

Protocolo Clínico e Diretrizes
Terapêuticas para Manejo da infecção
pelo HIV em adultos

Junho/2017



protocolo

RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO





2017 Ministério da Saúde.

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

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da CONITEC.

Informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70058-900, Brasília – DF

E-mail: conitec@saude.gov.br

<http://conitec.gov.br>



CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401, que altera diretamente a Lei nº 8.080 de 1990 dispendo sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Essa lei define que o Ministério da Saúde tem assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS – CONITEC, como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas.

Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) são documentos que visam a garantir o melhor cuidado de saúde possível diante do contexto brasileiro e dos recursos disponíveis no Sistema Único de Saúde. Podem ser utilizados como material educativo dirigido a profissionais de saúde, como auxílio administrativo aos gestores, como parâmetro de boas práticas assistenciais e como documento de garantia de direitos aos usuários do SUS.

Os PCDT são os documentos oficiais do SUS para estabelecer os critérios para o diagnóstico de uma doença ou agravo à saúde; o tratamento preconizado incluindo medicamentos e demais tecnologias apropriadas; as posologias recomendadas; os cuidados com a segurança dos doentes; os mecanismos de controle clínico; e o acompanhamento e a verificação dos resultados terapêuticos a serem buscados pelos profissionais de saúde e gestores do SUS.

Os medicamentos e demais tecnologias recomendadas no PCDT se relacionam às diferentes fases evolutivas da doença ou do agravo à saúde a que se aplicam, bem como incluem as tecnologias indicadas quando houver perda de eficácia, contra-indicação, surgimento de intolerância ou reação adversa relevante, provocadas pelo medicamento, produto ou procedimento de primeira escolha. A nova legislação estabeleceu que a elaboração e atualização dos PCDT será baseada em evidências científicas, o que quer dizer que levará em consideração os critérios de eficácia, segurança, efetividade e custo-efetividade das intervenções em saúde recomendadas.



Para a constituição ou alteração dos PCDT, a Portaria GM nº 2.009 de 2012 instituiu na CONITEC uma Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT, com as seguintes competências: definir os temas para novos PCDT, acompanhar sua elaboração, avaliar as recomendações propostas e as evidências científicas apresentadas, além de revisar periodicamente, a cada dois anos, os PCDT vigentes.

Após concluídas todas as etapas de elaboração de um PCDT, a aprovação do texto é submetida à apreciação do Plenário da CONITEC, com posterior disponibilização do documento em consulta pública para contribuição de toda sociedade, antes de sua deliberação final e publicação.

O Plenário da CONITEC é o fórum responsável pelas recomendações sobre a constituição ou alteração de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas, além dos assuntos relativos à incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias no âmbito do SUS, bem como sobre a atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME). É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde - CONASEMS e Conselho Federal de Medicina - CFM. Cabe à Secretaria-Executiva da CONITEC – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE) – a gestão e a coordenação das atividades da Comissão.

Conforme o Decreto nº 7.646 de 2011, a publicação do PCDT é de responsabilidade do Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos após manifestação de anuência do titular da Secretaria responsável pelo programa ou ação, conforme a matéria.

Para a garantia da disponibilização das tecnologias previstas no PCDT e incorporadas ao SUS, a lei estipula um prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.



APRESENTAÇÃO

A presente proposta de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Manejo da infecção pelo HIV em adultos pretende atualizar as recomendações sobre o assunto, conforme estabelecido no Decreto nº 7.508 de 28/06/2011, Art.26, parágrafo único.

A proposta foi avaliada pela Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT da CONITEC e apresentada aos membros do Plenário da CONITEC, em sua 56ª Reunião Ordinária, que recomendaram favoravelmente ao texto. O Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Manejo da infecção pelo HIV em adultos segue agora para consulta pública a fim de que se considere a visão da sociedade e se possa receber as suas valiosas contribuições, que poderão ser tanto de conteúdo científico quanto um relato de experiência. Gostaríamos de saber a sua opinião sobre a proposta como um todo, assim como se há recomendações que poderiam ser diferentes ou mesmo se algum aspecto importante deixou de ser considerado.

DELIBERAÇÃO INICIAL

Os membros da CONITEC presentes na reunião do plenário, realizada nos dias 07 e 08 de junho de 2017, deliberaram para que o tema fosse submetido à consulta pública com recomendação preliminar favorável à atualização do PCDT.

SUMÁRIO

ABREVIATURAS	5
1 HISTÓRIA NATURAL DA DOENÇA	12
1.1 INFECÇÃO AGUDA PELO HIV	12
1.2 LATÊNCIA CLÍNICA E FASE SINTOMÁTICA	14
1.3 SÍNDROME DA IMUNODEFICIÊNCIA ADQUIRIDA	15
2 PREVENÇÃO COMBINADA DO HIV	16
3 DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DA INFECÇÃO PELO HIV	19
4 ABORDAGEM INICIAL DO ADULTO INFECTADO PELO HIV	20
4.1 ANAMNESE	20
4.2 EXAME FÍSICO	23
4.3 EXAMES COMPLEMENTARES INICIAIS	24
4.4 PERIODICIDADE DE CONSULTAS	25
4.5 MONITORAMENTO LABORATORIAL DA INFECÇÃO PELO HIV UTILIZANDO CONTAGEM DE LT-CD4+ E CARGA VIRAL	26
4.6 EXAMES COMPLEMENTARES E AVALIAÇÕES DE SEGUIMENTO CLÍNICO	29
4.7 INVESTIGAÇÃO DE TUBERCULOSE	31
4.8 AVALIAÇÃO DE RISCO CARDIOVASCULAR	32
4.9 RASTREAMENTO DAS NEOPLASIAS	33
4.10 IMUNIZAÇÕES	34
5 TRATAMENTO ANTIRRETROVIRAL	37
5.1 QUANDO INICIAR TRATAMENTO ANTIRRETROVIRAL	37
5.2 TARV COMO PREVENÇÃO	48
5.3 COMO INICIAR	52
5.5 FALHA AO TRATAMENTO ANTIRRETROVIRAL	60
5.6 EVENTO ADVERSO DOS ARV	74
5.7 SUBSTITUIÇÃO DE ESQUEMAS (“SWITCH”) DE TERAPIA ANTIRRETROVIRAL NO CONTEXTO DE SUPRESSÃO VIRAL	87
5.8 SÍNDROME INFLAMATÓRIA DA RECONSTITUIÇÃO IMUNE: DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO	92
6 INFECÇÃO PELO HIV-2	96
7 INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS	100

8	COMORBIDADES NÃO INFECCIOSAS RELACIONADAS AO HIV	101
8.1	AVALIAÇÃO E MANEJO CLÍNICO DE ALTERAÇÕES METABÓLICAS EM PVHIV	101
8.2	LIPODISTROFIA	110
8.3	ALTERAÇÕES NEUROCOGNITIVAS ASSOCIADAS AO HIV/AIDS	119
8.4	AVALIAÇÃO E MANEJO EM SAÚDE MENTAL PARA PVHIV	130
8.5	ALTERAÇÕES RENAIS RELACIONADAS AO HIV	141
8.6	ALTERAÇÕES HEPÁTICAS RELACIONADAS AO HIV	147
8.7	ALTERAÇÕES OSTEOARTICULARES RELACIONADAS AO HIV	156
9	COMORBIDADES INFECCIOSAS RELACIONADAS AO HIV	162
9.1	TUBERCULOSE – HIV	162
9.2	VÍRUS DA HEPATITE C E HIV	177
9.3	VÍRUS DA HEPATITE B E HIV	182
9.4	SÍFILIS E HIV	185
9.5	DOENÇA DE CHAGAS E HIV	191
9.6	HANSENÍASE E HIV	196
9.7	HTLV 1/2 E HIV	201
9.8	LEISHMANIOSES E HIV	202
9.9	PARACOCCIDIOIDOMICOSE E HIV	206
9.10	ZIKA VÍRUS E PVHIV	210
10	PROFILAXIA E TRATAMENTO DE INFECÇÕES OPORTUNISTAS DAS PVHIV	210
10.1	MENINGITE OU MENINGOENCEFALITE CRIPTOCÓCICA	211
10.2	TOXOPLASMOSE CEREBRAL	215
10.3	PNEUMOCISTOSE	218
10.4	DOENÇA CITOMEGÁLICA	221
10.5	CANDIDÍASE ESOFÁGICA E OROFARÍNGEA	224
10.6	HISTOPLASMOSE	226
10.7	PROFILAXIA DE INFECÇÕES OPORTUNISTAS	228
11	CUIDADO CONTÍNUO, LINHA DE CUIDADO E REDE DE ATENÇÃO À SAÚDE PARA PVHIV	233
11.1	VINCULAÇÃO, RETENÇÃO E ADESÃO AO TRATAMENTO – CUIDADO CONTÍNUO	233
11.2	CUIDADO COMPARTILHADO PARA PVHIV	238
11.3	REDE DE ATENÇÃO À SAÚDE PARA PVHIV	241

12 SAÚDE REPRODUTIVA DAS PVHIV	243
12.1 ACONSELHAMENTO REPRODUTIVO PARA CONCEPÇÃO E ANTICONCEPÇÃO	244
12.2 PLANEJAMENTO REPRODUTIVO	245
13 ANEXOS	247
13.1 QUADRO DE DOSES PADRÃO DOS ANTIRRETROVIRAIS	247
13.2 INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS	248
13.3 AJUSTE DE ARV PARA FUNÇÃO RENAL	255
13.4 AJUSTE DE ARV PARA FUNÇÃO HEPÁTICA	257
13.5 BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO , INDICADORES E DADOS BÁSICOS DE HIV/Aids	260
REFERÊNCIAS	262

ABREVIATURAS

3TC lamivudina

ABC abacavir

ABLC complexo lipídico de anfotericina B

ADA atividade da adenosinadeaminase

AINES anti-inflamatórios não esteroidais

ALT ou TGP alanina transaminase ou transaminase glutâmica pirúvica sérica

ANI alteração neurocognitiva assintomática

ANVISA Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Ministério da Saúde, Brasil

ARV antirretroviral

AST ou TGO aspartato transaminase ou transaminase glutâmico oxalacética

ATP adenosina trifosfato

ATV/r atazanavir com reforço de ritonavir

AZT zidovudina

BCG Bacillus Calmette-Guérin

BK bacilo de Koch

BRA bloqueadores do receptor de angiotensinogênio II

BT bilirrubina total

BVP baixa viremia persistente

CCR5 correceptor de quimiocina R5

CDC Centers for Disease Control and Prevention – Estados Unidos

CHC carcinoma hepatocelular

CMV citomegalovírus

CPAP continuous positive airway pressure

CPK creatina fosfoquinase

Cr creatinina

ClCr clearance de creatinina

CRIE Centro de Referência para Imunobiológicos Especiais

CT colesterol total

CV carga viral

d4T estavudina

DAA agentes antivirais de ação direta

DCV doença cardiovascular

ddI didanosina

DFC dose fixa combinada

DHL desidrogenase láctica

DMO densidade mineral óssea

DRC doença renal crônica

DRV/r darunavir com reforço de ritonavir

dT vacina dupla adulto

DTG dolutegravir

DTP vacina difteria, tétano e coqueluche de células inteiras

DVC doença cardiovascular

EDA endoscopia digestiva alta

EFZ efavirenz

ELISA enzyme-linked immunosorbent assay

ENF enfuvirtida

ETR etravirina

EV endovenoso (a)

FA fosfatase alcalina

FDA U.S. Food and Drug Administration - Estados Unidos

FPV/r fosamprenavir com reforço de ritonavir

FTC entricitabina

FV falha virológica

GGT gama glutamil transpeptidase

GI gastrointestinal

HAART highly active antiretroviral therapy

HAD demência associada ao HIV

HAND alterações neurocognitivas associadas ao HIV

HAV vírus da hepatite A

HBIG imunoglobulina específica anti-hepatite B

HBV vírus da hepatite B

HCV vírus da hepatite C

HDL lipoproteína de alta densidade

Hib Haemophilus influenzae b

HIC hipertensão intracraniana

HIV vírus da imunodeficiência humana

HIV vírus da imunodeficiência humana

HIV-1 vírus da imunodeficiência humana tipo 1

HIV-2 vírus da imunodeficiência humana tipo 2

HIVICD doença renal mediada por imunocomplexos relacionada ao HIV

HLA human leukocyte antigen

HNR hyperplasia nodular regenerativa

HPV papilomavírus humano

HTLV Vírus T-linfotrópico humano

IAM infarto agudo do miocárdio

IBP inibidor de bomba de próton

IDV indinavir

IE inibidor de entrada

IECA inibidores da enzima de conversão da angiotensina

IFA indirect fluorescent-antibody technique

IGRA interferon gamma release assay

ILTB infecção latente da tuberculose

IM intramuscular

IMC índice de massa corporal
IMIG imunoglobulina intramuscular
INF- γ interferon gama
INH isoniazida
INH isoniazida
INI inibidor da transferência da cadeia da integrase
IO infecção oportunista
IP inibidor de protease
IP/r inibidor de protease com reforço de ritonavir
IRA insuficiência renal aguda
ISRS inibidores da recaptação de serotonina
IST infecção sexualmente transmissível
ITRN inibidor da transcriptase reversa análogo de nucleosídeo
ITRNN inibidor da transcriptase reversa não análogo de nucleosídeo
IVIG imunoglobulina intravenosa
LBA lavado broncoalveolar
LCR líquido cefalorraquidiano
LDH lactato desidrogenase
LDL lipoproteína de baixa densidade
LEMP leucoencefalopatia multifocal progressiva
LFA ensaio de fluxo lateral
LPV/r lopinavir com reforço de ritonavir
LSN limite superior da normalidade
LT leishmaniose tegumentar
LT-CD4+ linfócitos T CD4+
LV leishmaniose visceral
MDR Multidroga Resistente
MND desordem neurocognitivas leve/moderada

MRG médico de referência em genotipagem

MS Ministério da Saúde do Brasil

mtDNA DNA mitocondrial

MVQ maraviroque

NAHIV nefropatia associada ao HIV

NFV nelfinavir

NTX neurotoxoplasmose

NVP nevirapina

OMS Organização Mundial da Saúde

ONG organização não governamental

OSC organização da sociedade civil

PAd pressão arterial diastólica

PAs pressão arterial sistólica

PCDT protocolo clínico e diretrizes terapêuticas

PCM paracoccidiodomicose

PCP pneumocistose

PCR polymerase chain reaction

PEP profilaxia pós-exposição

PIC pressão intracraniana

PL punção lombar

PMMA polimetilmetacrilato

PNCT Programa Nacional de Controle da Tuberculose – Ministério da Saúde, Brasil

PNI Programa Nacional de Imunizações – Ministério da Saúde, Brasil

PPD tuberculin purified protein derivative

PreP profilaxia pré-exposição

PT prova tuberculínica

PVHIV pessoa vivendo com HIV/Aids

RAL raltegravir

RCV risco cardiovascular

RD redução de danos

RENAGENO Rede Nacional de Genotipagem – Ministério da Saúde, Brasil

RHS reação de hipersensibilidade

RIP rifampicina + isoniazida + pirazinamida

RM ressonância magnética

RN recém-nascido

RTV ritonavir

RVS resposta virológica sustentada

RX radiografia

SAE Serviço de Assistência Especializada em DST/aids

SIR síndrome da reconstituição imune

SK Sarcoma de Kaposi

SL síndrome lipodistrófica

SMet síndrome metabólica

SMX-TMP sulfametoxazol + trimetoprima (coformulação)

SMX-TMP Sulfametoxazol-trimetoprim

SNC sistema nervoso central

SQV/r saquinavir com reforço de ritonavir

SRA síndrome retroviral aguda

SUS Sistema Único de Saúde

TAM mutações para os análogos de timidina

TARV terapia antirretroviral

TB tuberculose

TC tomografia computadorizada

TDF tenofovir

TDO terapia diretamente observada

TGL triglicerídeos

TORCH sorologias para toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus e herpes simples

TPI tratamento preventivo com isoniazida

TPV/r tipranavir com reforço de ritonavir

TR teste rápido

TRM-TB teste rápido molecular para tuberculose

TS teste de sensibilidade

UDI usuário de droga injetável

UDM unidade dispensadora de medicamentos

UF Unidade Federada

VDRL Venereal Disease Research Laboratory

VHB vírus da hepatite B

VHC vírus da hepatite C

VHS velocidade de hemossedimentação

VIP vacina inativada contra poliomielite

VO via oral

VZIG imunoglobulina específica antivaricela-zoster

WB Western Blot

1 HISTÓRIA NATURAL DA DOENÇA

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

A história natural da infecção pelo HIV - na ausência de tratamento antirretroviral- é apresentada na figura 01.

1.1 INFECÇÃO AGUDA PELO HIV

A infecção aguda pelo HIV constitui as primeiras semanas da infecção pelo HIV, quando o vírus está sendo replicado agressivamente nos tecidos linfoides. Frequentemente há a presença de CV elevadas durante esta fase, com níveis decrescentes de linfócitos, em especial os LT-CD4+, uma vez que são preferencialmente recrutados para a reprodução viral. O indivíduo nessa fase torna-se altamente infectante – **Figura 01**.

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.

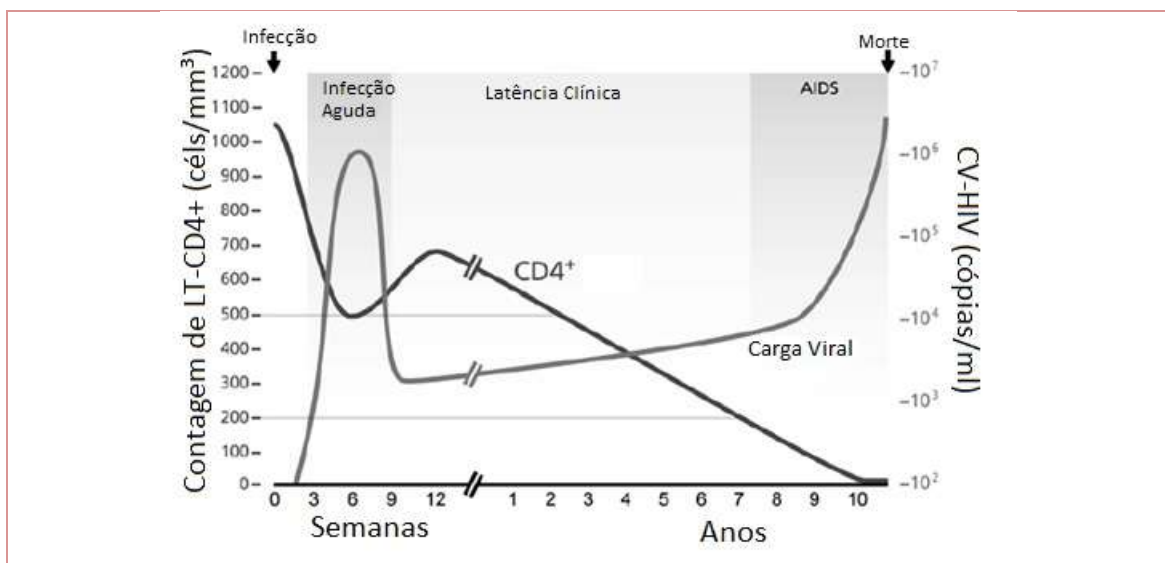


Figura 01 - História natural da infecção pelo HIV:

(a) A infecção aguda ocorre nas primeiras semanas após o contágio pelo HIV. A viremia plasmática alcança níveis elevados e o indivíduo é altamente infectante (linha cinza). Há inicialmente queda importante da contagem de LT CD4+, com elevação em algumas semanas (após certo controle imunológico do indivíduo sobre o vírus), mas não aos níveis iniciais (linha preta). A Síndrome Retroviral Aguda (SRA) se apresenta geralmente entre a primeira e terceira semana após a infecção.

(b) Na fase de latência clínica, o exame físico costuma ser normal. Enquanto a contagem de LT-CD4+ permanece acima de 350 células/mm³, há certo controle imunológico, com infecções semelhantes a população imunocompetente. À medida

que a infecção progride, os sintomas tornam-se mais frequentes. Nesse período, já é possível encontrar diminuição na contagem de LT-CD4+, situada entre 200 e 300 céls/mm³.

(c) O aparecimento de Infecções Oportunistas (IO) e neoplasias é definidor da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (aids). Se o tratamento antirretroviral não for instituído, inevitavelmente o indivíduo evolui para a morte.

Os principais achados clínicos de SRA incluem febre, cefaleia, astenia, adenopatia, faringite, exantema e mialgia. A SRA pode cursar com febre alta, sudorese e linfadenomegalia, comprometendo principalmente as cadeias cervicais anterior e posterior, submandibular, occipital e axilar. Podem ocorrer, ainda, esplenomegalia, letargia, astenia, anorexia e depressão.

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

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

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

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

A sorologia para a infecção pelo HIV pode variar bastante nessa fase, dependendo do ensaio utilizado. Em média, a janela diagnóstica dos imunoensaios de quarta geração é de aproximadamente 15 dias. O diagnóstico da infecção aguda pelo HIV pode ser realizado com a utilização de métodos moleculares para a detecção de carga viral do HIV.

A **Figura 02** mostra a presença dos marcadores do HIV ao longo do tempo.

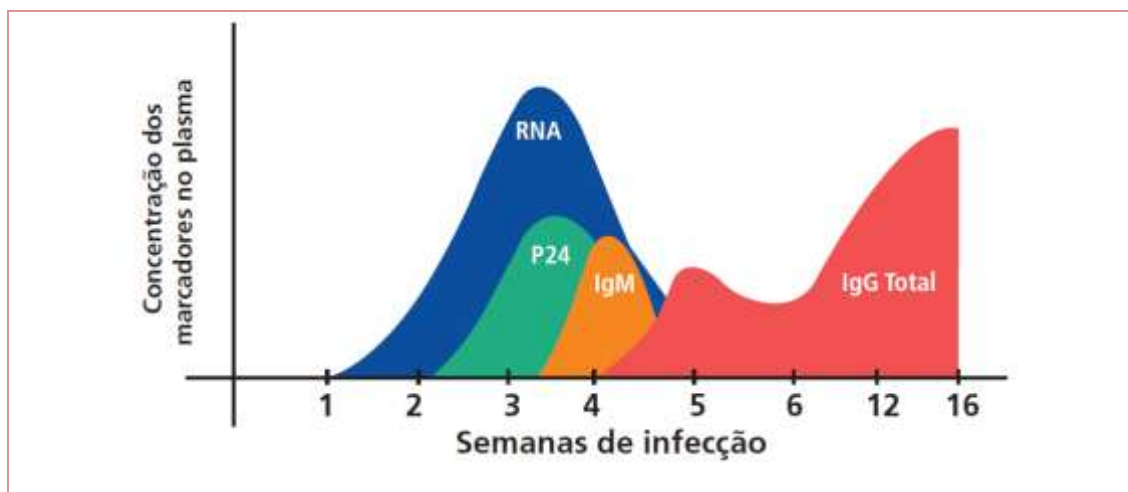


Figura 02 – Marcadores da infecção pelo HIV na corrente sanguínea de acordo com o período em que surgem após infecção, seu desaparecimento ou manutenção ao longo do tempo

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

Para maiores detalhes sobre diagnóstico da infecção pelo HIV, consulte o Manual Técnico para o Diagnóstico da Infecção pelo HIV, disponível em <<http://www.aids.gov.br/pagina/publicacoes>>).

1.2 LATÊNCIA CLÍNICA E FASE SINTOMÁTICA

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

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

Enquanto a contagem de LT-CD4⁺ permanece acima de 350 céls/mm³, os episódios infecciosos mais frequentes são geralmente bacterianos, como as infecções respiratórias ou mesmo tuberculose (TB), incluindo a forma pulmonar cavitária. Com a progressão da infecção, apresentações atípicas das infecções, resposta tardia à antibioticoterapia e/ou reativação de infecções antigas começam a ser observadas.

À medida que a infecção progride, os sintomas constitucionais (febre baixa, perda ponderal, sudorese noturna, fadiga), diarreia crônica, cefaleia, alterações neurológicas, infecções bacterianas (pneumonia, sinusite, bronquite) e lesões orais, como a

leucoplasia oral pilosa, tornam-se mais frequentes, além de herpes-zoster. Nesse período, já é possível encontrar diminuição na contagem de LT-CD4+, situada entre 200 e 300 céls/mm³.

A candidíase oral é um marcador clínico precoce de imunodepressão grave, e foi associada ao subsequente desenvolvimento de pneumonia por *Pneumocystis 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 IO 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 (SK), linfoma não Hodgkin e câncer de colo uterino, em mulheres jovens. Nessas situações, a contagem de LT-CD4+ está abaixo de 200 céls/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.

2 PREVENÇÃO COMBINADA DO HIV

O termo “Prevenção combinada do HIV” remete à ideia de conjugação de diferentes ações de prevenção, tanto as diretamente voltadas ao combate do vírus do HIV quanto aos fatores associados à infecção. Assim, sua definição parte do pressuposto de que diferentes ações devem ser conciliadas em uma ampla estratégia conjunta, através da combinação dos três eixos possíveis na formulação de estratégias de prevenção ao HIV: a intervenção biomédica, comportamental e estrutural. A associação dessas diferentes abordagens não encerra, contudo, todos os significados e possibilidades do termo “Prevenção Combinada”.

Essa combinação de ações deve ser centrada nos indivíduos, em seus grupos sociais e na sociedade em que estão inseridos. A premissa básica estabelecida é a de que estratégias de prevenção abrangentes devem observar, de forma concomitante, esses diferentes focos, levando sempre em consideração as especificidades dos sujeitos e dos seus contextos.

O Ministério da Saúde, a partir dessa perspectiva, define “Prevenção combinada do HIV” como:

Estratégia de prevenção do HIV que faz uso conjunto de intervenções biomédicas, comportamentais e estruturais, aplicando-as no nível dos indivíduos e de suas relações; dos grupos sociais a que pertencem; ou na sociedade em que estão inseridos, mediante ações que levem em consideração as necessidades e especificidades desses indivíduos e as variadas formas de transmissão do vírus.

As **intervenções biomédicas** referem-se àquelas em que o foco está na redução do risco à exposição dos indivíduos ao HIV, a partir de estratégias que impeçam sua transmissão diretamente, na interação entre uma ou mais pessoas infectadas pelo vírus e demais pessoas que não estão infectadas.

Por sua vez, as **intervenções comportamentais** referem-se àquelas cujo foco está no comportamento dos indivíduos, como forma de reduzir situações de risco. O objetivo dessas intervenções é oferecer aos indivíduos um conjunto amplo de informações e

conhecimentos que contemplem várias oportunidades de prevenção, para que possam melhorar sua capacidade de gerir os diferentes graus de riscos a que estão expostos.

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

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



Uma prevenção combinada eficaz significa adaptar as estratégias às epidemias locais e assegurar que as intervenções sejam fornecidas respeitando os contextos, práticas e processos identitários de cada indivíduo. As intervenções devem ser ofertadas em um contexto de mobilização comunitária, sendo importante destacar o papel das intervenções estruturais no enfrentamento das restrições sociais, econômicas, culturais e legais que criam ambientes de riscos e vulnerabilidades para a infecção pelo HIV e prejudicam o acesso dos indivíduos a prevenção.

Para maiores informações a respeito das estratégias de Prevenção combinada do HIV, consulte o documento “Prevenção Combinada do HIV: Bases conceituais para

trabalhadores e gestores de saúde” e demais publicações disponíveis em:
www.aids.gov.br/publicações

3 DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DA INFECÇÃO PELO HIV

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

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

O manual é revisado e atualizado anualmente, considerando os avanços científicos e o surgimento de novas tecnologias. Para mais informações sobre o diagnóstico da infecção pelo HIV, consulte o Manual Técnico para o Diagnóstico da Infecção pelo HIV, disponível em <<http://www.aids.gov.br/pagina/publicacoes>>.

4 ABORDAGEM INICIAL DO ADULTO INFECTADO PELO HIV

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

4.1 ANAMNESE

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

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

Os itens listados na **Tabela 1** servem para estruturar um roteiro inicial, que pode ser adaptado conforme necessidade de cada paciente.

Tabela 1: Roteiro para abordagem Inicial da PVHIV	
Informações específicas sobre a infecção pelo HIV	Compreensão sobre a doença: transmissão, história natural, significado da contagem LT-CD4+ e carga viral Avanços e impacto da terapia antirretroviral (TARV) na morbimortalidade Tempo provável de soropositividade Revisão e documentação do primeiro exame anti-HIV Contagem de LT-CD4+ e carga viral anterior Uso de antirretrovirais e eventos adversos prévios (ex. PEP)
História médica atual e passada	História de tuberculose, prova tuberculínica, profilaxia e/ou tratamento prévio História de doença mental

	Infecção oportunista prévia ou atual e necessidade de profilaxia para IO Outras infecções ou comorbidades atuais e/ou pregressas Imunizações Uso de medicamentos, práticas complementares e/ou alternativas
Riscos e vulnerabilidades	Parcerias e práticas sexuais Utilização de preservativos e outros métodos de prevenção História de sífilis e outras IST Uso de tabaco, álcool e outras drogas Interesse em reduzir os danos à saúde
História psicossocial	Reação emocional ao diagnóstico Análise da rede de apoio social (família, amigos, organizações não governamentais) Nível educacional Condições de trabalho, domicílio e alimentação
Saúde reprodutiva	Desejo de ter filhos Métodos contraceptivos Estado sorológico da(s) parceria(s) e filho(s)
História familiar	Doenças cardiovasculares e hipertensão Dislipidemias Diabetes Neoplasias

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

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

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

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

Infecção e risco

- ✓ Quando, onde e por quê foi realizado o teste para HIV? Houve um teste negativo antes disso? Quais os riscos que o paciente teve no intervalo entre os testes?
- ✓ Conhecer o comportamento sexual ajuda na detecção de IST e auxilia no aconselhamento preventivo.
- ✓ História familiar de diabetes, doenças cardiovasculares e hipertensão, dislipidemias, câncer, tuberculose ou outras doenças infecciosas.
- ✓ Viajou recentemente? Onde nasceu ou onde passou a maior parte da vida?
- ✓ Que drogas recreativas consome regularmente e como (EV, inalado, etc.)?

- ✓ Tabagismo? Quantidade acumulada (carteira cigarros-ano).
- ✓ Era doador de sangue de repetição? Se sim, o médico deverá informar o serviço de hemoterapia.
- ✓ Contato com alguém com tuberculose?

