de resistência aos antirretrovirais;
- ✓ Minimizar a toxicidade da terapia antirretroviral.

Ao planejar o início ou troca da terapia antirretroviral (TARV), a equipe de saúde deve:

- ✓ Promover adesão satisfatória em longo prazo e monitorá-la sistematicamente;
- ✓ Buscar o menor impacto possível sobre o bem-estar, rotina diária e a qualidade de vida do paciente, com a escolha de esquemas potentes, com atividade farmacológica conhecida em crianças e adolescentes, dose adequada segundo critérios de peso corporal, superfície corpórea e idade, boa palatabilidade, boa tolerância e a menor toxicidade possível;
- ✓ Avaliar o efeito do esquema inicial ou subsequente nas opções terapêuticas futuras; a presença de coinfeções ou comorbidades como tuberculose, hepatites B ou C, doenças renais ou hepáticas crônicas; os medicamentos concomitantes. (suplemento II, 2011)
- ✓ Promover a integração dos pais e irmãos ao tratamento.

Quando iniciar?

A indicação para início da TARV em crianças e adolescentes deve ser criteriosa e considerar sempre os aspectos especiais destas faixas etárias, ponderando sobre os riscos e benefícios. As principais particularidades incluem as dificuldades adicionais na adesão; o

menor arsenal terapêutico, especialmente nas crianças menores; diferenças na farmacocinética e farmacodinâmica dos antirretrovirais e o risco de toxicidade para pacientes em processo de crescimento e desenvolvimento.

Estudos recentes indicam que a replicação viral mantida pode acarretar inflamação persistente e o desenvolvimento de doença cardiovascular, renal e hepática, bem como malignidades, apontando para a necessidade de controle da replicação viral mais precocemente. Além disso, a terapia precoce também pode preservar o sistema imune e prevenir a progressão para a doença. Entretanto, o início da TARV desde os primeiros anos de vida, considerando a necessidade de manutenção por toda a vida, pode esgotar em curto período as opções de esquemas subsequentes ativos, se ocorrerem má adesão e/ou toxicidade.

Atualmente, a maioria das crianças com aquisição vertical da infecção pelo HIV tem histórico de exposição aos antirretrovirais na vida intrauterina, perinatal e/ou pós-natal. Estudos investigando resistência transmitida ao HIV nesta população de lactentes indicam taxas altas de resistência transmitida, principalmente para zidovudina e nevirapina, e que está ocorrendo um aumento da transmissão perinatal de cepas de HIV resistentes. Estudos internacionais indicam que 9% a 30% dos lactentes com aquisição vertical do HIV infectam-se por cepas de HIV com resistência à zidovudina.

Considerando estes dados, recomenda-se que antes do início da TARV em crianças, seja sempre solicitado o teste de genotipagem do HIV. Após a coleta do sangue para o exame não é necessário aguardar o resultado para o início da TARV. Após a disponibilização do resultado da genotipagem, caso necessário, diante da evidência de resistência a um ou mais dos medicamentos em uso, o esquema ARV deverá ser modificado.

Solicitar genotipagem do HIV antes da introdução da terapia antirretroviral inicial em crianças. Não é necessário aguardar o resultado para início da TARV.

A progressão da doença na infecção pelo HIV é mais rápida em crianças do que em adultos e os parâmetros laboratoriais (LT-CD4+ e carga viral) são menos sensíveis para predizer o risco de progressão, especialmente em menores de 12 meses de idade.

Uma meta-análise que reuniu dados de cerca de 4.000 crianças, seguidas longitudinalmente em estudos de coorte ou em ensaios clínicos nos EUA e Europa na era pré-HAART (sigla inglesa para terapia antirretroviral potente), demonstrou que o percentual de LT-CD4+ e a carga viral foram preditores independentes de risco para progressão da doença, exceto no primeiro ano de vida, sendo o percentual de LT-CD4+ preditor de risco de progressão/morte mais robusto que a CV.

O estudo CHER, em crianças menores de 3 meses de idade, assintomáticas e com LT-CD4+ >25%, randomizadas para início imediato de TARV ou início após critérios clínicos e imunológicos, revelou redução de 75% na mortalidade no grupo de tratamento precoce.

Diante do elevado risco de progressão rápida para doença em um subgrupo de lactentes assintomáticos e sem imunodepressão e da evidência da eficácia do tratamento precoce nesta faixa etária, recomenda-se iniciar a TARV em todos os menores de 12 meses, independente de sintomatologia clínica, classificação imunológica ou carga viral (1b, A).

Em crianças entre 1 e 4 anos, recomenda-se iniciar a TARV nas seguintes situações:

- ✓ Pacientes sintomáticos, classificados nas categorias B (exceto aqueles com um único episódio de pneumonia bacteriana) ou C do CDC OU
- ✓ Paciente com percentual de LT-CD4+ <25% OU
- ✓ Pacientes com carga viral ≥ 100.000 cps/ml.

Nos pacientes acima de 5 anos, o tratamento ARV está indicado nas seguintes situações:

- ✓ Pacientes sintomáticos, classificados nas categorias B (exceto aqueles com um único episódio de pneumonia bacteriana) ou C do CDC OU
- ✓ Pacientes com contagem de LT-CD4+ <500 células/mm³ OU
- ✓ Pacientes com carga viral ≥ 100.000 cps/ml.

A TARV deve ser iniciada para os pacientes com contagem de LT-CD4+ entre 350 e 500 células/mm³. Esta recomendação baseia-se em estudos de coorte observacionais em adultos, que demonstraram redução da morbidade e mortalidade em pacientes que iniciaram a TARV com a contagem de LT-CD4+ entre 350 e 500 células/mm³.

É fundamental que a adesão ao tratamento e a identificação de potenciais problemas sejam abordados antes do início da TARV e monitorados nas visitas subsequentes.

Em adolescentes a prescrição de antirretrovirais, bem como a profilaxia e tratamento de infecções oportunistas, devem ser baseadas no estadiamento da puberdade de Tanner (ver Anexo II) e não na idade cronológica (D).

O adolescente nas fases iniciais da puberdade (Tanner I e II) deve ser tratado segundo as recomendações pediátricas, enquanto aquele em fase adiantada de maturação sexual (Tanner V) deve seguir as recomendações estabelecidas para adultos (ver o documento “PROTOCOLO CLINICO E DIRETRIZES TERAPEUTICAS PARA MANEJO DA INFECÇÃO PELO HIV EM ADULTOS - 2013”, do Ministério da Saúde. Nas fases intermediárias (Tanner III e IV), o tratamento deve ser individualizado a critério médico. Ante as rápidas transformações observadas nos adolescentes, recomenda-se a avaliação da adequação posológica em intervalos regulares para monitoramento de toxicidade e eficácia.

Quadro 1. Parâmetros clínicos, imunológicos e virológicos para início da terapia antirretroviral em crianças, por faixa etária.

Idade	Critérios	Recomendação
<12 meses	Independentemente de manifestações clínicas, LT-CD4+ e carga viral	Tratar
1 a 4 anos	Critérios clínicos: - Categoria CDC B* ou C Ou Critérios laboratoriais: - LT-CD4+ : <25% Ou -Carga viral: >100.000 cópias/ml	Tratar
_5 anos	Critérios clínicos: - Categoria CDC B* ou C Ou	Tratar

	<p>Critérios laboratoriais:</p> <p>- LT-CD4+: <500 células/mm³</p> <p>OU</p> <p>Carga viral: >100.000 cópias/ml</p>	
--	---	--

* Exceto pacientes com um único episódio de pneumonia bacteriana

Considerações sobre os parâmetros laboratoriais

A contagem absoluta de LT-CD4+ varia muito nos primeiros cinco anos de vida, o que não é observado com os valores percentuais. Portanto, variações na contagem percentual de LT-CD4+ são parâmetros mais estáveis que variações na contagem absoluta para avaliar a progressão da doença em crianças menores de 5 anos. A interpretação das variações da contagem de LT-CD4+ deve ser cuidadosa, lembrando que flutuações transitórias podem ocorrer devido a doenças comuns na infância, imunizações e métodos laboratoriais.

Recomenda-se repetir o exame com pelo menos uma semana de intervalo para confirmação, ou após um mês, se a criança tiver apresentado qualquer tipo de infecção ou tenha sido vacinada, particularmente se a mesma encontra-se assintomática ou oligossintomática (4, C).

A dinâmica viral da infecção vertical pelo HIV é diferente da observada no adulto. A criança apresenta viremia primária no início da vida e seu sistema imune é relativamente imaturo. O pico da viremia plasmática ocorre por volta dos 2 meses de idade e frequentemente atinge valores superiores a 1.000.000 cópias/mm³, com taxas de declínio mais lentas do que as apresentadas em adultos, sendo difícil definir limites precisos para a progressão da doença, principalmente no primeiro ano de vida. A viremia plasmática declina lentamente, mesmo sem terapia antirretroviral, a uma taxa média de 0,6 log/ano nos primeiros dois anos de vida e de 0,3 log/ano até os 4-5 anos de idade. É importante notar que, em pacientes adultos clinicamente estáveis, variações nos níveis de carga viral de até 3 vezes (0,5 log), no curso de um dia ou em dias diferentes, carecem de relevância clínica. Essa variação biológica, em crianças, pode ser de até 5 vezes (0,7 log) em menores de 2 anos de idade e de até 3 vezes (0,5 log) em maiores de 2 anos.

Não se deve tomar a decisão de iniciar TARV com base em uma única medida laboratorial.

Como iniciar?

As recomendações para a escolha do esquema inicial baseiam-se nos seguintes critérios:

- ✓ Dados demonstrativos de supressão viral duradoura, melhora clínica e melhora imunológica;
- ✓ Extensão da experiência pediátrica com os diferentes fármacos e esquemas antirretrovirais;
- ✓ Incidência de efeitos adversos de curto e médio prazo dos diversos esquemas antirretrovirais;
- ✓ Disponibilidade e palatabilidade das formulações pediátricas, incluindo sabor, volume, tamanho e quantidade de cápsulas ou comprimidos;
- ✓ Comodidade posológica, incluindo o número de doses, necessidade de jejum ou ingestão com alimentos e preparação;
- ✓ Potencial de interação com outras drogas.

Primeira linha de tratamento – composição do esquema ARV com ITRNN

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

Esquema de terapia inicial – primeira linha
Crianças e adolescentes <35kg de peso corporal
AZT + 3TC + ITRNN
NVP: crianças <3 anos
EFZ: crianças ≥ 3 anos
Crianças e adolescentes ≥ 35kg de peso corporal
TDF + 3TC + EFV*

* na apresentação de dose fixa combinada, sempre que disponível

Dupla de ITRN:

A associação preferencial de ITRN inclui AZT combinados com 3TC, ou TDF com 3TC em adolescentes. Na maior experiência em pediatria é com AZT + 3TC, com dados de segurança bem documentados.

A associação ABC + 3TC tem se mostrado tão ou até mais potente do que AZT + 3TC, porém, ressalva deve ser feita em relação à hipersensibilidade associada ao ABC, que ocorre numa pequena proporção de pacientes, particularmente associada ao HLA-B*5701. A pesquisa do HLA deve ser feita sempre que possível.

Na indisponibilidade do teste, o ABC pode ser utilizado com monitoramento clínico cuidadoso para diagnóstico precoce de reação de hipersensibilidade. Na presença da mesma, o ABC deve ser suspenso e não mais reintroduzido.

Em situações excepcionais podem ser utilizadas as combinações AZT+ABC e AZT + ddl.

A estavudina (d4T) é associada com alta incidência de acidose láctica, lipoatrofia, hiperlipidemia e neuropatia periférica, devendo ser utilizado somente na ausência de outras opções, raramente na terapia inicial.

Casos excepcionais

Para os casos de crianças e adolescentes com peso maior ou igual a 35 Kg em que o esquema TDF + 3TC + EFV esteja contraindicado, deve-se proceder da seguinte maneira:

Para os casos de crianças e adolescentes com peso maior ou igual a 35 Kg em que o esquema TDF + 3TC + EFV esteja contraindicado, deve-se proceder da seguinte maneira:

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

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

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

ITRNN:

Na combinação da TARV tripla, o ITRNN é considerado a primeira escolha por ter eficácia clínica comprovada, menor risco de dislipidemia e lipodistrofia, poupar a classe IP para esquemas futuros e geralmente poder ser administrado em menor número de cápsulas aos pacientes.

A nevirapina é indicada para crianças menores de 3 anos de idade pois o efavirenz ainda não tem registro na ANVISA para crianças abaixo dessa idade. Nos primeiros 14 dias se faz a posologia de 200mg/m² dose única diária, para reduzir o risco de exantema e, a seguir, 200mg/m² 12/12 h (dose máx. 200mg 12/12h).

As desvantagens do uso de ITRNN são: baixa barreira genética, em que uma única mutação pode conferir resistência, com reação cruzada entre a NVP e o EFV podendo comprometer a Etravirina; risco raro de reações adversas graves: Síndrome de Stevens-Johnson e hepatotoxicidade (maior com a NVP), e potencial de interação com múltiplas drogas que têm metabolismo hepático.

Segunda linha de tratamento

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

2 ITRN + IP/r

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

Este esquema pode ser considerado nos casos em que o lactente é gravemente sintomático ou em que a carga viral é muito elevada.

Alternativas ao uso do LPV/r:

	Utilizar	Situação
Situação 1ª opção	ATV/r (a partir de 6 anos)	Contraindicação ao LPV/r
2ª opção	FPV/r (a partir de 2 anos)	Contraindicação ao LPV/r e ATV/r

A contra-indicação ao uso de antirretrovirais deve ser registrada em prontuário.

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

IP/r:

Os inibidores de protease têm eficácia clínica, virológica e imunológica bem documentada e elevada barreira genética, em que o desenvolvimento de resistência requer acúmulo de mutações. As desvantagens incluem complicações metabólicas como dislipidemia, lipodistrofia e resistência à insulina; potencial de interação com múltiplas drogas que têm metabolismo hepático; maior número de comprimidos a serem administrados aos pacientes em uso dessa apresentação; e pior palatabilidade (comparada à NVP), o que pode dificultar a adesão.

Para maiores informações sobre o uso de antirretrovirais em crianças e adolescentes, incluindo a dosagem e a posologia, consultar o “Quadro de antirretrovirais para uso em crianças e adolescentes”

Interpretação e manejo da resposta terapêutica aos antirretrovirais

Fatores limitantes da resposta à terapia antirretroviral

Alguns fatores estão associados com falhas na terapia antirretroviral e eles devem ser levados em consideração durante o monitoramento da resposta terapêutica e manejo da situação. Tais fatores são:

- ✓ Falha na adesão estrita ao esquema antirretroviral (por ex., erros na administração, atrasos e não administração de doses nos intervalos prescritos, suspensões esporádicas, falta do medicamento);
- ✓ Toxicidade das drogas e efeitos adversos, imediatos e mediatos;
- ✓ Uso prévio de antirretrovirais com falha e resistência viral;
- ✓ Altos níveis de carga viral e baixa contagem de LT-CD4+ antes do tratamento;
- ✓ Presença de comorbidades que limitem o uso de algumas drogas no esquema (por ex., tuberculose);
- ✓ Níveis séricos inadequados devido a aspectos de farmacocinética das drogas usadas, mudanças metabólicas (idade) e alterações relacionadas à necessidade de administração com ou sem alimentos.