Comorbidades

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

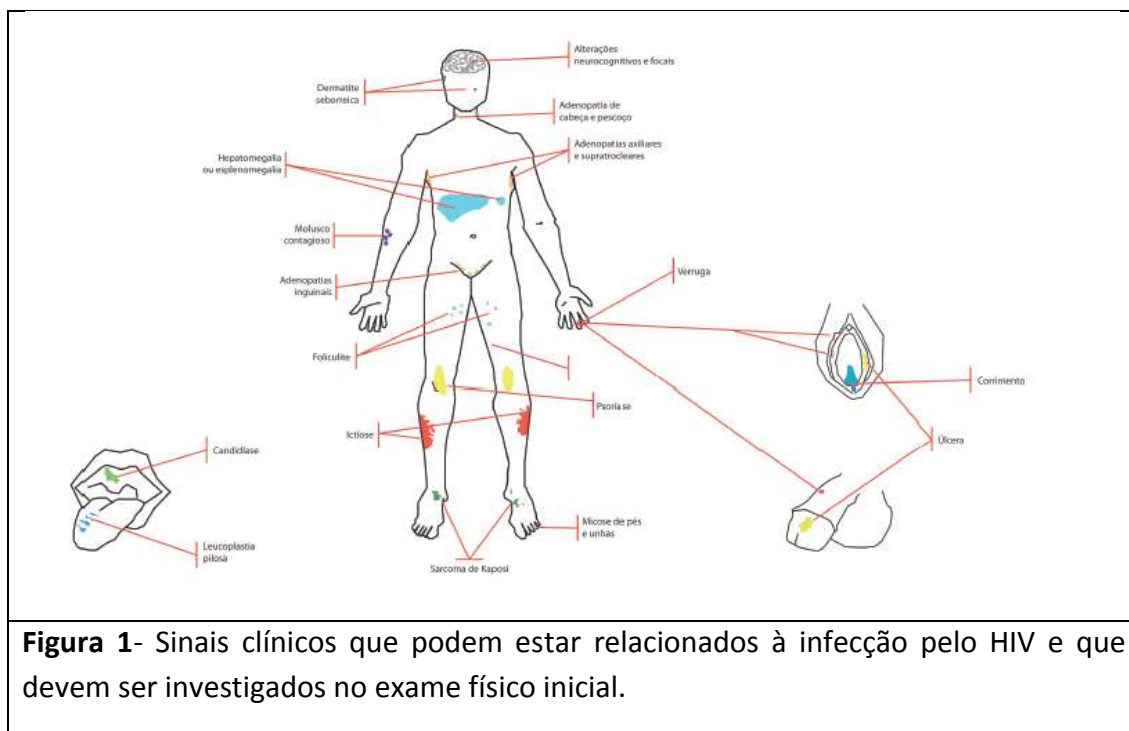
Social

- ✓ Têm um parceiro(a) e a parceria foi testada para HIV e IST? Tem filhos ou planos para a gravidez?
- ✓ Qual é o contexto social do paciente? Qual é a sua profissão/ocupação? Horário de trabalho? Que deveres tem que cumprir?
- ✓ Possui alguma crença/religião? Existem restrições quanto à utilização de TARV?
- ✓ Orientação sexual?
- ✓ Quem sabe sobre a infecção? Quem vai ajudar se ficar doente ou precisar de ajuda? Sabe se tem amigos infectados pelo HIV? Tem interesse em entrar em contato com assistentes sociais ou grupos de apoio (ONG)?
- ✓ Necessita de apoio psicoterapêutico?

4.2 EXAME FÍSICO

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

O exame físico completo deve ser realizado regularmente, e isso muitas vezes leva à descoberta de achados importantes. O exame da pele e oroscopia são relevantes passos no exame físico, uma vez que diversos sinais e sintomas presentes podem estar associados à infecção pelo HIV. Quanto mais baixo os valores dos LT-CD4+, mais frequentemente os pacientes devem ser examinados.



4.3 EXAMES COMPLEMENTARES INICIAIS

A abordagem laboratorial no início do acompanhamento clínico auxilia a avaliação da condição geral de saúde, pesquisa de comorbidades, coinfeções e urgência no início da TARV. Também fornece informações laboratoriais basais pré-tratamento, bem como orienta se há necessidade de imunizações ou profilaxias. O **Quadro 1** indica os exames que devem ser solicitados na primeira consulta.

Quadro 1. Exames complementares para abordagem inicial

Contagem de LT-CD4⁺ e carga viral do HIV

Genotipagem pré-tratamento¹

Hemograma completo

Glicemia de jejum

Dosagem de lipídios (Colesterol total, HDL, LDL, Triglicerídeos)

Avaliação hepática e renal (AST, ALT, FA, BT e frações, Cr, exame básico de urina)

Teste imunológico para Sífilis²

Testes para hepatites virais (anti-HAV, anti-HCV, HBsAg, anti-HBc total e anti-HBs para verificação de imunização)

IgG para toxoplasmose

Sorologia para HTLV I e II e Chagas³

Prova tuberculínica (PT)⁴

Radiografia de tórax

¹ Indicado APENAS para gestantes, casos novos com coinfeção Tuberculose-HIV e pessoas que tenham se infectado com parceria em uso de TARV, crianças e

adolescentes pré-tratamento com ARV.

²Consulte Manual Técnico Manual para Diagnóstico da Sífilis, disponível em <<http://www.aids.gov.br/pagina/publicacoes>>

³ Triagem para indivíduos oriundos de áreas endêmicas.

⁴ Se PT não disponível, consulte a Nota informativa Nº 08, de 2014 CGPNCT/DEVEP/SVS/MS – “Recomendações para controle de contatos e tratamento da infecção latente da tuberculose na indisponibilidade transitória do Derivado Proteico Purificado” e item 9.1 Tuberculose-HIV.

4.4 PERIODICIDADE DE CONSULTAS

A periodicidade das consultas médicas deve adequar-se às condições clínicas da PVHIV e fase do tratamento. Após a introdução ou alteração da TARV, recomenda-se retorno entre sete e 15 dias com o propósito de se observar eventos adversos e dificuldades relacionadas à adesão. Em seguida podem ainda ser necessários retornos mensais até a adaptação à TARV – **Quadro 2**.

PVHIV em TARV 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, como nos momentos de retirada de medicamentos ou realização de exames.

Quadro 2 - Recomendação de periodicidade de consultas médicas

Situação	Intervalo de retorno ¹	Objetivos principais
Após introdução ou alteração da TARV	Entre 7 e 15 dias	Observar e manejar eventos adversos imediatos e dificuldades relacionadas à adesão Fortalecer vínculo com equipe e serviço de saúde
Até adaptação à TARV	Mensal/Bimensal	Observar e manejar eventos adversos tardios e dificuldades relacionadas à adesão a longo prazo Fortalecer vínculo com equipe e serviço de saúde
PVHIV em TARV com supressão viral e	Até 6 meses	Observar e manejar eventos adversos tardios e

assintomático		dificuldades relacionadas à adesão a longo prazo Avaliar manutenção da supressão viral e eventual falha virológica Manejo de comorbidades
PVHIV em TARV sem supressão viral, sintomático ou comorbidades não controladas	Individualizar	Avaliar falhas na adesão e seus motivos Possibilidade de resistência(s) viral à TARV e necessidade de troca Avaliação e investigação dos sintomas Manejo de comorbidades não controladas
PVHIV que ainda não iniciou TARV	Individualizar	Avaliar motivos de recusa da TARV e abordar benefícios do uso Avaliação e investigação dos sintomas Fortalecer vínculo com equipe e serviço de saúde
¹ Nos intervalos entre as consultas médicas, a adesão deverá ser trabalhada por outros profissionais da equipe multiprofissional		

4.5 MONITORAMENTO LABORATORIAL DA INFECÇÃO PELO HIV UTILIZANDO CONTAGEM DE LT-CD4+ E CARGA VIRAL

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

As frequências de solicitação de exames de LT-CD4+ e carga viral para o HIV no monitoramento laboratorial estão sumarizadas nos **Quadros 3 e 4**.

Quadro 3 - Frequência de solicitação de exames de LT-CD4+ para monitoramento laboratorial de PVHIV de acordo com a situação clínica.

Situação Clínica	Contagem de LT-CD4+	Frequência de solicitação
PVHIV com as três condições: - Em uso de TARV - Assintomático - Com carga viral indetectável	CD4 < 350 céls/mm ³	A cada 6 meses ^b
	CD4 > 350 céls/mm ³ em dois exames consecutivos, com pelo menos 6 meses de intervalo	Não solicitar
PVHIV que NÃO apresentem as três condições acima, tais como: - Sem uso de TARV - Evento clínico ^a - Em falha virológica	Qualquer valor de LT-CD4+	A cada 6 meses ^b

^a Infecções (inclusive IO), toxicidade e possíveis causas de linfopenias (neoplasias, uso de interferon, etc.)

^b Pacientes em uso de profilaxia de IO podem ter a frequência de solicitação de contagem de LT-CD4+ reduzida para 3 meses a fim de avaliar critérios de resposta imunológica para suspensão ou manutenção da profilaxia.

Quadro 4 - Frequência de solicitação de exames de carga viral para HIV para monitoramento laboratorial de PVHIV de acordo com a situação clínica.

Situação Clínica	Frequência de solicitação	Principais Objetivos
PVHIV em seguimento clínico	A cada 6 meses	Confirmar continuidade da supressão viral e adesão do paciente
Início de TARV ou modificação de TARV por falha virológica	Após 8 semanas do início de TARV ou de novo esquema TARV	Confirmar resposta virológica adequada à TARV ou do novo regime de TARV e adesão do paciente
Confirmação de falha virológica	Após 4 semanas da primeira CV detectável	Confirmar falha virológica e necessidade de solicitação de exame de genotipagem

Descrição das evidências

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

A contagem de LT-CD4+ tem importância para decisões no início da TARV, enquanto a avaliação da carga viral é considerada o padrão-ouro para monitorar a eficácia da TARV e detectar precocemente problemas de adesão em PVHIV.

Para pacientes estáveis, em TARV com CV indetectável e contagem de LT-CD4+ acima de 350 céls/mm³, a realização do exame de LT-CD4+ não traz nenhum benefício ao monitoramento clínico-laboratorial. Flutuações laboratoriais e fisiológicas do LT-CD4+ não têm relevância clínica e podem levar a erros de conduta, como troca precoce de esquemas ARV ou manutenção de esquemas em falha virológica.^{1 2 3 4}

Gale e colaboradores, observou que apenas 2% dos pacientes que mantinham carga viral indetectável, com contagens de LT-CD4+ superiores a 350 céls/mm³, apresentaram queda para contagens inferiores a 200 céls/mm³.⁵ Tais quedas, além de transitórias, não possuíam significado clínico.

Uma recente revisão sistemática com metanálise, incluiu 12 estudos, totalizando 20.297 pacientes. O desfecho primário investigado foi a proporção de queda inexplicável da contagem de LT-CD4+ <200 céls/mm³, confirmada (ex. pelo menos duas medidas consecutivas), em pacientes com supressão viral. No total, 593 dos 20.297 pacientes com supressão viral apresentaram queda inexplicável e confirmada da contagem de LT-CD4+. A proporção variou de 0,0% (0,0-0,2%) a 2,6% (IC 95% 0,9-5,2%) entre os estudos, com uma proporção total agrupada de **0,4% (IC 95% 0,2-0,6%)**. Os resultados foram semelhantes quando comparados os estudos com menor e maior tempo de acompanhamento. Em nenhum dos estudos foi descrito evento adverso clínico nos pacientes em supressão viral e queda de LT-CD4+.⁶⁻¹⁵

Portanto, quedas na contagem de LT-CD4+ em pacientes em TARV com supressão viral são eventos raros e transitórios, geralmente associados por fatores não relacionados a infecção pelo HIV, como terapias imunossupressoras (radioterapia/quimioterapia, uso

Em pacientes em uso de TARV o foco do monitoramento laboratorial deve ser a carga viral para avaliar a eficácia da TARV e detectar precocemente a falha virológica, caracterizada por dois exames sequenciais de cargas virais detectáveis.

de interferon, corticoterapia), pós-operatório e infecções graves concomitantes.

4.6 EXAMES COMPLEMENTARES E AVALIAÇÕES DE SEGUIMENTO CLÍNICO

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

Portanto, durante o seguimento clínico das PVHIV se faz necessário a realização de exames complementares, cuja frequência de solicitação dependerá da condição clínica e uso de TARV (**Quadro 5**).

Quadro 5 - Frequência de realização de exames complementares no seguimento clínico.

Exame	Pré-TARV	Seguimento	Observação¹
Hemograma Completo	Sim	6-12 meses	Repetir em 2-8 semanas se início ou troca de TARV com AZT Intervalo de 3-6 meses se em uso de AZT ou outras drogas mielotóxicas
Creatinina sérica e Taxa de Filtração Glomerular estimada (TFGe)²	Sim	Anual	Intervalo de 3-6 meses se uso de TDF ou outras drogas nefrotóxicas, se TFGe < 60ml/min ou risco aumentado para doença renal (ex. diabetes, hipertensão)
Exame básico de Urina	Sim	Anual	Intervalo de 3-6 meses se uso de TDF ou outras drogas nefrotóxicas, se TFGe < 60ml/min, proteinúria ou risco aumentado para doença renal (ex. diabetes, hipertensão)
AST, ALT, FA, BT e frações	Sim	3-12 meses	Intervalos mais frequentes em caso de uso de drogas hepatotóxicas, doença hepática ou coinfeções com HCV ou HBV

CT, LDL, HDL e TGL	Sim	Anual	Intervalo de 6 meses se alterado na última análise
Glicemia de jejum	Sim	Anual	Considerar teste de tolerância a glicose caso o resultado da glicemia de jejum esteja entre 100 e 125mg/dL
PT³	Sim	Anual caso exame inicial <5mm	Iniciar tratamento para infecção latente quando $PT \geq 5mm$ e excluído TB ativa
Teste imunológico para Sífilis⁴	Sim	Semestral/conforme indicação	Considerar maior frequência de triagem se risco ou exposição
Anti-HCV	Sim	Anual/conforme indicação	Considerar maior frequência de triagem se risco ou exposição Solicitar carga viral de HCV se anti-HCV positivo ou suspeita de infecção aguda
Triagem HBV (HBsAg e Anti-HBc total)	Sim	Anual/conforme indicação	Considerar maior frequência de triagem se risco ou exposição Vacinar pacientes não imunizados Pacientes imunizados (anti-HBs positivos) não necessitam nova triagem para HBV
Rastreamento das alterações ósseas (FRAX)	Sim	2-3 anos	Mulheres após 40 anos (pré-menopausa) Homens após 40 anos
Investigação de TB	Sim	Em todas as consultas	Fazer rastreamento clínico, com busca ativa de sinais e sintomas sugestivos de TB (tosse há mais de três semanas, sudorese noturna, febre, perda de peso)
Avaliação Cardiovascular (escala de risco de Framingham)	Sim	Anual	Frequências maiores conforme risco inicial e TARV em uso

Rastreamento de neoplasias			Abordar no diagnóstico e conforme indicação específica
Imunizações			Abordar no diagnóstico e conforme indicação específica
Avaliação Neuropsiquiátrica			Abordar no diagnóstico e conforme indicação específica
¹ Alterações laboratoriais devem ser investigadas. Ver capítulos específicos para maiores informações e condutas. ² http://arquivos.sbn.org.br/equacoes/link/RFG.htm ³ Se PT não disponível, consulte a Nota informativa Nº 08, de 2014 CGPNCT/DEVEP/SVS/MS – “Recomendações para controle de contatos e tratamento da infecção latente da tuberculose na indisponibilidade transitória do Derivado Proteico Purificado” e item 9.1 Tuberculose-HIV. ⁴ Consulte Manual Técnico Manual para Diagnóstico da Sífilis, disponível em http://www.aids.gov.br/pagina/publicacoes			

4.7 INVESTIGAÇÃO DE TUBERCULOSE

Uma vez que a TB é a principal causa de óbito por doença infecciosa com origem definida em PVHIV, a TB deve ser pesquisada em todas as consultas. A pesquisa deve iniciar 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 requer investigação.

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

Caso a PT seja < 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 TB ativa utilizando critérios clínicos, exame de escarro e radiografia de tórax.

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

O tratamento da infecção latente com isoniazida (INH) é recomendado para todas as PVHIV com PT ≥ 5 mm, desde que excluída TB ativa. O tratamento da ILTB com isoniazida reduz significativamente o risco de desenvolvimento de tuberculose em PVHIV com PT reagente nos próximos anos.¹⁶

4.9 RASTREAMENTO DAS NEOPLASIAS

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

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 PVHIV devem ser rastreadas da forma habitual.

O **Quadro 7** resume as principais recomendações para triagem de neoplasias frequentemente encontradas.¹⁷⁻²⁹ 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 7. Rastreamento das neoplasias em PVHIV

Local	Pacientes	Procedimento	Frequência
Mama	Mulheres entre 50 e 69 anos	Mamografia	Bianual
Colo uterino	Mulheres	Preventivo do câncer do colo do útero	Semestral no primeiro ano e, se normais, manter seguimento anual Se contagem de LT-CD4+ <200 céls/mm ³ , priorizar correção dos níveis de CD4+, e realizar rastreamento citológico a cada 6 meses até recuperação imunológica Realizar colposcopia na presença de alterações patológicas
Ânus	Relação receptiva anal, antecedente de HPV, histologia vulvar ou cervical	Toque retal e Papanicolau preventivo anal	Anual; realizar anuscopia na presença de alterações patológicas

	anormal		
Fígado	Pacientes cirróticos e portadores de HBsAg positivos	Dosar alfa-fetoproteína e realizar ultrassom	Semestral

4.10 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+ <200cél/mm³), até que um grau satisfatório de reconstituição imune seja obtido com o uso de TARV, o que proporciona melhora na resposta vacinal e redução do risco de complicações pós-vacinais.

A administração de vacinas com vírus vivos atenuados (poliomielite oral, varicela, rubéola, febre amarela, sarampo e caxumba) em pacientes com imunodeficiência 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 CD4 (percentual)	Recomendação para uso de vacinas com agentes vivos atenuados
> 350 céls/mm ³ (> 20%)	Indicar o uso
200-350 céls/mm ³ (15-19%)	Avaliar parâmetros clínicos e risco epidemiológico para a tomada de decisão
< 200 céls/mm ³ (< 15%)	Não vacinar

A **Tabela 3** aborda o esquema vacinal básico para adultos e adolescentes que vivem com HIV.³⁰⁻³³

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

Vacina	Recomendação
Tríplice viral	Duas doses em suscetíveis até 29 anos, com LT-CD4+ > 200 céls/mm ³ Uma dose em suscetíveis entre 30 e 49 anos, com LT-CD4+ > 200 céls/mm ³
Varicela¹	Duas doses com intervalo de três meses em suscetíveis, com LT-CD4+ > 200 céls/mm ³
Febre amarela²	Individualizar o risco/benefício conforme a situação imunológica do paciente e a situação epidemiológica da região. Vacinar quando LT-CD4+ > 200 céls/mm ³
Dupla do tipo adulto (dT)	Três doses (0, 2, 4 meses) e reforço a cada 10 anos
<i>Haemophilus influenzae</i> tipo b (Hib)	Duas doses com intervalo de dois meses em menores de 19 anos não vacinados
Hepatite A	Duas doses com intervalo de 6 a 12 meses em indivíduos suscetíveis à hepatite A (anti-HAV negativo) portadores de hepatopatia crônica, incluindo portadores crônicos do vírus da hepatite B e/ou C
Hepatite B	Dose dobrada recomendada pelo fabricante, administrada em quatro doses (0, 1, 2 e 6 a 12 meses) em todos os indivíduos suscetíveis à hepatite B (anti-HBc negativo, anti-HBs negativo)
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (23-valente)	Duas doses com intervalo de cinco anos, independentemente da idade
Influenza	Uma dose anual da vacina inativada contra o vírus influenza
Vacina papilomavirus humano 6, 11, 16 e 18 (recombinante) – HPV quadrivalente	Indivíduo entre 9 e 26 anos, desde que tenha a contagem de LT-CD4+ > 200 céls/mm ³ , administrada em três doses (0, 2 e 6 meses).

¹ Existem poucos dados que respaldem seu uso de rotina em adultos e adolescentes HIV+ suscetíveis à varicela. É contraindicada em gestantes.

² Contraindicada em gestantes.

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

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

5.1 QUANDO INICIAR TRATAMENTO ANTIRRETROVIRAL

O início imediato da terapia antirretroviral está recomendado para todas as PVHIV independentemente do seu estágio clínico e/ou imunológico (A1)

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

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

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

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

5.1.1 SITUAÇÕES DE PRIORIZAÇÃO DE ATENDIMENTO PARA INÍCIO DA TARV

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

Entretanto, algumas situações exigem maior urgência para o início da terapia antirretroviral, uma vez que seu início tem impacto importante na redução da mortalidade, na transmissão vertical e no tratamento de comorbidades graves –

Quadro 01

Os serviços da rede de assistência à PVHIV devem discutir formas de identificar e priorizar o acesso dos pacientes em situação de priorização de atendimento à TARV e ao conjunto de cuidados necessários em cada situação.

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

Para maiores informações, consulte o capítulo 11 “Cuidado contínuo, Linha de Cuidado e Rede de Atenção à Saúde para PVHIV”.

Quadro 01: Situações de priorização de atendimento para início da TARV	
SITUAÇÃO	RECOMENDAÇÃO
PVHIV sintomáticos	Iniciar TARV com brevidade
LT-CD4+ <350 céls/mm³	
Gestante	
Tuberculose ativa (Sintomático respiratório)	
Coinfecção HBV	
Coinfecção HCV	
Risco cardiovascular elevado (>20%)	
Na impossibilidade de se obter contagem de LT-CD4+, não se deve adiar o início de tratamento	

5.1.1.1 PVHIV SINTOMÁTICOS

A TARV está indicada para todos os indivíduos e em especial aos sintomáticos, independentemente da contagem de LT-CD4+, uma vez que a presença de sintomas já demonstra fragilidade imunológica e incapacidade de controle viral.

Entende-se por sintomáticos os pacientes com:

- **Imunodeficiência avançada (doença definidora de aids) ou moderada - Quadro 02.**

Quadro 02. Manifestações de imunodeficiência associadas ao HIV

Manifestações de imunodeficiência avançada¹ (doenças definidoras de aids)

- Síndrome consumptiva associada ao HIV (perda involuntária de mais de 10% do peso habitual) associada à diarreia crônica (dois ou mais episódios por dia com duração ≥ 1 mês) ou fadiga crônica e febre ≥ 1 mês

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

Manifestações de imunodeficiência moderada²

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

¹ Incluem as manifestações classificadas como estágio clínico 4 pela OMS e as definidoras de aids pelo CDC.

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.

➤ **Manifestações clínicas atribuídas diretamente ao HIV:**

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

5.1.1.2 PVHIV COM CONTAGEM DE LT-CD4+ ABAIXO 350 CÉLS/MM³

É fundamental para que aconteça todos os benefícios apresentados pelo início imediato da TARV, que os pacientes sejam diagnosticados no início da infecção pelo HIV. Infelizmente, muitos pacientes ainda são diagnosticados em estágios mais avançados da doença.

Evidências de dois ensaios clínicos randomizados e vários estudos observacionais mostram que o início de TARV em contagens de LT-CD4+ igual ou inferior a 350 céls/mm³ reduz significativamente a mortalidade, a progressão da doença e a incidência de IO, especialmente TB e doenças não definidoras de aids.³⁴

5.1.1.3 GESTANTES

A TARV está indicada para toda gestante infectada pelo HIV, independentemente de critérios clínicos e imunológicos, e não deverá ser suspensa após o parto, independentemente do nível de LT-CD4+. ³⁵

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

A efetiva supressão da replicação do HIV é um fator determinante na redução da transmissão vertical. No contexto da CV materna suprimida (CV plasmática abaixo de 50 cópias/mL) próxima ao parto, o uso de TARV durante a gravidez reduz a taxa de transmissão vertical do HIV de aproximadamente 30% para menos de 1%.^{36,37} Assim, a TARV é recomendada para todas as mulheres grávidas infectadas pelo HIV, tanto para a saúde materna como para a prevenção da transmissão vertical do HIV ao recém-nascido.

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

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

5.1.1.4 TUBERCULOSE ATIVA (SINTOMÁTICO RESPIRATÓRIO)

A TB 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.

Recomenda-se que pacientes com contagem de LT-CD4+ abaixo de 50 céls/mm³ ou com sinais de imunodeficiência avançada comecem a TARV dentro de 2 semanas após o início do tratamento para TB. Nos demais pacientes, iniciar a TARV na 8^a semana de tratamento anti-tuberculose.³⁸ Ressalta-se que não se recomenda o início concomitante do tratamento para ambos os agravos.

Recomenda-se iniciar TARV para todas as PVHIV com TB ativa, independentemente da forma clínica e contagem de LT-CD4+.

Ressalta-se que, nos casos de TB meníngea, o início precoce de TARV não altera o prognóstico da doença e ainda se relaciona à maior ocorrência de eventos adversos graves. 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+. ³⁹

A genotipagem pré-tratamento está indicada para todos os pacientes coinfectados com TB e HIV, de forma a orientar o esquema terapêutico inicial. Contudo, ressalta-se que o início do tratamento não deve ser retardado pela não obtenção do resultado desse exame

Para maiores informações sobre manejo de pacientes com TB e HIV consulte o capítulo 9 “Comorbidades infecciosas relacionadas ao HIV” e o item 9.1 “Tuberculose – HIV”.

5.1.1.5 HEPATITE B

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

A coinfecção pelo HIV tem um profundo impacto no curso da infecção pelo HBV. Há uma progressão mais rápida para cirrose e carcinoma hepatocelular, maior mortalidade relacionada à doença hepática e pior resposta ao tratamento em comparação com pessoas portadoras de HBV não infectadas pelo HIV. ⁴⁰

Pacientes coinfectados pela hepatite B e HIV devem iniciar mais precocemente a TARV com esquema contendo TDF.

Para maiores informações sobre manejo de pacientes com HIV/HBV consulte o item 9.3 “Vírus da hepatite B (HBV) e HIV” e o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite B e Coinfecções, disponível em <<http://www.aids.gov.br/pcdt>>.

5.1.1.6 HEPATITE C

A evolução clínica da doença hepática relacionada ao HCV progride mais rapidamente em pessoas coinfectadas com HIV. ⁴⁰ **O tratamento do HIV e do HCV são, portanto, uma prioridade para as pessoas com coinfecção HIV/HCV.**

O período latente até o desenvolvimento de insuficiência hepática ou carcinoma hepatocelular em pacientes coinfectados é estimado em 10-20 anos, enquanto que em pacientes monoinfectados pelo HCV é de 30-40 anos. ⁴¹ O início da TARV melhora o

curso desfavorável da hepatite C e atrasa o desenvolvimento de insuficiência hepática. Isto é particularmente verdadeiro para os pacientes que conseguem uma boa recuperação imunológica.⁴²

A decisão de iniciar o tratamento para HCV no coinfetados é um pouco mais complexa do que naqueles com monoinfecção ao HCV, uma vez que o risco potencial de toxicidades é maior, há maior possibilidade de toxicidades sobrepostas e interações entre as medicações. Em geral, é aconselhável a estabilização clínica da doença pelo HIV pela TARV antes de iniciar o tratamento para HCV, especialmente em pessoas com imunossupressão avançada (contagem de LT-CD4+ abaixo de 200 céls/mm³). Entretanto, os novos regimes de tratamento do HCV com antivirais de ação direta (DAAs), facilitaram o tratamento das PVHIV coinfetadas com HCV quando comparado as opções do passado, produzindo menores taxas de interrupção por eventos adversos e taxas semelhantes de resposta virológica sustentada, independentemente do status de HIV.⁴³

Para a maioria das pessoas coinfetadas com HIV/HCV, incluindo aqueles com cirrose, os benefícios da TARV superam as preocupações com hepatotoxicidade induzida por fármacos.

Recomenda-se o início da TARV independentemente da contagem de LT-CD4+ em todos os pacientes coinfetados pelos vírus HIV/HCV.

Para maiores informações sobre manejo de pacientes com HIV/HCV consulte o item 9.2 “Vírus da hepatite C (HCV) e HIV e o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e Coinfecções, disponível em <<http://www.aids.gov.br/pcdt>>.

5.1.1.7 RISCO CARDIOVASCULAR ELEVADO

Apesar de alguns antirretrovirais utilizados em alguns esquemas de ARV poderem aumentar o risco cardiovascular, os benefícios da TARV superam o pequeno risco adicional observado com seu uso.

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

Para maiores informações consulte o capítulo 8 “Comorbidades infecciosas não relacionadas ao HIV” e o item 8.1 “Avaliação e manejo clínico das Alterações Metabólicas em PVHIV”.

Descrição da evidência – Quando iniciar tratamento antirretroviral

A instituição da TARV tem por objetivo diminuir a morbidade e mortalidade das PVHIV, melhorando a qualidade e a expectativa de vida, porém não é capaz de erradicar a infecção pelo HIV. Desde o surgimento dos primeiros esquemas antirretrovirais, buscou-se definir critérios para início do tratamento com base nas estimativas de risco de IO, evolução para aids e óbito.

Contudo, observa-se que mesmo em indivíduos assintomáticos com contagens elevadas de LT-CD4+, a replicação viral e a ativação imune crônica estão associadas a danos ao organismo e desenvolvimento de doenças não tradicionalmente relacionadas à infecção pelo HIV. Assim, o início cada vez mais precoce da TARV vem sendo recomendado, a partir das evidências provenientes de diversos estudos clínicos que demonstram seu impacto clínico favorável. Dentre esses estudos, destacam-se dois grandes ensaios clínicos randomizados, START e TEMPRANO, desenhados para determinar o melhor momento de iniciar TARV em indivíduos assintomáticos, com contagem de LT-CD4+ elevado.

O estudo START⁴⁴ ("Strategic of Timing Antiretroviral Treatment") foi um ensaio clínico realizado em 35 países, incluindo Brasil, que randomizou 4.685 PVHIV virgens de tratamento com contagem de LT-CD4+ acima de 500 céls/mm³ em 2 grupos: o primeiro com início imediato de TARV e o outro com início de TARV postergado até a queda para LT-CD4+ abaixo de 350 céls/mm³ ou desenvolvimento de condição que recomendasse início de TARV. O desfecho primário analisado foi evento grave relacionado ou não à aids e morte por qualquer causa.

O estudo foi interrompido a partir de análises provisórias que determinaram que as questões em pesquisa já haviam sido respondidas e recomendou que fosse oferecido TARV ao grupo do tratamento postergado. O desfecho primário – morte ou evento grave relacionado à aids ou não relacionado à aids – foi observado em 42 pacientes do grupo de tratamento imediato (1.8%; 0.60 eventos por 100 pessoas/ano) comparado a 96 pacientes no grupo que postergou o tratamento (4.1%; 1.38 evento por 100 pessoas/ano), com uma *hazard ratio* de 0.43 (Intervalo de confiança [CI] 95%, 0.30 a 0.62; P<0.001).

O outro ensaio clínico randomizado que corroborou à indicação de início imediato de TARV foi o estudo TEMPRANO.⁴⁵ Este foi desenhado para avaliar, PVHIV com níveis elevados de LT-CD4+, se havia benefício do início precoce de TARV, do tratamento preventivo com isoniazida (TPI) e ambos. Foram incluídas 2056 PVHIV virgens de tratamento, randomizadas em 4 grupos: o primeiro com início de TARV postergado (início de acordo com recomendações da OMS na época), o segundo com início da TARV postergada e TPI, outro com início da TARV precoce (início imediato) e o quarto grupo com início de TARV precoce e TPI. Como desfecho primário foram analisadas

condições definidoras de aids, neoplasias não definidoras de aids, doenças bacterianas invasivas não definidoras de aids e morte por qualquer causa em 30 meses.

O risco de morte e eventos graves relacionados à aids foi menor no grupo de TARV precoce (início imediato) quando comparado ao grupo de TARV postergada (*hazard ratio* ajustada, 0.56; IC 95%, 0.41 a 0.76) e menor com TPI quando comparada a não TPI (*hazard ratio* ajustada, 0.65; IC 95%, 0.48 a 0.88).

Além desses 2 ensaios clínicos randomizados, a decisão de iniciar o tratamento com ARV em limiares de LT-CD4+ mais elevado já vinha sendo favorecida por outros dois ensaios clínicos randomizados, apesar de não terem sido desenhados para essa finalidade.

O HPTN052 ⁴⁶, estudo com casais heterossexuais sorodiferentes, tinha por objetivo avaliar a redução da transmissão entre os casais e a redução de eventos clínicos na população tratada, mas também comparou entre a introdução imediata da terapia e o tratamento postergado até que o LT-CD4+ estivesse abaixo de 250 céls/mm³, em dois exames consecutivos.

Em dados finais publicados observou-se a redução de 93% na transmissão do HIV com a terapia mais precoce (*hazard ratio*, 0,07; 95% IC, 0.02 a 0.22) e redução significativa em eventos clínicos graves ou morte no grupo de terapia imediata. Ocorreram 57 eventos clínicos graves ou morte no grupo de terapia imediata, contra 77 eventos clínicos graves ou morte no grupo de terapia postergada (*Hazard ratio* 0,73; IC 95% 0,52- 1,03; p=0,074). Essa diferença foi principalmente devida à maior incidência de tuberculose no grupo da terapia postergada.⁴⁷

O outro ensaio clínico randomizado foi o estudo SMART ⁴⁸, que comparou terapia intermitente em relação à terapia contínua, demonstrando redução da morbimortalidade nos pacientes que iniciaram o tratamento mais precocemente, em relação àqueles que o iniciaram quando a contagem de LT-CD4+ atingiu um patamar mais baixo (acima de 350 vs. 250 céls/mm³).