Monitoramento da resposta terapêutica aos antirretrovirais

resposta terapêutica aos antirretrovirais deve ser monitorada desde seu início e ao longo de toda a terapia, tendo em vista que os fatores limitantes acima descritos podem modificar-se com o tempo e a idade dos pacientes. A adesão ao tratamento, por exemplo, é um processo contínuo e passível de variações.

Os objetivos do monitoramento são: avaliar a adesão ao esquema, tolerabilidade das drogas, os efeitos adversos, as afecções associadas à síndrome de recuperação imunológica e a eficácia do tratamento antirretroviral.

Inicialmente, e de acordo com as características peculiares de cada paciente/família, a periodicidade para avaliação

clínica e laboratorial irá requerer visitas com agendamento a intervalos menores e com maior frequência.

Na visita imediatamente anterior à introdução dos antirretrovirais, devem ser registrados os dados

antropométricos (peso, estatura, IMC) dos pacientes e todas as alterações encontradas no exame físico. Estas

informações serão muito importantes na avaliação de resposta à terapia antirretroviral nas visitas subsequentes,

principalmente, na ausência de resultados de exames que avaliem a efetividade do tratamento (carga viral e

contagem de LT-CD4+).

Recomenda-se fortemente que avaliações basais sejam realizadas antes do início do uso dos antirretrovirais.

Os exames laboratoriais recomendados em geral são:

- ✓ **PT**
- ✓ **Quantificação de RNA-HIV (carga viral);**
- ✓ **Contagem de LT-CD4+;**
- ✓ **Hemograma com plaquetas;**
- ✓ **Função hepática (TGO, TGP, FA, GGT* e bilirrubinas) e renal (uréia e creatinina);**
- ✓ **Bioquímica (ionograma, glicemia, colesterol e frações, triglicerídios, amilase, lipase*);**
- ✓ **Radiografia de tórax; e**
- ✓ **Análise do sedimento urinário.**

* de acordo com disponibilidade de cada serviço.

A história clínica a cada visita após o início do esquema antirretroviral deve avaliar mudanças em relação ao

quadro basal, ocorrência de efeitos adversos, adesão (dificuldades para administrar o esquema antirretroviral) e

identificação de dificuldades para continuar o acompanhamento planejado (p. ex., retorno para consultas, coleta

de exames). Ao mesmo tempo, o aumento de apetite, o ganho p ndero-estatural e a melhora de disposi o/

atividade podem sugerir boa resposta terapêutica logo nas primeiras visitas, e quando identifi- cados, devem

ser valorizados como reforço positivo associado   efetividade e adesão ao tratamento. No quadro 2, a seguir,

propomos interven es e periodicidade sugerida para monitoramento do tratamento em cada visita, ao longo

do tempo.

Quadro 2. Periodicidade e interven es sugeridas no monitoramento da efetividade (resposta terapêutica) e segurança (efeitos adversos) do uso de antirretrovirais

Tempo de uso da terapia	Toxicidade	Adesão e Efetividade
Antes do início da terapia	História clínica, hemograma e bioquímica ¹	História clínica, antropometria e exame físico. Avalia�o psicológica e social. Carga viral e contagem de LT-CD4+
2-4 semanas	História clínica ²	Avalia�o da adesão
8-12 semanas	História clínica, hemograma e bioquímica	História clínica, antropometria e exame físico. Avalia�o da adesão. Carga viral e contagem de LT-CD4+
A cada 3-4 meses	História clínica, hemograma e bioquímica	Avalia�o da adesão. Carga viral e contagem de LT-CD4+
A cada 6-12 meses	Lipidograma completo	

¹Bioqu mica: ionograma, glicemia, testes de fun o hepática e renal, cálcio e fósforo. Lipase e amilase em caso de drogas com toxicidade pancreática.

2Avaliação de função hepática em crianças em uso de nevirapina: a cada 2 semanas nas primeiras 4 semanas de terapia, a seguir, mensalmente por 3 meses e, posteriormente, a cada 3-4 meses.

Síndrome inflamatória da reconstituição imune.

A síndrome inflamatória da reconstituição imune (SIR) ocorre em pacientes com infecção pelo HIV que iniciaram terapia antiretroviral (TARV). A SIR resulta do processo de recuperação da imunidade tanto para agentes infecciosos específicos, como para antígenos não infecciosos. A incidência de SIR ainda não é bem definida nem em adultos nem em crianças. Contudo, estima-se a ocorrência em geral de 10-20% de crianças com infecção pelo HIV que iniciaram TARV. Uma revisão sistemática publicada em 2010 revelou que a incidência de SIR variava de acordo com condições definidoras de aids, e.g. SIR ocorreu em 37,7% dos pacientes com retinite por CMV, em 19,5% dos pacientes com meningite por criptococo e 15,7% dos pacientes com tuberculose. Em crianças as causas mais comuns de SIR são infecção por micobactéria, i.e. tuberculose, micobactéria atípica e associada a BCG.

A imunoreconstituição que ocorre após o início da TARV e da supressão máxima da replicação viral geralmente se instala de maneira rápida e a maioria das crianças experimenta uma excelente resposta terapêutica com ganho de peso e recuperação do crescimento e desenvolvimento. Na SIR, em vez deste tipo de resposta, os pacientes apresentam piora clínica apesar do controle viral e elevação da contagem de LT-CD4+. Estes pacientes podem apresentar infecções paradoxais ou processo inflamatório na vigência de recuperação imunológica.

A apresentação clínica da SIR pode ser de dois tipos. A primeira é chamada de SIR desmascarada, por se caracterizar por infecção oportunista oculta e subclínica e com patógeno geralmente detectável. A segunda é chamada de SIR paradoxal e se caracteriza por recrudescência ou relapso de infecção tratada com sucesso anteriormente e marcada ativação imune induzida por antígeno com nenhum ou poucos patógenos detectáveis. Clinicamente pode se expressar por: aparecimento ou aumento de linfonodos, febre, perda de peso, piora de sintomas respiratórios e radiológicos.

A etiopatogenia da SIR ainda não foi totalmente esclarecida. Contudo, se tem como fator de risco a carga viral elevada e contagem LT-CD4+ baixa no início do tratamento. Uma definição de caso de SIR inclui a ocorrência de resposta virológica e deteriorização clínica por condição infecciosa ou inflamatória após o início de TARV, associado a sintomas que não possam ser explicados por outra infecção ou neoplasia, falha de tratamento para infecção oportunista, reação adversa a drogas ou falta de adesão a TARV ou tratamento para tuberculose.

O manejo da SIR vai depender da apresentação clínica. Na forma desmascarada, o diagnóstico e tratamento da infecção oportunista que se apresenta inicialmente de forma oculta e depois subclínica é o recomendado e suficiente. Nas formas muito graves, ocasionalmente a descontinuação temporária de TARV pode ser necessária. Uma estratégia para diminuir a ocorrência deste tipo de SIR é de se aumentar a triagem para infecções oportunistas no diagnóstico da infecção pelo HIV, especialmente para tuberculose. Na forma paradoxal, o manejo deve ser baseado em medidas anti-inflamatórias e específicas (ex. antibioticoterapia na ocorrência de

infecções bacterianas). As opções terapêuticas devem levar em consideração a gravidade clínica. Os casos leves geralmente só requerem observação. Nos casos moderados podem ser usados AINES. Nos casos severos pode ser necessário o uso de corticosteróides, interrupção temporária da TARV e debridamento cirúrgico.

Manejo da Falha terapêutica

Falha terapêutica

Conceitua-se falha terapêutica uma resposta subótima ou falta de resposta sustentada à terapia antirretroviral, sob critérios virológicos, imunológicos e/ou clínicos. Quando o paciente inicialmente respondeu bem ao tratamento, com máxima supressão viral, reconstituição imunológica e ausência de doenças associadas à infecção pelo HIV, geralmente a falha virológica precede as demais.

Falha virológica

Conceitua-se falha virológica a não obtenção da supressão viral (Carga viral > 50 cópias/mL).

Pode ocorrer como uma resposta incompleta a TARV ou um rebote virológico após a supressão viral ter sido alcançada, como será exposto a seguir.

É importante ressaltar que crianças podem demorar mais tempo para alcançar carga viral indetectável, especialmente lactentes que apresentam elevadas cargas virais antes do início do tratamento. Além disto, a ocorrência de infecções transitórias e/ou imunizações, eventos muito comuns na faixa etária pediátrica, pode provocar aumentos temporários da carga viral, não relacionados à falha virológica. Assim, a falha deve ser confiada por dois testes de carga viral, com intervalo superior a três semanas da coleta.

Resposta incompleta:

Considera-se resposta incompleta qualquer das seguintes situações:

- ✓ Diminuição < 1 log₁₀ do número de cópias/mL de RNA do HIV após 8 a 12 semanas de tratamento antirretroviral;
- ✓ Carga viral > 200 cópias/mL de RNA do HIV após 6 meses de tratamento.

Ocasionalmente, lactentes com CV elevada no início da TARV, podem demorar mais tempo para alcançar a indetecção.

Rebote virológico:

Considera-se rebote virológico quando, após a resposta ao tratamento com indetecção de carga viral, ocorre detecção repetida de RNA do HIV no plasma.

Episódios isolados de detecção de cargas virais baixas (< 1.000 cópias/mL) (denominados “blips”), seguidos de indetecção, são relativamente comuns e não refletem necessariamente falha virológica. Por outro lado, cargas virais repetidamente detectadas (≥ 1.000 cópias/mL) geralmente representam rebote e falha virológica.

Sempre que for confirmada a falha virológica, deve-se realizar o teste de genotipagem, para pacientes em que a última carga viral foi maior ou igual a 1.000 cópias/mL, para orientar a escolha do próximo esquema antirretroviral (1a, B).

Falha imunológica

A falha imunológica é definida como uma resposta imunológica incompleta à terapia antirretroviral ou uma deterioração imunológica durante a terapia. Em crianças, a contagem de LT-CD4+ normalmente diminui com a idade e esse fator deve ser considerado na avaliação de crianças menores de 5 anos. Abaixo dessa idade, as variações percentuais devem ser mais

valorizadas, enquanto nas crianças maiores de 5 anos podem-se utilizar as variações na contagem absoluta de LT-CD4+.

Resposta imunológica incompleta

Ocorre quando não se consegue um aumento \geq 5% do percentual de LT-CD4+ basal em pacientes menores de 5 anos de idade com imunossupressão grave (LT-CD4+ < 15%), ou um aumento de 50 células/mm³ em maiores de 5 anos com imunossupressão grave (LT-CD4+ < 200 células/mm³), após 12 meses de tratamento.

Deterioração imunológica

Considera-se deterioração imunológica a ocorrência de uma queda persistente de 5% na contagem de LT-CD4+ em crianças de qualquer faixa etária e/ou uma redução do número absoluto basal de LT-CD4+ em crianças maiores de 5 anos de idade.

Falha clínica

Caracteriza-se como falha clínica a ocorrência de novas infecções oportunistas (IO) e/ou outra evidência clínica de progressão da doença após a instituição da TARV. A falha clínica representa a categoria mais urgente e mais preocupante de falha terapêutica e necessita de uma avaliação imediata. Contudo, a ocorrência de infecções oportunistas ou outras afecções em pacientes em tratamento com parâmetros virológicos e imunológicos estáveis pode não refletir uma falha clínica, e sim uma disfunção imune ou síndrome da reconstituição imunológica. Eventos clínicos que ocorrem nos primeiros meses do início da TARV também não indicam, necessariamente, falha terapêutica. Por outro lado, a ocorrência de eventos clínicos significantes, mencionados abaixo, é forte indício de falha terapêutica:

- ✓ Deterioração neurológica progressiva. Presença de dois ou mais dos seguintes achados documentado sem avaliações repetidas: déficit do crescimento cerebral e/ou do desenvolvimento neuropsicomotor.
- ✓ Falha no crescimento (declínio persistente na velocidade de ganho de peso) Infecção ou doença grave ou recorrente (recorrência ou persistência de condições definidoras de aids ou outras infecções graves).

Discordância entre respostas virológica, imunológica e clínica

Em geral, a TARV que resulta em supressão virológica também resulta em melhora imunológica e prevenção de doenças relacionadas à aids. E o inverso também é verdadeiro: a falência virológica é comumente acompanhada de falência imunológica e clínica. Entretanto, alguns pacientes podem apresentar uma discordância, com falência em apenas uma das categorias, com boa resposta nas outras duas. É essencial considerar causas potenciais de respostas discordantes antes de se concluir a ocorrência de falha terapêutica.

Respostas clínica e imunológica apesar de resposta virológica incompleta

Alguns pacientes em TARV podem apresentar respostas clínica e imunológica por até 3 anos, apesar de manter viremia persistente. Uma possível explicação para este tipo de resposta seria a manutenção de CV baixa ou a seleção de cepas de HIV com mutações de resistência que apresentam menor “fitness” (capacidade de replicação).

Falha imunológica apesar de resposta virológica e independente de resposta clínica

A falha imunológica apesar de resposta virológica pode ocorrer no contexto de resposta clínica adequada ou não. As primeiras considerações que devem ser feitas neste tipo de resposta são: excluir erro laboratorial no resultado do LT-CD4+ e da CV e assegurar interpretação correta dos valores de LT-CD4+ em relação à diminuição natural que ocorre nos primeiros 5-6 anos de vida.

Outra consideração laboratorial é o fato de que alguns métodos laboratoriais de CV não amplificam todos os grupos de HIV (como os grupos não-M do HIV-1; HIV-2). Entretanto, no Brasil, estes grupos ainda não foram identificados. Uma vez que os resultados laboratoriais sejam confirmados, deve-se avaliar a possibilidade de eventos adversos das drogas, condições médicas associadas e outros fatores que possam resultar em menores valores de LT-CD4+. Alguns antirretrovirais podem estar associados a uma resposta imunológica comprometida, como, por exemplo, a combinação de tenofovir com didanosina. Em adultos, a zidovudina pode comprometer a elevação do LT-CD4+, mas não a porcentagem, talvez pelo seu efeito mielossupressivo. Algumas drogas (corticosteróides, quimioterápicos) e algumas condições clínicas (hepatite C, tuberculose, desnutrição, síndrome de Sjogren, sarcoidose) também são associadas com menores valores de LT-CD4+.

Além disto, é comum que pacientes com imunossupressão grave no início da TARV alcancem supressão virológica semanas a meses antes da resposta imunológica.

Falha clínica apesar de resposta virológica e imunológica Adequadas

Pacientes que apresentam progressão da doença apesar de resposta virológica e imunológicas favoráveis à TARV devem ser avaliados cuidadosamente, pois a maioria dos casos não representa falência à TARV. Uma das principais razões para ocorrência de infecções oportunistas nesta situação, dentro dos primeiros meses do início da TARV, é a Síndrome de Reconstituição Imunológica (SIR), que não representa falência terapêutica e não requer a descontinuação da TARV.

Crianças que sofreram lesões irreversíveis aos pulmões (bronquiectasias), cérebro ou outros órgãos, especialmente em vigência de imunossupressão grave pré-TARV, podem continuar apresentando infecções e sintomas recorrentes, mesmo com a recuperação imunológica. Estes casos também não representam falha terapêutica e não apresentam indicação de mudança de TARV. Outras condições que devem ser investigadas incluem: tuberculose, neoplasia, desnutrição. Ocasionalmente, alguns pacientes podem apresentar doenças oportunistas relacionadas à aids (como pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* ou candidíase esofágica) mais de 6 meses após alcançar supressão virológica e aumento do LT-CD4+, o que não pode ser explicado por SIR, lesão orgânica pré-existente ou outra razão. Apesar de estes casos serem raros, eles não representam falência da TARV e sugerem que o aumento do LT-CD4+ não necessariamente representou o retorno completo da função imunológica.

Avaliação do Paciente em Falha Terapêutica

Cada paciente com resposta incompleta à TARV deve ser avaliado individualmente para determinar a causa da falha e o manejo subsequente. Em muitos casos, a falha terapêutica é multifatorial e não requer uma mudança imediata da TARV.

Deve-se primeiramente fazer uma avaliação cuidadosa para entender a etiologia da falha e determinar a intervenção mais adequada. Esta avaliação deve incluir a pesquisa

critérios da adesão, de intolerância medicamentosa, de farmacocinética e da resistência viral (quadro 1).

Quadro 1. Avaliação das causas de falha virológica

Avaliação	Método	Intervenção
ADESÃO	Rever todo processo sobre adesão	
FARMACOCINÉTICA E DOSE	Recalcular as doses.	Ajustar as doses Se necessário. Suspender ou trocar medicamentos com interações com a TARV
TESTES DE RESISTÊNCIA	Realizar genotipagem. Realizar teste de tropismo, se apropriado.	Se não houver resistência, reforçar adesão. Se houver resistência, avaliar a troca da TARV.

Uma vez que as causas da falha terapêutica tenham sido identificadas e avaliadas, deve-se determinar se há necessidade e possibilidade da troca do esquema, se há urgência nesta troca e probabilidade de alcançar uma CV indetectável. A urgência de um novo esquema depende do grau de imunossupressão e da presença de falha clínica. Para crianças com imunossupressão grave, a troca da TARV, quando possível, é prioritária e urgente, para evitar progressão clínica da doença. Para crianças sem imunossupressão grave, com menor risco de progressão para doença, a troca é menos urgente, porém necessária; uma vez que viremia persistente leva ao acúmulo progressivo de mutações de resistência, limitando opções terapêuticas futuras. A probabilidade de alcançar e manter uma CV indetectável depende do grau de resistência aos antirretrovirais, do número e das classes de antirretrovirais ativos e fundamentalmente da adesão ao novo esquema.

No manejo da falha terapêutica na população pediátrica, os fatores idade, peso corporal e capacidade de deglutição são determinantes na escolha dos antirretrovirais para compor o esquema. As opções terapêuticas para crianças menores de 6 anos de idade são bastante limitadas; além disto, a indicação de TARV para todas as crianças menores de 12

meses de idade infectadas pelo HIV prolonga o tempo de exposição aos medicamentos e aumenta o risco de falha em idade precoce.

O esquema inicial com 2 ITRN + ITRNN permite abordar a primeira falha com a troca por 2 ITRN + lopinavir/r (LPV/r). Da mesma forma, o esquema inicial com 2 ITRN + IP/r permite a troca pra ITRNN. Nas crianças expostas à NVP no período neonatal, que receberam esquema inicial com 2 ITRN + IP/r (LPV/r), pode-se proceder à troca para 2 ITRN + ITRNN, especialmente quando a genotipagem pré-tratamento mostrou sensibilidade a esta classe. Entretanto, este grupo pode apresentar mutações de resistências arquivadas para ITRNN. A reavaliação da CV dentro de 6 a 8 semanas da troca é fundamental e se não houver resposta virológica deve-se realizar nova genotipagem. Se houver resistência para ITRNN, e dependendo da genotipagem, está indicado o uso de IP/r de resgate (tipranavir) ou de inibidor da integrase (raltegravir), quando disponível para esta faixa etária.

A partir de 6 anos de idade, já há mais opções terapêuticas em formulações pediátricas, permitindo aplicar a estratégia de uso sequencial de TARV. As opções disponíveis, em ordem preferencial, são: IP/r de resgate (darunavir/r e tipranavir/r), inibidor da integrase (raltegravir) e inibidor de fusão (enfuvirtida).

A enfuvirtida pode ser utilizada nesta faixa etária, mas em virtude de sua via de administração (subcutânea), da baixa barreira genética e do alto custo, constitui um medicamento de uso reservado para pacientes sem outras opções que permitam estruturar esquemas de resgate.

O Quadro 2 resume as opções atuais para a falha terapêutica, de acordo com a faixa etária.

Quadro 2. Antirretrovirais para troca de esquema após falha terapêutica, de acordo com a faixa etária.

Faixa etária	ITRNN	Inibidor da protease	Inibidor da integrase	Inibidor de fusão
14 dias a 2 anos	NVP	LPV/r	-	-
2 a 6 anos	NVP EFV (> 3 anos)	LPV/r FPV/r	Raltegravir*	

		TPV/r		
> 6 anos	NVP EFV	LPV/r FPV/r TPV/r DRV/r ATV/r	Raltegravir*	Enfuvirtida

* quando a apresentação pediátrica estiver disponível

Teste de genotipagem

O teste de genotipagem deve ser solicitado para todos os pacientes em falha terapêutica confirmada que estejam em uso de TARV. (1a, B).

O benefício potencial dos testes de genotipagem na prática clínica pode ser resumido abaixo:

- ✓ Possibilita esquemas de resgate mais efetivos, com trocas direcionadas de esquemas antirretrovirais;
- ✓ Evita trocas desnecessárias de antirretrovirais, propiciando o uso de drogas ativas por períodos mais prolongados;
- ✓ Evita a manutenção da toxicidade de drogas inativas.

É relevante ressaltar que a solicitação do teste de genotipagem é importante já na primeira falha. Estudos em adultos mostraram que as diferenças nas respostas frente às trocas de esquemas realizadas com ou sem genotipagem foram mais evidentes em pacientes no primeiro ou segundo resgate.

São critérios para a solicitação do teste de genotipagem em crianças e adolescentes:

- ✓ Falha virológica confirmada;
- ✓ Carga viral igual ou superior a 1.000 cópias/ml;
- ✓ Uso regular de terapia antirretroviral no momento da coleta de material para o exame (há pelo menos seis meses, ou três meses no caso de gestantes adolescentes);

- ✓ Para início de terapia antirretroviral.

São contraindicações para solicitação do teste:

- ✓ Teste de genotipagem prévio evidenciando ausência de opções terapêuticas por resistência completa, exceto diante da disponibilização de novas drogas;
- ✓ Não adesão ao tratamento antirretroviral.
- ✓ Algumas considerações devem ser feitas para o uso adequado do teste de genotipagem:

Algumas considerações devem ser feitas para o uso adequado do teste de genotipagem:

- ✓ A adesão ao tratamento antirretroviral deve ser SEMPRE muito bem avaliada antes da solicitação do teste;
- ✓ A presença de cargas virais muito elevadas pode indicar falta de adesão ao tratamento;
- ✓ Após 12 meses da coleta do sangue para o teste, o resultado de um teste de genotipagem deve ser considerado desatualizado, uma vez que durante esse período podem ter surgido novas mutações, levando à perda adicional de opções terapêuticas.

Rede Nacional de Genotipagem (RENAGENO) - Novos alvos

Recomenda-se a realização da genotipagem de novos alvos (GP41 e integrase) para avaliação da resistência genotípica à enfuvirtida e/ou raltegravir, caso o paciente esteja em uso de algum desses ARV e em falha virológica.

- ✓ Genotipagem na Integrase: Indicada para pacientes em falha virológica atual ou pregressa com esquemas estruturados com raltegravir.
- ✓ Genotipagem na GP41: Indicada para pacientes em falha virológica atual com esquemas estruturados com enfuvirtida. Ressalta-se que, em razão do “arquivamento” de mutações, não está indicada a realização da genotipagem para este alvo em casos de uso prévio deste ARV.

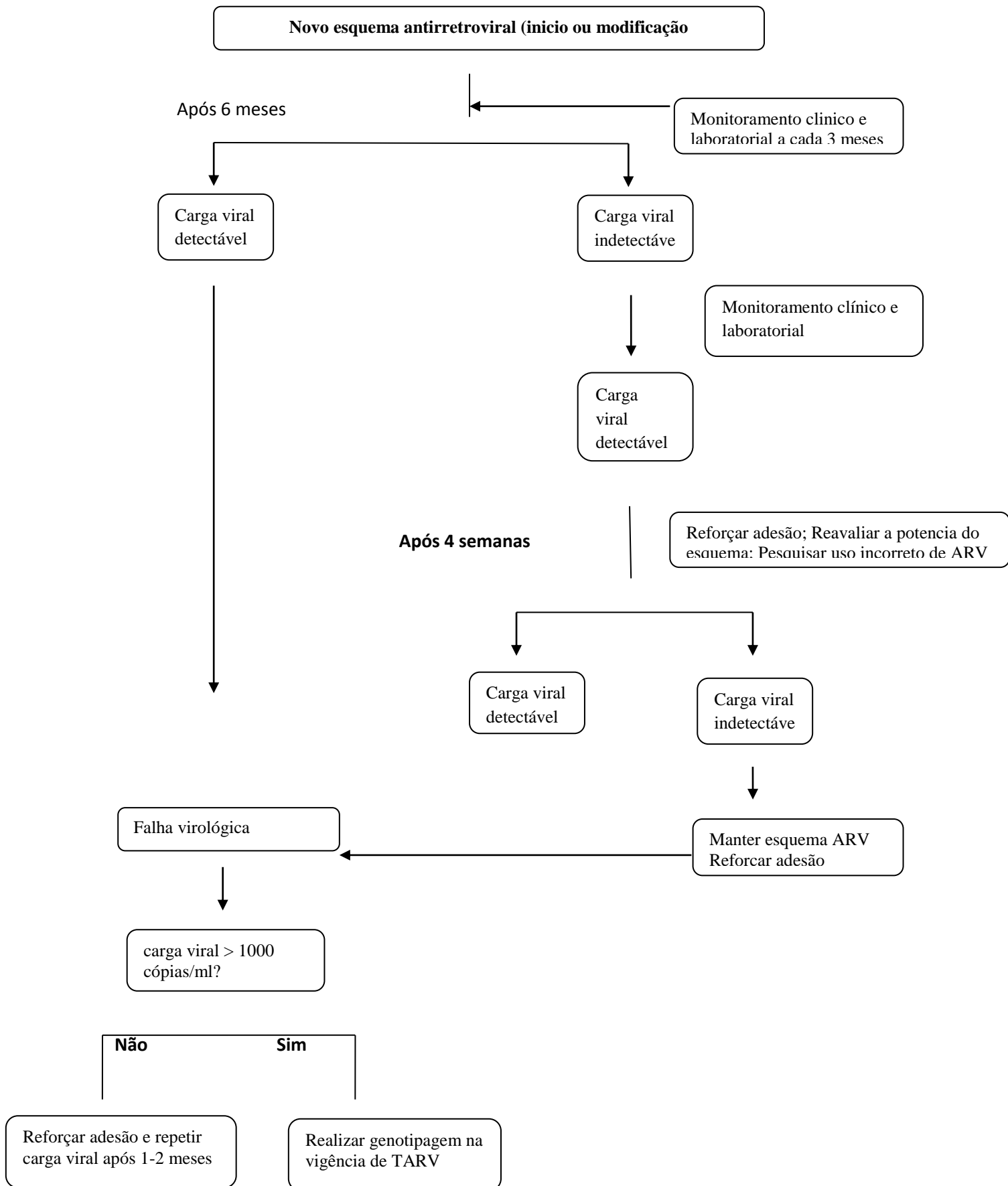
Teste de genotropismo: indicado para pacientes em que mesmo com a utilização de darunavir/ritonavir e raltegravir, a chance de obtenção de supressão viral a níveis

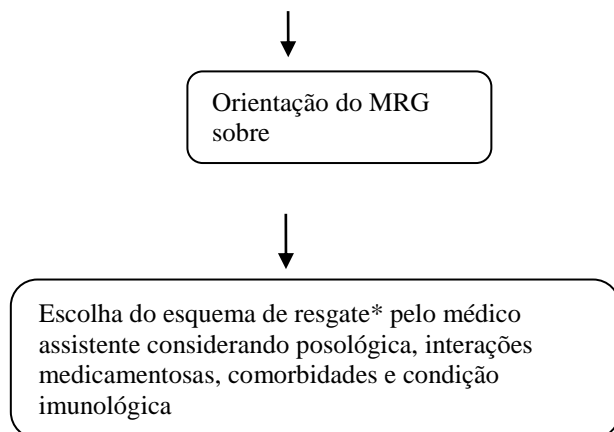
indetectáveis seja considerada baixa. A alça V3 da gp120 é o alvo do exame genotípico para indicação de antagonistas do CCR5

Manejo da Falha Terapêutica

Existem diferentes situações de falha terapêutica, de acordo com o resultado da genotipagem, a ser.

Figura 1: O algoritmo a seguir resume as recomendações para manejo da falha terapêutica.





* Solicitar autorização para câmaras técnicas ou Ministério da Saúde caso o esquema de resgate seja estruturado com medicamentos de terceira linha consideradas na escolha de um novo esquema antirretroviral:

Viremia persistente na ausência de resistência identificada

A presença de multiplicação viral (viremia persistente) na ausência de resistência do HIV aos antirretrovirais em uso sugere falta de exposição do vírus aos medicamentos. Em geral, isto é resultado de total não adesão ou abandono do tratamento. No entanto, é importante a exclusão de outros fatores, tais como a utilização de doses insuficientes, má absorção ou interações medicamentosas. Neste caso, NÃO está indicada a troca da TARV, mas sim o reforço da adesão.

O teste de resistência (genotipagem) deve ser realizado em vigência do tratamento antirretroviral, uma vez que os vírus selvagens substituem rapidamente os vírus mutantes no plasma, na ausência da pressão seletiva das drogas (1a, B). Há situações em que uma criança ou adolescente apresenta viremia persistente em vigência de um esquema antirretroviral e, em seguida, por algum motivo (mais comumente por abandono), venha a ter o seu tratamento interrompido. Em tais casos, tem sido utilizada a estratégia da reintrodução do mesmo esquema com ênfase na adesão e a realização de genotipagem após 4 semanas de uso contínuo, pois, na presença TARV, as variantes resistentes irão prevalecer após esse período, sendo possível sua identificação no teste.

Viremia persistente com resistência ao esquema atual (confirmada pela genotipagem)

Nestas situações, o objetivo é começar um novo esquema capaz de suprimir a replicação viral e prevenir a emergência de vírus com mutações adicionais de resistência. Para tal, torna-se necessária a utilização de um esquema com dois medicamentos completamente ativos (1b, B).

A escolha do novo esquema antirretroviral deve basear-se na contagem de LT-CD4+, na magnitude da carga viral, nos testes de resistência atual e anteriores, no histórico de antirretrovirais utilizados, potenciais toxicidades e disponibilidade de novos agentes antirretrovirais. (1b, B).

Devido à possibilidade de resistência cruzada entre alguns antirretrovirais de uma mesma classe, a utilização de uma nova droga de uma classe já utilizada não garante de que a mesma seja plenamente ativa; em especial, para os ITRNN.

Aqueles antirretrovirais previamente prescritos e suspensos por questões de intolerância ou baixa adesão podem, em algumas situações, ser reintroduzidos. Isto é particularmente possível quando não houve desenvolvimento de resistência e as dificuldades com tolerância e adesão foram ultrapassadas.

A seguir, serão fornecidas algumas orientações para tomada de decisão na escolha de esquema antirretroviral após falha com resistência detectada:

Quadro 3. Orientações sobre escolha de esquema ARV de resgate

1. Buscar sempre carga viral indetectável.
2. O novo esquema deve conter duas drogas plenamente ativas e de classes diferentes.