Diversos estudos observacionais também têm respaldado o início mais precoce da TARV. Essas evidências provêm de estudos que avaliaram a 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).

No estudo NA-ACCORD ⁴⁹, postergar TARV para quando a contagem de LT-CD4+ atingisse 350 céls/mm³ levou a um aumento de 69% no risco de morte. De modo semelhante, quando o limiar considerado foi de 500 céls/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.

O estudo ART-CC observou 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 céls/mm³, em comparação com o seu início na faixa de 351- 450 céls/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.⁵⁰

Outro Um outro estudo de coortes colaborativas da Europa e Estados Unidos (The HIV-CASUAL Collaboration) estimou que aguardar o início da TARV com valores menores que 350 céls/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 céls/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).⁵¹

Uma coorte colaborativa da Europa, Austrália e Canadá (the CASCADE Collaboration) observou que PVHIV que iniciaram TARV com LT-CD4+ entre 350 e 499 céls/mm³ tiveram redução estatisticamente significativa quando o óbito foi analisado isoladamente (RR 0,51; IC 95% 0,33-0,80) e uma tendência à diminuição do risco de doença definidora de aids ou morte (RR 0,75; IC 95% 0,49-1,14).⁵²

Somam-se ao exposto, evidências do impacto da TARV na redução do risco de tuberculose em regiões de alta endemicidade. Resultado de uma metanálise, que incluiu onze estudos, demonstrou que o início do tratamento é fortemente associado à redução da incidência de tuberculose em PVHIV, em qualquer um dos níveis de LT-CD4+ analisados (abaixo de 200, 200-350, acima 350 céls/mm³), principalmente se associado ao tratamento da infecção latente com isoniazida.⁵³

Também se observa que pessoas com reconstituição imune, em uso de TARV, que mantêm contagens de LT-CD4+ acima de 500 céls/mm³ e CV indetectável, atingem expectativa de vida semelhante à da população geral.^{54,55} Ressalta-se que, quando o tratamento é iniciado precocemente, aumentam-se as chances de se alcançar níveis elevados de LT-CD4+.⁵⁶

5.1.2 CONTROLADORES DE ELITE E TARV

Um pequeno subconjunto de indivíduos infectados pelo HIV mantém níveis plasmáticos de CV do HIV abaixo do nível de quantificação durante anos, sem uso de TARV. Esses indivíduos são frequentemente chamados de "controladores de elite".^{57,58}

Há poucos dados sobre o papel da TARV nesses indivíduos.

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

No entanto, permanece uma incerteza significativa quanto ao manejo dos controladores de elite que mantiveram CV indetectável na ausência de TARV durante anos.⁵⁹

Uma vez que a replicação do HIV ocorre mesmo em controladores de elite, a TARV é claramente recomendada para controladores com evidência de progressão da doença pelo HIV, conforme definido pela diminuição da contagem de LT-CD4+ ou desenvolvimento de complicações relacionadas ao HIV. No entanto, mesmo os controladores de elite com contagens normais de LT-CD4+ também têm evidência de ativação imune anormalmente alta, o que pode contribuir para um risco aumentado de doenças não relacionadas a aids.^{58,60–62}

Um estudo observacional sugere que os controladores de elite são hospitalizados mais frequentemente para doenças cardiovasculares e respiratórias do que pacientes da população geral e pacientes em TARV.⁶³ Além disso, controladores de elite com contagens de LT-CD4+ preservadas parecem experimentar um declínio na ativação imunológica após o início do TARV, sugerindo que o tratamento pode ser benéfico.⁶⁴

Se este benefício imunológico potencial da TARV em controladores de elite supera a toxicidade potencial dos medicamentos, os resultados de benefício clínico ainda não são claros. Infelizmente, ensaios controlados randomizados para resolver esta questão são improváveis, dada a baixa prevalência de controladores de elite.

No entanto, existe um fundamento teórico claro para prescrever TARV a controladores de elite mesmo na ausência de níveis de CV detectável. Caso a TARV não for prescrita, os controladores de elite devem ser seguidos de perto, uma vez que alguns podem experimentar o declínio de LT-CD4+, perda de controle viral ou complicações relacionadas com a infecção pelo HIV.

5.2 TARV COMO PREVENÇÃO

O uso de ARV representa uma potente intervenção para a prevenção da transmissão do HIV. Um conjunto de evidências, incluindo estudos biológicos, ecológicos e epidemiológicos, um ensaio clínico randomizado e dois recentes estudos observacionais, fornecem fortes evidências de que o tratamento de indivíduos infectados pelo HIV pode reduzir significativamente a transmissão sexual do HIV.

Níveis baixos de CV sérica do HIV estão associados a menores concentrações do vírus nas secreções genitais.⁶⁵⁻⁷¹ Estudos de casais heterossexuais sorodiferentes demonstraram que quando a CV sérica de HIV é menor, os eventos de transmissão são menos comuns.^{72,73}

O estudo HPTN052, foi o primeiro ensaio clínico randomizado que avaliou a transmissão sexual do HIV entre casais sorodiferentes. Os resultados finais deste estudo, após média de mais de 5 anos de seguimento, mostraram uma redução sustentada de 93% na transmissão do HIV em casais quando o parceiro infectado pelo HIV havia iniciado a TARV precocemente.⁴⁶ Particularmente, houve apenas oito casos de transmissão de HIV virologicamente vinculadas entre os casais após o início da TARV. Quatro transmissões ocorreram antes que o parceiro infectado pelo HIV estivesse com a CV suprimida e as outras quatro transmissões ocorreram durante falha virológica ao tratamento. Portanto, não houve nenhuma transmissão quando o parceiro com HIV estava com a carga viral suprimida.

Outra pesquisa relevante foi o estudo observacional *Partner*,⁷⁴ que incluiu casais sorodiferentes. Como resultado, em um total de 58.000 episódios de sexo sem preservativo (36.000 para heterossexuais e 22.000 para HSH), não houve nenhuma transmissão virologicamente vinculada, e não houve associação entre IST e o risco de transmissão, nem este foi influenciado pelos prováveis aumentos transitórios de carga viral (*blips*) que tenham ocorrido.

O estudo *Partner* avançou em questões que estavam em aberto, como o sexo anal e o não uso de preservativo. A amostra do HPTN 052 era predominante heterossexual e o índice de relato de uso consistente de preservativo superava os 95%, o que torna seus resultados mais aplicáveis para a avaliação da capacidade de prevenção da TARV combinada ao preservativo para o sexo vaginal. Outro estudo observacional, que está avaliando o risco de transmissão em casais sorodiferentes de HSH no Rio de Janeiro, na Tailândia e na Austrália, divulgou resultados parciais que não mostraram nenhuma transmissão em quase 6.000 atos sexuais.⁷⁴

Esses resultados fornecem evidências que a terapia antirretroviral é uma importante contribuição para a prevenção. Isso já havia sido sugerido por um grande número de estudos não controlados antes do HTPN.^{72,73,75-77}

Assim, uma pessoa com HIV, sem nenhuma outra IST, seguindo o tratamento antirretroviral (TARV) corretamente e com carga viral suprimida, tem poucas chances de transmitir o HIV pela via sexual. O uso do preservativo continua sendo recomendado como forma de cuidado adicional para evitar reinfecção pelo HIV e para prevenção de outras IST e hepatites.

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

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

Diante da impossibilidade metodológica de se comprovar o risco zero, o que as pesquisas podem fornecer é um acúmulo de amostras que evidenciam a não transmissão. Sendo assim, existe um desafio para profissionais e autoridades de saúde: como comunicar esse risco de um modo informado por evidências científicas e direitos humanos?

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

No entanto, é fundamental se avaliar os benefícios que a PVHIV terá ao compreender o correto nível de risco e os malefícios de não o compreender. A consciência da não transmissão provavelmente incentivará a testagem, o início e a adesão ao tratamento. Poupará a pessoa com HIV de medo e ansiedade desnecessários, reduzindo o autoestigma e o estigma.

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

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

A supressão máxima da CV não depende apenas da potência do regime ARV utilizado, mas também da adesão do paciente à terapia prescrita. A adesão subótima pode levar a presença de CV que não só prejudica o paciente, mas

também aumenta o seu risco de transmissão de HIV (incluindo cepas resistentes aos medicamentos). A avaliação contínua e o tratamento de condições que podem afetar a adesão, como depressão, álcool e uso de drogas, melhoram a saúde do paciente como um todo e reduzem o risco de transmissão.

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

- ✓ Deve-se ter excelente adesão a TARV e monitorização da CV;
- ✓ A CV deve estar indetectável há pelo menos seis meses;
- ✓ A ausência de outras IST;

Os profissionais de saúde devem estar preparados para esta discussão. É comum que os pacientes perguntem a respeito da necessidade do uso de preservativos para “o resto da vida”. Cada encontro com o paciente oferece a oportunidade de reforçar as mensagens de prevenção ao HIV.^{78,79} Embora o aconselhamento preventivo possa ser um desafio num ambiente de trabalho sobrecarregado, os pacientes muitas vezes têm expectativa por informações sobre a prevenção do HIV. O uso consistente e eficaz da TARV, resultando numa redução sustentada da CV, o uso consistente do preservativo, práticas seguras de sexo e uso de drogas e a detecção e tratamento de IST são ferramentas essenciais para a prevenção da transmissão do HIV.

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

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

Vale destacar que nem sempre o desejo reprodutivo é explicitado pelo(a) usuário(a), devido ao medo de discriminação ou reprovação. O(a) profissional deve ter a iniciativa de abordar o assunto e estar atento às manifestações indiretas do(a) usuário(a), como, por exemplo, a informação sobre o não uso do preservativo.

Dadas estas considerações importantes, as visitas aos serviços de saúde constituem uma oportunidade vital para reforçar as mensagens de prevenção do HIV, discutir comportamentos de risco relacionados ao sexo e uso de drogas, diagnosticar e tratar as IST, rever a importância da adesão à medicação, realizar oferta correta de PEP e

mais recentemente da PreP e promover a comunicação aberta entre o profissional e o paciente.

Para maiores informações consulte também Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Prevenção da Transmissão Vertical do HIV/Sífilis e Hepatites Virais e demais publicações do DIHAV, disponível em: www.aids.gov.br/publicacoes.

5.3 COMO INICIAR

5.3.1 TERAPIA ANTIRRETROVIRAL INICIAL PREFERENCIAL E ALTERNATIVA

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

No Brasil, para os casos em início de tratamento, o esquema inicial preferencial deve ser a associação de dois ITRN/ITRNt – Lamivudina (3TC) e Tenofovir (TDF) – associados a um inibidor de integrase (INI) – Dolutegravir (DTG). Exceção a esse esquema deve ser observada para os casos de coinfeção TB-HIV e gestantes - **Quadro 03**.

Situações especiais de intolerância ou contraindicação devem ter seus esquemas iniciais adequados para esquemas iniciais alternativos, conforme o **Quadro 04**.

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

Quadro 03: Esquema de terapia antirretroviral inicial preferencial para adultos			
SITUAÇÃO	TERAPIA ANTIRRETROVIRAL	DOSE DIÁRIA	OBSERVAÇÃO
Adultos com início de tratamento^a	TDF ^b /3TC + DTG ^c	(300mg/300mg) “2x1”+50mg 1x/dia	
Coinfeção TB-HIV^d sem critérios de gravidade (conforme critérios elencados abaixo)	TDF ^b /3TC/EFZ Dose fixa combinada (DFC)	(300mg/300mg/600mg) – DFC 1x/dia	Concluída o tratamento completo para TB, poderá ser feita a mudança (switch) do EFZ para DTG.
Coinfeção TB-HIV com um ou mais dos critérios de gravidade^{d, e}: • LT-CD4+ < 100 céls/mm³ • Presença de outra infecção oportunista • Necessidade	TDF ^b /3TC + RAL	(300mg/300mg) “2x1” 1x/dia + 400mg 12/12h	Concluída o tratamento completo de TB deverá ser feita a mudança (switch) do RAL para DTG em até 3 meses.

de internação hospitalar/do ença grave • Tuberculose disseminada			
^a Informações atualizadas e maiores detalhes sobre TARV em gestantes, consulte o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para prevenção da transmissão vertical de HIV, Sífilis e Hepatites Virais, disponível em: <http://www.aids.gov.br/PCDT> ^b TDF é contraindicado como terapia inicial em pacientes com disfunção renal pré-existente, TFG_e <60 mL/min ou insuficiência renal. Uso com precaução em pacientes com osteoporose/osteopenia, HAS e DM não controladas. Se usado, ajuste de dose deve ser feita quando TFG_e <50 mL/min. ^c - O DTG não é recomendado em PVHIV em uso de fenitoína, fenobarbital, oxycarbamazepina, carbamazepina, dofetilida e pilsicainida. - Antiácidos contendo cátions polivalentes (ex. Al/Mg) devem ser tomados 6 horas antes ou 2 horas depois da tomada do DTG. - Suplementos de cálcio ou ferro devem ser tomados 6 horas antes ou 2 horas depois da tomada do DTG. Quando acompanhado de alimentos, o DTG pode ser administrado ao mesmo tempo que esses suplementos. - O DTG aumenta a concentração plasmática da metformina. Para manter o controle glicêmico, um ajuste na dose da metformina pode ser necessário. ^d Realizar exame de genotipagem pré-tratamento e iniciar TARV (não postergar início da TARV pela indisponibilidade imediata do resultado do exame). ^e Considerar o uso de corticoides. Ver item 5.8 “Síndrome inflamatória da reconstituição imune”			

Quadro 04: Esquemas de terapia antirretroviral inicial alternativa para adultos	
Intolerância ou contraindicação ao DTG	Substituir o DTG por EFZ
Contraindicação ao TDF ^a	Se teste HLA-B*5701 negativo, substituir TDF por ABC ^b Se teste HLA-B*5701 positivo ou intolerância ao ABC, substituir o TDF por AZT
Intolerância ao EFZ nas situações de: - Coinfecção TB-HIV	Substituir o EFZ por RAL
^a Em pacientes com infecção crônica ativa pelo HBV, deve-se substituir o TDF por outro fármaco ativo contra o HBV ^b O uso do ABC deve ser usado com precaução em pessoas com Risco Cardiovascular alto (Framingham >20%). A associação ABC+3TC+EFZ deve ser usada com	

precaução quando CV >100.000 cópias/mL.

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

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

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

Tenofovir + Lamivudina (TDF/3TC):

A associação de tenofovir com lamivudina (TDF/3TC) além de ser disponível em coformulação e permitir tomada única diária, apresenta um perfil favorável em termos de toxicidade, supressão virológica, resposta de LT-CD4+, lipoatrofia e toxicidade hematológica quando comparada ao AZT.^{80,81} Aparentemente apresenta um perfil favorável em termos de eficácia virológica, quando comparado ao ABC, em especial quando a CV >100.000 cópias/ml.⁸²⁻⁸⁴

A associação TDF/3TC é recomendada para os casos de coinfeção HIV-HBV.^{40,85}

O TDF é um análogo de nucleotídeo (ITRNT) e sua maior desvantagem é a nefrotoxicidade, particularmente em diabéticos, hipertensos, negros, idosos, pessoas com baixo peso corporal (especialmente mulheres), doença pelo HIV avançada ou insuficiência renal pré-existente e no uso concomitante de outros medicamentos nefrotóxicos.⁸⁶⁻⁹⁰ Novo aparecimento ou agravamento da insuficiência renal tem sido associado ao uso de TDF.^{91,92} Felizmente, disfunções graves são muito raras.^{93,94}

Pacientes com doença renal preexistente devem usar preferencialmente outra associação de ITRN - Quadro 04.

A diminuição da densidade óssea tem sido relacionada ao uso de TDF.^{95,96}

Dados sobre o uso do TDF durante o primeiro trimestre de gestação não demonstraram aumento em defeitos congênitos quando em comparação com a população geral. Além disso, esse ARV foi bem tolerado durante a gestação.^{97,98}

Abacavir + Lamivudina (ABC + 3TC):

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

Alguns ensaios clínicos mostram que essa associação apresentou maior risco de falha virológica em pacientes com CV >100.000 cópias/ml,^{84,99} embora outra análise não confirmou tal associação.⁸²

Reações de hipersensibilidade (RHS) estão relacionadas ao início do tratamento com ABC.¹⁰⁰ O risco de RHS está altamente associado à presença do alelo HLA-B*5701. Aproximadamente 50% dos pacientes positivos ao HLA-B*5701, que fizerem o uso de ABV, terão uma RHS.^{101,102}

Recentemente foi ampliado no âmbito do SUS, o uso do exame para tipificação do alelo HLA-B para pessoas vivendo HIV/aids (PVHIV) com indicação de uso de ABC.^{103,104} O teste HLA-B * 5701 deve preceder o uso do ABC.

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

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

Alguns estudos estabelecem associação entre o uso de ABC e doença cardiovascular, particularmente em pacientes com fatores de risco cardíacos pré-existentes.^{105–110}, embora essa associação não tenha sido encontrada em outros.^{111–115} **O uso do ABC deve ser usado com precaução em pessoas com RCV alto (Escore de Framingham >20%).**

Zidovudina + Lamivudina (AZT + 3TC):

A associação zidovudina/lamivudina (AZT/3TC) é uma das mais estudadas em ensaios clínicos randomizados: apresenta eficácia e segurança equivalentes a outras combinações de dois ITRN/ITRNT, sendo habitualmente bem tolerada. Está disponível em coformulação no 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 é um dos principais efeitos adversos do AZT, o que pode resultar na sua substituição. Recomenda-se evitar o uso desse medicamento em casos de anemia (Hb < 10g/dL) e/ou neutropenia (neutrófilos < 1.000 céls/mm³). Em pacientes com anemia secundária à infecção pelo HIV, o uso do AZT pode reverter esse quadro laboratorial;

porém, os índices hematimétricos devem ser monitorados até a estabilização da anemia. Outro efeito adverso do AZT a ser considerado é a lipoatrofia. As causas são multifatoriais e de difícil manejo. Esse evento pode comprometer a adesão à TARV.

Dolutegravir (DTG):

O dolutegravir (DTG) é um ARV da classe dos inibidores de integrase (INI) recentemente incorporado no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS) para manejo terapêutico da infecção pelo HIV/aids.^{116–118} Essa droga tem as vantagens de alta potência, alta barreira genética, administração em dose única diária e poucos eventos adversos, garantindo esquemas antirretrovirais mais duradouros e seguros.^{119–123}

Nessa primeira fase de disponibilização do DTG no SUS, a droga estará disponível para esquemas iniciais apenas para PVHIV iniciando o tratamento a partir de 2017.

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

Antiácidos contendo cátions polivalentes (ex. Al/Mg), quando prescritos, devem ser tomados 6 horas antes ou 2 horas depois da tomada do DTG.

Suplementos de cálcio ou ferro devem ser tomados 6 horas antes ou 2 horas depois da tomada do DTG. Quando acompanhado de alimentos, o DTG pode ser administrado ao mesmo tempo que esses suplementos.¹²⁴

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

O DTG é geralmente bem tolerado. As reações adversas mais frequentes de intensidade moderada a grave foram insônia e cefaleia, com uma incidência $\geq 2\%$ nos ensaios clínicos. Os casos de RHS foram relatados em $<1\%$ dos pacientes.

O DTG diminui a secreção tubular de creatinina sem afetar a função glomerular, com aumentos na creatinina sérica observados nas primeiras 4 semanas de tratamento. Não há dados suficientes que contraindiquem uso de DTG em casos de insuficiência renal, nem tão pouco que a cause.

Apesar de resultados encorajadores, ainda há poucos dados disponíveis na literatura que permitam a prescrição do DTG com segurança para gestantes e pacientes

coinfectados TB-HIV em uso de rifampicina.¹²⁵ Pacientes em início de terapia antirretroviral nessas situações devem seguir as recomendações do **Quadro 03**.

Pacientes já em uso de TARV com indicação de uso DTG por falha virológica ou substituição de esquemas (switch) de terapia, podem necessitar de ajuste de dose, conforme esquema antirretroviral associado – consulte item 5.7 “Substituição de esquemas (“Switch”) de terapia antirretroviral”.

Efavirenz (EFZ):

O EFV pertence à classe de antirretrovirais dos ITRNN. 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.¹²⁶

As principais desvantagens dos EFZ e outros ITRNN são a prevalência de resistência primária em pacientes virgens de tratamento ¹²⁷ e a baixa barreira genética para o desenvolvimento de resistência. Resistência completa a todos os ITRNN (exceto ETR) pode ocorrer com apenas uma única mutação viral para a classe. No último estudo realizado pela Rede Nacional de Vigilância de Resistência aos Antirretrovirais, a prevalência nacional de mutações de resistência primária aos ITRNN, foi de 5,8%, variando de 4,5%, no Norte e Nordeste, a 7%, no Sul.¹²⁸

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 EFZ deve ser avaliada criteriosamente em pessoas com depressão ou que necessitam ficar em vigília durante a noite. Esquemas estruturados com ITRNN, particularmente com EFV, possuem melhor perfil de toxicidade, maior comodidade posológica, maiores taxas de adesão ao tratamento em longo prazo, elevada potência de inibição da replicação viral, maior efetividade e maior durabilidade da supressão viral, quando comparados a esquemas estruturados com IP. Quando comparado ao INI, o EFZ apresentou alguns resultados desfavoráveis em relação a supressão viral, especialmente relacionado a descontinuidade por eventos adversos.^{129–132}

A longa meia-vida do EFZ permite a manutenção da supressão da replicação viral caso ocorra irregularidade no horário de tomada de doses, embora possa haver maior risco de falha quando há perda de doses. Recomenda-se orientar a tomada logo antes de ir deitar-se para dormir e preferencialmente 2h após o jantar.

Quando comparados aos IP/r, os ITRNN são raramente associados a manifestações gastrointestinais, tais como náuseas, vômitos ou diarreia.

Raltegravir (RAL):

O RAL foi o primeiro INI a ser aprovado para uso como terapia antirretroviral em PVHIV. Deve ser administrado duas vezes ao dia, sendo uma potencial desvantagem quando comparado a esquemas de tomada única diária. Entretanto, apresenta excelente tolerabilidade, alta potência, poucas interações medicamentosas, eventos adversos pouco frequentes e seguro para o uso em coinfeções como hepatites e tuberculose.^{121,133-136} Apresenta barreira genética superior quando comparado ao ITRNN, mas não aos IP/r e ao DTG.¹³⁶⁻¹³⁸

5.3.2 GENOTIPAGEM PRÉ-TRATAMENTO

A genotipagem pré-tratamento está indicada nas seguintes situações:

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

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

Um aspecto importante para a análise de efetividade e custo-efetividade da adoção da genotipagem pré-tratamento é a prevalência da resistência primária ou transmitida do HIV-1 na população, uma vez que essa determina o número de testes de genotipagem necessários para encontrar um caso em que o exame efetivamente influenciaria na decisão terapêutica. Visando monitorar a transmissão de linhagens do HIV resistentes aos antirretrovirais, o Ministério da Saúde implementou a Rede Nacional de Vigilância de Resistência aos Antirretrovirais.^{139,140} No último estudo, conduzido em 2015, as cinco regiões brasileiras foram devidamente representadas, seguindo o Protocolo de Vigilância da Resistência às Drogas pelo HIV em Adultos Iniciando a Terapia Antirretroviral (Resistência Pré-Tratamento às Drogas pelo HIV), da Organização Mundial da Saúde.¹⁴¹ A prevalência nacional de mutações de resistência primária aos IP e da transcriptase reversa (análogos e não-análogos de nucleosídeos/nucleotídeos) descrita foi de 9,5%. Ao considerar isoladamente os ITRNN, a prevalência nacional de

mutações que conferem resistência a essa classe de antirretrovirais foi de 5,8%, variando de 4,5%, no Norte e Nordeste, a 7%, no Sul.¹²⁸

Outro aspecto importante que deve ser considerado é que, atualmente, considerando a falta de investimento da indústria em *kits* comerciais, a realização do exame de genotipagem requer um serviço laboratorial centralizado que utiliza metodologia *in-house*, associado à avaliação pós teste por um médico referência em genotipagem (MRG). Esse profissional, então, indicará a recomendação terapêutica para cada paciente. A logística complexa envolvida na realização do teste, se aplicada rotineiramente a todos os indivíduos infectados pelo HIV, poderia acarretar retardo no início da TARV, o que prejudicaria os benefícios promovidos pela atual política de ampliação de acesso à TARV adotada pelo Ministério, incluindo a retenção do indivíduo no sistema de saúde. Em adição, considerando a recente implementação do DTG como tratamento inicial preferencial e a alta barreira genética desse inibidor para o desenvolvimento de resistência pelo HIV, a genotipagem pré-tratamento seria provavelmente de valor agregado muito limitado.

Assim, neste momento, recomenda-se a realização de genotipagem pré-tratamento para:

- ✓ pessoas que tenham se infectado com um parceiro em uso atual ou prévio de TARV, uma vez que a possibilidade de detecção de mutações de resistência transmitida é mais provável nessa situação;
- ✓ gestantes infectadas pelo HIV, de forma a orientar o esquema terapêutico se houver necessidade da mudança do mesmo, e obter dados epidemiológicos a respeito de resistência transmitida;
- ✓ crianças infectadas pelo HIV; e
- ✓ indivíduos co-infectados TB/HIV.

5.5 FALHA AO TRATAMENTO ANTIRRETROVIRAL

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

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

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

5.5.1 CARACTERIZAÇÃO DE FALHA VIROLÓGICA

O principal parâmetro para a caracterizar a falha do tratamento antirretroviral é a **falha virológica**, isto é, **CV detectável após seis meses** do início ou da modificação do tratamento, ou rebote da CV em indivíduos que haviam atingido supressão viral sob tratamento. Em todos os casos, a CV detectável deve ser confirmada em coleta consecutiva após intervalo de quatro semanas da anterior.

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

A falha virológica é caracterizado por:

- ✓ **CV detectável após seis meses do início ou modificação da TARV ou**
- ✓ **CV detectável em indivíduos em TARV que mantinham CV indetectável.**

A despeito da supressão viral máxima (CV indetectável), 15% a 30% das pessoas que iniciam TARV se comportam como **não respondedores imunológicos**, isto é,

apresentam deficiência na recuperação dos níveis de LT-CD4+. A ausência de resposta imunológica ocorre mais frequentemente no contexto de início tardio de TARV, quando a contagem de LT-CD4+ inicial é muito baixa e idade avançada. Entretanto, mesmo na ausência de benefício imunológico pleno, a supressão viral completa constitui um fator protetor contra manifestações oportunistas.¹⁴²

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

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

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

5.5.2 CAUSAS DE FALHA VIROLÓGICA

A principal causa de falha da TARV é a **má adesão** do paciente ao tratamento. Fatores psicossociais, como depressão, uso de substâncias psicoativas, dificuldade de acesso e comorbidades, e fatores relacionados aos medicamentos, como efeitos adversos e posologia complexa, contribuem para a má adesão.¹⁴³

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

A transmissão de vírus resistente (**resistência transmitida**) é causa menos comum de falha virológica. Entretanto, na última década, um aumento progressivo da taxa resistência transmitida a ITRNN tem sido documentada. A opção do INI como base do esquema de tratamento inicial contorna a questão da resistência transmitida, já que a transmissão de vírus com mutações de resistência no *gen* da integrase continua a ser rara.¹⁴⁴

Esquemas inadequados, seja pela potência insuficiente, seja pela baixa barreira genética (terapia dupla, terapia tripla com 3 ITRN, monoterapia com IP/r, IP sem potencialização pelo ritonavir), seja por **interações medicamentosas** são associados a

maior risco de falha da TARV. **Comorbidades** resultando em vômitos ou diarreia podem impedir a absorção adequada dos medicamentos e contribuir para a falha do tratamento.

Inúmeros fatores podem contribuir para falha aos antirretrovirais, devendo ser considerados na sua investigação (**Quadro 05**).

Quadro 05. Fatores associados à falha virológica

Baixa adesão ao tratamento

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

Esquemas inadequados

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

Fatores farmacológicos

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

Resistência viral

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

5.5.3 TESTE DE GENOTIPAGEM

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

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

Entre suas principais vantagens destacam-se:

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

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

Critérios para realização do teste de genotipagem pela Renageno:

- ✓ Falha virológica confirmada em dois exames consecutivos de CV, com intervalo de quatro semanas entre eles;
- ✓ Carga viral superior a 1.000 cópias/mL;
- ✓ Uso regular de TARV por pelo menos seis meses.

Em resumo, no teste de genotipagem convencional, a partir de vírus provenientes do plasma do paciente, os genes da transcriptase reversa e protease são amplificados e sequenciados. As sequências resultantes são comparadas às do vírus selvagem do subtipo B (padrão). As mutações detectadas e conhecidas por estarem associadas a resistência aos medicamentos das classes de ITRN, ITRNN e IP são reportadas. Em casos de falha a inibidores da integrase ou ao inibidor de entrada enfuvirtida, a mesma técnica é utilizada para os genes da integrase ou da glicoproteína do envelope gp41, respectivamente (genotipagem de novos alvos).

Um teste genotípico para detecção do tropismo viral por co-receptor R5 ou X4, o genotropismo, está disponível na RENAGENO para casos de falha com resistência nas três classes, documentadas na genotipagem convencional. O padrão genotípico detectado permite prever o tropismo do vírus por co-recetores X4 ou R5. Ao se considerar a inclusão do antagonista de CCR5 maraviroque em um esquema de resgate, é essencial que um teste de genotropismo evidencie a presença exclusiva de vírus com tropismo R5, já que o medicamento não é ativo contra cepas com tropismo X4, tropismo duplo (R5/X4) ou misturas.

Nas situações de CV baixas, os testes de genotipagens podem ser menos eficazes, pois a amplificação das sequências pode ser frustrada. Além disso, subpopulações

minoritárias portadoras de mutações de resistência podem não ser detectadas. Assim, no sistema RENAGENO, estabeleceu-se o limite de viremia de 1000 cópias/mL, a partir do qual o teste pode ser solicitado.

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

A **Tabela 1** destaca as indicações para o teste de genotipagem e considerações relevantes para a interpretação dos resultados.

Tabela 1. Considerações para uso adequado do teste de genotipagem para detecção de resistência aos antirretrovirais	
Critérios de Solicitação	
✓ Falha virológica confirmada em dois exames consecutivos de CV, com intervalo de quatro semanas entre eles; ✓ Carga viral superior a 1.000 cópias/mL; ✓ Uso regular de TARV por pelo menos <u>seis meses</u>.	
Genotipagem convencional (transcriptase reversa e protease)	Solicitar em toda a situação de falha virológica.
Integrase	Solicitar se há falha atual ou prévia a esquema incluindo inibidor da integrase
Genotropismo (Alça V3 GP120, MRQ)	Solicitar na suspeita de resistência nas 3 classes. Será realizada automaticamente pelo laboratório se a genotipagem convencional detectar resistência nas 3 classes (ITRN, ITRNN e IP).
GP41 (T20/enfuvirtida)	Solicitar quando há falha <i>na vigência</i> do uso de enfuvirtida. Não é útil nos casos de uso prévio, pois a mutações de resistência “desaparecem” rapidamente na ausência de pressão seletiva.
Considerações	
O teste de genotipagem deve ser realizado com CV detectável.	Quanto maior a CV do paciente em TARV, maior o número de mutações. Entretanto, CV elevada na ausência de resistência pode indicar falta de adesão ao tratamento.

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

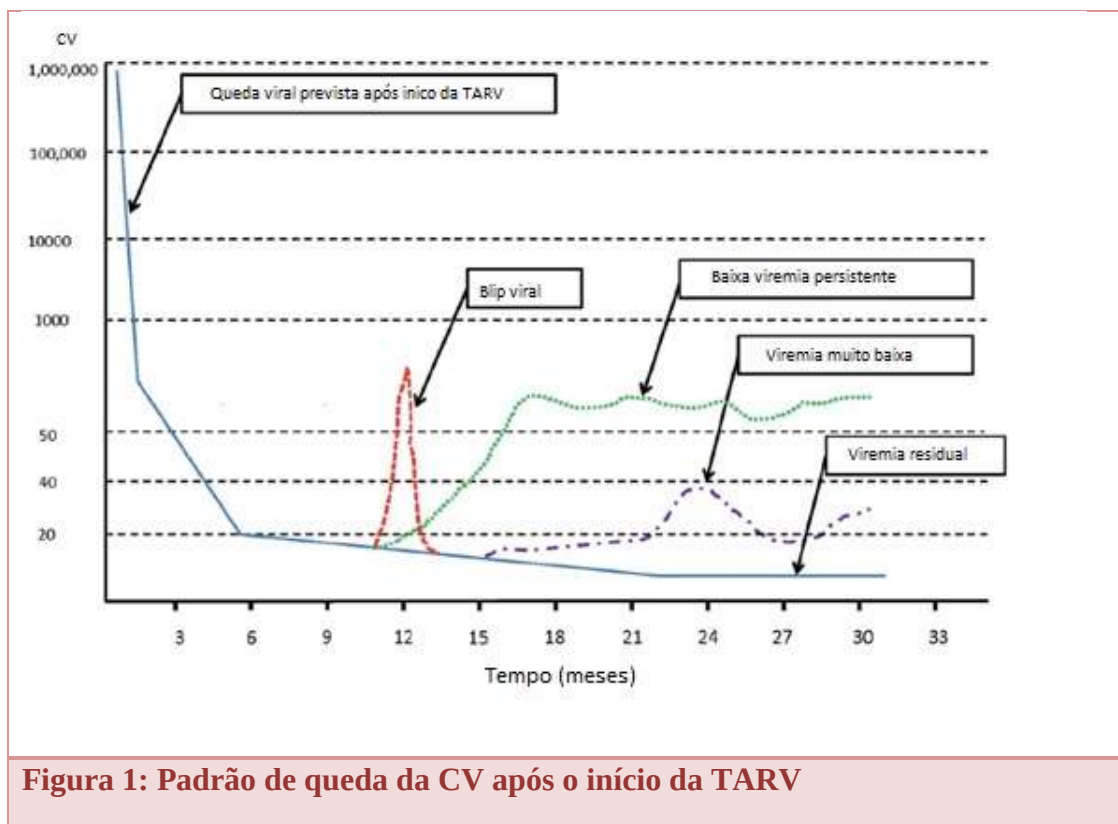
5.5.4 FALHA VIROLÓGICA COM CARGA VIRAL <1000 CÓPIAS/MM³

O objetivo da TARV é a manutenção de CV abaixo do limite mínimo de detecção dos testes disponíveis, a partir do 6 mês de início do TARV.

Na prática clínica, observa-se que uma proporção de pacientes que apresenta níveis detectáveis de CV após 6 meses de TARV, o que representa um desafio no manejo do tratamento das PVHIV.

A detecção esporádica de viremia baixa (inferior a 200 cópias/mL) representa, na maior parte dos casos, replicação de vírus selvagem a partir de células latentes infectadas. Uma medida isolada de CV detectável entre medidas indetectáveis, definida como “blip” viral, não configura falha virológica - “blips”, em geral, não estão associados a falha subsequente.¹⁴⁵ Entretanto, viremias baixas persistentes podem ser resultado de emergência de resistência e prenunciar falha do tratamento antirretroviral. Viremias persistentes com mais de 200 cópias/mL em geral representam falha virológica.¹⁴⁶

A definição de baixa viremia persistente (BVP) também varia de acordo com os diversos autores, alguns considerando dois episódios consecutivos com intervalo mínimo de quatro semanas entre as medidas e outros definindo como três episódios com intervalo de oito semanas entre o primeiro e o último. Esta condição deve ser conduzida de forma mais cautelosa, pois pode levar ao acúmulo de mutações de resistência e falha virológica subsequente, sendo esta probabilidade diretamente proporcional ao nível de replicação viral (**Figura 1**).



Cargas virais persistentes entre 200 e 999 cópias/mL, por sua vez, são mais associadas a falha virológica com acúmulo de resistência, especialmente na vigência de esquemas

antirretrovirais baseados em IP não reforçados com ritonavir, na combinação de três ITRN, em esquemas com menores escores de sensibilidade genotípica, quanto maior o valor da CV e o tempo de baixa viremia persistente.

O manejo de BVP é especialmente complicado na impossibilidade de realização de genotipagem. Os testes de genotipagem atualmente disponíveis para uso no Brasil foram validados para valores de CV acima de 1000 cópias/mL, de modo que, para todos os casos, sugere-se inicialmente corrigir e/ou excluir falhas atuais na adesão e interações farmacológicas que levem à diminuição da concentração dos antirretrovirais e, na necessidade de se realizar a troca do esquema antirretroviral, que seja consultado um especialista em resistência – Médico de Referência em Genotipagem (MRG). (Tabela 2).

Tabela 2: Conduta frente a baixos níveis de viremia	
VALOR DE BAIXA VIREMIA	CONDUTA
CV < 200 cópias/mL	• Confirmar com nova CV em 4 semanas para excluir <i>blip</i>; • Reavaliar a adesão e interações farmacológicas; • Manter o esquema antirretroviral; • Realizar uma nova CV em 12 semanas com o objetivo de avaliar permanência de baixa viremia e a necessidade de troca futura da TARV.
CV ≥ 200 e < 1000 cópias/mL	• Confirmar com nova CV em 4 semanas para excluir <i>blip</i>; • Reavaliar a adesão e interações farmacológicas; • Considerar troca do esquema antirretroviral baseado no histórico de tratamento, genotipagens existentes e consulta a especialista em resistência (MRG).

5.5.5 PRINCÍPIOS GERAIS DA TERAPIA DE RESGATE

A disponibilidade de cinco classes de antirretrovirais e o surgimento, dentro dessas classes, de medicamentos ativos contra vírus resistentes e, ao mesmo, bem tolerados, possibilitam hoje a elaboração de esquemas terapêuticos de resgate altamente eficazes. Taxas de resposta superiores a 80% têm sido atingidas em estudos clínicos e na vida real.^{147–149} A combinação criteriosa de medicamentos com alta barreira genética de classes distintas permite supressão viral máxima e duradora mesmo no contexto desafiador da multirresistência.^{150,151}

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

Em que pese a heterogeneidade das situações de falha de tratamento, alguns princípios gerais devem nortear o manejo da falha virológica, uma vez que aumentam a chance de sucesso do esquema de resgate.

A **tabela 3** resume os passos do manejo falha de tratamento antirretroviral.

Tabela 3. Princípios Gerais do Manejo da Falha Antirretroviral	
1. Identificar precocemente a falha do tratamento	
Falha virológica: carga viral detectável na vigência de TARV:	
• CV detectável após 6 meses do início ou troca do tratamento, ou • CV detectável em pacientes que já estavam em tratamento, e que vinham mantendo carga viral indetectável	
2. Solicitar precocemente o teste de genotipagem	
Critério: carga viral > 1000 cópias/mL, falha virológica confirmada, uso regular de TARV por seis meses	
• Se falha com INI, solicitar genotipagem da integrase • Se expectativa de resistência em ≥ 3 classes, solicitar genotropismo (para considerar uso de MVQ)	
3. Rever o esquema ARV vigente	
• Adesão, uso/administração, tolerância, interações, potência	
4. Rever o histórico de ARV e de resposta a TARV	
• Se falha prévia com EFZ ou NVP, presumir que há resistência a ambos medicamentos, ainda que não detectada no teste. • Se falha prévia ao 3TC, presumir a presença da mutação M184V e comprometimento da atividade do 3TC e ABC, ainda que não detectados no teste. • Se falha prolongada, pressupor acúmulo de mutações. • Se nunca houve falha prévia a <i>IP sem ritonavir</i>, pressupor atividade plena dos IP/r	
5. Considerar todos os testes de genotipagem já realizados	
• Mutações previamente detectadas podem “desaparecer” na ausência de pressão seletiva (suspensão do ARV que selecionou a resistência), mas devem	

ser consideradas arquivadas, pois reemergem rapidamente quando o ARV é reintroduzido.
6. Incluir IP/r ativo no esquema de resgate
- Além da atividade, considerar o perfil de tolerância e a posologia do IP/r, de modo a favorecer a adesão. - Consultar tabela 4: Esquemas para Resgate da Falha Inicial
7. Avaliar a necessidade de esquemas de ARV mais complexos
- Considerar nível de CV, contagem de LT-CD4+ e perfil de resistência na protease para avaliar a necessidade de adição de novos medicamentos e/ou novas classes de antirretrovirais - Consultar tabela 6: escolha de drogas de uso restrito
8. Discutir casos complexos
Casos de falhas múltiplas e/ou resistência ampla devem ser discutidos com especialistas (MRG) ou encaminhados a centros de referência.

5.5.5.1 RESGATE DE FALHA AO PRIMEIRO ESQUEMA ARV

A **tabela 4** destaca a abordagem da falha ao primeiro esquema de TARV, recomendando o uso de TARV de resgate.

Tabela 4. Esquemas para Resgate da Falha Inicial

Falha Inicial de	Opções de esquema de resgate	Comentários
2 ITRN + ITRNN	2 ITRN + IP/r	Os esquemas LPV/r + RAL e 2 ITRN + LPV/r foram equivalentes em estudos randomizados, com eficácia alta e duradoura, independentemente do nível de resistência aos ITRN. É provável que esquemas semelhantes contendo DRV/r e DTG tenham a mesma eficácia, porém ainda não há estudos de comparação direta.
	IP/r + INI	
	1 ou 2 ITRN + IP/r + INI	Esquemas incluindo pelo menos 2 medicamentos ativos têm sido recomendados para terapia de resgate em geral. Podem ser preferidos nos casos de resistência ampla aos ITRN, CD4 baixo e CV alta, porém não há estudos randomizados de comparação direta com esquemas menos complexos.

2 ITRN + IP/r	2 ITRN + IP/r	Em geral a falha dos esquemas iniciais baseados em IP/r não está associada a acúmulo de mutações na protease e resistência aos IP/r. Na ausência de mutações principais na protease, correção de adesão, substituição por IP/r melhor tolerado e revisão de interações medicamentosas são medidas suficientes para adequar o esquema e se atingir a supressão viral. Deve-se considerar que a adição de novos medicamentos pode tornar o esquema mais complexo e desfavorecer a adesão.
	1-2 ITRN + IP/r +INI	Esquemas contendo pelo menos 2 medicamentos ativos e uma nova classe de ARV podem ser preferidos nos casos de resistência ampla a ITRN, CD4 baixo e CV alta, e são recomendados no caso de presença de mutações principais na protease com comprometimento da classe.
2 ITRN + INI	2 ITRN + IP/r	Não há dados de estudos clínicos sobre o resgate de esquema inicial baseado em INI, porém a eficácia de 2 ITRN + IP/r em pacientes virgens de IP foi demonstrada em estudos de resgate de esquemas baseados em ITRNN.
	1 ou 2 ITRN + IP/r + droga ativa de outra classe	Esquemas incluindo pelo menos 2 medicamentos ativos têm sido recomendados para terapia de resgate. Podem ser preferidos nos casos de resistência ampla, CD4 baixo e CV alta, porém não há estudos randomizados de comparação direta com esquemas menos complexos. DTGr na dose de 50 mg 2x/dia pode ser ativo contra vírus resistente a RAL; o uso de DTG nesses casos deve ser baseado

nos resultados do teste de genotipagem, inclusive da integrase.
A composição dos esquemas de resgate deve ser baseada na genotipagem e nos princípios gerais enunciados na Tabela 3

A **tabela 5** destaca a escolha dos medicamentos para resgate após primeira falha.

Tabela 5. Medicamentos de Escolha para Resgate de Primeira Falha		
Classe	Medicamentos	Comentários
Inibidores da Protease	ATV/r	Primeira opção na classe dos IP. Dose única diária de 300 mg associado a 100 mg de ritonavir. Posologia única diária favorece a adesão.
	DRV/r	Na apresentação de 600 mg, associado a 100 mg de ritonavir em duas doses diárias. Alternativa para contraindicação, intolerância ou toxicidade comprovada ao ATV.
	LPV/r	Comprimidos de 200mg de LPV coformulado a 50mg de ritonavir. Dose de 400mg/100mg duas vezes ao dia. Alternativa para contraindicação, intolerância ou toxicidade ao ATV e DRV.
Inibidores da Integrase	DTG	Dose única diária de 50 mg, na ausência de mutações ou falha prévia a INI. Primeira opção na classe, devido a posologia favorável e elevada barreira genética.
	RAL	Dose de 400 mg duas vezes ao dia. Restrita a situações nas quais DTG é contraindicado, como gestantes, uso concomitante de rifampicina ou anticonvulsivantes sem possibilidade de troca (fenobarbital, fenitoína, oxacarbazepina, carbamazepina).

5.5.5.2 RESGATE APÓS MÚLTIPLAS FALHAS AOS ARV

A **Tabela 6** aborda a escolha dos medicamentos para compor esquemas de resgate após Múltiplas Falhas aos ARV.

Tabela 6. Medicamentos para Esquemas de Resgate após Múltiplas Falhas		
Antirretrovirais de Uso Restrito		
Classe/Medicamento	Indicação	Comentários
Inibidores de Protease		
DRV/r	IP/r preferencial quando há mutações na protease, devido à alta barreira genética e boa tolerância	Na presença de mutações de resistência para DRV/r deve ser usado sempre em duas doses diárias. Não pode ser coadministrado com rifampicina.
TPV/r	Alternativa ao DRV/r, reservados para casos de resistência ao DRV/r e susceptibilidade ao TPV/r.	Há necessidade de potencialização com dose maior de RTV (200 mg 2x/dia). Contraindicada em combinação com ETR e, em caso de mutações na integrase, com DTG. Não pode ser coadministrado com rifampicina.
Inibidores da Integrase		
DTG	INI preferencial, exceto para gestantes ou paciente em uso de rifampicina.	Nos casos de resistência comprovada ao RAL ou coadministração de EFZ ou TPV, deve ser usado em dose dobrada (50 mg 2x/dia). Se resistência ao RAL, não pode ser combinado com EFZ ou TPV. Há poucos dados sobre a coadministração com rifampicina, particularmente na situação de resistência na integrase.
RAL	Restrito a casos de susceptibilidade ao RAL associada a contraindicação ao DTG.	Pode ser coadministrado com rifampicina sem ajuste de dose.

Inibidores da Transcriptase Reversa não-Análogos de Nucleosídeos		
ETR	Recomendada para compor esquema de resgate quando o IP/r e o INI são considerados insuficientes para garantir a supressão viral.	Indicada se há sensibilidade plena à ETR e resistência ou contra-indicação aos ITRNN de primeira geração (EFV e NVP). Em situações de falta de opções terapêuticas, pode compor o esquema de resgate, mesmo se atividade prevista pela genotipagem for intermediária. Ressalta-se que o teste de genotipagem pode subestimar a resistência à ETR em casos de falha prévia a EFV e, principalmente, a NVP. Não pode ser coadministrado com rifampicina.
Inibidores de Entrada		
Antagonista de CCR5 Maraviroque (MVQ)	Recomendada para compor esquema de resgate quando DRV/r, DTG e ETR são considerados insuficientes para garantir a supressão viral.	Somente indicada se houver teste de genotropismo recente (6 meses) evidenciando presença exclusiva de vírus R5. Pode ser coadministrado com rifampicina, porém há necessidade de ajuste de dose do MVQ conforme a composição restante do esquema ARV
Inibidor da Fusão Enfuvirtida (ENF)	Medicamento injetável, restrito a pacientes portadores de vírus multirresistentes sem outras opções terapêuticas para compor o esquema ARV.	
A composição dos esquemas de resgate deve ser baseada na genotipagem e nos princípios gerais enunciados na Tabela 3		

5.6 EVENTO ADVERSO DOS ARV

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

No entanto, efeitos adversos foram notificados com o uso de todos os antirretrovirais e, na era anterior a HAART, estavam entre as razões mais comuns para mudar ou interromper o tratamento ou relacionado a má adesão aos medicamentos.^{152–154}

Felizmente, os novos regimes de ARV estão associados a menos efeitos adversos graves e intoleráveis do que os regimes utilizados no passado e descontinuidade do tratamento tem sido menos frequentes.^{155,156}

Uma vez que a TARV é agora recomendada para todos os pacientes, independentemente da contagem de LT-CD4+, e a terapia não deve ser interrompida, o foco do tratamento do paciente evoluiu de apenas identificar e gerenciar toxicidades precoces relacionadas ao ARV para a individualização de esquemas, evitando efeitos adversos a longo prazo, tais como toxicidade óssea ou renal, dislipidemia, resistência à insulina ou doença cardiovascular.

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

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

- Comorbidades que aumentam o risco ou exacerbam os efeitos adversos (ex., alcoolismo ou coinfeção com hepatites virais podem aumentar o risco de hepatotoxicidade; distúrbios psiquiátricos podem ser exacerbados pelo EFV; disfunção renal aumenta o risco de nefrotoxicidade pelo TDF).
- Interações medicamentosas que podem aumentar a toxicidade dos ARV ou dos outros fármacos em uso concomitante; (ver capítulo 7 “Interações Medicamentosas”).
- Fatores genéticos (ex. reação de hipersensibilidade ao ABC, toxicidade neuropsiquiátrica pelo EFV, hiperbilirrubinemia associada ao ATV).^{101,102,157,158}

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

Os efeitos adversos mais comuns por ARV estão resumidos no **Quadro 01**.⁴⁰ O **Quadro 02** fornece os eventos adversos mais comuns e/ou graves conhecidos associados aos ARV por classe de medicamento.⁵⁹

Para substituições de ARV, consulte também o item 5.7 “substituição de esquemas (“switch”) de terapia antirretroviral.

Quadro 01: eventos adversos mais comuns e/ou graves por ARV (adaptado OMS Guidelines 2016)

ARV	Principais efeitos adversos	Fatores de risco	Recomendações de manejo ³
ABC	Reação de hipersensibilidade	Presença do alelo HLA-B * 5701	Não usar se teste para HLA-B * 5701 positivo. Avaliar substituição por TDF. Se TDF contraindicado, avaliar uso de AZT.
ATV/r	Anormalidades eletrocardiográficas (prolongamento do intervalo QRS e PR)	Pessoas com doença pré-existente do sistema de condução Uso concomitante de outros medicamentos que podem prolongar os intervalos PR ou QRS Síndrome do QT longo congênito	Usar com precaução em pessoas com doença pré-existente de condução ou que estejam tomando medicamentos concomitantes que possam prolongar os intervalos PR ou QRS.
	Hiperbilirrubinemia indireta (icterícia clínica)	Presença de alelo difosfato de uridina (UDP) - glucuronosiltransferase 1A1 * 28 (UGT1A1 * 28)	Fenômeno clinicamente benigno, mas potencialmente estigmatizante. A ocorrência de icterícia pode afetar a imagem e a autoestima do paciente, devendo, portanto, ser cuidadosamente avaliada e considerada a substituição do medicamento quando houver desconforto para o paciente.

	Nefrolitíase	História de nefrolitíase	Avaliar substituição por DRV/r ou LPV/r. Se os IP/r estiverem contraindicados e houver resistência documentada aos ITRNN (EFZ e NVP) considerar a substituição por INI (INI deverão ser solicitados a Câmara Técnica, com justificativa da indicação). ⁴
AZT	Anemia e neutropenia grave	LT-CD4+ $\leq$ 200 céls/mm ³	Avaliar substituição por TDF ou ABC ¹
	Acidose láctica ou hepatomegalia grave com esteatose Lipodistrofia Miopatia	IMC > 25 (ou peso corporal > 75 kg) Exposição prolongada a ITRN	
DTG	Hepatoxidade Reação de Hipersensibilidade	Coinfecção hepatite B ou C Doença renal	Se o DTG foi usado como esquema inicial preferencial (“primeira linha”), e houver reação de hipersensibilidade ou hepatoxidade avaliar substituição por EFZ Quando utilizado como TARV de uso restrito (“terceira linha”), opções disponíveis limitadas – avaliar genotipagem
DRV/r	Hepatoxidade	Doença hepática prévia Coinfecção HBV e/ou HCV Uso concomitante de medicamentos hepatotóxicos	Avaliar substituição por ATV/r. Se ATV/r contraindicado, avaliar LPV/r. Quando utilizado como TARV de uso restrito (“terceira linha”), opções disponíveis limitadas - avaliar

			genotipagem
	Reações de hipersensibilidade e pele graves	Alergia às sulfonamidas	Para reações de hipersensibilidade, substituir por outra classe terapêutica.
EFV	Toxicidade persistente no sistema nervoso central (tonturas, sonolência, insónias, sonhos vívidos, “sensação de embriaguez”) ou sintomas mentais (ansiedade, depressão, confusão mental)	Depressão ou outro transtorno mental (anterior ou no início)	Orientar sobre tais eventos e informar que normalmente desaparecem ao final das primeiras semanas de tratamento. Orientar tomada da medicação ao ir dormir. Avaliar substituição por NVP ou LPV/r se persistência dos sintomas neurológicos.
	Convulsões	Histórico de convulsões	
	Hepatotoxicidade	Doença hepática prévia Coinfecção HBV e/ou HCV Uso concomitante de medicamentos hepatotóxicos	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.
	Reações de hipersensibilidade e pele graves	Fator(es) de risco desconhecido(s)	Para hepatotoxicidade grave ou reações de hipersensibilidade, avaliar substituição por ATV/r. (Se impossibilidade de ATV/r, avaliar DRV/r ou LPV/r).
	Ginecomastia	Fator(es) de risco desconhecido(s)	Avaliar substituição por NVP ou ATV/r. (Se impossibilidade de ATV/r, avaliar DRV/r ou LPV/r).
ETV	Reações de	Fator(es) de risco	Opções disponíveis

	hipersensibilidade e pele graves	desconhecido(s)	limitadas - avaliar genotipagem
LPV/r	Anormalidades eletrocardiográficas (prolongamento do intervalo QRS e PR, <i>torsades de pointes</i>)	Pessoas com doença pré-existente do sistema de condução Uso concomitante de outros medicamentos que podem prolongar os intervalos PR ou QRS Síndrome do QT longo congênito Hipocalemia	Usar com precaução em pessoas com doença pré-existente de condução ou que estejam tomando medicamentos concomitantes que possam prolongar os intervalos PR ou QRS.
	Hepatotoxicidade	Doença hepática prévia Coinfecção HBV e/ou HCV Uso concomitante de medicamentos hepatotóxicos	Avaliar substituição por EFZ (se sensível) ou ATV/r (Se impossibilidade de ATV/r, avaliar DRV/r). Se falha terapêutica com ITRNN (EFZ, NVP), e demais IP/r contraindicados, considerar INI (INI deverão ser solicitados a Câmara Técnica, com justificativa da indicação).
	Pancreatite	Aids avançada, abuso de álcool	Avaliar substituição por EFZ (se sensível) ou ATV/r (Se impossibilidade de ATV/r, avaliar DRV/r). Se falha terapêutica com ITRNN (EFZ, NVP), e demais IP/r contraindicados, considerar INI (INI deverão ser solicitados a Câmara Técnica, com justificativa da indicação).

	Dislipidemia	Fatores de risco para doença cardiovascular como obesidade e diabetes	Estimular a adoção de um estilo de vida saudável, incluindo alimentação equilibrada, prática de atividade física e redução do tabagismo. ⁵ Considerar uso de fibratos e estatinas Avaliar substituição por ATV/r ou DRV/r.
	Diarreia		A diarreia pode ser manejada com adequações de dieta e medicamentos sintomáticos, como a loperamida. Avaliar substituição por ATV/r. (Se impossibilidade de ATV/r, avaliar DRV/r).
NVP	Hepatotoxicidade Erupção cutânea (rash) grave e reação de hipersensibilidade, incluindo síndrome de Stevens-Johnson	Doença hepática prévia Coinfecção HBV e/ou HCV Uso concomitante de medicamentos hepatotóxicos LT-CD4+ inicial alto (>250 céls/mm ³ em mulheres ou >400 céls/mm ³ em homens)	Se a hepatotoxicidade leve, considerar a substituição por EFV. Se hepatotoxicidade grave e hipersensibilidade, avaliar substituição por ATV/r. (Se impossibilidade de ATV/r, avaliar DRV/r ou LPV/r).
RAL	Rabdomiólise, miopatia, mialgia	Uso concomitante de outras drogas que aumentam o risco de miopatia e rabdomiólise, incluindo estatinas	Substituir por outra classe terapêutica. Opções disponíveis limitadas - avaliar genotipagem
	Hepatite e falência hepática Erupção cutânea (rash) grave e reação de	Fator(es) de risco desconhecido(s)	

	hipersensibilidade		
TDF²	Doença renal crônica Lesão renal aguda e síndrome de Fanconi	Doença renal prévia Mais de 50 anos IMC <18,5 ou baixo peso corporal (<50 kg), especialmente em mulheres Diabetes não tratada Hipertensão não tratada O uso concomitante de fármacos nefrotóxicos ou de IP/r	Avaliar substituição por ABC ¹ ou AZT. Não iniciar TDF se doença renal prévia, TFGe <60 mL/min, ou insuficiência renal. Usar com precaução quando hipertensão não controlada, diabetes não tratada, idoso ou baixo peso corporal. ⁴
	Diminuição da densidade mineral óssea	História de osteomalácia ou fratura patológica Fatores de risco para osteoporose ou perda de densidade mineral óssea Deficiência de vitamina D	
	Acidose láctica ou hepatomegalia grave com esteatose	Exposição prolongada a ITRN Obesidade Doença hepática	

¹ ABC deve ser utilizado apenas em pacientes sabidamente HLA-B * 5701 negativo.

² Em pacientes com infecção crônica ativa pelo HBV, deve-se substituir o TDF por outro fármaco ativo contra o HBV.

³ Ver item 5.7 “substituição de esquemas (“switch”) de terapia antirretroviral, pag.

⁴ Ver item 8.5 “Alterações renais relacionadas ao HIV”, pag.

⁵ Ver item 8.1 “Avaliação e manejo das alterações metabólicas em PVHIV”, pag.

Quadro 02: Eventos adversos mais comuns e/ou graves por classe de ARV (adaptado NIH Guidelines 2016)					
Evento Adverso	ITRN	ITRNN	IP	INI	IE
Acidose Lática	Relatado com ITRN, especialmente d4T, AZT e ddI: Início insidioso com pródromo gastrointestinal, perda de peso e fadiga. Pode progredir rapidamente com taquicardia, taquipnéia, icterícia, fraqueza, alterações no estado mental, pancreatite e falência de órgãos. Mortalidade alta se lactato sérico > 10 mmol/L. Mulheres e pacientes obesos com risco aumentado.	N/D	N/D	N/D	N/D
Alteração de Densidade Mineral Óssea (DMO)	TDF: associado a maior perda de DMO que outros ITRN; Osteomalácia pode estar associada à tubulopatia renal e à perda de fosfato urinário	Diminuição da DMO observada após o início de qualquer regime de TARV.			N/D
Colelitíase	N/D	N/D	ATV: colelitíase e cálculos renais	N/D	N/D
Diabetes/	AZT, d4T e ddI	N/D	Relatado para alguns	N/D	N/D

Resistência Insulínica			(IDV, LPV/r), mas não todos os IP		
Dislipidemia	d4T>AZT>ABC: ↑TG e LDL	EFV: ↑TG, ↑LDL, ↑HDL	Todos IP/r: ↑TG, ↑LDL, ↑HDL LPV/r = FPV/r e LPV/r > DRV/r e ATV/r: ↑TG	N/D	N/D
Doença cardiovascular	ABC e ddI: associado a um aumento do risco de IAM em alguns estudos de coorte. Risco absoluto maior em pacientes com fatores de risco tradicionais de DCV.	N/D	Associado com IAM e AVC em algumas coortes. SQV/r, ATV/r e LPV/r: prolongamento PR (os riscos incluem doença cardíaca pré-existente, outros medicamentos). SQV/r: prolongamento QT.	N/D	N/D
Eventos Gastrointestinais	ddI e AZT > outros ITRN: náusea e vômitos ddI: pancreatite	N/D	Intolerância gastrointestinal (ex. diarreia, náusea, vômitos) Comum e mais frequente com LPV/r que com DRV/r e ATV/r: diarreia	N/D	N/D
Eventos Hepáticos	Relatos com a maioria do ITRN AZT, d4T ou ddI: mais comum esteatose	NVP > outros ITRNN NVP: Hepatotoxicidade grave associada a erupção cutânea (rash) ou	Todos os IP: hepatite induzida por drogas e descompensação hepática; Maior	N/D	MVC: hepatotoxicidade com ou sem rash e reação de

	ddl: exposição prolongada associado a hipertensão portal não cirrótica e varizes esofágicas Quando TDF e 3TC são retirados ou quando HBV desenvolve resistência: pacientes coinfectados HIV/HBV podem desenvolver <i>flares</i> hepáticos graves.	hipersensibilidade. O aumento progressivo da dose em 2 semanas pode reduzir o risco. O risco é maior para mulheres com contagem de LT-CD4+ “pré-NVP” > 250 céls/mm ³ e homens com contagem “pré-NVP” LT-CD4 > 400 céls/mm ³ . A NVP está contraindicada em pacientes com insuficiência hepática (Child-Pugh B ou C).	frequência com TPV/r. IDV, ATV: Icterícia devido a hiperbilirrubinemia indireta benigna TPV/r: Contraindicado em pacientes com insuficiência hepática (Child-Pugh B ou C)		hipersensibilidade
Eventos Renais/ Urolitíase	TDF: ↑ Cr, proteinúria, hipofosfatemia, perda de fosfato urinário, glicosúria, hipocalcemia, acidose metabólica.	N/D	ATV e LPV/r: Aumento do risco de doença renal crônica em um grande estudo de coorte. IDV: ↑ Cr, piúria, atrofia renal ou hidronefrose IDV, ATV: litíase renal. Uma hidratação adequada pode reduzir o risco.	DTG: Inibe a secreção de Cr sem reduzir a função renal glomerular.	N/D
Lipodistrofia	Lipoatrofia: d4T > AZT. Pode ser mais provável quando os ITRN são	Lipohipertrofia: aumento de gordura em tronco observado em regimes com EFV, IP e RAL; Entretanto, a relação causal não foi estabelecida.			N/D

	combinados com o EFV do que com um IP/r.				
Miopatia/Elevação de Creatina Fosfoquinase (CPK)	AZT: Miopatia	N/D	N/D	RAL: ↑CPK, fraqueza e rabdomiólise	N/D
Rash	FTC: hiperpigmentação	Todos os ITRNN	ATV, DRV, FPV, LPV/r, TPV	RAL	MVC
Reação de hipersensibilidade Exceto rash isolado e Síndrome de Stevens-Johnson	ABC: Contraindicado se HLA-B * 5701 positivo. Início médio de 9 dias; 90% das reações ocorrem nas primeiras 6 semanas de tratamento. Sintomas de RHS (por ordem de frequência decedente): febre, erupção cutânea (rash), mal-estar, náuseas, cefaleias, mialgia, calafrios, diarreia, vômitos, dor abdominal, dispneia, artralgia e sintomas respiratórios. Os sintomas pioram com a continuação do ABC. Os pacientes, independente do status do HLAB * 5701, não devem reiniciar com	NVP: Síndrome de hipersensibilidade por hepatotoxicidade e erupção cutânea (rash) que pode ser acompanhada por febre, mal-estar geral, fadiga, mialgias, artralgias, bolhas, lesões orais, conjuntivite, edema facial, eosinofilia, disfunção renal, granulocitopenia ou linfadenopatia. O risco é maior para mulheres com contagem de LT-CD4+ “pré-NVP” > 250 céls/mm ³ e homens com contagem “pré-NVP” LT-CD4 > 400 céls/mm ³ . Em geral, o risco é maior para as mulheres do que para os homens.	N/D	RAL: RHS relatada quando RAL administrado em combinação com outros fármacos conhecidos por causar RHS. Todos os ARV devem ser interrompidos se RHS ocorrer. DTG: relatado em <1% dos pacientes	MVC: Relatado como parte de uma síndrome relacionada à hepatotoxicidade

	ABC se houver suspeita de RHS.	O escalonamento de duas semanas da NVP reduz o risco (iniciar com 1 comprimido de 200 mg 1x/dia durante 14 dias e após aumentar para 1 comprimido de 12/12h)			
Sangramentos	N/D	N/D	Hemorragia espontânea e hematúria na hemofilia. TPV: Hemorragia intracraniana associada a lesões do SNC, trauma, abuso de álcool, hipertensão, coagulopatia, agentes anticoagulantes ou antiplaquetários, vitamina E	N/D	N/D
Síndrome de Stevens-Johnson/ Necrólise epidérmica tóxica	ddl, AZT: relato de casos	NVP > EFV, ETR	FPV, DRV, IDV, LPV/r, ATV: relato de casos	RAL	N/D
Sistema Nervoso/ Eventos Psiquiátricos	d4T > ddl: Neuropatia periférica: (pode ser irreversível). d4T: Associada a fraqueza neuromuscular progressiva ascendente,	EFV: sonolência, insônia, sonhos anormais, tontura, diminuição da concentração, depressão, psicose e ideação suicida. Os sintomas geralmente	N/D	Todos os INI: Insônia, depressão e suicídio foram relatados raramente com INI,	N/D

	semelhante à síndrome de Guillain-Barré (rara).	desaparecem ou diminuem após 2 a 4 semanas. A tomada da medicação ao ir dormir pode reduzir os sintomas. Os riscos incluem doença psiquiátrica prévia não controlada, uso concomitante de agentes com efeitos neuropsiquiátricos e concentrações aumentadas de EFV por predisposição genética ou ingestão com alimentos. Foi encontrada associação entre EFV e ideação suicida, suicídio e tentativa de suicídio (especialmente entre pacientes mais jovens e com história de doença mental ou abuso de substâncias).		principalmente em pacientes com condições psiquiátricas preexistentes.	
Supressão de medula óssea	AZT: anemia, neutropenia	N/D	N/D	N/D	N/D
N/D = indica tanto que não há relatos de casos para o efeito adverso ou não há dados disponíveis para a classe de ARV.					