3. Basear as escolhas nos dados de resistência (analisar também as mutações dos testes anteriores), na história terapêutica do paciente (esquemas prévios e atuais) e nos dados de estudos clínicos.
4. Considerar nível de carga viral, contagem de LT-CD4+ e perfil de resistência à protease para avaliar a necessidade de adição de novas classes de antirretrovirais.
5. A escolha da nova dupla de ITRN é particularmente importante no esquema de resgate, pois o uso de um ITRN não totalmente ativo pode resultar na seleção de mutações adicionais de resistência, comprometendo este novo esquema. O teste de genotipagem é fundamental para esta escolha (1b, B). Evitar o uso de estavudina.
6. Não usar ITRNN, caso haja ocorrido falha prévia a esquema contendo este medicamento, mesmo que em exames antigos. Neste caso, recomenda-se um novo esquema com IP/r. A resistência à NVP geralmente resulta em resistência cruzada ao EFV e vice-versa. A etravirina, que é um ITRNN de 2ª geração, pode configurar-se em exceção, mantendo-se sensível após o uso de NVP ou EFV, se a genotipagem assim o demonstrar, mas este medicamento ainda não está aprovado para uso em indivíduos menores de 18 anos (1b, B).
7. Usar IP potencializado com ritonavir associado a 2 ITRN, após falha de primeiro esquema contendo ITRNN. LPV/r é a combinação de preferência, por ter em sua formulação os dois fármacos (lopinavir e ritonavir), tanto na forma de solução oral como na forma de comprimidos pediátricos (1b, B).
8. Considerar o efeito residual característico dos ITRN (2b, C). Dados em adultos sugerem que, mesmo havendo resistência ao 3TC (pela emergência da mutação M184V), o uso desta droga pode contribuir para a redução do fitness viral, supressão do HIV e manutenção dessa mutação, sendo capaz de reverter parcialmente o efeito de algumas outras mutações (TAM – mutações para os análogos de timidina), que conferem resistência ao AZT, d4T e TDF. Esta estratégia pode não ser útil se o esquema de resgate incluir ABC e/ou ddi (2b, C).
9. Se houver evidência de baixa adesão ao esquema vigente em falha, o foco deve ser a superação das barreiras à boa adesão (3a, B).
10. Para pacientes com indicação de troca de TARV devido à ocorrência ou progressão de quadro neurológico, o novo esquema deve incluir antirretrovirais que alcancem altas concentrações no sistema nervoso central (Quadro 4).
11. Discutir casos de multifalha ou resistência ampla.

Quadro 4. Escala de penetração dos antirretrovirais no Sistema Nervoso Central

1 (baixa penetração)	2 (média penetração)	3 (alta penetração)
Didanosina (ddl)	Emtricitabina (FTC)	Abacavir (ABC)
Tenofovir (TDF)	Lamivudina (3TC)	Zidovudina (AZT)
Nelfinavir (NFV)	Estavudina (d4T)	Nevirapina (NVP)
Ritonavir (RTV)	Efavirenz (EFZ)	Amprenavir/r (APV/r)
Saquinavir (SQV)	Amprenavir (APV)	Atazanavir/r (ATV/r)
Saquinavir/r (SQV/r)	Atazanavir (ATV)	Fosamprenavir/r (FPV/r)
Tipranavir/r (TPV/r)	Fosamprenavir (FPV)	Indinavir/r (IDV/r)
Enfuvirtida (T-20)	Indinavir (IDV)	Lopinavir/r (LPV/r)

Viremia persistente com multirresistência aos antirretrovirais em pacientes com poucas opções terapêuticas

Na impossibilidade de compor um esquema com duas ou mais drogas totalmente ativas, o foco volta a ser não tanto a detecção da carga viral, difícil de ser atingida nesse contexto, mas a manutenção da função imune e prevenção da progressão da doença e de aparecimento de infecções oportunistas. Em tais circunstâncias, a estratégia muitas vezes utilizada é a manutenção de um esquema não supressor como “esquema de espera”, ou seja, utilizado enquanto se aguarda a disponibilidade de novos medicamentos ativos para composição do novo esquema. Essa escolha não é a ideal, sendo apenas aceitável como estratégia de curto prazo, seguida de acompanhamento mais frequente, visando iniciar um esquema ativo na primeira oportunidade (2 b, C).

Se o paciente apresenta resistência as 3 principais classes de antirretrovirais (ITRN, ITRNN e IP), deve-se utilizar uma nova classe, sempre que possível (inibidor de entrada e/ou inibidor de integrase).

O uso contínuo de IP/r, na presença de viremia persistente, pode levar ao acúmulo de mutações adicionais, comprometendo a ação de novos IP/r. Este acúmulo de mutações é lento e gradativo, especialmente se a CV não for muito alta. Como a presença de mutações de

resistência pode limitar a replicação viral, a manutenção do IP/r nesses casos pode ser benéfica para alguns pacientes. Por outro lado, a interrupção completa de um esquema não supressor pode levar ao aumento súbito da carga viral, redução do LT-CD4+ e maior risco de progressão clínica da doença.

Em casos de piora clínica ou imunológica, em situações como as descritas anteriormente, pode ser necessário o uso de novas drogas em investigação para crianças, já aprovadas para maiores de 16-18 anos, como uma segunda droga ativa no novo esquema. Quando isso for necessário, seu uso deve ser feito, de preferência, como parte de estudos clínicos que possam gerar dados para sua aprovação (5, D).

O uso off-label de um medicamento é o uso em uma indicação ou faixa etária não registrada no país. Quando esta for a opção do médico prescritor, é de extrema importância que os riscos e benefícios do medicamento sejam discutidos com os familiares e equipe de saúde e, caso o medicamento venha a ser empregado, que seja documentada a anuência dos responsáveis pelo paciente, preferencialmente com assinatura de termo de consentimento (5, D).

A indicação de medicamentos de terceira linha, darunavir (DRV/r), tipranavir (TPV/r), raltegravir (RAL), e enfuvirtida (ENF) está recomendada para pacientes que preencham TODOS os critérios apontados no quadro 5.

Quadro 5. Critérios gerais de indicação de ARV de 3ª linha.

- ✓ Falha virológica confirmada
- ✓ Teste de genotipagem realizado há menos de 12 meses.
- ✓ Resistência a pelo menos um antirretroviral de cada uma das três classes (ITRN, ITRNN e IP). Ressalta-se que mesmo não tendo sido detectadas mutações para ITRNN, caso tenha havido falha prévia com medicamento dessa classe deve-se considerar que há resistência, no mínimo, para EFV e NVP.

O esquema de resgate deve incluir pelo menos um ARV ativo, preferencialmente com atividade plena, no teste de genotipagem, para acompanhar o medicamento de terceira linha. Ressalta-se que não devem ser considerados como medicamentos ativos 3TC, NVP, EFV e ENF

e se já houve falha virológica prévia com o uso desses ARV, mesmo que ativos (S) no teste de genotipagem. O quadro 6 mostra os ARV de 3ª linha e suas características.

Quadro 6: Critérios de indicação e algumas características de cada ARV de 3ª linha

IP/r

Tipranavir (TPV/r): considerado um inibidor da protease de uso restrito para resgate, em pacientes em falha virológica, a partir de 2 anos de idade, segundo os critérios a seguir (1b, A):

Teste de genotipagem recente com o perfil:

TPV/r: atividade plena (S) e LPV/r e FPV/r com resistência intermediária (I) ou completa (R).

Darunavir (DRV/r): considerado um inibidor da protease de uso restrito para resgate, em pacientes em falha virológica a partir de 6 anos de idade, segundo os critérios a seguir (1b, B):

Teste de genotipagem recente com o perfil:

DRV/r: atividade plena (S) e LPV/r e FPV/r com resistência intermediária (I) ou completa (R).

DRV/r: resistência intermediária (I) e ausência de outro IP/r com atividade plena (S). Se o TPV/r e o DRV/r apresentarem o mesmo perfil de resistência, com atividade plena (S) ou com resistência intermediária (I), a escolha entre ambos na estruturação do esquema de resgate dependerá do número de mutações para cada um deles, da faixa etária da criança e da capacidade de deglutir comprimidos.

Raltegravir (RAL): Está indicado nos casos em que é necessário utilizar uma nova classe ARV para estruturar um esquema com potência para suprimir a replicação viral.

Etravirina (ETR): É recomendada para situações em que mesmo com a utilização de DRV/r e RAL, a chance de obtenção de supressão viral seja considerada baixa. Além disso, só poderá ser indicada caso se demonstre sensibilidade plena (S) à ETR e resistência documentada ou falha prévia aos outros ITRNN (EFV e NVP).

Ressalta-se que a genotipagem pode subestimar a resistência à ETR e que este ARV apresenta interações medicamentosas frequentes, sendo incompatível com TPV, FPV e ATV. No Brasil, este medicamento só está aprovado para maiores de 18 anos. Seu uso em crianças e adolescentes está indicado apenas em casos excepcionais, sendo considerado “off-label”.

Enfuvirtida (ENF): Permanece como antirretroviral “reservado” para pacientes sem outras opções que permitam estruturar esquemas potentes de resgate.

OBSERVAÇÕES DO USO DA ENFUVIRTIDA:

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

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

Maraviroque (MVQ): É recomendado para situações em que, mesmo com a utilização de DRV/r e RAL, a chance de obtenção de supressão viral seja considerada baixa. Além disso, só poderá ser indicado se houver teste de tropismo viral evidenciando presença exclusiva de vírus R5, realizado no máximo 6 meses antes da início do novo esquema. O MVQ está registrado no país para uso em maiores de 18 anos.

Quadro 7. Critérios para substituição da enfuvirtida por raltegravir:

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

Destaca-se que os antirretrovirais de terceira linha são de uso exclusivo em situações de falha virológica e, para serem dispensados, necessitam de liberação de médico autorizador do estado ou do Ministério da Saúde, a partir de preenchimento e envio de formulário específico e de laudo de teste de genotipagem recente. O formulário de solicitação e o fluxo de autorização de antirretrovirais de uso restrito constituem os Anexos IV e V deste documento.

Pacientes com problema de adesão como causa principal da falha Virológica

Quando houver evidência de má adesão à TARV e de que uma boa adesão a um novo esquema não será possível, deve-se iniciar um trabalho na melhora da adesão antes da troca

do esquema. Quando este trabalho precisar de um tempo maior (semanas a meses), pode-se e manter o esquema não supressivo em uso ou um esquema simplificado com ITRN, alternativa considerada aceitável enquanto se trabalha na adesão, mas não ideal para prevenir deterioração clínica e imunológica. Estes pacientes devem seguidos com mais atenção e assim que houver a possibilidade da melhora da adesão o esquema deve ser modificado. A interrupção completa da TARV por não adesão persistente poderia prevenir o acúmulo de mutações adicionais de resistência, mas não oferece benefício clínico ou imunológico e tem sido associada com piora clínica e imunológica, não sendo recomendada até o momento.

Manejo dos efeitos adversos da terapia antirretroviral

A morbimortalidade relacionada à infecção pelo HIV foi significativamente reduzida com o uso da terapia antirretroviral combinada (TARV). Porém, a necessidade de uso continuado destes medicamentos está associada ao surgimento de complicações, incluindo alterações hepáticas, renais, cardiovasculares, ósseas, no metabolismo da glicose e dos lipídeos. Isto requer monitoramento a cada 3-6 meses e após cada troca de esquema ARV. Cada classe de medicamentos tem efeitos colaterais próprios, embora algumas alterações possam ser causadas por mais de uma droga antirretroviral.

Toxicidade Mitocondrial

A disfunção ou toxicidade mitocondrial é considerada um dos principais efeitos adversos do uso dos antirretrovirais, podendo causar miopatia, neuropatia periférica, pancreatite, acidose láctica, esteatose hepática e lipodistrofia.

A principal função das mitocôndrias é a produção de energia em forma de trifosfato de adenosina (ATP) via fosforilação oxidativa, que usa ácidos graxos e piruvato como substrato, sendo que a DNA polimerase gama mitocondrial é a enzima mais importante nesse processo.

Os inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeo (ITRN) têm alta afinidade por enzimas DNA polimerase, inibindo, assim, a replicação do HIV mediante sua ligação com a enzima viral transcriptase reversa, que é uma DNA polimerase. Entretanto, essas drogas também inibem DNA polimerases humanas, como a DNA polimerase gama mitocondrial, levando à depleção dos níveis de energia (ATP), o que causa respiração

anaeróbica, aumento da produção de lactato e de íons hidrogênio no citoplasma, com consequente acidose metabólica. A enzima desidrogenase láctica (LDH) catalisa a produção de lactato e tem-se verificado o aumento da LDH quando há aumento do metabolismo anaeróbico.

A afinidade dos ITRN pela enzima gama DNA polimerase é variável, o que explica, em parte, os diferentes graus de toxicidade de tais drogas. Estudos in vitro mostram maior toxicidade do ddl, seguido pelo d4T e pelo AZT. O 3TC, o ABC e o TDF têm baixa afinidade pela polimerase mitocondrial. Estudo recente mostrou que os ITRN de 1ª geração (AZT, DDI, d4T) causam maior dano mitocondrial que os de 2ª geração (ABC, 3TC/FTC, TDF) em crianças usando TARV e também evidenciou que o próprio vírus causa depleção mitocondrial. Estudos anteriores já haviam mostrado a associação do HIV na patogênese da disfunção mitocondrial.

A apresentação clínica da toxicidade mitocondrial é variável e depende do órgão envolvido. O início dos sintomas costuma ocorrer entre 1 e 20 meses após o início da TARV, com apresentação aguda ou subaguda.

Quadro 1. Manifestações clínicas de toxicidade mitocondrial:

- ✓ Miopatia: fadiga, fraqueza muscular e mialgia, mais comumente relacionada ao AZT. Neuropatia periférica: parestesia e dor em mãos e pés, geralmente relacionada ao d4T e ao ddl.
- ✓ Pancreatite: não está bem claro se está relacionada com toxicidade mitocondrial, mas quando ocorre concomitantemente com acidose láctica, sugere uma etiologia comum. Geralmente associada ao uso de ddl. Os sintomas são dor abdominal e vômitos associados ao aumento da amilase e lipase sérica.
- ✓ Hiperlactatemia e acidose láctica: ocorrem sem hipoperfusão sistêmica e com disfunção hepática, já que o fígado é o órgão mais importante na depuração do lactato. Há um aumento na produção e diminuição da sua eliminação. Os sintomas são inespecíficos, com apresentação insidiosa, incluindo náuseas, vômitos, perda de peso, dor abdominal, fadiga, dispnéia ou taquipnéia.
- ✓ Esteatose hepática: ocorre por inibição da oxidação dos ácidos graxos e acúmulo destes nos hepatócitos.

- ✓ Lipodistrofia: inclui lipoatrofia, perda da gordura subcutânea na face e nas extremidades e lipohipertrofia, acúmulo de gordura dorso cervical e abdominal (ver sessão 9.4).

Os pacientes com esses sintomas em uso de ITRN devem ser avaliados, pois a progressão da acidose leva à falência hepática e renal, arritmia cardíaca e óbito. As alterações metabólicas associadas à acidose láctica incluem, além da hiperlactatemia, queda do bicarbonato, acidose sistêmica e aumento do anion gap, das enzimas hepáticas, da creatinina fosfoquinase, da desidrogenase láctica, da lipase e da amilase.

O nível sérico de lactato deve ser avaliado apenas quando houver sintomatologia compatível com acidose láctica e não rotineiramente. Os procedimentos relacionados à coleta são muito importantes, pois exercício físico, choro forte, torniquete e desidratação estão associados a resultados falso-positivos e qualquer resultado elevado (>2 mmol/L) deve ser confirmado em uma segunda dosagem.

Se o nível sérico do lactato situar-se entre 2,1 e 5mmol/L, o tratamento antirretroviral (TARV) deve ser mantido; considerar a troca de ddl ou d4T, se presentes no esquema, preferencialmente por drogas de menor toxicidade mitocontrial, como o ABC e o TDF (4,C).

Se o mesmo nível estiver maior que 5 mmol/L, a TARV deve ser suspensa e reiniciada somente após a resolução do quadro, preferencialmente com drogas de menor toxicidade mitocondrial, como o ABC e o TDF (4, C).

O tratamento para acidose láctica sintomática é de suporte, com hidratação endovenosa e oxigênio, se necessário (4, C).

A TARV durante a gestação tem-se mostrado eficaz na prevenção da transmissão vertical do HIV, e a possibilidade de disfunção mitocondrial em recém-nascidos expostos aos antirretrovirais (ARV) foi pela primeira vez apontada em 1999. Desde então, outros relatos de toxicidade mitocondrial, variando de sintomas neurológicos graves a hiperlactatemia assintomática, associada ou não a anemia e leucopenia, têm sido encontrados. Outros estudos

não têm identificado associação entre o uso de TARV na gestação e sintomas atribuídos à toxicidade mitocondrial no lactente.

Mais informações sobre toxicidade dos antirretrovirais podem ser verificadas no “Quadro de antirretrovirais para uso em crianças e adolescentes”

Neurotoxicidade

Os inibidores da transcriptase reversa não análogos de nucleosídeo (ITRNN), principalmente o efavirenz (EFZ) estão associados a sintomas neuropsiquiátricos, que incluem tontura, sonolência, insônia, pesadelos, dificuldade de concentração, alucinação, psicose, ideação suicida e convulsões. Estas alterações têm duração de 2-4 semanas e os pacientes devem ser orientados a tomar o medicamento na hora de deitar, à noite. Em um pequeno número, os efeitos no SNC são persistentes e a droga precisa ser trocada.

A combinação de lopinavir/ritonavir pode se acompanhar de depressão do SNC, principalmente em recém nascidos e crianças prematuras. A descontinuação da droga se associa à resolução dos sintomas em 1 a 5 dias.

Tabela 1: Neutotoxicidade dos ARV (Guidelines for the Use of Antiretroviral

Agents in Pediatric HIV Infection. Downloaded from <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines> on 3/8/2013)

Efeitos adversos	ARV associados	Início/ manifestações clínicas	Frequência estimada	Prevenção/ monitoramento	Manejo
Depressão do SNC	LPV/r solução oral (contém etanol e propileno glicol como exceipientes)	1 a 6 dias após início do LPV/r. Em neonatos e lactentes prematuros: depressão do SNC, toxicidade cardíaca e complicações respiratórias.	Desconhecida. Relatos em prematuros na dose terapêutica de LPV/r.	Evitar uso até a idade pós menstrual de 42 semanas e idade pós-natal de pelo menos 14 dias.	Descontinuar. Sintomas devem resolver em até 1 a 5 dias. Reintrodução do LPV/r pode ser considerada após o período vulnerável.
Sintomas neuropsiquiátricos e outras manifestações do SNC	EFV	1 a 2 dias após o início do EFV. A maior parte dos sintomas resolve ou diminuem após 2 a 4 semanas. Apresenta-se com um ou mais dos sintomas: tonteira, sonolência, insônia, pesadelos, dificuldade de concentração, psicose, idéias suicidas, convulsões.	Variável. Crianças: 24% para manifestações do SNC em uma série de casos, com 18% de descontinuação. Adultos: 50% de qualquer gravidade e 2% graves.	Administrar o EFV Com estômago vazio, antes de dormir.	Reafirmar ao paciente a característica provável de ser autolimitado. Se persistir, considerar reduzir a dose ou descontinuar.

	RAL	Aumento da atividade psicomotora, cefaléia, insônia e depressão.	Crianças: muito raro. Adultos: cefaléia e insônia <5%.	Usar com cuidado quando associado a medicamentos que aumentam a concentração de RAL.	Considerar Descontinuação se ocorrer insônia persistente.
Hemorragia intracraniana	TPV	De 7 a 513 dias após início do TPV	Crianças: nenhum caso relatado. Adultos: 0,04 a 0,23/100 pacientes-ano.	Usar com cuidado se o paciente tiver história de sangramentos, lesões intracranianas ou neurocirurgia recente.	Descontinuar se suspeita ou confirmação de hemorragia intracraniana.
Ataxia cerebelar	RAL	Em torno de 3 dias após o início. Tremor, dismetria e ataxia.	2 casos em adultos.	Usar com cuidado com ATV e outros medicamentos que inibem fortemente a enzima UGT1A1.	Considerar descontinuação. A reintrodução pode ser considerada se o fator predisponente for identificado e

					removido.
Neuropatia periférica	d4T, ddl	Início variável, de semanas a meses. Apresenta-se como redução da sensibilidade, dor, queimação, dormência dolorosa. Hiperalgisia (diminuição do limiar de dor), alodínia (sensação dolorosa causada por estímulos que habitualmente não causam dor), hiporreflexia do tornozelo. Distribuição ascendente (das plantas dos pés às pontas dos dedos).	Crianças: 1,13% a 0,26% em duas grandes coortes africanas, em seguimento médio de 1,8 a 3,2 anos. Adultos: 17% a 57% usando d4T.	Limitar o uso de d4T e ddl. Na rotina clínica, monitorar sinais e sintomas de neuropatia periférica.	Descontinuar o ARV. Capsaicina tópica 8% pode ser útil na dor persistente. Sem evidências para indicar outros medicamentos em crianças (tricíclicos, gabapentina ou lamotrigina).

Alterações lipídicas

As anormalidades metabólicas associadas ao uso de drogas ARV têm sido observadas tanto em adultos como em crianças. As anormalidades da distribuição de gordura regional determinam a perda de gordura nos braços, pernas e face e acúmulo de gordura cervical dorsal, no pescoço e no tronco, além de gordura visceral. São mudanças potencialmente estigmatizantes do modelamento corporal, acompanhadas com frequência por alterações dos níveis de lipídios e resistência à insulina. Estas alterações estão associadas a risco elevado de doença coronariana em população de pessoas não infectadas pelo HIV. Deve-se destacar que as alterações lipídicas e glicídicas podem ocorrer na ausência das alterações físicas.

Dislipidemia

A dislipidemia é caracterizada por baixos níveis da lipoproteína do colesterol de densidade alta (HDL-C) e pelo aumento dos níveis de colesterol total (CT), triglicérides (TG) e lipoproteína do colesterol de baixa densidade (LDL-C). A dislipidemia em indivíduos infectados pelo HIV é resultado da combinação entre a infecção pelo vírus, a ação das drogas antirretrovirais e fatores genéticos. A própria infecção pelo HIV é associada a um perfil lipídico pró-aterogênico.

As alterações nos níveis de lipídios estão associadas especialmente aos inibidores da protease (IP), mas também com os ITRNN e ITRN. Em geral, os IP estão relacionados com o aumento dos níveis das triglicérides (TG) e colesterol total (CT). Entre eles, o atazanavir (ATV) isolado tem o menor efeito sobre os lipídios; contudo, a adição do ritonavir ao ATV pode resultar em aumento significativo desses níveis. Dos ITRN, a estavudina (d4T) tem o maior efeito sobre o CT, enquanto o tenofovir (TDF) tem pouco ou nenhum efeito nos níveis de lipídios.

Estima-se que até 50% das crianças recebendo TARV apresentarão anormalidades nos lipídios, particularmente no colesterol total (CT) e no LDL-C. O European Paediatric Lipodystrophy Group avaliou 280 crianças de 18 centros europeus, constatando que 27% tinham hipercolesterolemia e 21%, hipertrigliceridemia, com uma prevalência global de dislipidemia de 38%. No Brasil, em estudo publicado com crianças infectadas pelo HIV, foram observadas lipodistrofia e dislipidemia em 53,3 e 60% dos pacientes, respectivamente.

A Sociedade Brasileira de Cardiologia publicou, em 2005, a 1ª Diretriz Brasileira para a Prevenção da Aterosclerose na Infância e na Adolescência, cujos valores de referência para lipídios em crianças e adolescentes estão na Tabela 1.

Tabela 1. Valores de referência para lipídios em crianças e adolescentes segundo a 1ª Diretriz Brasileira para a Prevenção da Aterosclerose na Infância e na Adolescência, Brasil, 2005.

Valores de referência para lipídios em crianças e adolescentes			
Lipídios	Desejável (mg/dL)	Limítrofe (mg/dL)	Aumentado (mg/dL)
CT	<150	150 a 169	>170
LDL-C	<100	100 a 129	>130
HDL-C	>45	--	--
TG	<100	100 a 129	>130

Legenda: CT = colesterol total; HDL-C = HDL-colesterol; LDL-C = LDL-colesterol; TG = triglicérides.

Manejo da dislipidemia

As crianças sob tratamento antirretroviral devem ser submetidas a controle dos lipídios no momento inicial, sempre que uma nova droga seja introduzida e pelo menos a cada 6 meses (5, D).

A conduta inicial frente à dislipidemia deve ser a orientação de dietas especiais e um programa de atividade física e exercícios. Para os pacientes que não respondem em seis a 12

meses, pode-se indicar o uso de agentes hipolipemiantes ou mudanças nos esquemas antirretrovirais para regimes com menor risco de causar anormalidades nos lipídios.

Dieta

A profilaxia da hiperlipidemia deve ter início desde o nascimento. Deve haver orientação aos lactentes; entretanto, não se recomenda restrição dietética nos dois primeiros anos de vida, pois a ingestão de gorduras nessa fase é fundamental para a mielinização do sistema nervoso central (5, D).

A partir dos 2 anos de idade, os hiperlipêmicos devem receber orientação alimentar com restrição moderada de gorduras, o que pode determinar a diminuição dos níveis de colesterol sérico, sem prejuízo do crescimento e do desenvolvimento da criança (1b, A).

A quantidade diária de gordura total na dieta das crianças deve estar entre 25 e 35% do total calórico consumido, sendo até 10% do tipo saturada, até 10% poliinsaturada e até 20% monoinsaturada.

Nos casos de hipercolesterolemia com CT superior a 150mg/dL e LDL-C superior a 100mg/dL, são recomendadas dietas mais restritivas.

Existem duas opções de dieta, denominadas dietas tipo I e tipo II.

A dieta tipo I deve fornecer diariamente até 30% das calorias na forma de gorduras, até 10% de gorduras saturadas e colesterol até 100mg/1.000 calorias (máximo: 300mg/dia). É recomendada quando o colesterol total estiver acima de 150mg/dL e o LDL-C entre 100 e 130mg/dL.

A dieta tipo II é mais restritiva: fornece até 20% das calorias na forma de gorduras, contendo até 7% de gorduras saturadas e colesterol até 60mg/1.000 calorias (máximo: 200mg/dia), sendo indicada quando o CT estiver acima de 150mg/dL e o LDL-C acima de 130mg/dL.

Atividade física

Não há consenso sobre a diminuição dos níveis de CT e LDL-C com a prática esportiva, mas, à semelhança das recomendações para adultos, é indicada tanto na prevenção quanto no tratamento coadjuvante das dislipidemias na criança e no adolescente (2c, B).

Atualmente, recomenda-se uma hora por dia de atividade física moderada a intensa para a criança hiperlipêmica, devendo haver redução para, no máximo, duas horas/dia de atividades sedentárias, como televisão, jogos eletrônicos e computador.

Tratamento farmacológico nas dislipidemias na infância

O uso de drogas hipolipemiantes é preconizado para casos com LDL-C acima de 190mg/ dL OU com níveis superiores a 160mg/dL e presença de fatores de risco.

Na 1ª Diretriz Brasileira de Prevenção da Aterosclerose na Infância e na Adolescência recomenda-se o tratamento medicamentoso das dislipidemias em algumas situações clínicas, incluindo, entre essas, as crianças e adolescentes com infecção pelo HIV, diabetes mellitus, síndrome nefrótica e lúpus eritematoso sistêmico. Nessas circunstâncias e frente a níveis de LDL-C acima de 160mg/dL, segundo alguns autores, podem ser utilizados hipolipemiantes em crianças (2c, B).

Os hipolipemiantes mais utilizados são: a) estatinas: inibidoras da HMG-CoA redutase, inibem a síntese do colesterol (diminuição LDL-C e TG, aumento HDL-C); b) fibratos: inibem a síntese de VLDL-C (diminuição LDL-C e TG, aumento HDL-C) e c) inibidores da absorção do colesterol: ezetimibe (diminuição LDL-C). São duas as estatinas que podem ser recomendadas nos pacientes pediátricos em tratamento antirretroviral: a pravastatina (preferencial) e a atorvastatina (alternativa). Dá-se preferência à pravastatina por esta apresentar menor interação medicamentosa com as outras drogas.

A dose de início de tratamento é baixa, devendo ser aumentada gradativamente. As reações adversas a curto prazo incluem aumento das enzimas hepáticas (TGO/TGP) sem hepatotoxicidade clínica em 1 a 5% das crianças recebendo a atorvastatina, o que é muito menos comum com a pravastatina. O quadro geralmente é leve, assintomático e reversível.

Pode também ocorrer rabdomiólise. Importante na orientação do tratamento com as estatinas é esclarecer que são teratogênicas e não devem ser utilizadas em mulheres que possam engravidar: é necessário garantir adequado aconselhamento e método contraceptivo eficaz.

Quando são preenchidos os critérios para uso de hipolipemiantes, há preferência pelo uso de estatinas, devido à sua facilidade e eficiência. Os fibratos são indicados quando há níveis persistentemente elevados de triglicérides acima de 350mg/dL ou valores isolados acima de 700mg/dL. Os efeitos adversos dos fibratos incluem depressão da medula óssea e miosite, bem como sintomas gastrointestinais e risco aumentado de colelitíase. A combinação dos fibratos com as estatinas pode resultar em miopatia e rabdomiólise, devendo ser evitada sempre que possível. O ezetimiba pode ser utilizado como coadjuvante das estatinas. Algumas das drogas disponíveis para utilização na dislipidemia da criança e do adolescente estão contidas na Tabela 2.

Tabela 2: Medicções hipolipemiantes para crianças e adolescentes com infecção pelo HIV

Droga	Dose	Comentários
Pravastatina	8-13 anos: 20mg, 1x/dia 14-18 anos: 40mg, 1x/dia	Iniciar tratamento com a dose de 5 a 10mg e aumentá-la lentamente. Avaliar resposta em quatro semanas.
Atorvastatina	>10 anos: 10-20mg, 1x/dia	Não aprovado para menores de 10 anos.
Fenofibrato, bezafibrato	Crianças maiores e adolescentes: 150-300mg, 2x/dia. Adulto: 600mg duas vezes ao dia.	Não aprovado para uso em crianças.