5.7 SUBSTITUIÇÃO DE ESQUEMAS (“SWITCH”) DE TERAPIA ANTIRRETROVIRAL NO CONTEXTO DE SUPRESSÃO VIRAL

O uso racional de medicamentos antirretrovirais, considerando parâmetros não apenas de eficácia, mas efetividade, toxicidade e comodidade posológica, é uma das diretrizes das indicações para TARV no Brasil.

Os avanços no tratamento antirretroviral e um melhor entendimento da resistência aos medicamentos contra o HIV tornam possível considerar a mudança de um regime eficaz para um regime alternativo em algumas situações. A TARV é trocada principalmente por:

- ✓ Efeitos adversos agudos/subagudos;
- ✓ Prevenção de toxicidade a longo prazo;
- ✓ Falha virológica ao tratamento antirretroviral;
- ✓ Comorbidades associadas;
- ✓ Evitar interações medicamentosas graves;
- ✓ Planejamento de gravidez;

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

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

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

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

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

regime para um paciente com histórico de resistência a uma ou mais classes de antirretrovirais.

Algumas estratégias de substituição apresentam um bom suporte de evidência para a troca. Substituições dentro da mesma classe de antirretrovirais, seja por eventos adversos ou disponibilidade de ARV que oferecem um perfil de segurança melhor, menor número de comprimidos ou frequência de tomadas, normalmente mantêm a supressão viral desde que haja boa adesão e não haja resistência ao novo ARV.^{159–164} Substituições entre classes de ARV geralmente mantêm a supressão viral desde que não haja resistência aos outros componentes do regime.^{165–167} No entanto, tais trocas devem ser evitadas se houver qualquer dúvida sobre a atividade dos outros ARV que compõem o esquema da TARV.

Um monitoramento mais intensivo deve ser feito após a troca da TARV, com o objetivo de avaliar a tolerabilidade, a resposta virológica e a adesão do paciente. Um retorno deve ser agendado entre 7-15 dias e uma CV deverá ser solicitada após 8 semanas da troca. (ver itens 4.4 “Periodicidade de consultas”, 4.5 “Monitoramento laboratorial da infecção pelo HIV utilizando contagem de LT-CD4+ e carga viral” e 4.6 “Exames complementares e avaliações de seguimento clínico”).

Ressalta-se que pacientes em falha virológica devem ter a substituição da TARV guiada por exame de genotipagem (ver item 5.5 “Falha ao tratamento antirretroviral”).

5.7.1 SUBSTITUIÇÃO DE ESQUEMAS (“SWITCH”) POR EVENTOS ADVERSO AOS ANTIRRETROVIRAIS

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

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

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

No entanto, alguns eventos adversos à TARV quase sempre requerem descontinuação e consequente substituição da terapia – ver item 5.6 “Evento adverso dos ARV”, para maiores orientações.

5.7.2 SUBSTITUIÇÃO DE ESQUEMAS (“SWITCH”) POR DESCONTINUIDADE/EXCLUSÃO DE ANTIRRETROVIRAIS

A exclusão dos antirretrovirais do arsenal terapêutico de antirretrovirais para tratamento do HIV/aids baseou-se na substituição desses fármacos por outros com melhor eficácia e posologia, além de menor toxicidade e menos interações medicamentosas, tendo como foco disponibilizar melhores opções de tratamento para as pessoas vivendo com HIV/aids.

Pacientes que apresentem CV detectável, em falha virológica, é necessário a realização de exame de genotipagem para escolha do melhor esquema terapêutico, não devendo realizar a substituição de esquemas por descontinuidade/exclusão de antirretrovirais, sem a realização desse exame.

Abaixo listadas os medicamentos que foram descontinuados ou excluídos de esquemas recomendados pelo Ministério da Saúde:

Fosamprenavir (FPV) 700mg:

O FPV é um inibidor de protease com poucos eventos adversos, no entanto, possui baixa eficácia e apresentação em grandes comprimidos com mais de uma tomada diária, além do fato de a resistência ao FPV contraindicar o uso de DRV, que apresenta excelente barreira genética.^{168–170}

Recomenda-se sua substituição imediata pelo DRV 600mg da classe dos IP, em associação ao ritonavir.

Maiores informações consulte a nota informativa nº 246 - DDAHV/SVS/MS, disponível em

http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/legislacao/2016/59317/nota_informativa_no246_ddahvsvsms_substituicao_fpv_65665.pdf

Didanosina Entérica (ddI EC) 250mg e 400mg:

A ddI EC 250mg e 400mg é um inibidor da transcriptase reversa análogo de nucleosídeo não recomendado atualmente como droga para esquemas de TARV, por envolver risco de pancreatite e acidose láctica, além de perfil desfavorável para o desenvolvimento de lipodistrofia.^{171–173}

As PVHIV ainda em uso desse medicamento deverão ter seus esquemas de tratamento substituídos por outros ARV da mesma classe dos ITRN/ITRNT, preferencialmente o TDF.

A avaliação de substituição deve ser individualizada, considerando-se a presença de coinfeções e comorbidades, histórico de uso de antirretrovirais e exames de genotipagem anteriores.

Saquinavir (SQV):

Recomenda-se a substituição imediata do SQV por outros ARV da mesma classe terapêutica dos IP, em associação ao ritonavir, preferencialmente o ATV/r.

A avaliação de substituição deve ser individualizada, considerando-se a presença de coinfeções e comorbidades, histórico de uso de antirretrovirais e exames de genotipagem anteriores.

Maiores informações consulte a nota informativa nº 56/2016 - DDAHV/SVS/MS, disponível em:
http://azt.aids.gov.br/documentos/Nota%20Informativa%20n%C2%BA%2056_16%20-%20Substitui%C3%A7%C3%A3o%20de%20SQV%20200mg%20por%20outros%20ARV.pdf

5.7.3 SUBSTITUIÇÃO DE ESQUEMAS (“SWITCH”) EM PVHIV EM USO DE RALTEGRAVIR PELO DOLUTEGRAVIR

As PVHIV em uso de RAL (que não seja gestante, criança < 12 anos, casos graves de coinfeção TB-HIV) deverão ter este medicamento substituído por DTG 50mg 1x/dia. Algumas situações exigem ajuste de dose do DTG ou manutenção do uso do RAL:

Situações de dose dobrada do DTG autorizadas no SICLOM:

- ✓ Pacientes com resistência comprovada por genotipagem ao RAL, o DTG está indicado na dose de 50mg 2x/dia.
- ✓ Pacientes com coadministração de EFZ, o DTG está indicado na dose de 50mg 2x/dia (o EFZ diminui a concentração plasmática do DTG).
- ✓ Pacientes com coadministração de TPV/r, o DTG está indicado na dose de 50mg 2x/dia (o TPV/r diminui a concentração plasmática do DTG). Na presença de resistência comprovada aos INI, a associação DTG+TPV/r deve ser evitada.

Situações de manutenção do uso do RAL:

- ✓ Pacientes em esquema de resgate contendo ETV, sem IP/r.

A coadministração do DTG com ETV está indicada, somente em combinação com IP/r (ATV/r ou DRV/r ou LPV/r). O uso de dose dobrada do DTG em associação com ETV sem IP/r não é recomendada. A ETV diminui a concentração plasmática do DTG, o que pode causar perda da resposta virológica e possível resistência ao DTG.

- ✓ Pacientes em uso de anticonvulsivantes (fenitoína, fenobarbital, oxycarbamazepina e carbamazepina) em esquemas que não permitam a troca ou suspensão destes e que necessitem de Inibidor de Integrase. PVHIV em uso desses anticonvulsivantes e RAL, deverão passar por avaliação quanto à possibilidade de suspensão ou troca dos anticonvulsivantes, para que seja viável a troca do RAL pelo DTG.

5.8 SÍNDROME INFLAMATÓRIA DA RECONSTITUIÇÃO IMUNE: DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO

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

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

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

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

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

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

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

coinfecções ou de infecções oportunistas. A prevenção das complicações associadas com SIR envolve identificação e manejo precoce.

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

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

Uma vez que não existem critérios bem estabelecidos para o diagnóstico de SIR, normalmente é necessária uma combinação de achados para orientar a suspeita clínica (**Quadro 01**).

Quadro 01. Critérios para suspeita clínica de Síndrome Inflamatória da Reconstituição Imune

- Piora de doença reconhecida ou surgimento de nova manifestação após início da TARV.
- Presença de imunodepressão grave (contagem de LT-CD4+ < 100 céls/mm³) antes do início ou modificação do esquema.
- Relação temporal entre o início da TARV e o aparecimento das manifestações inflamatórias (geralmente dentro de 4 a 8 semanas do início da TARV).
- Presença de resposta imune, virológica ou ambas após início da TARV.
- Exclusão de falha terapêutica, reação adversa ou superinfecção.

O **Quadro 02** resume as principais apresentações de SIR conforme as infecções oportunistas.

Quadro 02. Apresentação da SIR conforme as infecções oportunistas

Tuberculose	Agravamento dos sintomas pulmonares ou das imagens radiológicas, além de aumento nos linfonodos ou sintomas meníngeos. Alterações hepáticas, difíceis de diferenciar da
--------------------	--

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

Tratamento da SIR

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

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

Um recente estudo randomizado placebo-controlado procurou determinar se o uso de prednisona profilática em PVHIV com alto risco de desenvolver SIR relacionado a TB reduz com segurança a incidência desse evento. Os resultados sugerem que um regime de prednisona 40 mg/dia por 2 semanas seguido de 20 mg/dia por mais 2 semanas para pacientes coinfectados TB-HIV graves - portanto com alto risco de desenvolvimento de SIR - nas primeiras 4 semanas do início da TARV, reduz o risco de SIR-TB em 30%, bem como reduz a necessidade de corticosteróides para tratar TB-IRIS em 53%. A intervenção foi bem tolerada, sem risco aumentado de infecções ou malignidades.¹⁷⁴

6 INFECÇÃO PELO HIV-2

A infecção pelo HIV-2 é endêmica em países da África Ocidental. Embora a transmissão do HIV-2 seja atualmente baixa em outros países do Ocidente, diante da crescente circulação de pessoas entre os diversos continentes, **a infecção deve ser considerada em pessoas originárias da África oriental ou naqueles que tiveram contato sexual ou compartilhamento de agulhas e seringas com pessoas originárias daquela região.**¹⁷⁵

Assim como na infecção pelo HIV-1, a infecção pelo HIV-2 também pode progredir para aids e, portanto, a terapia antirretroviral é importante durante o curso da infecção.¹⁷⁶

6.1.1 TRANSMISSÃO DO HIV-2

Os modos de transmissão da infecção pelo HIV-2 são os mesmos da infecção pelo HIV-1, isto é, o contato sexual, exposição a sangue (transfusão de sangue e hemoderivados, compartilhamento de agulhas). Entretanto, o HIV-2 apresenta menor infectividade que o HIV-1. A baixa infectividade do HIV-2 relaciona-se com níveis mais baixos de carga viral.^{177,178}

6.1.2 QUADRO CLÍNICO DA INFECÇÃO PELO HIV-2

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

Além disso, a infecção pelo HIV-2 é caracterizada por uma contagem de LT-CD4+ maior e quantificação menor de CV que a observada em pacientes com HIV-1. A carga viral é, em média, 28 vezes mais baixa em pacientes recém infectados. Entretanto, uma vez que a imunodeficiência avançada se desenvolve, os indivíduos infectados pelo HIV-2 apresentam maior mortalidade.

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

As infecções oportunistas decorrentes da infecção pelo HIV-2 são semelhantes às do HIV-1 e incluem tuberculose pulmonar (TB) e extrapulmonar, candidíase, síndrome

consumptiva, toxoplasmose cerebral, infecção por micobacterioses atípicas (complexo *M. avium*), criptococose, criptosporidiose, doença citomegálica, Sarcoma de Kaposi, demência associada ao HIV e leucoencefalopatia multifocal progressiva.¹⁷⁹

6.1.3 DIAGNÓSTICO DE INFECÇÃO PELO HIV-2

Os ensaios para quantificação de carga viral para o HIV não detectam ou quantificam de maneira não confiável a infecção pelo HIV-2. Não existem testes comerciais amplamente disponíveis para avaliar CV para o HIV-2. Da mesma maneira, não existem testes de geno ou fenotipagem disponíveis.^{180,181}

Sempre que houver suspeita epidemiológica de infecção pelo HIV-2, deve-se proceder à solicitação da testagem para HIV-2.¹⁸²

Maiores informações sobre o diagnóstico e fluxo de amostras para HIV-2, consulte o consulte o Manual Técnico para o Diagnóstico da Infecção pelo HIV, disponível em <<http://www.aids.gov.br/pagina/publicacoes>>.

6.1.4 TRATAMENTO DA INFECÇÃO PELO HIV-2

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

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

Até o presente momento não existem ensaios clínicos randomizados avaliando a questão de quando iniciar ARV ou a escolha de terapia ideal inicial ou de resgate para a infecção pelo HIV-2. Desse modo, o tratamento ótimo ainda não foi definido.¹⁸³⁻¹⁸⁵

Três ensaios clínicos para avaliar o esquema de primeira linha de TARV para a infecção pelo HIV-2 estão atualmente em curso (NCT016058090, NCT02180438 e NCT02150993).

A ausência de grandes estudos clínicos observacionais ou randomizados em pacientes com infecção pelo HIV-2 torna difícil definir qual o evento clínico ou laboratorial para o início da TARV. Estudos mostraram que a recuperação da contagem de LT-CD4+ é menor e mais lenta em indivíduos com infecção pelo HIV-2 que a infecção pelo HIV-1 e, desta maneira, deve-se iniciar a TARV precocemente, antes das manifestações de imunodeficiência avançada.

6.1.4.1 ESQUEMAS ANTIRRETROVIRAIS

Algumas drogas desenvolvidas para o HIV-1 não são eficazes em inibir a propagação do HIV-2.

O HIV-2 é amplamente resistente aos ITRNN e inibidores de fusão (IF).^{186,187}

Ademais, vários IP licenciados para o tratamento da infecção pelo HIV-1 mostram atividade fraca ou ausente contra o HIV-2. O DRV, o LPV e o SQV são mais ativos contra o HIV-2 do que outros IP.^{188–191} Outros IP devem ser evitados devido à sua falta de atividade e altas taxas de falha.

Os inibidores de integrase (INI), recentemente licenciados para tratamento da infecção pelo HIV-1, também são eficazes contra o HIV-2. O raltegravir e dolutegravir apresentam atividade potente contra o HIV-2.^{192–195}

Nesse cenário, o tratamento inicial da infecção pelo HIV-2 consiste da combinação de dois ITRN e um IP/r eficaz ou um INI.^{40,176,185,196,197}

O **Quadro 1** apresenta as opções de esquemas antirretrovirais iniciais preferencial e alternativo no tratamento da infecção pelo HIV-2.

Quadro 1 – Esquemas antirretrovirais no tratamento da infecção pelo HIV-2

Esquema inicial preferencial		Esquema inicial alternativo	
ITRN	IP	ITRN	IP
TDF+3TC	DRV/r ou LPV/r	TDF+3TC	DTG

Contraindicações ao uso dos ARV propostos acima e suas respectivas substituições devem seguir as recomendações presentes no capítulo 5 “Tratamento antirretroviral” deste PCDT, ressaltando-se que o uso de ITRNN, IF e ATV não devem compor os esquemas de TARV.

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

Comparado ao HIV-1, o monitoramento do tratamento da infecção pelo HIV-2 apresenta dificuldades. A principal razão é a indisponibilidade de exame padronizado de CV-HIV-2. Muitos pacientes infectados por HIV-2 apresentam CV indetectável nos testes convencionais disponíveis.

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

7 INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

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

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

Uma revisão completa dos medicamentos em uso pode ajudar na prescrição de um regime que minimize as interações indesejáveis. A magnitude e a significância das interações são difíceis de prever quando vários fármacos com vias metabólicas concorrentes são prescritos simultaneamente.

Quando a prescrição de medicações com interação for necessária, deve-se estar atento ao monitoramento da eficácia terapêutica e/ou toxicidades relacionadas à concentração.

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

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

Consulte o item 13.2 “Interações medicamentosas” para maiores informações entre interações medicamentosas entre os ARV, contraceptivos hormonais, antituberculínicos, antidepressivos, anti-hipertensivos, analgésicos, antimaláricos e outros medicamentos.

8 COMORBIDADES NÃO INFECCIOSAS RELACIONADAS AO HIV

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

8.1 AVALIAÇÃO E MANEJO CLÍNICO DE ALTERAÇÕES METABÓLICAS EM PVHIV

8.1.1 PAPEL DO VÍRUS HIV NO RISCO CARDIOVASCULAR

A ativação imune persistente, associada a infecção pelo HIV, gera um processo inflamatório crônico. Estas alterações estão presentes principalmente em pacientes virgens de terapia, mas também naqueles em TARV.

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

A ação aterogênica do HIV também se manifesta através de alterações no metabolismo do colesterol, redirecionando o colesterol para tecidos extra-hepáticos, assim como comprometendo o efluxo de colesterol a partir de macrófagos, facilitando a formação de células espumosas. A translocação bacteriana a partir do intestino, devido à perda de tecido linfóide pela depleção de células T, libera lipopolissacarídeos na circulação, que funcionam como potentes imunógenos, desencadeando inflamação crônica. A supressão de genes necessários para a interrupção da inflamação é outro mecanismo pelo qual a infecção pelo HIV promove a desregulação da resposta inflamatória.

8.1.2 SÍNDROME METABÓLICA

A síndrome metabólica compreende um conjunto de fatores de risco para doença cardiovascular e diabetes, que incluem hiperglicemia, hipertensão arterial, hipertrigliceridemia, redução dos níveis do HDL colesterol e obesidade (em especial a obesidade central). Indivíduos com SMet parecem ser mais susceptíveis a uma série de outras condições, como algumas neoplasias, síndrome do ovário policístico e asma.

A **Tabela 1** apresenta os critérios para Diagnóstico de SMet:

Tabela 1. Critérios para diagnóstico de Síndrome Metabólica

CRITÉRIO OBRIGATÓRIO
✓ Obesidade Visceral (circunferência abdominal) ¹
MAIS DE DOIS CRITÉRIOS
✓ Triglicerídeos ≥ 150 mg/dl ou tratamento ✓ HDL < 40 mg/dl (H); 50 mg/dl (M) ✓ PAs ≥ 130 ou PAd ≥ 85 mmHg ou tratamento ✓ Glicemia de jejum > 99mg/dl; o teste de tolerância a glicose é recomendado, mas não necessário para diagnóstico de SMet.
¹ Medidas de circunferência abdominal conforme Etnia (cm) para homens (H) e mulheres (M). Europídeos (caucasóides): ≥ 94 cm (H) ≥ 80 cm (M) ; Sul-americanos e América Central: ≥ 90 cm (H) ≥ 80cm (M); Sul-asiáticos e Chineses: ≥ 90 cm (H) ≥ 80cm (M); Japoneses: ≥ 90 cm (H) ≥ 85cm (M);
Fonte: Diretrizes Brasileiras de Obesidade, ABESO, tabela 5, pg 17; 2016

8.1.3 AVALIAÇÃO DO RISCO CARDIOVASCULAR

Recomenda-se que o risco cardiovascular seja avaliado em todas as PVHIV na abordagem inicial e a cada mudança na TARV, por meio da escala de risco de Framingham (ver item 4.8 Avaliação do risco cardiovascular).

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

Apesar de alguns antirretrovirais poderem aumentar o risco cardiovascular (pela dislipidemia, toxicidade mitocondrial e aumento da agregação plaquetária), os benefícios da TARV superam o pequeno risco adicional observado com seu uso.

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

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

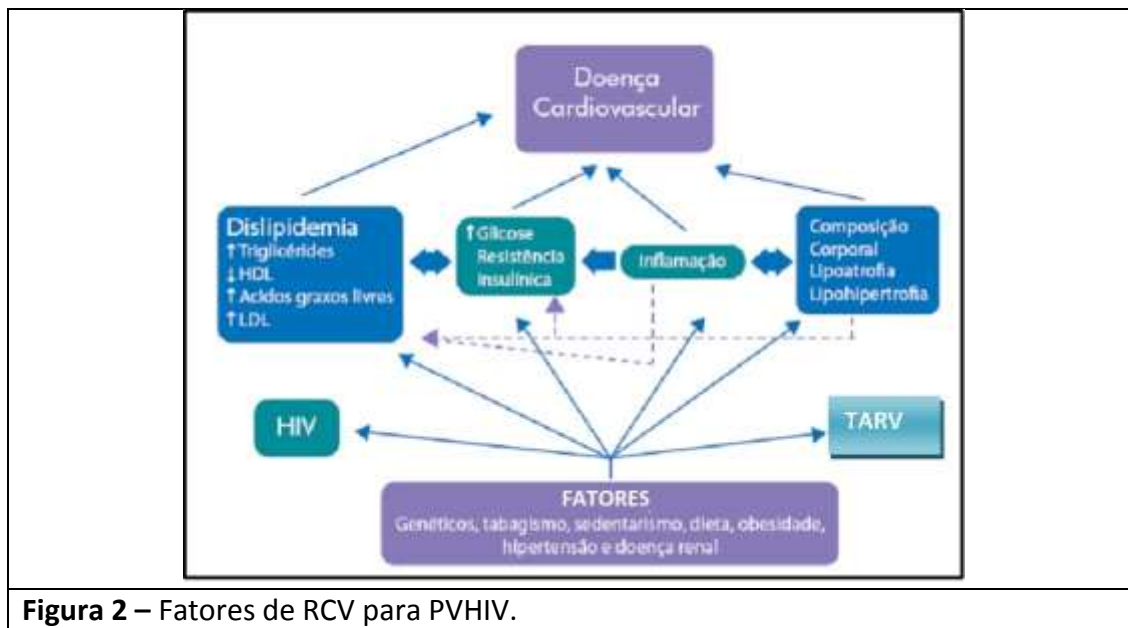
A **Tabela 2** resume a indicação e a periodicidade dos principais parâmetros a serem observados para avaliação de RCV.

Tabela 2- Avaliação de RCV
TANTO NA ABORDAGEM INICIAL, QUANTO NAS OCASIÕES DE MUDANÇA NA TARV
✓ Escala de risco de Framingham ✓ Níveis de lipídios ✓ Presença de diabetes mellitus/resistência insulínica ¹ ✓ Tabagismo ✓ Hábitos alimentares ✓ Atividade física ✓ Pressão arterial basal ✓ Circunferência abdominal ✓ Índice de massa corporal
Avaliar história familiar de doença coronariana ou doença vascular, hipertensão ou diabetes mellitus
¹ A dosagem da hemoglobina glicosilada (HbA1c) como parâmetro no controle glicêmico de PVHIV pode estar subestimada em até 1 ponto percentual. Por este motivo, uma meta terapêutica mais baixa deste parâmetro é desejável, desde que o paciente não experimente hipoglicemia associada.

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

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

A **Figura 2** mostra os fatores associados a elevação de RCV para PVHIV.



8.1.4 MANEJO CLÍNICO DA DISLIPIDEMIA:

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

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

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

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

8.1.4.1 MANEJO NÃO FARMACOLÓGICO

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

O sumário das recomendações está esquematizado na **Figura 3**.

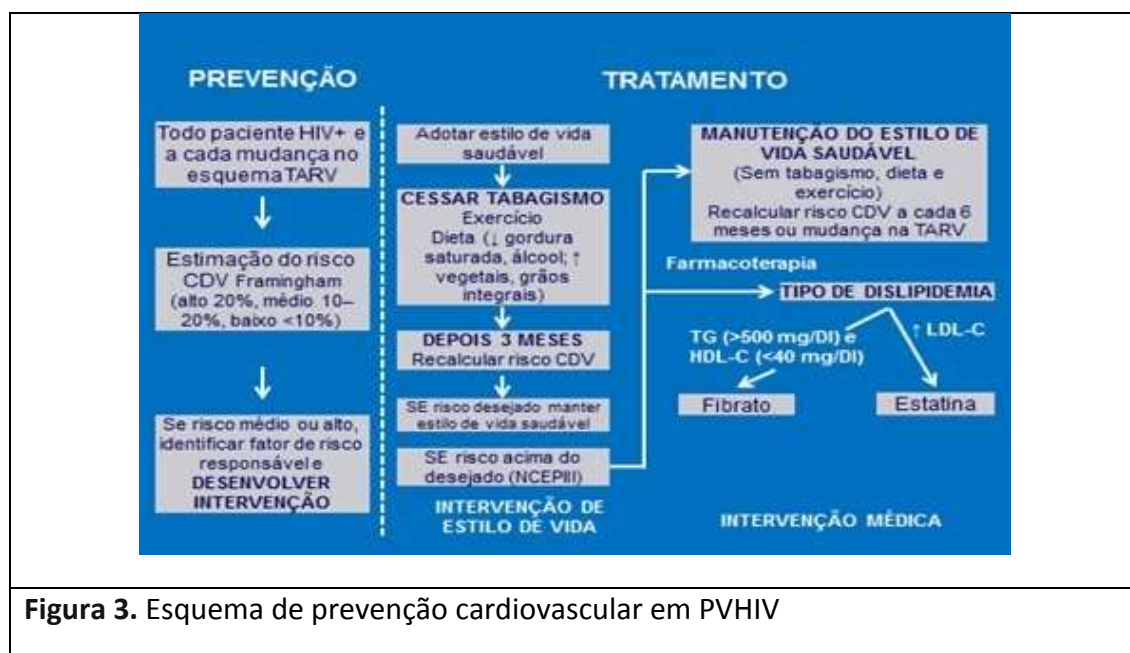


Figura 3. Esquema de prevenção cardiovascular em PVHIV

ORIENTAÇÃO NUTRICIONAL

Em pacientes com dislipidemia leve a moderada, as metas recomendadas podem ser atingidas com a utilização de medidas não farmacológicas simples, como mudança no habito alimentar, pratica de exercício físico e manutenção do peso ideal.

- ✓ Limitar a ingestão de gorduras saturadas, colesterol e carboidratos refinados.
- ✓ Reduzir a ingestão total de gordura para <30% e o colesterol dietético para <300 mg/dia.
- ✓ Enfatizar a ingestão de vegetais, frutas e grãos com fibras.
- ✓ Redução de bebidas e alimentos com adição de açúcar.
- ✓ Escolha e prepare alimentos com pouco ou nenhum sal. O objetivo é comer menos de 1.500 mg de sódio por dia.
- ✓ Enfatizar o consumo de peixe, aves (sem pele) e carne magra.

A **Tabela 4** resume algumas recomendações dietéticas para pacientes com dislipidemia

Tabela 4 - Hipercolesterolemia: Recomendações dietéticas			
	Preferir	Consumir com moderação	Evitar
Cereais	Grãos integrais (aveia, cevada, linhaça, etc.)	Pão refinado, arroz e massas, biscoitos, cereais açucarados	Pães doces, bolos, tortas, croissants
Vegetais	Vegetais crus e cozidos		Vegetais preparados na manteiga ou creme
Legumes	Todos, incluindo soja e proteína de soja		
Frutas	Frutas Frescas ou congeladas	Frutas secas, geleia, compotas, sorvetes	
Doces e adoçantes	Adoçantes não calóricos	Mel, chocolates (dar preferência a > teor de cacau e evitar chocolate ao leite), doces	Bolos e sorvetes
Carnes e peixes	Peixe magro e oleoso, frango sem a pele	Cortes de carne bovina magra, carne de porco, frutos do mar	Salsichas, salames, toucinho, costelas, vísceras
Alimentos lácteos e ovos	Leite e iogurte desnatados, clara de ovos	Leite semidesnatado, queijos brancos e derivados magros	Queijos amarelos e cremosos, gema de ovo, leite e iogurte integrais
Molhos para temperar e cozinhar	Vinagre, ketchup, mostarda, molhos sem gordura	Óleos vegetais, margarinas leves, molhos de salada, maionese	Manteiga, margarinas sólidas, gorduras de porco e trans, óleo de coco
Nozes e sementes		Todas	Coco, Dendê
Preparo dos alimentos	Grelhados, cozidos e no vapor	Assados e refogados	Fritos
Hipertrigliceridemia			

Evitar carboidratos refinados, tais como pães brancos, arroz branco, biscoitos, bolachas, doces, bolos, açúcar e bebidas alcoólicas.

PRÁTICA DE ATIVIDADE FÍSICA

O exercício aeróbio regular é uma intervenção eficaz no estilo de vida para melhorar a saúde e reduzir o RCV.

A atividade física regular constitui medida auxiliar para o controle das dislipidemias. A prática de exercícios físicos aeróbios promove redução dos níveis plasmáticos de TG, e aumento dos níveis de HDL colesterol, porém sem efeitos significativos sobre as concentrações de LDL colesterol. Dados recentes também comprovam que exercício aeróbio regular (no mínimo 5 vezes na semana por 45 a 60 min, com a meta de atingir FC máxima de 60 a 75%) melhora a capacidade fibrinolítica endotelial em PVHIV e proporciona uma redução do stress oxidativo. A combinação de atividade física aeróbica e resistida demonstra efeitos benéficos sobre a qualidade de vida, capacidade aeróbica e força muscular em pacientes com HIV.

INTERRUPÇÃO DO TABAGISMO

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

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

O tratamento do tabagismo no Sistema Único de Saúde (SUS) é previsto no Programa Nacional de Controle do Tabagismo. Maiores informações consulte: http://www2.inca.gov.br/wps/wcm/connect/acoes_programas/site/home/nobrasil/programa-nacional-controle-tabagismo.

SELEÇÃO DO ESQUEMA ANTIRRETROVIRAL MAIS ADEQUADO

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

A troca de drogas ARV associadas a distúrbios metabólicos por outras metabolicamente neutras é recomendada, desde que esta modificação não aumente o risco de falha virológica. Vários estudos demonstram que este tipo de troca pode ocasionar benefícios sobre o padrão de dislipidemia, resistência à insulina, e disfunção renal, ou óssea – ver item 5.6 Evento adverso dos ARV e 5.7 Substituição de esquemas (Switch) de terapia antirretroviral.