Modificação da terapia antirretroviral em pacientes com dislipidemia

É uma abordagem possível, mas deve ser avaliada cuidadosamente (4, C). Em adultos, essa estratégia apresentou resultados variáveis. Os resultados de um pequeno estudo em crianças que recebiam esquema com IP, depois alterado para o efavirenz, mostrou a redução

dos níveis dos lipídios; porém, são feitas ressalvas, pois o número de pacientes estudados foi pequeno e as alterações lipídicas não se apresentavam muito intensas. Vigano et al. avaliaram 28 crianças com infecção pelo HIV que recebiam estavudina, lamivudina e um IP. O IP foi trocado pelo efavirenz e a estavudina pelo tenofovir. Houve redução significativa do CT (20%) e do TG (57%). Outra estratégia seria trocar o IP pelo ATV/r, o que contribui para a diminuição da lipodistrofia em alguns pacientes adultos, assim como dos níveis de lipídios. As limitações para essa conduta são que o ATV em crianças e adolescentes deve sempre ser prescrito com booster de RTV, o que propicia alterações lipídicas.

Síndrome lipodistrófica

A síndrome lipodistrófica (SL) é caracterizada pela alteração da distribuição de gordura pelo corpo, normalmente acompanhada de alterações metabólicas.

Estudos recentes indicam 25% a 30% de prevalência da SL entre a população pediátrica. Alguns fatores parecem estar relacionados com a lipodistrofia, como: terapia antirretroviral, idade, gênero e classificação C do CDC.

A síndrome lipodistrófica pode manifestar-se de três diferentes formas (Manual de Tratamento da Lipoatrofia Facial e o síndrome lipodistrófica em HIV):

- ✓ Lipo-hipertrofia central: acúmulo de gordura na parte central do corpo, abdome e parte posterior do pescoço (giba).
- ✓ Lipoatrofia periférica: perda de gordura nas extremidades (pernas, braços), face e nádegas.
- ✓ Mista: alterações lipo-hipertróficas e lipoatróficas.

Terapia antirretroviral

As classes de antirretrovirais (nucleosídeos, não nucleosídeos, inibidores da protease) estão relacionadas com a síndrome lipodistrófica; porém, são os inibidores da protease a classe mais diretamente responsabilizada pela indução dessa síndrome.

Em uma análise univariada, um estudo conduzido pelo Grupo Europeu de Estudo de Lipodistrofia em crianças mostrou que o uso de estavudina é um forte preditor independente

na redistribuição de gordura. Não só a classe de antirretrovirais, mas o tempo de uso dos mesmos parece estar relacionado com o quadro.

Idade e gênero

Os adolescentes apresentam quadro clínico mais grave que as crianças e pré-adolescentes; além do tempo de uso da terapia e da dosagem adulta, esse fato também parece estar relacionado com as alterações hormonais que ocorrem nessa faixa etária.

O efeito psicológico de tais alterações corporais exerce um impacto social negativo que pode afetar a qualidade de vida e contribuir para a baixa adesão ao tratamento em adolescentes e pré-adolescentes.

O grupo europeu refere que as meninas têm maior risco de desenvolver a síndrome lipodistrófica que os meninos. Outros grupos não tiveram o mesmo resultado e referem não haver diferenças entre meninas e meninos.

Quanto à relação entre a lipodistrofia e a classificação clínica do CDC, parece haver um risco duas vezes maior de ocorrência da síndrome nas crianças classificadas na classe C. Essa relação não se verifica quanto à carga viral e a classificação imunológica.

No tocante à história familiar e à relação com o aparecimento da lipodistrofia na criança, apenas um estudo com poucos pacientes mostrou relação da síndrome lipodistrófica entre mãe e criança, da ordem de 35,7%, indicando um possível fator genético.

Alterações metabólicas

As alterações metabólicas mais frequentes na SL são: dislipidemia, resistência à insulina e acidose láctica.

Dados mostram que 38% a 51% das crianças com SL apresentam dislipidemia. Segundo o maior estudo realizado, com 477 crianças, 37% apresentaram hipercolesterolemia e 34%, hipertrigliceridemia. Por outro lado, na literatura, outros dados mostram 71,4% de crianças com hipertrigliceridemia e 57% com hipercolesterolemia.

Não houve diferença quanto à presença de hipercolesterolemia entre crianças com ou sem lipodistrofia; porém, a hipertrigliceridemia esteve mais presente entre as crianças lipodistróficas.

Existe uma forte associação entre hipertrigliceridemia e lipoatrofia periférica, porém não com lipo-hipertrofia. Dados mostram um risco duplo de hipercolesterolemia em meninas.

Diagnóstico

Apesar de alguns exames (como ressonância magnética, RX, espessura de prega cutânea) serem auxiliares ao diagnóstico, o mesmo é eminentemente clínico.

Tratamento

O manejo da SL envolve basicamente a troca dos antirretrovirais (IP) para medicamentos menos relacionados à lipodistrofia (4,C). A utilização de recursos medicamentosos ainda não está bem estabelecida no grupo pediátrico.

A prática de exercícios físicos e dietas são de fundamental importância para esses pacientes, além do diagnóstico precoce (4, C).

O preenchimento facial e o recurso da cirurgia plástica podem ser utilizados em pacientes Tanner IV e V com boa função imune (2c, B). (Manual de Tratamento da Lipoatrofia Facial e o síndrome lipodistrófica em HIV)

Alterações no metabolismo da glicose

As desordens no metabolismo da glicose relacionadas à TARV apresentam um espectro variável, da redução da sensibilidade à insulina à redução da tolerância à glicose e ao diabetes. Essas alterações parecem ser multifatoriais, envolvendo a TARV, fatores virais, fatores imunológicos, herança genética, inatividade física e dieta.

A resistência à insulina é um efeito adverso da TARV bem conhecido em adultos, principalmente naqueles em uso de inibidor de protease, nos quais a prevalência dessa alteração é descrita na faixa de 13% a 35%. O aumento da resistência à insulina pode levar ao diabetes e aumentar a morbidade por eventos cardiovasculares prematuros, devido à aceleração do processo de aterosclerose.

Os efeitos dos antirretrovirais no desenvolvimento da resistência à insulina em crianças também estão descritos; entretanto, são menos compreendidos. Vários fatores podem interferir nesse processo, destacando-se o aumento fisiológico da resistência à insulina e modificações corporais que ocorrem na puberdade, bem como os efeitos da própria infecção pelo HIV no crescimento e desenvolvimento. Estudos em pacientes pediátricos demonstraram resultados variáveis, com uma prevalência de resistência à insulina entre 6,5% e 13%, ocorrendo com maior frequência nos pacientes em uso de esquemas contendo inibidor de protease.

A prevalência estimada de lipodistrofia em crianças sob tratamento varia de 25% a 65%. Em adultos, relata-se uma associação entre a lipodistrofia e a resistência à insulina. Em crianças, sabe-se que a obesidade está significativamente relacionada ao desenvolvimento de resistência à insulina; contudo, não se conhece se a lipodistrofia pode exercer o mesmo efeito.

Alguns medicamentos utilizados no manejo de complicações da infecção pelo HIV podem aumentar o risco de resistência à insulina e de diabetes. Tais medicamentos incluem a niacina, utilizada no tratamento de hiperlipidemia; os corticosteróides, empregados no manejo de algumas comorbidades e da síndrome de reconstituição imune; e os diuréticos tiazídicos, utilizados no tratamento da hipertensão arterial. Essas drogas devem ser utilizadas com cautela em pacientes com infecção pelo HIV com alto risco para o desenvolvimento de diabetes.

Diabetes mellitus

A infecção pelo HIV confere um risco três vezes maior de diabetes mellitus tipo 2 em adultos. Behrens et al. descreveram alterações na tolerância a carboidratos em 47% de pacientes adultos em uso de TARV contendo IP. Independentemente do uso de antirretrovirais, os adultos com infecção pelo HIV sem uso de TARV apresentam características que predisõem à resistência à insulina, o que explica o alto risco de diabetes tipo 2. Essas

características incluem elevação de ácidos graxos não esterificados, hipertrigliceridemia, redução do HDL-colesterol, aumento do VLDL-colesterol e competição de ácidos graxos com a utilização de glicose no músculo e tecido adiposo. Não existem estudos avaliando o risco de diabetes em pacientes pediátricos com infecção pelo HIV.

Manejo da resistência à insulina e diabetes na infecção pelo HIV

Existem poucos estudos sobre o manejo da resistência à insulina em pacientes com infecção pelo HIV. Em crianças não infectadas pelo HIV com resistência à insulina, a abordagem de primeira linha é a modificação da dieta e o controle do peso. Os exercícios e atividades físicas melhoram a sensibilidade à insulina, reduzem a glicemia e têm um papel importante na manutenção do peso. Infelizmente, os dados com relação à eficácia dessas intervenções em crianças e adolescentes com infecção pelo HIV são escassos e inconclusivos.

A modificação para um esquema antirretroviral poupador de IP ou a inclusão de um IP com menor potencial de interferência no metabolismo da glicose pode ser considerada, caso as intervenções relacionadas a mudanças no estilo de vida (dieta e exercício) não se mostrem efetivas e caso haja a possibilidade de esquema alternativo com potencial de efetiva supressão viral e menor associação com alterações no metabolismo da glicose (5, D). Entretanto, não existem estudos conclusivos que fundamentem ou preconizem a troca de esquema antirretroviral em pacientes pediátricos com alterações no metabolismo da glicose.

No campo farmacológico, a primeira escolha no tratamento da resistência à insulina e do diabetes é a metformina (1a, A).

Vários estudos demonstraram o efeito positivo da metformina na homeostase da glicose em adultos infectados pelo HIV. Os principais efeitos adversos da metformina são náuseas, diarreia e dor abdominal. Esse fármaco também está associado a acidose láctica em pacientes não infectados pelo HIV com insuficiência renal. Foi descrito um caso de acidose láctica fatal em paciente infectado pelo HIV em uso de ITRNN. Um estudo recente realizado em população adulta sugere que a metformina deve ser utilizada somente em pacientes com infecção pelo HIV que apresentem adequada distribuição de gordura periférica e acentuada resistência à insulina. A metformina está licenciada para uso a partir de 10 anos de idade no diabetes do tipo 2.

Em síntese, a melhor abordagem para a prevenção e o tratamento da resistência à insulina em crianças e adolescentes com infecção pelo HIV é o emprego de estratégias não farmacológicas, incluindo a atividade física regular, a redução de gordura saturada e de carboidratos simples na dieta e o controle do peso e a suspensão do tabagismo para os adolescentes (1a, A).

Finalmente, é importante destacar a necessidade do monitoramento do status metabólico de crianças e adolescentes infectados pelo HIV antes do início da TARV e continuamente ao longo da terapia (4, C).

O monitoramento laboratorial ideal desses pacientes deve incluir, além da glicemia de jejum, a insulinemia de jejum e o HOMA-IR(9) (4, C).

Alterações no metabolismo ósseo

O esqueleto tem função estrutural e metabólica. O processo de diferenciação celular que dá origem ao esqueleto é regulado por genes que inicialmente estabelecem o padrão estrutural na forma de cartilagem e mesênquima, os quais são depois substituídos por tecido ósseo a partir da diferenciação de osteoblastos.

A homeostase do tecido ósseo depende do equilíbrio entre a atividade dos dois principais tipos de células: as formadoras de tecido ósseo (osteoblastos) e as que reabsorvem esse tecido (osteoclastos). Os principais reguladores da atividade de tais células são os hormônios que comandam o metabolismo do cálcio (paratormônio, calcitriol e calcitonina), o hormônio do crescimento, os glicocorticóides, os hormônios tireoidianos e sexuais, as citocinas e os fatores de crescimento fibroblástico.

Os osteoblastos derivam das células mesenquimais da medula óssea. Alguns estudos experimentais indicam que essas células podem ser suscetíveis à infecção pelo HIV-1, o que provocaria prejuízo na diferenciação e atividade celular e aumento de apoptose, com consequente perda de densidade óssea por ação viral direta.

A puberdade é uma época de grande importância para a aquisição da massa óssea adequada. Os fatores que afetam a mineralização óssea normal são a ingestão de cálcio, os níveis de vitamina D, a atividade física, os hormônios, os fatores genéticos e o estado nutricional. O “estirão” de crescimento é uma fase de grande acúmulo de massa óssea. A alta incidência de fraturas ósseas em adolescentes na população geral pode estar relacionada à relativa fragilidade óssea resultante da dissociação entre expansão óssea e mineralização. O pico de mineralização óssea corresponde ao acúmulo de cálcio nesse tecido. A densidade óssea diminui antes do estirão de crescimento para depois aumentar durante os próximos quatro anos. A idade mediana em que ocorre o pico da deposição de cálcio no esqueleto é 12,5 anos para as meninas e 14 anos para os meninos.

A diminuição da densidade óssea é reconhecida como uma complicação metabólica durante o curso da infecção pelo HIV-1 em adultos e crianças. A densidade óssea é fator preditor de risco de fratura. Não se dispõe de dados sobre a frequência dessa alteração na população pediátrica brasileira. Entre crianças e adolescentes infectados por via vertical nos Estados Unidos, essa alteração tem sido relatada em até 11% dos pacientes em acompanhamento.

A diminuição da densidade óssea em portadores do HIV é multifatorial, relacionada ao próprio HIV-1 e a seu tratamento, comorbidades e outros fatores não ligados à infecção pelo HIV. Na população geral, os fatores mais relevantes associados à diminuição da densidade óssea são: idade avançada, tabagismo, uso de esteróides e baixo índice de massa corpórea. Entre crianças portadoras de HIV-1, os principais fatores associados à diminuição da densidade óssea são: atraso no crescimento e na maturação sexual, etnia, duração e gravidade da doença, baixo índice de massa corpórea, história de perda de peso, uso prévio de esteróides, presença de lipodistrofia e uso de tenofovir.

O uso de TARV tem sido associado à diminuição da densidade óssea, mas esta também ocorre em pacientes infectados pelo HIV que nunca fizeram uso de antirretrovirais.

Em adultos portadores de infecção pelo HIV-1, o início da terapia antirretroviral mostrou-se associado a significativa perda de massa óssea, que foi maior em pacientes com contagens mais baixas de LT-CD4+ e com regimes contendo tenofovir. Estudos em adultos e crianças encontraram evidências de diminuição da formação óssea e aumento da reabsorção, principalmente entre pacientes em uso de inibidores da protease. Acredita-se que o uso dessa

classe de medicamentos esteja associado à diminuição da densidade óssea em virtude da inibição da enzima CYP450, que atua no metabolismo da vitamina D. Pacientes em uso de esquemas terapêuticos sem inibidores de protease, contendo tenofovir ou estavudina em associação com lamivudina e efavirenz, também apresentam, muitas vezes, alteração da densidade óssea associada a um aumento de níveis séricos de lactato, o que sugere toxicidade mitocondrial. Entre pacientes pediátricos, os resultados de alguns estudos longitudinais mostram melhora da densidade óssea com o uso de TARV.

Diagnóstico

A avaliação da densidade óssea é realizada por meio da densitometria óssea (dual energy X-ray absorptiometry ou DEXA). Os padrões de normalidade encontram-se bem estabelecidos para adultos; para crianças e adolescentes, todavia, ainda estão em desenvolvimento. Também se encontram em discussão as indicações precisas para realização do exame nessa população. À medida que no Brasil, assim como no resto do mundo, aumenta a idade da população de indivíduos que adquiriram a infecção nos primeiros anos de vida e que fazem uso de antirretrovirais desde a infância, cresce a necessidade de conhecer e monitorar a densidade óssea dessas pessoas para garantir-lhes melhor saúde óssea na idade adulta.

Nessa situação, a realização de densitometria óssea está indicada em todo adolescente portador de infecção pelo HIV comprovada ou provavelmente adquirida por via vertical, principalmente naqueles que apresentem baixo índice de massa corpórea, história de perda de peso, uso prévio de esteróides, presença de lipodistrofia e uso de tenofovir (5, D).