8.1.4.2 MANEJO FARMACOLÓGICO

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

O manejo farmacológico da dislipidemia, fármacos disponíveis, doses e monitoramento estão descritos no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Dislipidemia: Prevenção de eventos cardiovasculares e pancreatite vigente, disponível em <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/leia-mais-o-ministerio/840-sctie-raiz/daf-raiz/cgceaf-raiz/cgceaf/l3-cgceaf/11646-pcdt>.

Entretanto algumas particularidades em PVHIV devem ser levadas em consideração, em especial as interações medicamentosas com os ARV – **Tabela 5** – ver também item 7 Interações medicamentosas.

Tabela 7 - Uso de estatinas em pacientes em TARV

	ARV	Efeito no ARV ou na estatina	Dose e recomendações

LOVASTATINA	Todos os IP	Aumento significativo dos níveis de lovastatina	Não usar – CONTRA INDICAÇÃO
SINVASTATINA	Todos os IP	Aumento significativo dos níveis de lovastatina	Não usar – CONTRA INDICADO
ATORVASTATINA	ATV e ATV/r	↑ possível atorvastatina	Iniciar com dose baixa (10mg)
	DRV/r	DRV/r com atorvastatina 10 mg similar a 40mg de atorvastatina administrada isoladamente	Iniciar com dose baixa (10mg) e não exceder 20 mg/dia
	LPV/r	LPV/r ↑ AUC atorvastatina 488%	Uso com cautela e menor dose possível (não exceder 20 mg/dia)
	TPV/r	↑ atorvastatina AUC 836%	Não usar – CONTRA INDICADO
PRAVASTATINA	ATV/r	Ausência de dados	Uso com cautela, menor dose possível. Monitorar eficácia e eventos adversos.
	DRV/r	DRV/r, pravastatina AUC ↑ 81% após única dose de pravastatina	Uso com cautela, menor dose possível. Monitorar eficácia e eventos adversos.
	LPV/r	pravastatina AUC ↑ 33%	Não é necessário ajuste de dose.
Todos IP/r: Contraindicado uso com lovastatina ou simvastatina ITRNN (EFV, ETR, NVP): Uso com cautela com simvastatina, pravastatina ou lovastatina. DTG, RAL: ausência de interações com hipolipemiantes			

Sinvastatina e lovastatina não devem ser utilizadas em função da interação com a TARV e o risco de toxicidade. A associação de fibrato com estatina aumenta o risco de rabdomiólise e sua utilização deve ser rigorosamente monitorada.

8.2 LIPODISTROFIA

A Lipodistrofia é um grupo heterogêneo de desordens do tecido adiposo caracterizado pela alteração seletiva de gordura de várias partes do corpo. A redistribuição de gordura pode acontecer em conjunto com alterações metabólicas, sendo este padrão semelhante ao observado na Síndrome Metabólica.

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

8.2.1 EPIDEMIOLOGIA

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

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

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

8.2.2 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

As alterações corporais compreendem:

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

- ✓ **Lipohipertrofia ou lipoacumulação** – acúmulo de gordura na região abdominal, presença de gibosidade dorsal, “ginecomastia” nos homens e aumento de mamas em mulheres e acúmulo de gordura em diversos locais do corpo como a região submentoniana, pubiana, etc. (**Figuras D, G, I, J**);
- ✓ **Forma mista** - associação de lipoatrofia e lipohipertrofia.



A



B



C

Figuras A, B e C – Lipoatrofia facial.



D

Figura D – Lipoacumulação gibocervical (Giba).



E



F

Figuras E e F - Perda de tecido subcutâneo em membros superiores e inferiores.

Não existe um consenso na literatura quanto à definição da lipodistrofia em pacientes com HIV, o que dificulta determinar a sua real prevalência, etiologia e tratamento. O

diagnóstico da lipodistrofia associada ao HIV é baseado na concordância entre as queixas relatadas pelo paciente e a avaliação feita pela equipe de saúde. Além do exame clínico, há algumas ferramentas que podem ser utilizadas no diagnóstico como, por exemplo, a antropometria, a impedância bioelétrica e os exames de imagem: a densitometria (Dual energy X-ray absorptiometry – DEXA), a tomografia computadorizada e a ressonância nuclear magnética.

8.2.3 RECOMENDAÇÕES EM RELAÇÃO AO TRATAMENTO DA LIPODISTROFIA

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

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

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

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

8.2.3.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO DE PACIENTES PARA O TRATAMENTO CIRÚRGICO OU AMBULATORIAL DAS ALTERAÇÕES CORPORAIS DA LIPODISTROFIA:

- ✓ Paciente com diagnóstico de HIV/aids e lipodistrofia decorrente do uso de antirretroviral; e
- ✓ Pacientes submetidos à terapia antirretroviral por pelo menos 12 meses; e

- ✓ Pacientes clinicamente estáveis, ou seja, aqueles sem manifestações clínicas sugestivas de imunodeficiência nos últimos seis meses; e
- ✓ Pacientes clinicamente estáveis e controlados do ponto de vista de comorbidades; e
- ✓ Pacientes com os seguintes resultados clínico-laboratoriais:
 - a. LT-CD4+ > 200 céls/mm³;
 - b. Carga viral < 1.000 cópias/ml em duas medidas consecutivas com intervalo maior ou igual a seis meses
 - c. Parâmetros clínico-laboratoriais que preencham os critérios necessários e suficientes de segurança para qualquer procedimento cirúrgico.

8.2.3.2 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO DE PACIENTES PARA O TRATAMENTO CIRÚRGICO OU AMBULATORIAL DAS ALTERAÇÕES CORPORAIS DA LIPODISTROFIA:

A. Gerais

- 1- Qualquer condição clínica ou comorbidade descompensada nos últimos seis meses que confira aumento de risco ao procedimento;
- 2- Qualquer tratamento concomitante com anticoagulantes, imunomoduladores, imunossupressores e/ou quimioterápicos;
- 3- Contagem de LT-CD4+ inferior a 200 céls/mm³ (exame obtido no máximo em 120 dias anteriores ao procedimento) ou a critério médico;
- 4- Estar na vigência de infecção oportunista, em tratamento de neoplasia ou com doença reumática em atividade, nos últimos 120 dias;

B. Para o preenchimento facial

- 5- Presença de sinais de infecções bacterianas ou virais em qualquer sítio anatômico (face, cavidade oral, trato respiratório superior, etc.);
- 6- Plaquetas < 75.000/mL;
- 7- Coinfecção por hepatite C em uso ou em programação de uso de interferon;
- 8- Gestantes.

Figuras G, H, I, J e K - Pré e pós-operatório do tratamento da lipohipertrofia e lipoatrofia.



G

Figuras G – Correção de giba e dorso (Fotos Hospital Heliópolis)



H

Figuras H - Reconstituição Glútea (Fotos Hospital Heliópolis)



I

Figuras I – Correção submentoniana (Fotos Hospital Heliópolis)



J

Figuras J – Redução de mamas (Fotos Hospital Heliópolis)



Figuras K - Preenchimento facial (Fotos Márcio Serra)

8.2.4 PATOGENIA DA LIPODISTROFIA

Ao longo do tempo tem sido observado que os componentes da síndrome lipodistrófica podem ocorrer em conjunto ou isoladamente, resultado de uma interação complexa de diversos fatores como os efeitos da TARV, atuação de citocinas pró-inflamatórias, papel direto do vírus, genéticos, dentre outros.

Alterações patológicas na lipodistrofia

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

Papel dos antirretrovirais na lipodistrofia

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

Inibidores da transcriptase reversa não-análogos nucleosídeos (ITRNN): tradicionalmente não estão sendo considerados provocadores de lipodistrofia. Dados recentes associam o EFZ com lipoatrofia através da diminuição da expressão do SREBP-1 (marcador de diferenciação dos adipócitos).

Inibidores da protease (IP): entre os IP, o uso do RTV demonstra a diminuição da expressão dos marcadores associados à diferenciação dos adipócitos. Entre os IP, este efeito nos lípides intracelulares varia consideravelmente. O tamanho do adipócito também pode ser reduzido pela lipólise, a qual resulta na liberação de triglicérides para a circulação. O aumento da apoptose (morte celular programada) também tem sido demonstrado *in vivo*, em biópsias de tecido adiposo de indivíduos com lipodistrofia e nas culturas de adipócitos expostos a vários IP, AZT ou d4T. Além da apoptose, a citotoxicidade direta dos adipócitos também ocorre *in vitro* com a exposição aos IP, mas não aos ITRN. A ação direta dos IP nas células de gordura (com exceção do ATV) promove ainda o aumento do estresse oxidativo mitocondrial levando a maior produção de espécies reativas de oxigênio nos adipócitos de tecido subcutâneo.

Proteínas virais

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

Citocinas inflamatórias

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

Hormônios

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

Adiponectina: a deficiência de adiponectina tem sido implicada na obesidade, na resistência à insulina e no diabetes tipo 2 na população em geral e também tem sido correlacionada inversamente com acúmulo de gordura visceral em pacientes HIV com

lipodistrofia. A presença de baixos níveis plasmáticos de adiponectina e a sua menor expressão no tecido adiposo é observada após a administração de IP (pela inibição da adipogênese). Esta também tem sido observada com o uso de d4T e AZT. Estudos *in vitro* têm mostrado que a expressão do gene regulador da adiponectina é mais diminuída pelos IP do que pelos ITRN. As concentrações de adiponectina também podem ser reduzidas pelas citocinas pró-inflamatórias TNF- α e IL-6.

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

8.2.5 INTERAÇÕES COM ARV

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

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

No **Quadro 1** apresenta-se as diferentes classes de drogas antirretrovirais, e seus de efeitos metabólicos e na distribuição de gordura nas PVHIV.

Quadro 1 - Drogas antirretrovirais, seus efeitos metabólicos e na distribuição de gordura.

Classe	Molécula	Abreviatura	Lipoatrofia	Lipohipertrofia	Dislipidemia	Resistência à Insulina
ITRN	Estavudina	d4T	+++	++	++	++
	Zidovudina	AZT	++	+	+	++
	Didanosina	ddI	+/-	+/-	+	+
	Lamivudina	3TC	0	0	+	0
	Abacavir	ABC	0	0	+	0
	Tenofivir	TDF	0	0	0	0
	Entricitabina	FTC	0	0	0	0
ITRNN	Efavirenz	EFZ	+/-	+/-	++HDL ↑	+
	Nevirapina	NVP	0	0	+HDL ↑	0
IP	Ritonavir	RTV	+/-	+	+++	++
	Indinavir	IDV	+/-	+	+	+++
	Nelfinavir	NFV	+/-	+	++	+
	Lopinavir	LPV	+/-	+	++	++
	Amprenavir / Fosamprenavir	APV/FPV	+/-	+	+	+/-
	Saquinavir	SQV	+/-	+	+/-	+/-
	Atazanavir	ATV	0	++	+/-	0
	Darunavir	DRV	0	+	+/-	+/-
Inibidor de Fusão	Enfuvirtide	T20	?	?	0	0
Inibidor CCR5	Maraviroque	MVC	?	?	0	0
Inibidor de Integrase	Raltegravir	RAL	?	?	0	0

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

8.3 ALTERAÇÕES NEUROCOGNITIVAS ASSOCIADAS AO HIV/AIDS

8.3.1 EPIDEMIOLOGIA E CLASSIFICAÇÃO

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

A classificação das HAND depende basicamente de duas variáveis: avaliação neuropsicológica e avaliação do impacto da doença nas atividades da vida diária (Quadros 1 e 2).

Quadro 1. Classificação das HAND.	
- Alteração neurocognitiva assintomática (ANI, <i>asymptomatic neurocognitive impairment</i>)	Alteração de ≥ 2 domínios cognitivos na avaliação neuropsicológica, sem interferência funcional nas atividades instrumentais da vida diária.
- Desordem neurocognitiva leve/moderada (MND, <i>mild neurocognitive disorder</i>)	Alteração de ≥ 2 domínios cognitivos na avaliação neuropsicológica, com interferência funcional nas atividades instrumentais da vida diária.
- Demência associada ao HIV (HAD, <i>HIV-associated dementia</i>)	Alterações graves de ≥ 2 domínios cognitivos, com interferência funcional marcada nas atividades instrumentais da vida diária.

Quadro 2. Escala Instrumental para Atividades da Vida Diária. Adaptado de: Lopes dos Santos e Virtuoso Junior, 2008.

[A] Em relação ao uso de telefone:	3 = recebe e faz ligações sem assistência 2 = necessita de assistência para realizar ligações telefônicas 1 = não tem o hábito ou é incapaz de usar o telefone
[B] Em relação às viagens:	3 = realiza viagens sozinho 2 = somente viaja quando tem companhia 1 = não tem o hábito ou é incapaz de usar de viajar
[C] Em relação à realização de compras:	3 = realiza compras quando é fornecido transporte 2 = somente faz compras quando tem companhia 1 = não tem o hábito ou é incapaz de realizar compras
[D] Em relação ao preparo de refeições	3 = planeja e cozinha as refeições completas 2 = prepara somente refeições pequenas ou quando tem ajuda 1 = não tem o hábito ou é incapaz de preparar refeições 3 = realiza tarefas pesadas

[E] Em relação ao trabalho doméstico	2 = realiza tarefas leves, precisando de ajuda nas pesadas 1 = não tem o hábito ou é incapaz de realizar trabalhos domésticos
[F] Em relação ao uso de medicamentos	3 = faz uso de medicamentos sem assistência 2 = necessita de lembretes ou de assistência 1 = é incapaz de controlar sozinho o uso de medicamentos
[G] Em relação ao manuseio de dinheiro	3 = paga contas sem auxílio 2 = necessita de assistência para o pagar contas 1 = não tem o hábito de lidar com dinheiro ou é incapaz de manusear dinheiro, contas
Pontuação Total:	
Nota. Interpretação da Escala Instrumental para Atividades da Vida Diária. O escore final consiste na somatória dos itens A-G. O máximo escore possível é de 21 pontos. Classificação: Dependência total ≤ 7 ; Dependência parcial: > 7 até < 21 ; Independência: 21. Para pacientes que usualmente não realizam as atividades dos itens D-E, considerar o máximo escore possível de 15 e usar a seguinte classificação: Dependência total ≤ 5 ; Dependência parcial: > 5 até < 15 ; Independência: 15.	

Os principais fatores de risco associados às HAND:

- ✓ nadir de LT-CD4+ < 350 céls/mm³ ou LT-CD4+ atual < 350 céls/mm³;
- ✓ idade > 50 anos;
- ✓ coinfeção pelo vírus da hepatite C;
- ✓ fatores de risco para doença cerebrovascular: diabetes ou resistência à insulina,
- ✓ hipertensão, hipercolesterolemia, obesidade;
- ✓ nível de escolaridade baixo;
- ✓ comorbidades psiquiátricas: depressão, ansiedade, transtorno bipolar.

8.3.2 HISTÓRIA NATURAL DAS ALTERAÇÕES NEUROCOGNITIVAS

As HAND são caracterizadas por evolução progressiva, variando de meses a anos. Na ANI, as alterações são notadas apenas no teste neuropsicológico, sem haver interferência nas atividades da vida diária. Embora seja possível que pacientes com ANI possam evoluir para formas sintomáticas, o significado clínico dessa categoria ainda é controverso e está usualmente restrito à pesquisa. Já na MND, nota-se alteração nas atividades instrumentais da vida diária, além das alterações no teste neuropsicológico. Em geral, mudanças sutis na função cognitiva são observadas, podendo haver apatia e irritabilidade. A apresentação mais grave da HAND é a HAD, e constitui uma síndrome que engloba sintomas cognitivos mais impactantes e deficiência em habilidades

motoras. Classicamente, pacientes com HAD apresentam déficit de atenção, sintomas depressivos e alterações psicomotoras, compostas por lentificação psicomotora, disdiadococinesia, hiperreflexia e marcha espástica. Em estágio avançado da doença, o paciente é incapaz de realizar atividades simples de forma independente e apresenta intensa dificuldade motora, podendo apresentar, concomitantemente, mielopatia e/ou neuropatia periférica.

8.3.3 IMPACTO DA TARV NA HISTÓRIA NATURAL DAS ALTERAÇÕES NEUROCOGNITIVAS

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

8.3.4 ABORDAGEM DIAGNÓSTICA

8.3.4.1 TRIAGEM DAS HAND

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

- ✓ **memória** (“Você tem perda de memória frequente? Se esquece de eventos especiais ou reuniões, inclusive aquelas mais recentes?”)
- ✓ **lentificação psicomotora** (“Você sente que você está mais lento quando pensa, planeja atividades ou resolve problemas?”) e
- ✓ **atenção** (“Você tem dificuldades para prestar atenção, p.e para conversar, ler um jornal ou assistir um filme?”).

A triagem também deve ser realizada se existe evidência de piora clínica. Se pelo menos uma resposta for consistentemente afirmativa, recomenda-se continuar com outras avaliações.

8.3.4.2 AVALIAÇÃO PARA DEPRESSÃO

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

8.3.4.3 DIAGNÓSTICO CONFIRMATÓRIO

Avaliação neuropsicológica

A confirmação do diagnóstico e classificação das HAND é através de uma avaliação neuropsicológica formal, que deve ser realizada por profissionais treinados, e dura aproximadamente 2 horas. Entretanto, estudos sugerem o potencial uso de baterias simplificadas, de cerca de 15-20 minutos, a fim de ampliar o acesso desta ferramenta na prática clínica diária. A avaliação neuropsicológica deve ser sempre complementada com ferramentas que avaliam as atividades instrumentais da vida diária (IADL, *instrumental activities of daily living*) (**Quadro 2**). Como mencionado anteriormente, essa avaliação permite categorizar as HAND.

Em contextos de impossibilidade de avaliação neuropsicológica formal, sugerimos utilizar a *International HIV Dementia Scale* (IHDS) (**Quadro 3**). Essa escala é uma ferramenta desenhada inicialmente para a triagem, que pode ser aplicada em poucos minutos, não sofre influência da escolaridade e foi validada transculturalmente. Utilizando a nota de corte ≤ 11 pode ser útil no diagnóstico de HAD ou MND. Neste cenário, a avaliação das IADL é fundamental para complementar a informação proporcionada pela IHDS (**Figura 1**).

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

Quadro 3. *International HIV Dementia Scale*. Adaptado de: Sackor e colaboradores, 2005.

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

1. Rapidez motora: Solicite que o paciente bata os dois primeiros dedos da mão não dominante tão ampla e rapidamente como seja possível.

Pontuação:

4 = 15 em 5 segundos

3 = 11-14 em 5 segundos

2 = 7-10 em 5 segundos

1 = 3-6 em 5 segundos

0 = 0-2 em 5 segundos



2. Rapidez psicomotora: O paciente deverá realizar os seguintes movimentos com a mão não dominante tão rápido como seja possível: 1) Apertar a mão em punho sobre uma superfície plana, 2) Colocar a mão sobre uma superfície plana com a palma para baixo, e 3) Colocar a mão perpendicular à superfície plana sobre o lado do quinto dedo. Demonstrar e solicitar que o paciente pratique duas vezes esses movimentos.	Pontuação: 4 = 4 sequências em 10 segundos 3 = 3 sequências em 10 segundos 2 = 2 sequências em 10 segundos 1 = 1 sequência em 10 segundos 0 = incapaz de realizar	
3. Memória: perguntar ao paciente pelas 4 palavras mencionadas ao início desta parte da avaliação. Para as palavras não recordadas, mencionar uma chave semântica, por exemplo: animal (cão), peça de roupa (chapéu), alimento (feijão), cor (vermelho).	Pontuação: 1 ponto para cada palavra lembrada espontaneamente. 0.5 ponto para cada palavra lembrada após a pista semântica. (Máximo = 4 pontos)	
Pontuação Total:		
Nota. Interpretação da <i>International HIV Dementia Scale</i>: O escore final consiste na somatória dos itens 1-3. O máximo escore possível é de 12 pontos. Pacientes com pontuações ≤ 11 podem sugerir HAD ou MND.		

8.3.4.4 AVALIAÇÃO DE POTENCIAIS FATORES DE CONFUSÃO

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

Exames de imagem e líquido cefalorraquiano

O exame de imagem (TC de crânio e/ou RM de encéfalo) auxilia no diagnóstico da HAND. Entretanto, nenhum achado é patognomônico dessa doença. O exame de imagem auxilia na avaliação dos casos, excluindo diagnósticos alternativos, além de poder demonstrar as alterações mais comuns das HAND. O achado radiológico mais frequente é a redução do volume encefálico (atrofia), em especial da substância branca, núcleo caudado e cortical. Alguns indivíduos com HAND, especialmente os que apresentam HAD, podem apresentar, na RM, hiperintensidades difusas nas regiões periventriculares, evidenciadas nas sequências ponderadas em T2 e FLAIR. Essas alterações, apesar de consistentes com o diagnóstico das HAND, não são específicas desta condição. Os principais padrões de imagem encontrados nas mais comuns manifestações neurológicas associadas ao HIV encontram-se no **Quadro 4**.

Quadro 4. Características neurorradiológicas mais comuns da demência pelo HIV e das principais doenças oportunistas do sistema nervoso central em pessoas vivendo com HIV/aids.

Doença	Padrão	Efeito de massa	Realce pelo contraste	Localização característica
HAND	Difuso, mal definidas	Ausente	Ausente	Substância branca profunda
Toxoplasmose cerebral	Focal ou multifocal	Presente	Presente	Gânglios da base, lobos frontais e parietais
Tuberculomas	Focal ou multifocal	Presente	Presente	Base de crânio, transição córtico-subcortical

Linfoma primário do SNC	Focal ou multifocal	Presente	Presente	Periventricular
Criptococose	Multifocal ("pseudo-cistos")	Ausente	Ausente	Gânglios da base
Leucoencefalopatia multifocal progressiva	Focal ou multifocal	Ausente	Ausente	Substância branca subcortical

A análise do LCR pode também ser útil no diagnóstico, sendo uma ferramenta na exclusão de diagnósticos alternativos, como infecções oportunistas. Adicionalmente, quando indicados e disponíveis, o LCR permite avaliar marcadores virológicos (por exemplo, CV do HIV e genotipagem), úteis nas decisões terapêuticas das formas sintomáticas de HAND (MND e HAD).

Cenário que requer destaque são os escapes liquóricos, que podem ser definidos como a presença de CV > 50 cópias/mL no LCR e CV plasmática < 50 cópias/mL ou tanto CV liquórica e plasmática > 50 cópias/mL, com CV liquórica > 0.5 log₁₀ ou o dobro daquela encontrada no plasma. O escape liquórico pode acontecer em três cenários, descritos no **Quadro 5**. Deles, o mais importante é o escape liquórico neuro-sintomático.

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

Quadro 5. Classificação do escape liquórico. Adaptado de: Ferreti e colaboradores, 2015.

	Fisiopatologia	Apresentação neurológica	Carga viral plasmática (cópias/mL)	Carga viral liquórica (cópias/mL)
Escape liquórico assintomático	Equivalente a <i>blips</i> plasmáticos?	Estável ou assintomático; achado incidental em coortes ou outros estudos	< 50	50-200*
Escape liquórico neuro-sintomático	Falha virológica compartimentalizada no SNC	Manifestações neurológicas novas ou progressivas	< 50 ou 50-500	>50 ou > 0.5 log ₁₀ ou > 2 vezes do valor plasmático
Escape liquórico secundário	Replicação viral no SNC associada a outra infecção com inflamação	Infecção causando manifestações neurológicas	< 50 ou 50-500	>50 ou > do valor plasmático
*ocasionalmente maior.				

8.3.5 TRATAMENTO DAS HAND

Segundo as recomendações da *European AIDS Clinical Society*, a TARV direcionada para pacientes com formas sintomáticas de HAND (MND e HAD), consiste na inclusão de medicamentos potencialmente neuroativos. Podemos definir esses medicamentos como aqueles que (i) demonstram clara penetração liquórica quando estudados em PVHIV saudáveis (concentrações acima de concentração inibitória (CI) 90 em > 90% da população avaliada; ou (ii) provada eficácia, no curto prazo (3-6 meses), na função cognitiva ou queda da CV liquórica, quando o ARV foi avaliado isoladamente ou em estudos controlados. No **Quadro 6** se apresentam os antirretrovirais potencialmente neuroativos. Lembrar que EFV deve ser usado com cautela em pacientes com HAND sintomática já que seus efeitos neuropsiquiátricos podem confundir a avaliação terapêutica.

Quadro 6. Antirretrovirais potencialmente neuroativos.		
Classe	Demonstrada penetração líquórica	Demonstrada eficácia clínica
ITRN	AZT, ABC	AZT, ABC
ITRNN	EFZ, NVP	
IP/r	LPV/r, DRV/r	LPV/r
INI	DTG	
Ant CC5	MVQ	

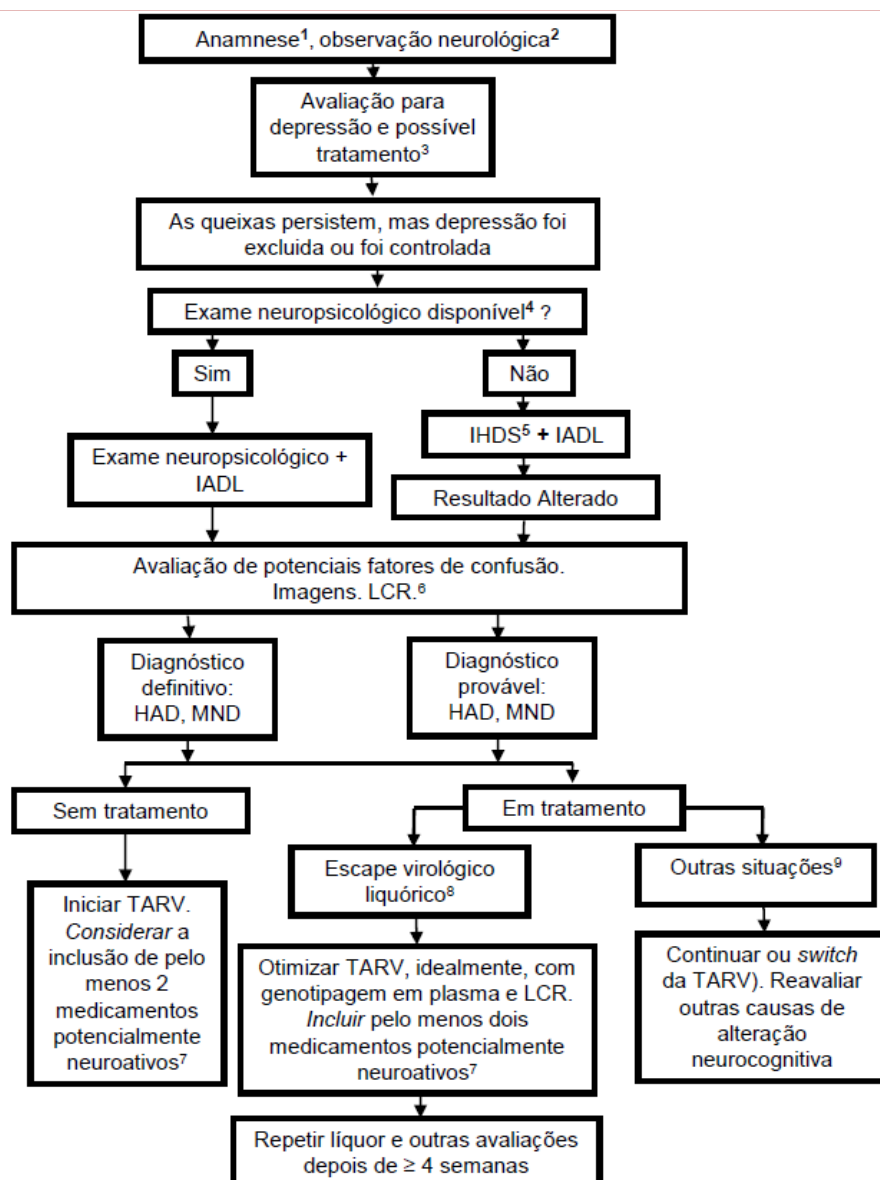
Recomenda-se que no tratamento das formas sintomáticas das HAND e no escape líquórico do HIV, a TARV deve conter pelo menos 2 antirretrovirais potencialmente neuroativos. Caso a genotipagem líquórica não esteja disponível ou não consiga ter sucesso na amplificação do material genético viral, se recomenda estruturar esquema de resgate baseado no histórico terapêutico e exames laboratoriais (LT-CD4+ e CV do HIV). Médicos de Referência em Genotipagem podem auxiliar na composição do esquema antirretroviral de resgate. A **Figura 1** mostra o algoritmo proposto para o manejo destas categorias neuropsicológicas.

O escore de penetração no SNC (*central nervous system penetration-effectiveness – CPE- score*) e o escore de eficácia monocítica (*monocytic efficacy score*) constituem modelos interessantes e complementares no entendimento da atividade da TARV em pacientes com HAND. Contudo, seu uso na prática clínica é controverso.

Não existem evidências que justifiquem o uso de nenhum tratamento adjuvante à TARV para o tratamento das HAND.

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

Figura 1. Algoritmo diagnóstico e terapêutico das formas sintomáticas (MND e HAD) das alterações neurocognitivas associadas ao HIV (HAND). Adaptado de: European AIDS Clinical Society.



¹Tem como objetivo questionar ativamente à presença de alterações de memória (“Você tem perda de memória frequente? Se esquece de eventos especiais ou reuniões, inclusive aquelas mais recentes?”), lentificação psicomotora (“Você sente que você está mais lento quando pensa, planeja atividades ou resolve problemas?”) e atenção (“Você tem dificuldades para prestar atenção, p.e para conversar, ler um jornal ou assistir um filme?”), caso as queixas não sejam espontâneas no atendimento. As perguntas devem ser formuladas na primeira consulta, antes do início ou troca da TARV e depois, anualmente; ²Observar possíveis alterações de atenção, concentração, coerência e adequação. Lembrar que o exame neurológico se inicia com *facies*, atitude e marcha; ³ Considerar a depressão como fator das queixas cognitivas, porém, prosseguir na investigação. Revisar informação sobre depressão no capítulo de avaliação e manejo em saúde mental para PVHIV do presente PCDT. ⁴A avaliação neuropsicológica (NP) formal deve ser direcionada para alterações neurocognitivas do tipo subcortical. ⁵Na impossibilidade de avaliação NP formal, pontuação ≤ 11 na IHDS pode sugerir HAD ou MND (ver Quadro 3), complementar com a avaliação de atividade de vida diária

IADL – Quadro 1. ⁶Avaliar imagens (RM ou, alternativamente, TC). LCR para excluir doenças oportunistas, segundo caso-a-caso e, se disponível, CV do HIV. Exclusão de condições ou doenças que podem confundir o diagnóstico das HAND; ⁷Os ARV potencialmente neuroativos que demonstram clara penetração líquórica são: AZT, ABC, LPV/r, DRV/r, EFV. NVP, DTG, MVQ; os antirretrovirais com eficácia clínica provada são: AZT, ABC e LPV/r; ⁸Escape líquórico virológico pode ser definido como a presença de CV > 50 cópias/mL e CV plasmática < 50 cópias/mL ou tanto CV líquórica e plasmática > 50 cópias/mL, com CV líquórica > 0.5 log₁₀ ou o dobro daquela encontrada no plasma; ⁹Se incluem todas as situações que não preenchem a definição de escape líquórico virológico. Abreviações: IHDS: *International HIV Dementia Scale*. HAD: *HIV-associated dementia*; MND: *mild neurocognitive disorder*. IADL: *instrumental activities of daily living*.

8.4 AVALIAÇÃO E MANEJO EM SAÚDE MENTAL PARA PVHIV

Sabe-se que a ocorrência de alguns transtornos psíquicos é mais frequente em PVHIV do que na população geral. Estudos epidemiológicos mostram que as prevalências de transtornos psíquicos em PVHIV podem chegar a 30%. As prevalências mais altas do que para a população geral levam a duas possibilidades importantes: pessoas com transtornos mentais são mais vulneráveis a se exporem ao HIV e a infecção pelo HIV/aids contribui para o surgimento ou desencadeamento de problemas psíquicos. Além disso, as PVHIV estão mais sujeitas a diversos problemas relacionados ao modo de percepção e interpretação dos problemas de saúde a que estarão sujeitas. O estresse determinado pelos receios de sofrimento, perdas e morte, somam-se os efeitos da estigmatização por parte daqueles com quem convivem e da sociedade de modo geral. Ainda há necessidade de ampla divulgação de informações adequadas sobre a infecção, a aids, as doenças decorrentes ou associadas e os riscos reais para as pessoas que vivem e convivem com o HIV/aids. Os progressos alcançados nesta área ficam aquém dos avanços em termos de diagnóstico e terapêutica.

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

Os transtornos psíquicos em PVHIV, podem aumentar a morbidade e mortalidade devida à infecção pelo HIV e seus desdobramentos, através de diversas vias, implicando ou não na adesão a tratamentos. Ou seja, os problemas de saúde mental em PVHIV podem ter impacto negativo sobre a evolução da infecção/doença, mesmo quando a pessoa acometida adere plenamente ao uso dos antirretrovirais. Todavia, vale salientar que os potenciais prejuízos na adesão ao tratamento antirretroviral são significativos e podem implicar em pior evolução para o indivíduo, e no aumento do risco de transmissão da doença.

Neste contexto, há que se valorizar os sintomas depressivos e ansiosos, especialmente. Estudos mostram que indivíduos com depressão, ansiedade generalizada, pânico e outros transtornos ansiosos, além de síndromes psicóticas, apresentam mais chance de não aderirem ao tratamento do que aqueles que apresentam outros transtornos psiquiátricos. Estudo realizado no Brasil mostrou que entre os usuários com má adesão, 35.8% tinham diagnóstico de ansiedade e 21.8% de depressão.

É muito importante ao tratar de PVHIV investigar a possível existência de transtornos psíquicos previamente existentes à infecção pelo HIV, assim como a ocorrência de problemas de saúde mental na família dos indivíduos. Possivelmente, a infecção e

aparecimento de condições mórbidas relacionadas ao HIV podem desencadear ou fazer recrudescer doenças mentais controladas ou ainda não manifestadas.

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

Importante sempre considerar que as prescrições de tratamentos farmacológicos devem levar em conta as peculiaridades individuais, como características genéticas, condições determinadas pela presença do HIV no sistema nervoso central e por doenças relacionadas à aids. Cada medicamento prescrito para tratar um transtorno psiquiátrico deve levar em consideração todos os outros sendo utilizados pelo usuário em concomitância, uma vez que algumas interações medicamentosas podem ser clinicamente significativas e colocar o usuário em situações de risco. Vale lembrar que nem toda interação farmacológica, tem impacto clínico significativo. Assim, há situações em que há interações, mas é possível o uso do medicamento, com cautela, observando as respostas positivas e negativas do usuário (ver capítulo 7 “Interações medicamentosas”).

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

8.4.1 DEPRESSÃO EM PVHIV

A depressão é o diagnóstico psiquiátrico mais frequente em pessoas infectadas pelo HIV. Embora haja variação em resultados de estudos epidemiológicos, estima-se que PVHIV tenham entre 2 e 7 vezes maior probabilidade de desenvolver depressão do que a população geral. Dados da literatura sugerem que até 50% dos PVHIV tem ou terão ao menos 1 episódio de depressão maior ao longo da vida.

Os sintomas mais comuns são:

✓ Tristeza;	✓ Prejuízos de memória;
✓ Falta de motivação;	✓ Apatia;

✓ Diminuição da capacidade de sentir prazer com eventos anteriormente prazerosos; ✓ Desânimo; ✓ Fadiga; ✓ Dificuldade de concentração;	✓ Pessimismo exagerado; ✓ Sentimento de culpa; ✓ Baixa autoestima; ✓ Choro fácil, as vezes imotivado; ✓ Alterações do apetite e do sono; ✓ Diminuição da libido;
---	---

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

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

Como regra, a **depressão maior** é uma síndrome que inclui pelo menos 5 sintomas concomitantes e por um período de pelo menos duas semanas. Eventualmente, é possível que existam sintomas depressivos numericamente insuficientes para preencher critérios para o diagnóstico de depressão maior. Caso sejam significativamente intensos e sendo afastadas outras possíveis etiologias (hipotireoidismo, eventos adversos de medicamentos), pode-se considerar a possibilidade de tratamento farmacológico antidepressivo específico. Quando se detecta uma doença, uso de medicamento ou outra substância, que possam justificar a existência de sintomas depressivos, é possível que o tratamento da condição de base, por si só já seja suficiente para debelar tais sintomas. Caso a única condição patológica em questão seja determinada pela infecção pelo HIV, então, dependendo da quantidade e gravidade dos sintomas e duração, deve-se considerar o tratamento farmacológico antidepressivo.

A detecção e o tratamento adequado da depressão podem ser essenciais para melhorar as condições globais de bem estar e saúde. A depressão tende a interferir na adesão ao tratamento, reduzindo a habilidade de tolerância a eventos adversos, o seguimento com rigor das prescrições de doses e horários das tomadas.

O suicídio e a tentativa de suicídio em PVHIV

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

Apesar de alguns pacientes relatarem ideação suicida como efeito colateral dos antirretrovirais, evidências mostram que pacientes submetidos à TARV tem menor risco de cometerem suicídio do que aqueles que não fazem uso de ARV.

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

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

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

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

Princípios do tratamento farmacológico da depressão em PVHIV

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

Ao prescrever um antidepressivo, assim como outros tipos de medicamentos, deve-se levar em consideração as características associadas à metabolização de todos eles, em

especial, as enzimas do citocromo P450. De modo geral os antidepressivos mais modernos são seguros e bem tolerados, embora seja importante avaliar potenciais interações medicamentosas com outras medicações em uso e realizar monitoramento quando necessário.

Atualmente, parte dos antidepressivos ISRS são considerados como intervenção farmacológica de primeira linha em PVHIV, pela menor interação medicamentos com os ARV.

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

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

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

Para maiores informações entre interações medicamentosas de antidepressivos e ARV consulte o capítulo 7 “Interações medicamentosas” e anexo 13.2 “Quadros de interações medicamentosas”.

8.4.2 TRANSTORNO BIPOLAR EM PVHIV

O transtorno bipolar caracteriza-se pela existência de episódios de mania (ou hipomania) eventualmente alternando com episódios de depressão maior.

Os episódios de mania caracterizam-se por exaltação do humor, com sentimento de autoestima inflada ou grandiosidade, irritabilidade, aceleração do pensamento e da fala, pressão para falar, fuga de ideias, dificuldade de concentração, aumento da atividade motora, dificuldade de organização do comportamento para realizar tarefas, diminuição da necessidade de sono ou insônia, diminuição do cansaço, diminuição da capacidade crítica, comportamentos de risco, exacerbação da sexualidade, mais raramente presença de ideação delirante e alterações senso-perceptivas. Já os episódios de hipomania,

apresentam-se com os mesmos sintomas com intensidade menor, geralmente não impedindo a pessoa de manter sua rotina, embora representem alteração objetiva de seu comportamento habitual.

Geralmente, mas nem sempre, estes episódios alternam-se com outros de depressão maior. Muitas vezes, quando um indivíduo teve somente episódios depressivos, é difícil diferenciar se fazem parte do transtorno bipolar ou são episódios recorrentes de depressão. Pessoas com transtorno bipolar não tratado correm maiores riscos de não aderirem ao tratamento, bem como sua suscetibilidade para o suicídio.

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

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

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

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

Maiores informações sobre o manejo consulte o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Transtorno Afetivo Bipolar do tipo I, disponível em: <http://portal.arquivos.saude.gov.br/images/pdf/2016/abril/01/TAB---Portaria-315-de-30-de-mar--o-de-2016.pdf>.

8.4.3 TRANSTORNOS ANSIOSOS EM PVHIV

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

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

apresentam por mais de seis meses e geram prejuízos profissional e/ou social, podemos estar diante de um quadro patológico de ansiedade.

Os sintomas de ansiedade nos pacientes infectados podem ter como temática psicológica as incertezas acerca da progressão da doença, seu curso clínico, temores relacionados à dor, sofrimento, alterações corporais, tratamento e morte. As síndromes de ansiedade também podem ser independentes da condição de preocupação imposta pelo HIV/Aids. Algumas vezes é possível identificá-las como quadros patológicos que antecederam à infecção ou doença. Podem ter cursos variados, sendo episódicos recorrentes ou não, ou podem existir como sintomas crônicos.

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

Tratamento farmacológico da ansiedade em PVHIV:

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

Entretanto a administração de benzodiazepínicos deve ser cuidadosamente avaliada, tanto por interações medicamentosas significativas com alguns ARV, como pelo potencial desenvolvimento de tolerância e dependência. O diazepam e o clonazepam podem ser administrados com cautela. O midazolam deve ser evitado (ver capítulo 7 “Interações medicamentosas” e anexo 13.2 “Quadros de interações medicamentosas”).

8.4.4 EPISÓDIOS PSICÓTICOS EM PVHIV

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

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

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

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

8.4.5 CONSUMO DE ÁLCOOL E OUTRAS DROGAS EM PHVA

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

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

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

Trabalhar com a perspectiva de redução de danos, ampliada para além do trabalho de disponibilização de insumos para usuários de drogas, é ferramenta útil e importante para acessá-los e facilitar seu vínculo com os serviços públicos. Além disso, viabiliza a formação de uma rede social capaz de auxiliar para que, de fato, o usuário consiga apropriar-se de sua real condição e desenvolver um projeto terapêutico eficaz – auxiliando a si mesmo e permitindo que sua condição de saúde melhore.¹⁹⁸

Uso substâncias psicoativas e ARV

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

Diversas medicações comumente usadas na prática clínica para o cuidado das PVHVA, podem interagir com o álcool e outras drogas produzindo diversos efeitos, entre os quais podemos citar os ansiolíticos (potencialização do efeito da embriaguez) e o metronidazol (associação com o álcool pode causar uma psicose tóxica aguda).

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

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

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

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

Quadro 01: Principais interações entre ARV e drogas de abuso e psicofármacos

ABC	Álcool
ATV	Sedativos (midazolam, triazolam) Antidepressivos tricíclicos
EFZ	Álcool Sedativos Barbitúricos
LPV/r	Ecstasy Sedativos (midazolam e triazolam) Anfetaminas
NVP	Sedativos (clonazepam)

RTV	Ecstasy Quetaminas Barbitúricos Sedativos (alprazolam, clonazepam, doxepam, lorazepam, temazepam, triazolam, oxazepam, diazepam e proxicam) Antidepressivos (fluoxetina, sertralina e paroxetina) Anfetaminas
------------	---

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

A Redução de Danos pode ser entendida tanto como estratégia de saúde pública que visa reduzir os danos sociais e à saúde associados ao uso de álcool e outras drogas, segundo a Portaria GM/MS 1.028, de 1º de julho de 2005, mas também como diretriz do cuidado às pessoas que usam álcool e outras drogas, segundo a Política do Ministério da Saúde para Atenção Integral a Usuários de Álcool e outras Drogas. Sendo assim, ela propõe estratégias de intervenções comportamentais, mas também implica em repertório de cuidado integral e intersetorial, que inclui um conjunto de estratégias singulares e coletivas voltadas as pessoas que usam, abusam ou dependem de drogas e sua rede social e afetiva, também sendo considerada como uma intervenção estrutural.

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

De forma resumida, significa reduzir os danos à saúde em consequência de práticas de risco.¹⁹⁹ A perspectiva da RD considera que bem ou mal, as drogas lícitas e ilícitas

fazem parte deste mundo e escolhe trabalhar para minimizar seus efeitos danosos ao invés de simplesmente ignorá-las ou condená-las. O critério de sucesso de uma intervenção não segue a lei do “tudo ou nada”. São aceitos objetivos parciais. As alternativas não são impostas de “cima para baixo”, por leis ou decretos, mas são desenvolvidas com participação ativa da população beneficiária da intervenção. As estratégias de RD evoluíram, não estando mais voltadas somente às drogas ilícitas e aos danos associados ao uso de drogas injetáveis. Também se expandiram, sendo aplicadas a outros contextos que não apenas o médico.²⁰⁰

Entretanto, estratégias como disponibilização de agulhas e seringas para UDI, informar o não compartilhamento de cachimbos e incentivar o uso e disponibilizar preservativos ainda são ações com importante papel no enfrentamento da transmissão do HIV e outras IST, em especial em certas populações vulneráveis.

8.5 ALTERAÇÕES RENAIS RELACIONADAS AO HIV

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

- **Nefrotoxicidade**
- **Injúria Renal Aguda**
- **Doença Renal Crônica**
- **Nefropatia associada ao HIV**

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

8.5.1 NEFROTOXICIDADE

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

O estudo prospectivo observacional EUROSIDA, com seguimento médio de 4 anos, apontou progressão para DRC em 3,3% dos pacientes. Aumento consistente da incidência de DRC foi observado em associação ao aumento da exposição cumulativa ao TDF, ATV e LPV/r, fato que foi menos evidente para a exposição ao EFZ, ABC ou AZT. Fatores preditores para o desenvolvimento de DRC nesse estudo foram sexo feminino, idade avançada, baixa taxa de filtração glomerular, aids, CV elevada, hipertensão arterial, diabetes, coinfeção pelo vírus C e neoplasia não relacionada ao HIV. O curto tempo de seguimento não permitiu avaliar a relação de DRC com o uso de antirretrovirais de emprego mais recente (ETR, DRV, RAL, MVQ).

Tenofovir Desoxiproxil Fumarato - TDF

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

- ✓ Pacientes com redução da TFGe em 25% da TFGe basal ou <60 mL/minuto/1.73m² recomenda-se a substituição do TDF por outra alternativa, principalmente se sinais de disfunção tubular.²⁰¹

Atazanavir/ritonavir – ATV/r

- ✓ ATV: pouco solúvel na urina, precipita em pH alcalino e associado à nefrolitíase, mas raro.
- ✓ RTV: aparentemente seus eventos adversos renais tem relação com sua ação de elevar a concentração intracelular do TDF.

Dolutegravir - DTG

- ✓ Inibidor do transportador de cátion orgânico 2, presente na membrana basolateral da célula tubular renal.
- ✓ Causa elevação da creatinina e redução da TFGe em 10-15%, devido à inibição tubular proximal dos transportadores da creatinina. Entretanto, não há redução do clearance medido por iomalato ou inulina (padrão ouro para avaliar filtração glomerular). Ou seja, eleva a creatinina sem piora da filtração glomerular. Determinar nova meta após 1 a 2 meses.

Raltegravir - RAL

- ✓ Potencial causa de rabdomiólise. Pode evoluir com IRA em 4 a 33% dos pacientes.

8.5.2 INJÚRIA RENAL AGUDA

As PVHIV têm maior risco de desenvolver IRA quando comparados à população em geral. Sua ocorrência é comum no ambiente hospitalar (18%) e mais ainda em pacientes críticos (66%). A IRA é independentemente associada ao aumento de mortalidade do paciente, além disso, aumenta o risco de doença renal crônica a longo prazo. Um trabalho português mostrou que 26% dos pacientes não recuperaram sua função renal basal. As principais etiologias da IRA são: sepse, nefrotoxicidade, hipovolemia e uso de contraste.

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

- Elevação da creatinina em 0,3mg/dL ou mais em 48 horas *ou*

- Elevação da creatinina em 1,5 vezes ou mais o valor basal em 7 dias *ou*
- Débito urinário inferior a 0,5 mL/kg/h por 6 horas

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

Estágios	Creatinina sérica	Débito urinário
1	1,5 – 1,9 vezes o valor basal; ou Aumento de $\geq 0,3$ mg/dL	$< 0,5$ mg/kg/h em 6-12h
2	2,3 – 2,9 vezes o valor basal	$< 0,5$ mg/kg/h ≥ 12 h
3	3,0 vezes o valor basal ou Aumento da Cr sérica $\geq 4,0$ mg/dL; ou Início de terapia renal de reposição;	$< 0,5$ mg/kg/h ≥ 24 h ou anúria por ≥ 12 h

Na **Figura 01** abaixo está indicado o manejo resumido de IRA em cada estágio.

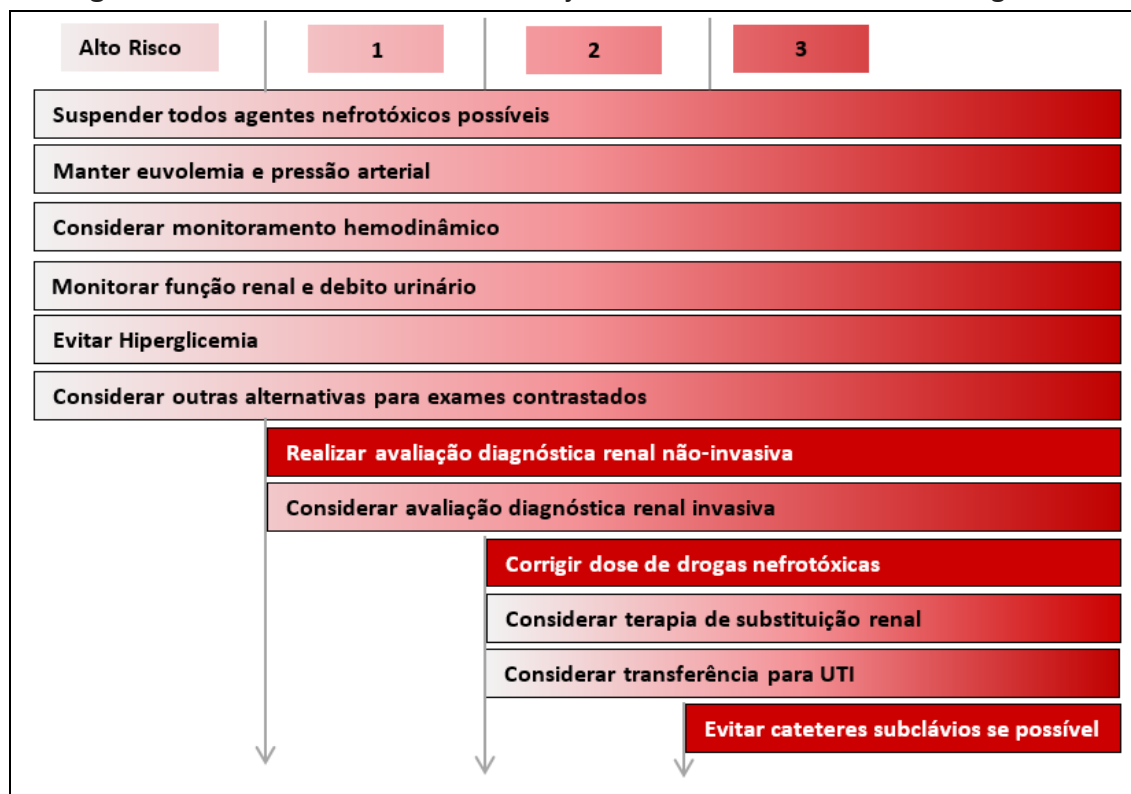


Figura 01 – Manejo da IRA conforme estágio de gravidade. O sombreamento de caixas indica prioridade de ação: Sombreamento sólido indica ações igualmente apropriadas em todos os estágios, enquanto o sombreamento graduado indica uma prioridade crescente à medida que a intensidade aumenta.

Adaptado de KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury- 2012

8.5.3 DOENÇA RENAL CRÔNICA

A DRC é definida como anormalidades da estrutura ou função do rim, presente por > 3 meses, com implicações para a saúde, sendo classificada com base na categoria de causa, GFR e albuminúria (CGA)

CKD is defined as abnormalities of kidney structure or function, present for > 3 months, with implications for health and CKD is classified based on cause, GFR category, and albuminuria category (CGA)

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

- ✓ estimativa da taxa de filtração glomerular (TFGe) *
- ✓ exame do sedimento urinário

Pacientes com presença de **proteinúria ou hematúria** no exame do sedimento urinário, deverá ser solicitado a quantificação da proteinúria e albuminúria.

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

Prognóstico de insuficiência renal crônica por GFR e categorias da albuminúria: KDIGO 2012				Categorias dos níveis de albuminúria		
				Descrição e intervalo		
				A1	A2	A3
				Normal para idade aumento	Aumento moderado	Aumento grave
				<30 mg/g <3 mg/mmol	30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol
Categorias de GFR (ml/min/1.73m ²) Descrição e intervalo	G1	Normal ou alto	≥90			
	G2	Diminuição leve	60-89			
	G3a	Diminuição moderada	45-59			
	G3b	Diminuição pouco severa	30-44			
	G4	Diminuição grave	15-29			
	G5	Falência renal	<15			

Green: low risk (if no other markers of kidney disease, no CKD); Yellow: moderately increased risk; Orange: high risk; Red, very high risk.

* O ajuste da dose dos ARV e outras medicações deve sempre ser realizado em situações de alteração da função renal baseada na estimativa da filtração com uso de equações - CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration), <http://ckdepi.org/equations/gfr-calculator/> ou pelo cálculo do Clearance de creatinina pela fórmula Crockoft Gault - ver anexo 13.3 “Ajuste de ARV para função renal”.

A prevalência de doença renal crônica entre as PVHIV varia de 7,2 a 32,6%, de acordo com a composição racial da população em estudo. Os fatores de risco específicos para o desenvolvimento de doença renal crônica em PVHIV são: raça negra, presença de proteinúria na análise do sedimento urinário, história familiar de nefropatia, alta CV, baixa contagem de LT-CD4+, diagnóstico de diabetes e hipertensão, idade avançada, tabagismo e obesidade.

O manejo da DRC em PVHIV deve seguir algumas recomendações:

- ✓ Monitorizar a função renal ao menos anualmente em pacientes estáveis, aumentar a frequência para 3-6 meses se uso de TDF ou outras drogas nefrotóxicas, se TFG_e < 60ml/min ou risco aumentado para doença renal (ex. diabetes, hipertensão).
- ✓ Uso de IECA e BRA em pacientes com NAHIV ou albuminúria clinicamente significativa (>30 mg/dia em pacientes diabéticos ou >300 mg/dia em pacientes não diabéticos)
- ✓ Pressão arterial alvo <140/90 mmHg para PVHIV com DRC e albuminúria <30 mg/dia.
- ✓ Pressão arterial alvo <130/80 mmHg para PVHIV com DRC e albuminúria >30 mg/dia.

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

8.5.4 NEFROPATIA ASSOCIADA AO HIV

A NAHIV é a forma clássica de acometimento glomerular pelo HIV e seu diagnóstico definitivo é feito através de biópsia renal, a qual demonstra a variante colapsante da glomeruloesclerose segmentar e focal. Ela se manifesta com proteinúria nefrótica e perda de função renal, acomete frequentemente pacientes negros e aqueles em fases avançadas da infecção. No entanto, pode ser parte da manifestação inicial da infecção,

inclusive durante a infecção primária pelo HIV, mas raramente ocorre em pacientes com viremia controlada.

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

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

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

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

- ✓ glomerulonefrite mesangioproliferativa
- ✓ nefropatia por IgA
- ✓ glomerulonefrite similar ao lúpus
- ✓ glomerulonefrite pós-infecciosa
- ✓ glomerulonefrite membranoproliferativa
- ✓ glomerulonefrite membranosa

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



8.6 ALTERAÇÕES HEPÁTICAS RELACIONADAS AO HIV

O manejo das hepatopatias é um componente importante do cuidado do paciente portador do HIV. Embora, com a utilização da TARV, tenha ocorrido uma redução significativa nas mortes relacionadas às complicações da infecção pelo HIV, as hepatopatias têm aparecido como uma das causas mais comuns de óbito em PVHIV, correspondendo a cerca de 15% de todos os óbitos.²⁰²

Hepatites virais crônicas, toxicidade medicamentosa, abuso de álcool, doença gordurosa não alcoólica do fígado, esteatose e esteatohepatite são fatores importantes de doença hepática nessa população com desfecho para cirrose hepática. As hepatites virais crônicas são abordadas no capítulo de 9 “Comorbidades infecciosas relacionadas ao HIV”.

8.6.1 TOXICIDADE HEPÁTICA RELACIONADA AO TRATAMENTO ANTIRRETROVIRAL

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

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

Quadro 1. Classificação de hepatotoxicidade de acordo com os níveis de transaminases	
Valor de transaminases	Grau de toxicidade
1 a 3 x LSN	Grau I (Toxicidade leve)
3 a 5 x LSN	Grau II (Toxicidade moderada)
5 a 10 x LSN	Grau III (Toxicidade grave)
> 10 x LSN	Grau IV (Toxicidade grave)

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

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



✓ Abuso de álcool	tuberculose
✓ Uso de cocaína	

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

Alguns mecanismos de toxicidade relacionados às principais classes de antirretrovirais serão apresentados a seguir.

1. Inibidores de transcriptase reversa análogos de nucleosídeos

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

2. Inibidores de transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos

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

3. Inibidores de protease

Hepatotoxicidade associada aos IP geralmente ocorre após semanas ou meses do início da medicação. A dose baixa de RTV, usada para reforço farmacocinético dos outros IP, não parece aumentar o risco de hepatotoxicidade. Entretanto, hepatite e falência hepática têm sido relatadas com o TPV em combinação com RTV. O ATV causa



comumente hiperbilirrubinemia indireta, que não está associada com injúria hepática e, normalmente, não necessita descontinuação do tratamento.

4. Antirretrovirais de uso restrito

O T20 e o MRQ têm sido raramente associados com reações de hipersensibilidade.

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

Quadro 2. Apresentação clínica e manejo da hepatotoxicidade associada aos antirretrovirais			
Medicamentos associados	Instalação	Manifestações clínicas	Manejo
Reação de hipersensibilidade			
NVP, ETR, RTV, T20, MVQ	Maior risco nas primeiras 6 semanas. Pode ocorrer até 18 semanas após início da terapia.	Início abrupto de sintomas semelhantes à gripe, dor abdominal, icterícia, febre, com ou sem farmacodermia.	-Suspender TARV e todos os fármacos potencialmente hepatotóxicos. -Descartar diagnósticos alternativos (hepatite viral aguda, abuso de álcool, drogas, etc.). -Tratamento de suporte. -Não se sabe se outros ITRNN podem ser utilizados seguramente após hepatotoxicidade à NVP. - <u>Hepatotoxicidade associada ao ABC:</u> trocar o ABC e não reintroduzir este medicamento.
Medidas de prevenção de toxicidade à NVP: (1) Evitar em mulheres com LT-CD4+>250 céls/mm ³ e homens com LT-CD4+>400 céls/mm ³ , (2) iniciar com 1 comprimido de 200 mg 1x/dia durante 14 dias e após aumentar para 1 comprimido de 12/12h.			
Toxicidade direta do fármaco e/ou seu metabólito			
Todos ITRNN, todos IP, maioria dos ITRN, MVQ	Semanas a meses	Elevação assintomática de transaminases ou hepatite clínica (anorexia, perda de peso, fadiga, icterícia, dor abdominal,	-Descartar outras causas de hepatopatia subjacente, incluindo hepatite viral aguda ou reativação de hepatite B. -Elevação discreta das transaminases é, usualmente, autolimitada e não necessitando de interrupção do tratamento. -Se ALT >5-10 x LSN e bilirrubina direta elevada, suspender a TARV



		náuseas e vômitos)	-Se ALT>10 x LSN, suspender a TARV -Reiniciar TARV após melhora clínica e normalização das provas hepáticas, excluindo-se o agente hepatotóxico.
Toxicidade Mitocondrial			
ITRN: AZT>3TC= ABC=TDF	Semanas ou meses	-Anorexia, dor abdominal, náusea, vômitos, perda de peso, fadiga. -Pode progredir para taquicardia, taquipnéia, icterícia, miastenia, confusão mental, falência de múltiplos órgãos. -Anormalidades laboratoriais incluem: aumento de lactato, baixo pH arterial, baixo bicarbonato, alargamento do ânion gap.	<u>Sintomas discretos:</u> -Trocar ITRN por outro com menor risco de toxicidade mitocondrial. -Monitoramento frequente do lactato após o reinício de um novo ITRN. <u>Sintomas graves:</u> -Suspender TARV. -Cuidados de suporte, incluindo hemodiálise ou hemofiltração e ventilação mecânica se necessário. -Tiamina intravenosa.
Síndrome inflamatória de reconstituição imune (SIR)			
Qualquer antirretroviral	Primeiros 2 meses do início de TARV.	-Sintomas inespecíficos (febre, sudorese noturna, fadiga, icterícia, náusea) -Pode ser difícil distinguir hepatite viral aguda de SIR, sem biópsia. Na SIR, há necrose	<u>Pacientes sintomáticos:</u> - Interromper TARV. <u>Pacientes assintomáticos:</u> -Descontinuar TARV se AST/ALT > 10 x LSN -Monitorar regularmente pacientes com elevação menos intensa de transaminases.



		com infiltração de LT-CD8+.	
Medidas de prevenção e monitoramento de SIR: (1) Rastreamento de hepatites virais B e C antes do início de TARV; (2) Compor o esquema antirretroviral com medicamentos ativos contra HBV nos coinfectados HIV-HBV (3) Na presença de coinfeção com hepatites virais, monitorar provas de função hepática mensalmente durante os 3 primeiros meses da TARV.			
Reativação da hepatite B			
TDF e 3TC	Tipicamente após 12 a 16 semanas da interrupção das medicações com atividade anti-HBV ou resistência do HBV ao 3TC sem uso do TDF concomitante. Usualmente, após meses ou anos de tratamento.	Quadro clínico variável desde elevação assintomática de transaminases até hepatite fulminante.	Utilizar tratamento efetivo contra o HBV
Medidas de prevenção de reativação da hepatite B: Compor o esquema antirretroviral com drogas ativas contra HBV nos coinfectados HIV-HBV.			

8.6.2 HEPATOTOXICIDADE RELACIONADA AOS MEDICAMENTOS NÃO ANTIRRETROVIRAIS

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

Tabela 2. Medicamentos prescritos para portadores do HIV com potencial	
Medicamento	Padrão de injúria hepática
Antifúngicos	
Cetoconazol, fluconazol, anfotericina B	Hepatocelular
Antibióticos	
Ciprofloxacina	Hepatocelular



Azitromicina, dapsona, SMX-TMT	Hepatocelular, colestática ou ambas
Tuberculostáticos	
Isoniazida, rifampicina, pirazinamida	Hepatocelular
Etambutol	Colestática
Antivirais	
Ganciclovir, aciclovir	Hepatocelular
Esteroides	
Testosterona, nandrolona,	Colestática, tumores hepáticos, peliose

Ajuste de antirretrovirais na doença hepática

Para ajuste dos ARV para função hepática, consulte o anexo 13.4 “Ajuste de ARV para função hepática”.

8.6.3 DOENÇA HEPÁTICA ALCOÓLICA

O uso de álcool é mais frequente em pessoas que vivem com HIV/Aids que na população em geral. O uso excessivo de álcool está associado à esteatose hepática que, se persistente, pode levar a esteatohepatite, fibrose hepática e cirrose hepática.

Dados relativos aos mecanismos fisiopatogênicos da doença hepática induzida pelo álcool sugerem que a infecção pelo HIV pode exacerbar essa doença, uma vez que tanto o vírus quanto o álcool atuam em alvos comuns alterando a permeabilidade intestinal e elevando os níveis séricos de lipopolissacarídeos, o que determina um agravamento na progressão da doença hepática.

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

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

8.6.4 DOENÇA GORDUROSA NÃO ALCÓOLICA DO FÍGADO

A doença gordurosa não alcoólica do fígado se refere a um grande espectro de doenças hepáticas. Pode ser caracterizada por infiltração gordurosa em mais do que



5% do tecido hepático, com ou sem inflamação leve (esteatose hepática), inflamação hepática associada à presença de gordura (NASH ou esteatohepatite), esteatose/necroinflamação, cirrose hepática e carcinoma hepatocelular.