Os resultados dos exames de densidade óssea devem ser relatados em z-score, o qual representa o desvio em relação à mediana encontrada na população geral ajustado para idade, sexo e etnia.

São considerados normais os valores de z-score acima de -1. Valores inferiores a -2 devem ser considerados como “baixos para a idade” e não como indicadores de osteoporose, termo cuja utilização não está indicada na população pediátrica (1b, A).

Tratamento

Alguns estudos estão sendo realizados para averiguar o efeito das medidas terapêuticas na perda óssea associada à infecção pelo HIV em crianças e adolescentes. A maioria dos resultados disponíveis mostra que as seguintes medidas estão associadas à melhora da densidade óssea; porém, não há dados sobre a duração do efeito terapêutico a longo prazo, principalmente após sua suspensão.

Cálcio e vitamina D: 1.000mg de cálcio e 200UI de vitamina D/dia.

Exercícios com peso ou de impacto: 20 a 30 minutos 3x/semana (exemplos: correr, pular corda, dançar, subir degraus, fazer caminhadas, patinar e jogar futebol, voleibol, basquete ou tênis) (5, D).

Toxicidade renal

Apesar da significativa frequência de doença renal em adultos portadores de HIV, a nefrotoxicidade relacionada aos ARV é ainda considerada rara, mas em ascensão à medida que a exposição a estas drogas se torna cada vez mais longa. As manifestações clínicas da nefrotoxicidade da TARV são os distúrbios eletrolíticos, a insuficiência renal aguda, acidose láctica e doença renal crônica. Estas alterações decorrem de diferentes mecanismos que incluem rabdomiólise (associada ao uso de AZT, ddI e inibidores da integrase), toxicidade tubular, reações alérgicas e precipitações de cristais na luz tubular.

Relatos isolados de nefrotoxicidade têm ocorrido em associação a mais de vinte drogas atualmente disponíveis e a verdadeira relação de causa e efeito destas manifestações são muito raramente confirmadas. Podemos dizer que apenas três destas drogas apresentam comprovadamente ação nefrotóxica: o indinavir, o atazanavir (ATV) e o tenofovir (TDF). Como o indinavir é atualmente uma droga obsoleta, discutiremos apenas as duas outras.

Cerca de 8% do atazanavir é excretado sem metabolismo prévio por via renal e sendo pouco solúvel na urina, é passível de precipitação em pH alcalino. Ainda são raros os relatos de nefrolitíase associada ao uso de ATV e seu manejo tem sido a descontinuação da droga que em muitos casos é reintroduzida juntamente com medidas de acidificação urinária. A experiência em população pediátrica ainda é limitada.

Entre adultos, a nefrotoxicidade associada ao TDF é mais frequente em pacientes com doença renal prévia, doença avançada pelo HIV e em TARV por de longa duração e em uso concomitante de inibidor de protease, principalmente o ritonavir. O crescente uso de TDF tem sido acompanhado de tubulopatia renal proximal, manifesta por glicosúria, proteinúria e queda do fosfato sérico. Alguns pacientes apresentam Síndrome de Fanconi e/ou diminuição da densidade óssea e comprometimento da filtração glomerular com aumento da creatinina. Este efeito do TDF nas células de túbulos proximais é provavelmente consequência de alteração em sua função mitocondrial. Cerca de 4% das crianças tratadas com TDF apresentam hipofosfatemia e 25% tem proteinúria.

O monitoramento de pacientes em uso de TDF deve ser realizado com exames periódicos de sedimento urinário a cada 3 a 6 meses. O manejo desta intercorrência é a descontinuação do TDF. Entre adultos, uma estratégia importante nos casos em que o TDF esteja indicado e o paciente apresente disfunção renal prévia a seu uso, é o ajuste da dose de acordo com a taxa de filtração glomerular. Ainda não dispomos de dados na população pediátrica.

Tabela 3: Nefrotoxicidade dos ARV: (Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. Downloaded from [http://aidsinfo.nih.gov/guidelines on 3/8/2013](http://aidsinfo.nih.gov/guidelines/on 3/8/2013))

Efeitos adversos	ARV associados	Início/manifestações clínicas	Frequência estimada	Prevenção/monitoramento	Manejo
Urolitíase e nefrolitíase	IDV, ATV	Surge semanas a meses do início da	Nefrolitíase associada ao IDV é mais	Manter hidratação adequada. Solicitar urinálise a cada 6-12 meses.	Manter hidratação e controle da dor.

		<p>terapia.</p> <p>Cristalúria, hemáturia, piúria, dor no flanco e aumento de creatinina.</p>	<p>comum em adultos (4% a 43%) que em crianças (0 a 20%).</p> <p>Causada pelo ATV é rara.</p>		<p>Considerar trocar o ARV.</p>
<p>Disfunção renal</p>	<p>TDF</p>	<p>Em adultos surge de semanas a meses do início do tratamento.</p> <p>Hipofosfatemia surge em média após 18 meses.</p> <p>Apresentações clínicas: insuficiência renal, necrose tubular aguda, síndrome de Fanconi, tubulopatia renal proximal, nefrite intersticial, diabetes insipidus</p>	<p>Adultos: 2% com aumento de creatinina e 0,5% com complicações renais graves.</p> <p>Crianças: 4% com hifosfatemia ou tubulopatia renal proximal. 25% a 78% com proteinúria intensa (pode ter havido confusão com infecção</p>	<p>Monitorar ao menos a cada 6-12 meses: urinálise, creatinina e fosfato séricos, relação proteína/creatinina urinária.</p>	<p>Se o TDF for a causa provável, substituir.</p>

		nefrogênica, aumento de creatinina, proteinúria e poliúria.	avançada pelo HIV e uso concomitante de ddl nas crianças estudadas).		
--	--	---	--	--	--

Toxicidade Hepática

Todos os ARV disponíveis podem se associar à toxicidade hepática, mas a nevirapina (NVP) e o tipranavir (TPV) são os mais frequentes. Em crianças esta toxicidade é menos frequente que em adultos. Devemos lembrar ainda a possibilidade de acometimento hepático no curso da Síndrome Inflamatória de Reconstituição Imune (SIR) e acompanhando reação de hipersensibilidade à nevirapina, abacavir e raltegravir. Pacientes em uso de ITRN podem apresentar esteatose hepática associada à acidose láctica.

A apresentação da lesão hepática vai desde elevação assintomática das enzimas ALT e AST até quadro de hepatite aguda.

O monitoramento de enzimas hepáticas deve ser feito a cada 3 a 6 meses em pacientes em uso de qualquer esquema ARV. Pacientes assintomáticos com valores de transaminase 5 a 10 vezes acima do limite de normalidade indicam suspensão da TARV ou seu acompanhamento mais frequente. Pacientes sintomáticos devem ter as drogas descontinuadas.

O uso do ATV pode se acompanhar de hiperbilirrubinemia indireta com dosagens normais de bilirrubina direta, ALT e AST. Esta situação não tem sido associada a outras manifestações e não configuram indicação para suspender a droga.

Tabela 4: ARV que precisam de ajuste de dose em pacientes com disfunção renal ou hepática:

ARV	Insuficiência renal	Insuficiência hepática
ABC	Não ajustar	Ajustar
ddI	Ajustar	Não ajustar
3TC	Ajustar	Não ajustar
d4T	Ajustar	Sem recomendação de dose
TDF	Ajustar	Não ajustar
AZT	Ajustar	Ajustar
EFV	Não ajustar	Sem recomendação de dose. Usar com cuidado
ETR	Não ajustar	Não ajustar (sem recomendação para insuficiência grave)
NVP	Sem recomendação de dose	Não ajustar (na insuficiência leve) e Contraindicada na moderada ou grave.
ATV	Não em pacientes sem hemodiálise	Usar com cuidado na insuficiência leve ou moderada. Não usar na grave.
DRV	Não ajustar em pacientes com insuficiência moderada	Sem dados. Não usar na insuficiência grave.
FPV	Não ajustar	Ajustar
IDV	Não ajustar	Sem recomendação de dose
LPV/r	Não ajustar	Usar com cuidado. Sem recomendação de dose
TPV	Não ajustar	Não ajustar (na insuficiência leve) e Contraindicada na moderada ou grave.
ENF	Não ajustar	Não ajustar

O escore de Child-Pugh é calculado somando os pontos dos cinco fatores, e varia de 5 a 15. A classe de Child-Pugh é A (escore de 5 a 6), B (7 a 9), ou C (acima de 9).

Avaliação e Manejo da Toxicidade

O estadiamento da toxicidade, segundo a gravidade das principais alterações clínicas e bioquímicas está definido na tabela 5, a seguir (5, D). Para verificar outros parâmetros de toxicidade consultar a tabela DAIDS completa.

- ✓ Toxicidade de grau 2 (moderado): considerar redução da dose dentro da margem terapêutica, com monitoramento mais frequente.
- ✓ Toxicidade de grau 3 (grave): reduzir a dose dentro da margem terapêutica, ou suspender a droga até normalização. Se o efeito adverso persiste ou recorrer após o retorno de dose plena, considerar interrupção por até 28 dias. Se persistirem os sinais de toxicidade, suspender a droga.
- ✓ Toxicidade de grau 4 (grave e potencialmente fatal): considerar suspensão e troca do medicamento, bem como medidas terapêuticas específicas.

Verificar Parâmetros do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção Pelo HIV em Crianças e Adolescentes do MS, ano de 2014.

Adolescentes vivendo com HIV e AIDS

Introdução

O acesso à terapia antirretroviral (TARV) transformou a história natural da infecção pelo HIV. A aids passou de uma doença letal a uma condição crônica passível de controle, o que possibilita maior perspectiva de um futuro com qualidade de vida.

Entretanto, a epidemia de aids entre adolescentes e jovens, ao longo dos últimos 30 anos, mantém-se como um desafio para os profissionais de saúde, tanto no campo da prevenção de novos casos, como no campo do tratamento, especialmente em função da tendência ao aumento da prevalência da infecção pelo HIV na população jovem.

A necessidade de um olhar apropriado dos profissionais de saúde visando à atenção integral para esse grupo etário deve considerar as características e necessidades subjetivas, socioculturais e demográficas específicas, confirmando que, o cuidado ultrapassa indicação adequada de regimes terapêuticos e acesso a exames laboratoriais. Estes aspectos serão abordados neste capítulo e são apresentados nas Recomendações para a Atenção Integral a Adolescentes e Jovens Vivendo com HIV/Aids, publicadas em 2013 pelo Ministério da Saúde.

Adolescência

Não existe uma padronização universal da faixa etária que compreende a adolescência. Para o Estatuto da Criança e do Adolescente a adolescência vai dos 12 aos 18 anos. O Ministério da Saúde segue a Organização Mundial da Saúde (OMS) que demarca o período entre 10 e 19 anos, 11 meses e 29 dias de idade como adolescência, e o situado entre 15 e 24 anos como juventude. Restringir a adolescência como uma faixa etária, embora não permita uma compreensão mais abrangente do processo, torna possível delimitar um grupo populacional para a elaboração de políticas de saúde.

A puberdade, componente biológico da adolescência, é universal, e pode se caracterizar por um conjunto de sinais específicos denominados de Síndrome da Adolescência Normal e descritos por Aberastury, como: busca de si mesmo e de sua identidade, tendência grupal, necessidade de intelectualizar e fantasiar, crises religiosas, deslocação temporal, evolução da sexualidade, atitude social reivindicatória, contradições sucessivas em todas as manifestações da conduta, separação progressiva dos pais e constantes flutuações de humor.

Desenvolvimento Puberal

Crescimento pânderoestatural

O adolescente cresce em média 8 a 10 cm/ano durante o estirão, sendo que o ganho estatural, em torno de 30 cm, e é responsável por cerca de 20 % da estatura final. O peso também sofre um grande acréscimo na puberdade, quando o adolescente ganha cerca de 50% do peso do adulto.

Maturação sexual

A sequência das transformações corporais que constituem a maturação sexual abrange o desenvolvimento das gônadas, dos órgãos da reprodução e dos caracteres sexuais secundários. Denomina-se: telarca o aparecimento do broto mamário, ginecomastia ao aumento da glândula mamária em meninos, pubarca o aparecimento dos pêlos pubianos, menarca a primeira menstruação, semenarca primeira ejaculação e sexarca a primeira relação sexual. A avaliação do desenvolvimento puberal deve ser feito através da Classificação de Tanner de estágios da puberdade.

Nas meninas o estirão inicia-se geralmente, no estágio 2 de desenvolvimento mamário, atinge a velocidade máxima em M3 e a menarca geralmente ocorre entre M3 e M4, quando o crescimento já está desacelerando.

Nos meninos o estirão inicia-se geralmente em G3 e atinge o pico de velocidade máxima em G4, desacelerando em G5.

Ser adolescente vivendo com HIV/aids

Algumas diferenças precisam ser consideradas em relação aos adolescentes vivendo com o HIV/aids, no que diz respeito à forma e idade em que ocorreu a transmissão, em função das possíveis consequências para suas condições clínicas, imunológicas, psicossociais, culturais e histórico de tratamento.

Os adolescentes que se infectaram por transmissão vertical do HIV podem ter diagnóstico na infância ou na adolescência. Constituem um grupo que apresenta variações no comprometimento imunológico e na exposição aos ARV. Usualmente, encontram-se nos estágios iniciais da puberdade, podendo ocorrer retardo puberal e alterações de desenvolvimento neurocognitivo, o que acarreta importantes repercussões no desenvolvimento somático e emocional. Os que tiveram diagnóstico durante a infância caracterizam-se por apresentar vínculos sólidos com o serviço de saúde e cuidadores, uma vez que, geralmente, estão em tratamento há muitos anos.

As principais dificuldades encontradas no cuidado a esse grupo são: revelação do diagnóstico, orfandade, desestruturação familiar e início da atividade sexual. Parte desse

grupo atinge a adolescência exposto a múltiplos regimes ARV, apresentando vários efeitos adversos, com reduzidas opções terapêuticas, necessitando acesso as novas drogas.

Os adolescentes que adquiriram o HIV por transmissão horizontal são mais velhos, usualmente estão nos estágios finais da puberdade e foram recentemente infectados, com pouca ou nenhuma exposição a ARV; costumam apresentar vínculos frágeis com o serviço de saúde e cuidadores. Os indivíduos desse grupo, frequentemente, apresentam agravos sociais diversos, dificuldade em buscar os serviços de saúde, problemas escolares e de inserção profissional.

Muitos deles são identificados a partir de exames anti-HIV realizados no pré-natal, agravando a situação da maternidade/ paternidade na adolescência. Grupos marginalizados, como a população de rua, os profissionais do sexo e os usuários de drogas tem ainda maiores dificuldades de acesso aos serviços e frequentemente chegam aos mesmos em estados mais avançados da infecção.

Existe ainda um grupo de adolescentes cuja origem da infecção não é clara, o que pode sinalizar dificuldade especial na abordagem e acompanhamento desses jovens e de seus familiares.

Para oferecer uma assistência qualificada ao adolescente vivendo com HIV/aids é importante considerar que:

- ✓ Pode haver atraso no desenvolvimento ponderoestatural e na maturação sexual;
- ✓ A fantasia de invulnerabilidade, própria do adolescente, pode dificultar a assimilação do viver com HIV/aids como: seguir um esquema terapêutico, comparecer ao serviço de saúde, realizar exames laboratoriais, principalmente se ainda não houver sintomas marcantes de doença. Tudo isto, vai de encontro à sua maneira mágica de se relacionar com o tempo e com a idéia de indestrutibilidade e cura;
- ✓ A atitude contestadora e transgressora e a busca de independência podem dificultar ou mesmo impedir uma boa adesão ao tratamento. Depender de médicos, medicamentos, controles rigorosos de saúde estão na contramão de todo o esforço para a conquista da independência e da autonomia; e esta sempre deve ser proporcionada conforme as capacidades do adolescente;

- ✓ A necessidade de independência em relação aos pais ou responsáveis pode ser dificultada devido a sua situação de saúde e necessidade de cuidados;
- ✓ O desconhecimento do diagnóstico ou o acordo tácito entre adolescentes e pais 152 Ministério da Saúde . Secretaria de Vigilância em Saúde . Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais de não falar sobre a questão pode prolongar ainda mais a dependência, adiando a autonomia e o autocuidado;
- ✓ A identificação com o grupo de pares, tão importante nesse período de vida, pode ser prejudicada se o adolescente sente-se ou é visto como diferente;
- ✓ O uso de drogas lícitas e ilícitas, inclusive anabolizantes, que podem comprometer à saúde do adolescente;
- ✓ O interesse ou início de vida sexual requer orientação adequada quanto à prática de sexo seguro;
- ✓ A autoestima pode estar fragilizada pela doença, pela imagem corporal, ou pelos efeitos adversos dos antirretrovirais.

Dessa forma, é importante que os profissionais de saúde estejam atentos e atuem auxiliando os adolescentes a compreenderem e aceitarem seu diagnóstico e o tratamento. O adolescente, de acordo com sua faixa etária e entendimento, deve ser esclarecido e informado através de linguagem acessível e apropriada, sobre a infecção pelo HIV, objetivos do tratamento, e de como levar uma vida saudável.

Para proporcionar a adesão e o não comprometimento da rotina escolar e social do adolescente, o esquema antirretroviral, na medida do possível, deve ser o mais simples e com menor quantidade vezes de ingestão dos medicamentos ao dia.

A compreensão do que se passa com o adolescente e o acolhimento das suas dificuldades são extremamente importantes para uma atenção integral à sua saúde. Para tanto, é preciso observar se sentimento de solidão, o preconceito, a discriminação e o sofrimento moral não estão interferindo na adesão ao tratamento, no bem estar emocional e na qualidade de vida do adolescente.

Avaliação Clínica do Adolescente Vivendo com HIV/Aids

No acompanhamento clínico de adolescentes, é necessário considerar as diversidades entre o grupo de aquisição vertical e o de aquisição horizontal do HIV. A consulta pode ocorrer

com a presença de acompanhantes/ cuidadores. Porém, é importante que seja propiciado momento exclusivo com o adolescente que permita a abordagem de assuntos pessoais como condições sociais, uso de drogas, vida sexual entre outros.

Uma vez que a infecção pelo HIV/aids pode acometer qualquer órgão, o exame físico deve ser minucioso, com revisão de todos os sistemas e deve incluir:

- ✓ Avaliação de estado nutricional;
- ✓ Exame de pele e anexos, buscando dermatite seborréica, molusco contagioso, verrugas, piodermites, lesões herpéticas ativas ou cicatriciais, psoríase e lesões pápulo-pruriginosas;
- ✓ Exame de cadeias ganglionares, caracterizando volume, número, sensibilidade e mobilidade, considerando a possibilidade de tuberculose ganglionar e neoplasias;
- ✓ Exame de cavidade oral e orofaringe, avaliando as condições das gengivas e lesões sugestivas de candidose e leucoplasia pilosa;
- ✓ Exame de genitália e região perianal, com atenção para lesões ulceradas, vegetações, vesículas e presença de secreções;
- ✓ Exame de sistema nervoso, incluindo sinais de neuropatia periférica, de irritação meníngea e de lesões expansivas do SNC;
- ✓ Exame de fundo de olho, especialmente em pacientes com contagens de LT-CD4+ inferiores a 100 cél./mm³, pelo maior risco de retinite por citomegalovírus.

Os adolescentes devem ser reavaliados a cada dois ou três meses, dependendo de suas condições clínicas e rotina dos serviços. A cada consulta, as condições de vida devem ser reavaliadas, pois nessa fase podem mudar rapidamente. Sugerimos a utilização de ficha padronizada para a entrevista de admissão no programa e outra para as consultas de seguimento (quadros 1 e 2).

Quadro 1: Avaliação clínica e laboratorial inicial de adolescentes vivendo com HIV

Identificação e dados sociais:

Nome			
Data de nasc.:	Idade:	Sexo:	Procedência:

Endereço:

Profissão, escolaridade, horário do colégio ou do trabalho, atividades extra-classe

Pessoas com quem reside, quem é a pessoa mais próxima ao adolescente, o responsável legal, endereço e telefone para contato (perguntar se permite contactá-lo por telefone; freqüentemente adolescentes perdem consultas agendadas, mas costumam responder bem a um telefonema por parte da equipe).

Possíveis fontes de suporte social, pessoas que sabem do diagnóstico

História de violência (física, emocional ou sexual)

Situação legal (se é dependente dos pais ou emancipado)

Problemas com a lei

Dados referentes à infecção pelo HIV e outros problemas de saúde:

Razão para fazer o anti-HIV (se pertinente)

Forma de aquisição do HIV

Idade ao diagnóstico, classificação CDC (anexo III) na época do diagnóstico (se disponível)

Histórico de infecções oportunistas, uso de profilaxias primárias e secundárias

História do uso prévio de antirretrovirais

Classificação CDC atual

Sintomas presentes no momento da primeira consulta

Tabela com resultados de exames de avaliação de imunidade (LT-CD4+/CD8) e carga viral
História de internações, doenças comuns da infância, alergias, problemas psiquiátricos (inclusive tentativas ou pensamentos em suicídio), contato ou história de tuberculose, vacinas (trazer cartão da infância, se não tiver encaminhar para vacinas dT, tríplice viral e hepatite B, dependendo da sorologia)

Os pacientes provenientes de serviços de aids pediátrica devem ser encaminhados com resumo de seu acompanhamento.

História de maturação e desenvolvimento sexual

Data da pubarca, semenarca e menarca, periodicidade dos ciclos menstruais, data da última menstruação.

Idade do início da vida sexual, padrão de relacionamentos sexuais, número e gênero de parceiros, se o(s) parceiro(s) conhecem seu status para HIV, uso de anticoncepcionais, uso e frequência de preservativos, conhecimento sobre práticas de sexo seguro, e formas de transmissão do HIV, história gestacional, número de filhos, estado sorológico dos filhos em relação ao HIV, DST e abuso sexual.

História de uso de substâncias psicoativas

Uso e abuso de álcool, tabaco, maconha, ecstasy, cocaína, crack, opiáceos, esteróides anabolizantes ou outras drogas inalantes ou injetáveis. Especificar o tipo de droga, avaliar existência de dependência perguntando se têm ocorrido problemas relacionados ao uso da droga (escola, trabalho, família ou Lei), a via de uso, a quantidade, frequência e história de tratamento.

História familiar

Heredopatias, uso de drogas, infecção pelo HIV entre familiares

História alimentar

Avaliação nutricional

Exame físico

Exame físico completo

Cálculo do Índice de Massa Corporal (IMC) e superfície corporal

Estadiamento de Tanner

Exames laboratoriais

Teste anti-HIV com confirmatório

Hemograma completo

Contagem de LT-CD4+ e CD8

Quantificação de carga viral plasmática

Dosagem de uréia, creatinina, ALT, AST, fosfatase alcalina, proteína total e frações, glicemia, amilase, lipase, colesterol, Triglicerídeos

Sorologia para sífi lis, hepatites A, B e C, HTLV, Toxoplasmose, CMV

Parasitológico de fezes

Exame de urina

Radiografia de tórax

Teste tuberculínico (PT)

Para adolescentes com vida sexual ativa: exame Papanicolau, colposcopia, pesquisa para clamídia, gonorréia e Tricomonas

Quadro 2: Acompanhamento Clínico e Laboratorial de Adolescentes vivendo com HIV/aids

A cada 3 ou 4 meses

História clínica: atualização das condições sociais, história sexual, saúde mental e história alimentar, intercorrências clínicas, verificação de adesão aos ARV e medicamentos profiláticos.

Exame clínico: peso, altura, IMC, estadiamento de Tanner, pesquisa de sinais de lipodistrofia

Exames laboratoriais: Hemograma completo, contagem de LT-CD4+ e CD8, quantificação de carga viral plasmática, dosagem de uréia, creatinina, ALT, AST, glicemia, amilase e lipase (se em uso de ddl), colesterol e triglicerídeos (se em uso de antirretrovirais)

Avaliações adicionais conforme indicação clínica:

Estudo de hemoglobina

Exame de urina e urinocultura

Teste de gravidez, quando indicado

Sorologia para Epstein-Barr, rubéola, varicela e herpes

Genotipagem do HIV

A transição da pediatria para a clínica de adultos

A transição de adolescentes e jovens vivendo com HIV/Aids das clínicas pediátricas para as de adultos deve ser entendida como um processo intencional e planejado pelas equipes dos serviços pediátricos e de adultos, adolescentes e familiares /cuidadores.

Seu objetivo é promover um atendimento à saúde ininterrupto, coordenado e adaptado do ponto de vista do desenvolvimento psicológico e comportamental, antes da transferência para o atendimento de adultos.

Uma transição mal planejada pode associar-se ao aumento do risco de não aderência ao tratamento e seguimento nos serviços de saúde. Esse fato pode trazer consequências desastrosas, tais como, aumento das intercorrências clínicas, progressão da doença e consequente aumento da mortalidade, assim como repercussões sociais e educacionais.

Por isso, o momento da transição deve ser planejado de maneira individualizada, levando em consideração as particularidades de cada adolescente e sua família estendida, não determinado apenas pela idade cronológica. Depende de fatores como a “prontidão” ou preparo dos adolescentes, da dinâmica familiar, e pode ser mais complexo naqueles com condições de saúde menos favoráveis.

Alguns aspectos devem ser avaliados para uma transição adequada, destacando-se a capacidade de o jovem assumir a responsabilidade sobre seu próprio tratamento, o envolvimento prévio no manejo de sua doença, demonstração de responsabilidade e independência. É importante avaliar e discutir com o jovem se ele está vivenciando sua sexualidade de maneira segura, se tem planos de estudo e trabalho futuros, e se tem apoio financeiro familiar.

Outros aspectos também precisam ser considerados na avaliação do adolescente:

- ✓ Se ele consegue identificar sinais ou sintomas e descrevê-los à equipe de saúde;
- ✓ Se sabe quando procurar o serviço médico de rotina ou emergencial;
- ✓ Se é capaz de marcar suas próprias consultas e reagendá-las quando necessário;
- ✓ Se comparece sozinho às consultas no horário marcado;
- ✓ Se solicita prescrições corretamente e antes do término dos medicamentos;

- ✓ Se compreende o significado de seus exames para acompanhamento;
- ✓ Se compreende a importância de uma boa adesão em todas as suas dimensões;

Como deve ser feita a transição?

Não há modelo único para o estabelecimento de um programa de transição, aliás, esse tema tem sido bastante discutido por diversas especialidades que cuidam de doenças crônicas. Respeitando-se as características de cada serviço, tal programa deve ser estruturado segundo algumas recomendações básicas:

- ✓ Os serviços devem ter flexibilidade e foco voltado para as necessidades dos jovens;
- ✓ As equipes envolvidas devem discutir políticas específicas para a transição, com avaliações sistemáticas sobre as condutas e flexibilidade para mudanças;
- ✓ Os jovens não devem mudar de serviço a menos que tenham condições de frequentarem o serviço de adultos e tenham passado da fase de crescimento e puberdade;
- ✓ Um profissional da equipe pediátrica e da equipe que atende adultos deve ser responsável pelo manejo da transição;
- ✓ É necessária boa comunicação e integração entre os serviços;
- ✓ É aconselhável que o adolescente estabeleça contato com a equipe de saúde que vai recebê-lo com antecedência;
- ✓ É recomendável ao serviço pediátrico manter uma ficha de avaliação da prontidão para a transição de cada adolescente, levando em consideração aspectos como: vivência da sexualidade, situação escolar, situação empregatícia, capacidade de autocuidado, adesão ao tratamento e acompanhamento, suporte familiar, inclusão em redes de apoio social, como a Rede Nacional de Jovens Vivendo com HIV/Aids. Essa ficha deve ser encaminhada ao serviço de adultos, assim como o resumo dos dados clínicos e laboratoriais desde o início do seguimento;
- ✓ É importante ressaltar que o planejamento da transição deve ser visto como um componente essencial para a qualidade dos serviços de saúde na adolescência.

As dificuldades da transição são compartilhadas pelos adolescentes, seus pais ou cuidadores, assim como por membros das equipes pediátricas. Dessa forma, a equipe de saúde tem um papel de suporte extremamente importante para os jovens e suas famílias, oferecendo meios para que essa transição ocorra de forma gradativa e consciente.

Profilaxia das infecções oportunistas

As infecções oportunistas relacionadas à infecção pelo HIV e Aids têm reduzido significativamente nos últimos anos, como resultado de uma efetiva atenção à saúde das pessoas vivendo com o vírus. A TARV potente, com consequente supressão da replicação viral e significativa reconstituição imunológica, tem importância fundamental para esta redução, associada a diversas outras medidas como, por exemplo, imunizações.

Apesar da melhoria na assistência à saúde desses pacientes as infecções oportunistas e coinfeções não devem ser negligenciadas. Interrupções na adesão à TARV, mesmo que temporárias, o contato com familiares ou outros indivíduos portadores de infecções, representam alguns dos diversos fatores de risco.

A profilaxia primária geralmente deve ser instituída quando a situação imunológica do paciente o torna vulnerável para a aquisição de infecções. Por vezes esta profilaxia é indicada após a exposição a situações epidemiológicas de risco.

A profilaxia secundária deve ser indicada após a resolução de um processo infeccioso ou em presença de infecção latente, para que se reduza a possibilidade de reagudização ou reinfeção.

Para a interrupção da profilaxia utilizam-se comumente critérios de recuperação da integridade imunológica ou algumas vezes critério de tempo, em caso de profilaxia primária.

Esquemas de tratamento verificar Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Para Manejo da Infecção Pelo HIV em Crianças e Adolescentes- MS (www.aids.gov.br).

REFERÊNCIAS

- BRASIL; Ministério da Saúde **PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS PARA MANEJO DA INFECÇÃO PELO HIV EM ADULTOS**, Brasília, 2013.
- BRASIL; Ministério da Saúde **PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS PARA MANEJO DA INFECÇÃO PELO HIV EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES**, Brasília, 2014.
- BRASIL; Ministério da Saúde **MANUAL TÉCNICO PARA O DIAGNÓSTICO DA INFECÇÃO PELO HIV**, Brasília, 2013.
- BRASIL; Ministério da Saúde **PORTARIA Nº 29 (APROVA O MANUAL TÉCNICO PARA O DIAGNÓSTICO DA INFECÇÃO PELO HIV PARA ADULTOS E CRIANÇAS E DÁ OUTRAS PROVIDÊNCIAS)**, Brasília, 2013.
- SESAU, **DIRETRIZES PARA A ATENÇÃO À SAÚDE EM HIV/AIDS E OUTRAS DOENÇAS SEXUALMENTE TRANSMISSÍVEIS**, 1ª Ed. Espírito Santo, 2008.