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

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

Na população em geral, sua prevalência varia de 3 a 24%. Já em PVHIV, a proporção se apresenta entre 40 e 69% em estudos realizados em coinfectados pelo vírus da hepatite C. A prevalência dessa condição em PVHIV sem antecedente de HCV ou uso de álcool está em torno de 31%.

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

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

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



8.6.5 HIPERPLASIA NODULAR REGENERATIVA

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

No **Quadro 03** são citadas hepatopatias que, embora menos comuns, devem fazer parte do diagnóstico diferencial em PVHIV.

Quadro 03. Diagnóstico diferencial de hepatopatias em portadores do HIV	
Doença Hepática parenquimatosa	Doença biliar
Hepatites Virais Hepatite C Hepatite B e B/D HAV, HEV, Citomegalovírus Epstein-Baar Varicela zoster Herpes vírus humano 6	Colangiopatia relaciona à Aids <i>Cryptosporidium sp</i> Citomegalovírus Microsporídio <i>Cyclospora cayetanensis</i> <i>Mycobacterium avium intracellulare</i> <i>Histoplasma capsulatum</i>
Infecção oportunista Complexo <i>Mycobacterium avium</i> <i>Cryptococcus sp</i> Microsporídio <i>Pneumocystis jirovecii</i> Peliose hepática bacilar <i>Histoplasma capsulatum</i>	Colecistite acalculosa <i>Cryptosporidium</i> Citomegalovirus <i>Isospora sp</i> Microsporídio Cirrose biliar primária Síndrome da ductopenia biliar Colangite esclerosante primária <i>Epstein-Barr</i>
Esteato-hepatite não alcoólica	
Toxicidade medicamentosa	



Doença hepática pelo álcool	<i>Herpes vírus humano 6</i> <i>Herpes simples</i> <i>Varicela zoster</i>
Drogas ilícitas	
Cocaína	
Metilenedioximetamfetamina (Ecstasy)	
Neoplasia	
Linfoma	
Sarcoma de Kaposi	
Carcinoma hepatocelular	
Hiperplasia nodular regenerativa	
Hepatite autoimune	
Hemocromatose	
Doença de Wilson	
Deficiência de alfa1-antitripsina	



8.7 ALTERAÇÕES OSTEOARTICULARES RELACIONADAS AO HIV

Pacientes infectados pelo vírus HIV podem desenvolver várias complicações envolvendo os ossos, incluindo baixa densidade mineral óssea (osteopenia), osteoporose, osteonecrose e mais raramente osteomalácia. Dentre estas, osteopenia e osteoporose são as mais comuns.

8.7.1 OSTEOPENIA/OSTEOPOROSE

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

A densidade óssea é melhor medida através da densitometria óssea (DXA – dual energy X-ray absorptiometry). Uma densidade óssea com 2,5 desvios padrão (DP) ou mais abaixo do valor médio de um jovem adulto saudável é consistente com diagnóstico de osteoporose (T score $\leq$ 2.5 DP). No entanto, como 50% das fraturas de fragilidade ocorrem sem osteoporose, mas apenas com osteopenia, um algoritmo, o FRAX (Fracture Risk Assessment Tool) foi desenvolvido para estimar o risco de fraturas baseado apenas em fatores clínicos, com ou sem medidas da densitometria. O FRAX varia conforme a etnia da população estudada. O FRAX Brasil está disponível em <https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx?country=55>.

A infecção pelo HIV pode induzir reabsorção óssea por diversos mecanismos, incluindo o aumento da expressão do RANKL (Ligante do receptor ativador do fator nuclear $\kappa\beta$), que é produzido por células T ativadas e osteoblastos e atua mediando o remodelamento ósseo.

A prevalência de baixa densidade óssea na população vivendo com HIV tem sido reportada com variações entre 32 e 70%. Fatores de risco tradicionais para osteoporose são mais frequentes entre PVHIV, tais como: baixo IMC, sedentarismo, tabagismo, etilismo, uso de corticoides e hipogonadismo. Também fatores próprios da infecção pelo HIV, como tempo de infecção, nadir de LT-CD4+ e mesmo o uso de certos ARV têm influência na baixa massa óssea.

O efeito do início da TARV na massa óssea está muito bem documentado. A densidade óssea é reduzida em 2-6% durante os primeiros dois anos de terapia antirretroviral em



diversos esquemas iniciais, efeito que estabiliza após este período e é, aliás, similar ao observado no início da menopausa. Diversos ensaios clínicos randomizados mostraram uma perda óssea maior em esquemas que iniciam com TDF. Mesmo pacientes HIV negativos em uso de TDF em esquemas de PreP mostraram uma perda de massa óssea maior. O mecanismo associado à maior perda de massa óssea com TDF é controverso. Uma possível explicação é sua toxicidade no túbulo renal proximal com perda de fosfato e desmineralização óssea. Acompanhamento da função renal e do fosfato sérico são mandatórios em pacientes em uso de TDF, de seis em seis meses. Estudos mais recentes também mostram perda de massa óssea com IP, o que não parece ocorrer em esquemas com INI.

8.7.2 OSTEOMALÁCIA

Defeito na mineralização óssea devido a quantidade inadequada de cálcio e/ou fosfato, levando a dor óssea, fraqueza muscular, baixa massa óssea e, eventualmente, fraturas. Raramente associado ao TDF, pelo efeito no metabolismo do fósforo, e ao EFZ, que compromete o metabolismo da vitamina D. Outros fatores associados a déficit de vitamina D são pele escura, má nutrição, pouca exposição à luz solar, má absorção, obesidade e doença renal crônica.

8.7.3 RASTREAMENTO DAS ALTERAÇÕES ÓSSEAS EM PVHIV

É necessário avaliar a massa óssea em pacientes com alto risco de fraturas de fragilidade que são:

- ✓ aqueles com história prévia de fraturas de fragilidade
- ✓ aqueles que usaram corticoide por mais de 3 meses (equivalente a > 5 mg prednisona dia)
- ✓ aqueles com alto risco de quedas.

Na ausência destes riscos, homens com mais de 40 anos e mulheres com mais de 40 anos (pré menopausa), devem ter seu risco de fraturas em dez anos determinado através do FRAX Brasil, sem necessidade de exames complementares neste momento. O FRAX deve ser refeito a cada 2-3 anos ou caso um novo risco clínico apareça.



Ao se usar a calculadora FRAX, deve ser clicada a caixa de causa secundária de osteoporose, já que HIV e seu tratamento são considerados risco para baixa massa óssea.

Quando disponível, é recomendável proceder à realização de **densitometria óssea (DXA)** nas seguintes circunstâncias:

- ✓ FRAX determina um risco intermediário de fraturas em dez anos (> 10% de risco de fraturas osteoporóticas)
- ✓ Todas as mulheres pós menopausa
- ✓ Todos os homens com mais de 50 anos

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

EXAMES LABORATORIAIS NO RASTREAMENTO DE OSTEOPOROSE SECUNDÁRIA

CAUSAS	EXAMES
Deficiência de vitamina D	25 OH vitamina D
Hiperparatireoidismo	PTH intacto, Cálcio, Fósforo, Albumina, Creatinina
Hipertireoidismo	TSH T4 livre



Hipogonadismo	Testosterona total SHBG Estradiol FSH Prolactina
Perda de fosfato	Fração excreção de fosfato urinário
Hipercalcúria	Cálcio urinário 24 h
Desordens hematológicas	Hemograma eletroforese de proteínas
Síndrome de Cushing	Cortisol, Teste supressão da dexametasona

8.7.4 PREVENÇÃO E MANEJO DE PERDA DE MASSA ÓSSEA

Cálcio - É recomendado que mulheres pós menopausa e homens com mais de 50 anos tenham uma adequada ingesta diária de cálcio, estimada em 1000 mg para homens (até 70 anos) e 1200 mg para mulheres, no mínimo. Nos homens acima de 70 anos, também a ingesta deve ser de 1200 mg dia. Ideal que a ingesta de cálcio seja na própria dieta, mas se não for possível, suplementos de cálcio podem ser usados.

Vitamina D - Uma ingesta adequada de vitamina D é essencial para manter níveis de 25 OH vitamina D acima de 30 ng/ml. Em pacientes com níveis inferiores a 20 ng/ml podem ser necessários doses semanais de até 50.000 UI (por 8-12 semanas) até atingir níveis satisfatórios. Doses de manutenção de 2000 a 3000 UI/dia em geral são suficientes após normalidade.

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

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

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



Os medicamentos de escolha já com experiência na população infectada por HIV são os bifosfonados. Alendronato 70 mg uma vez por semana é a opção mais usada. A duração do tratamento deve ser analisada caso a caso. O uso de bifosfonados por mais de 5 anos gera dúvidas com relação à interrupção prolongada da renovação óssea, com relatos de osteonecrose de mandíbula ou fraturas femorais atípicas.

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

8.7.5 OSTEONECROSE DE CABEÇA FEMORAL

A ocorrência de osteonecrose em PVHIV tem sido relatada desde 1990, com incidências progressivamente crescentes e superiores à da população geral. A incidência estimada de osteonecrose em PVHIV é de aproximadamente 4%, sendo que a ocorrência bilateral varia de 35 a 80%.

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

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

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



Deve-se ressaltar que o intervalo entre as alterações radiológicas e os sintomas clínicos pode ser longo, variando de 3 a 8 anos. A radiografia simples tem baixa sensibilidade diagnóstica no início da doença. São achados radiológicos frequentes: esclerose cística, radiolusclência subcondral, colapso ósseo e alterações degenerativas articulares. A TC sem contraste acrescenta poucas informações à radiologia simples. A RM possui 99% de sensibilidade e especificidade para o diagnóstico desde a fase inicial. A cintilografia óssea apesar de pouco específica, pode ser utilizada no estadiamento e para a busca de focos assintomáticos.

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

O tratamento varia com o estágio da doença. Em indivíduos oligossintomáticos, o tratamento pode ser baseado no uso de analgésicos e anti-inflamatórios não hormonais.

Nos estágios iniciais podem ser utilizados procedimentos de descompressão da área com necrose, associada ou não a enxertos córtico-esponjosos livres ou pediculados. Com a progressão da doença, quando se iniciam alterações da congruência articular, podem estar indicados procedimentos como osteotomias, hemiartroplastias ou artroplastias unicompartimentais, e nos casos mais avançados, indica-se a artroplastia total.

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



9 COMORBIDADES INFECCIOSAS RELACIONADAS AO HIV

9.1 TUBERCULOSE – HIV

9.1.1 EPIDEMIOLOGIA

A tuberculose é a doença infecciosa causada por agente definido de maior mortalidade entre as PVHIV. Em 2015 foram 10,4 milhões de casos de TB em todo o mundo segundo a Organização Mundial da Saúde sendo que destes 11% eram em PVHIV.²⁰³

Em 2015, no Brasil, foram diagnosticados 6.778 novos casos de TB-HIV o que corresponde a aproximadamente 10% (incidência) entre os casos novos de TB segundo o Programa Nacional de Combate à TB.²⁰⁴

Desde 1998, recomenda-se testar para o HIV todas as pessoas com TB. A partir de 2013, com a disponibilidade ampliada de testes imunocromatográficos para diagnóstico do HIV (teste rápido), esses passaram a ser o método de eleição para testagem de pessoas com TB.²⁰⁵

As ações prioritárias destinadas aos pacientes com TB e às PVHIV são:

✓ Garantir ao paciente com TB:
- acesso oportuno ao diagnóstico da infecção pelo HIV por meio da oferta da testagem, preferencialmente utilizando o teste rápido; - acesso oportuno ao tratamento antirretroviral, preferencialmente nos Serviços de Atenção Especializada (SAE) ou demais serviços que realizem o acompanhamento de PVHIV.
✓ Garantir às PVHIV:
- realização da prova tuberculínica anual e - acesso oportuno ao tratamento da infecção latente da TB.

As PVHIV em seguimento clínico devem ser triadas para TB em todas as visitas aos serviços de saúde utilizando o questionamento da existência de um dos quatro sintomas: febre, tosse, sudorese noturna e emagrecimento.²⁰⁶



O início com brevidade da TARV nas PVHIV é também uma estratégia de prevenção da TB, uma vez que diminui a incidência de TB nessa população e deve ser instituída sem demora.²⁰⁷

O diagnóstico e o tratamento da infecção latente da tuberculose (ILTb) em PVHIV são fundamentais para diminuição do risco de adoecimento para TB. O tratamento reduziu em 62% e 32% o risco de adoecimento em diversos estudos, quando orientado ou não pela prova tuberculínica, respectivamente.^{208–212}

A estratégia de controle da coinfeção TB-HIV está pautada no diagnóstico precoce de ambas as afecções e garantia de tratamento adequado para o paciente de forma oportuna.

9.1.2 DIAGNÓSTICO

A TB deve ser pesquisada em todas as visitas aos serviços de saúde pelas PVHIV. Os sintomas **febre, sudorese noturna, emagrecimento e/ou tosse** independentemente do tempo, devem ser avaliados nas consultas de rotina e na vigência de qualquer um desses sintomas, a TB ativa deve ser investigada.

Nos pacientes com imunossupressão grave, as formas extrapulmonares e disseminadas da TB devem fazer parte das investigações das IO.

O teste rápido molecular para TB (TRM-TB) ou a baciloscopia devem sempre ser acompanhados da realização de cultura, identificação da espécie e realização de Teste de Sensibilidade (TS) frente à suspeita de TB pulmonar, utilizando, quando necessário, o escarro induzido ou exame de broncoscopia para coleta de lavado bronco alveolar.²¹³

Em PVHIV o TRM-TB apresenta sensibilidade de 69% em pacientes com baciloscopia negativa e 97% em pacientes com baciloscopia positiva.²¹⁴

O TRM-TB é um método molecular com base na reação em cadeia pela polimerase. O teste detecta simultaneamente o *Mycobacterium tuberculosis* e a resistência à rifampicina, diretamente do escarro, em aproximadamente 2 horas.

O TRM-TB está validado para o diagnóstico da TB e serve para análise do escarro e amostras extrapulmonares. Pode ser realizado em aspirados de gânglios, macerados de gânglios e tecidos, líquido, lavado broncoalveolar e lavado gástrico. O controle de



tratamento de TB continua sendo baseado na baciloscopia, que consegue diferenciar bacilos viáveis e inviáveis.²¹⁴

Para a investigação das formas extrapulmonares e disseminadas é frequente a necessidade de procedimentos invasivos e de maiores complexidades de acordo com a topografia a ser avaliada²¹⁵ – **Quadro 01**.

Quadro 1. Métodos diagnósticos para tuberculose em amostras biológicas	
MÉTODO DIAGNÓSTICO	MATERIAL
Baciloscopia	Escarro, tecido, líquido pleural, líquido pericárdico, lavado broncoalveolar, urina
Teste Rápido Molecular (Xpert MTB/Rif®) ¹	Escarro, lavado gástrico e broncoalveolar macerados de tecidos, aspirado de gânglios e líquido
PCR para <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Qualquer amostra biológica
Cultura	Escarro, tecido, líquido pleural, líquido pericárdico, urina
ADA ²	Líquido pleural, líquido pericárdico
¹ O Teste rápido molecular (Xpert MTB/Rif®) é um teste baseado na Reação em Cadeia da Polimerase. Difere do PCR convencional por ser em tempo real.	
² O ADA é considerado um exame auxiliar no diagnóstico da TB. Baseia-se na determinação da atividade da adenosinadeaminase.	
Em PVHIV, para todas as amostras biológicas obtidas na investigação de TB recomenda-se realizar a cultura para <i>Mycobacterium tuberculosis</i> com teste de sensibilidade.	

Para excluir ou identificar outros diagnósticos diferenciais, recomenda-se solicitar na(s) amostra(s) coletada(s):

- Exame direto e a cultura para fungos;
- Cultura para outras micobactérias;
- Exame histopatológico de amostras de tecido;



9.1.3 TRATAMENTO DA INFECÇÃO LATENTE TUBERCULOSA

As PVHIV estão entre os grupos de maior risco para adoecimento por TB - 3 a 12 vezes maior que a população geral. Em PVHIV a instituição do tratamento da ILTB reduz o risco da progressão para doença em até 62%.²¹² **O tratamento da ILTB com isoniazida reduz significativamente o risco de desenvolvimento de tuberculose em PVHIV com PT reagente nos próximos anos.**¹⁶

A infecção latente do *Mycobacterium tuberculosis* pode ser identificada por meio da positivação da Prova Tuberculínica (PT) mediante a inoculação do Derivado Proteico Purificado (PPD). A PT é considerada positiva se o resultado da leitura for $\geq$ a 5 mm.

Limitações da PT:

- ✓ requer pelo menos duas visitas para avaliação do teste (inoculação e leitura após 48-72 horas);
- ✓ diminuição da sensibilidade em pacientes com imunossupressão e da especificidade na população que recebeu vacinação de BCG (*Bacillus Calmette-Guérin*), principalmente nos dois primeiros anos após a vacinação.

Nas PVHIV indica-se o tratamento da ILTB nas seguintes situações:²¹⁶ **(Quadro 2)**

Quadro 2. Indicação de tratamento para ILTB em PVHIV	
✓	1. Pacientes assintomáticos para TB (TB ativa excluída) e com radiografia de tórax normal e:
	PT $\geq$ 5 mm; ou
	Contatos intradomiciliares ou institucionais com pacientes bacíferos, independentemente do resultado da PT; ou
	PT < 5 mm com registro documental de PT $\geq$ 5mm anterior, não tendo sido submetido a tratamento ou tratamento da TB latente na ocasião.
	2. Pacientes assintomáticos para TB (TB ativa excluída) e com radiografia de tórax evidenciando cicatriz radiológica de TB, sem tratamento prévio de ILTB.

Na indisponibilidade da PT recomenda-se o tratamento da infecção latente da TB nas PVHIV, conforme descrito nota informática nº8, de 2014, CGPNCT/DEVEP/SVS/MS nas seguintes situações:



- ✓ Risco epidemiológico acrescido: locais com alta carga da doença, como presídios ou albergues;
- ✓ Pacientes com LT-CD4+ < 350cél/mm³;
- ✓ Pacientes sem TARV ou pacientes em TARV com falha virológica.

Em casos que não se apresentem nas situações descritas acima, deve-se individualizar a decisão de iniciar o tratamento da ILTB sem a PT, considerando-se riscos e benefícios da estratégia.

Esquemas terapêuticos para ILTB

ESQUEMA TERAPÊUTICO	TEMPO DE TRATAMENTO	INDICAÇÕES
Isoniazida	9 meses	Esquema preferencial para tratamento da ILTB em indivíduos com < 50 anos, sem doença hepática e contato de TB sem resistência aos antituberculínicos.
Rifampicina ¹	4 meses	Esquema preferencial para tratamento da ILTB em indivíduos com >50 anos, portadores de doença hepática ou contato de monorresistentes à isoniazida.
¹ A rifampicina é contraindicada em PVHIV em uso de IP e DTG.		

O tratamento da ILTB pode ser realizado com o uso de isoniazida na dose de 5 a 10 mg/kg ao dia até a dose máxima de 300 mg/dia ou rifampicina na dose de 10 mg/kg ao dia até a dose máxima de 600 mg/dia.

Vale salientar que o mais importante é o número de doses e não somente o tempo de tratamento. Na isoniazida preconiza-se a utilização no mínimo 270 doses, que poderão ser tomadas de 9 a 12 meses. No regime de tratamento com rifampicina são recomendadas 120 doses, que deverão ser tomadas de 4 a 6 meses. Esforços devem ser feitos para que o paciente complete o total de doses programadas.



9.1.4 TRATAMENTO DOS PACIENTES COINFECTADOS TB-HIV

9.1.4.1 ANTIRRETROVIRAIS

A TARV é recomendada para todos os pacientes com TB-HIV independentemente da forma clínica de apresentação da TB.

O melhor momento para início da TARV em pacientes coinfectados por TB foi avaliado por ensaios clínicos multicêntricos e uma recente revisão sistemática.

O estudo SAPIT²¹⁷ comparou o início da TARV em pacientes coinfectados TB-HIV, com contagem de LT-CD4+ < 500 céls/mm³, durante ou após o fim do tratamento para TB. Os resultados demonstraram que início dos antirretrovirais durante o tratamento da TB reduziu a mortalidade em 56% e promoveu melhor integração entre os serviços de TB e aids.

Outro estudo, o CAMELIA,²¹⁸ observou que o início da TARV, assim que possível, em até duas semanas após início do tratamento para TB, aumenta de forma significativa a sobrevida dos pacientes, quando comparado com o início de ARV em oito semanas após a instituição de tratamento para TB.

Uma revisão sistemática³⁸ publicada em 2015, incluindo 8 ensaios com 4568 participantes, demonstrou que o início precoce da TARV em pacientes coinfectados TB-HIV, quando comparado com o início da TARV após 8 semanas, reduz significativamente a mortalidade em pacientes com LT-CD4+ < 50 céls/mm³, mas não em pacientes com LT-CD4+ > 50 céls/mm³. Os resultados também demonstraram que o risco de SIR relacionado a TB foi maior nos pacientes que iniciaram precocemente a TARV, independente da contagem de LT-CD4+.

Portanto, recomenda-se que pacientes com LT-CD4+ < 50 céls/mm³ ou com sinais de imunodeficiência avançada comecem a TARV dentro de 2 semanas após o início do tratamento para TB. Nos demais pacientes, iniciar a TARV na 8ª



semana. Não se recomenda o início concomitante do tratamento para ambos os agravos.

Ressalta-se que, nos casos de TB meníngea, o início precoce de TARV não altera o prognóstico da doença e ainda se relaciona à maior ocorrência de eventos adversos de grau 4 (eventos limitantes ou com risco à vida). Assim, nessa forma de TB, recomenda-se que o início da TARV seja postergado para após a fase intensiva do tratamento da TB (2 meses), independentemente da contagem de LT-CD4+. ³⁹

Dessa maneira, podemos encontrar três cenários na coinfeção TB-HIV:

- I. Pacientes que são diagnosticados concomitantemente (ou quase) com ambas as afecções – sem uso de TARV ou tratamento anti-TB;
- II. Pacientes em que inicialmente se realiza o diagnóstico da TB e durante o seu tratamento anti-TB ocorre o diagnóstico do HIV;
- III. PVHIV já em uso de TARV, quando é realizado o diagnóstico da TB.

Os pacientes que se encontram no **cenário I**, ou seja, com diagnóstico concomitante de HIV e TB, possuem indicação de tratamento com medicamentos anti-TB e antirretrovirais. **O tratamento para tuberculose deverá ser instituído imediatamente e os antirretrovirais devem ser introduzidos de acordo com o grau de imunossupressão avaliado através do exame de contagem de LT-CD4+ (em até 2 semanas se LT-CD4+ <50 céls/mm³ ou na 8ª semana se LT-CD4+ >50 céls/mm³).**

Pacientes que se encontram no **cenário II**, ou seja, que já estão em tratamento para TB e que posteriormente tenham realizado o diagnóstico de infecção pelo HIV, têm indicação de **início da TARV em até 2 semanas se LT-CD4+ <50 céls/mm³ ou na 8ª semana se LT-CD4+ >50 céls/mm³.**

Já pacientes que se encontram no **cenário III** – em TARV com diagnóstico de TB – devem **iniciar imediatamente o tratamento para TB**. Entretanto, é importante avaliar a TARV em uso quanto a compatibilidade (interações medicamentosas) com os antituberculínicos. Se necessário, a substituição de ARV deve ser realizada para garantir o tratamento da TB e a manutenção de esquema antirretroviral eficaz – **Quadro 4.**

O receio da ocorrência da SIR não deve retardar o início da terapia antirretroviral uma vez que os benefícios da terapia antirretroviral, superam enormemente seus riscos. O



início precoce da TARV supera o risco da SIR, um fenômeno que pode ser manejado e com risco de pequeno de morte.²¹⁹ Para pacientes com critérios de gravidade para a coinfeção TB/HIV, deve-se considerar o uso de corticoides ao iniciar a TARV– **ver item 5.8 Síndrome inflamatória da reconstituição imune (SIR): diagnóstico e tratamento.**

Para os pacientes virgens de tratamento antirretroviral com contagem de LT-CD4+ < 50 céls/mm³ é recomendado o início do TARV em até duas semanas após o início de tratamento da TB (AI). Nos pacientes com CD4 ≥ 50 céls/mm³ o início da TARV pode ser adiado para o início da fase de manutenção do tratamento da TB (8ª semana) (AI).

Esquema ARV recomendados para pacientes com TB-HIV

A genotipagem pré-tratamento está indicada para todos os pacientes coinfectados com TB e HIV, de forma a orientar o esquema terapêutico inicial. Contudo, ressalta-se que o início do tratamento não deve ser retardado pela não obtenção do resultado desse exame

As rifamicinas (rifampicina, rifabutina, rifapentina) são medicamentos chave para a eficácia do tratamento para TB, no entanto apresentam interações significativas com uma gama de medicamentos incluindo alguns antirretrovirais.^{220,221}

O esquema de TARV inicial preferencial para pacientes *naive* é TDF/3TC/EFZ. A formulação fixa combinada (3 em 1) e a segurança relatada nos estudos em relação a interação medicamentosa com a classe das rifamicinas confere a vantagem a esse esquema. – **Quadro 3**

O RAL (INI) associado ao TDF/3TC é a opção para os casos com contraindicação ao EFZ e para pacientes coinfectados com critérios de gravidade. O RAL apresenta menor interação medicamentosa com a rifampicina. A dose do RAL recomendada para o uso concomitante com a rifampicina é 400mg 2x/dia.¹³⁴

Quadro 3. Esquemas de TARV inicial preferencial (*naive*) para pacientes coinfectados TB-HIV^a



Coinfecção TB-HIV ^b sem critérios de gravidade (conforme critérios elencados abaixo)	TDF ^a /3TC/EFZ Dose fixa combinada (DFC)	(300mg/300mg/600mg) – DFC 1x/dia	Concluída a situação (tratamento completo de TB), poderá ser feita a mudança (switch) do EFZ para DTG.
Coinfecção TB-HIV com um ou mais dos critérios de gravidade abaixo ^b: - LT-CD4+ < 100 céls/mm ³ - Presença de outra infecção oportunista - Necessidade de internação hospitalar/doença grave - Tuberculose disseminada	TDF ^a /3TC + RAL	(300mg/300mg) “2x1” 1x/dia + 400mg 12/12h	Concluída o tratamento completo de TB deverá ser feita a mudança (switch) do RAL para DTG em até 3 meses.

^a ver também item 5.3 Como iniciar.

^a TDF é contraindicado como terapia inicial em pacientes com disfunção renal pré-existente, TFG_e <60 mL/min ou insuficiência renal. Uso com precaução em pacientes com osteoporose/osteopenia, HAS e DM não controladas. Se usado, ajuste de dose deve ser feita quando TFG_e <50 mL/min.

^b Realizar exame de genotipagem pré-tratamento e iniciar TARV (não postergar início da TARV pela indisponibilidade imediata do resultado do exame).

Quadro 4. Opções de esquema de ARV para pacientes com TB-HIV em tratamento para TB

SITUAÇÃO	RECOMENDAÇÃO
PVHIV com TB virgem de tratamento para HIV	Iniciar tratamento para TB com RHZE e iniciar TARV em ordem de prioridade: • TDF¹+3TC+ EFZ (preferencial) • TDF¹+3TC+RAL (contraindicação ao EFZ ou



	critério de gravidade)
PVHIV com TB em TARV	Iniciar tratamento para TB com RHZE e, caso necessário, adequar TARV individualizando a avaliação. Considerar histórico de uso de ARV e genotipagem prévia (se disponível). ^{2, 3} Em caso de necessidade de uso de IP, avaliar a possibilidade de dose dobrada ou manter IP/r na dose habitual e substituir a rifampicina pela rifabutina.
Presença de reações adversas graves, falha ao tratamento para TB ou TB droga resistente	Encaminhar aos serviços de referência em TB, para avaliação por especialista e uso de esquemas especiais.
¹ Em caso de contraindicação ao TDF, ver item 5.3 Como iniciar	
² Ver item 5.7 “Substituição de esquemas (“Switch”) de terapia antirretroviral no contexto de supressão viral”	
³ A rifampicina é contraindicada em PVHIV em uso de IP e DTG.	

Pacientes em falha virológica devem ter o esquema de ARV guiado pelo exame de genotipagem – ver item 5.5. Falha ao tratamento antirretroviral e terapia de resgate.

9.1.4.2 TRATAMENTO ANTI-TB

O tratamento da TB em PVHIV é semelhante ao recomendado para a população geral, embora a taxa de falha terapêutica, resistência aos fármacos e recorrência da TB sejam maiores.^{222,223}

O esquema preconizado consiste na utilização de rifampicina (R), isoniazida (H), pirazinamida (Z) e etambutol (E), em formulações com doses fixas cominadas (4 em 1) por dois meses (fase intensiva), seguidos de quatro meses de rifampicina e isoniazida, totalizando 6 meses de tratamento²²⁴ - **Quadro 5**.

Extensão para 12 meses de tratamento é recomendado para os casos de comprometimento do sistema nervoso central e TB osteoarticular.²²⁵

Quadro 5. Esquema básico para tratamento da TB em adultos e adolescentes (≥10 anos)



Fases do tratamento	Fármacos	Faixa de peso	Unidade/dose	Meses
Intensiva (2RHZE ^a)	RHZE	20 a 35kg	2 comprimidos	2
	150/75/400/275mg	36 a 50kg	3 comprimidos	
	Comprimido em dose fixa combinada	>50kg	4 comprimidos	
Manutenção (4RH ^b)	RH	20 a 35kg	2 comprimidos	4
	150/75mg	36 a 50kg	3 comprimidos	
	Comprimido em dose fixa combinada	>50kg	4 comprimidos	

^a RHZE: combinação de rifampicina (R), isoniazida (H), pirazinamida (Z) e etambutol (E).

^b RH: combinação de rifampicina (R) e isoniazida (H).

Quadro 6. - Esquema para tratamento da TB meningoencefálica e osteoarticular em adultos e adolescentes (≥10 anos)

Fases do tratamento	Fármacos	Faixa de peso	Unidades/dia	Meses
Intensiva 2RHZE ^a	RHZE	20 a 35kg	2 comprimidos	2
	150/75/400/275mg	36 a 50kg	3 comprimidos	
	Comprimido em dose fixa combinada	>50kg	4 comprimidos	
Manutenção 10RH ^b	RH	20 a 35kg	2 comprimidos	10
	150/75mg	36 a 50kg	3 comprimidos	
	Comprimido em dose fixa combinada	>50kg	4 comprimidos	
^a RHZE: combinação de rifampicina (R), isoniazida (H), pirazinamida (Z) e etambutol				



(E).

^b RH: combinação de rifampicina (R) e isoniazida (H).

A rifampicina é o principal fármaco para o tratamento da TB e sua utilização deve ser priorizada.

A rifampicina possui eficácia e eficiência comprovada, extensa experiência de uso no tratamento da TB e deve fazer parte do esquema preferencial de tratamento para TB. Além disso, permite a utilização da formulação com doses fixas combinadas (RHZE e RH), otimizando a adesão.

A **rifabutina** está recomendada quando é necessário associar ou manter o IP associado ao RTV (IP/r) no esquema antirretroviral. A rifabutina é menos ativa que a rifampicina na indução do sistema enzimático P-450 CYP3A e, por esse motivo, parece exercer menor efeito na redução dos níveis séricos dos ARV. Contudo, os ARV podem ocasionar oscilação em seus níveis séricos, aumentando o risco de toxicidade ou no caso de baixa adesão a TARV, baixa dose de rifabutina, o que pode levar a resistência ao fármaco. O uso da rifabutina não permite doses fixas combinadas. **A dose da rifabutina é de 150 mg/dia.**

O uso da rifabutina em associação com IP apenas deverá ser indicada quando existir contraindicação de demais esquemas de ARV que permitem o uso da rifampicina.

Ressalta-se que, o uso da rifabutina não permite a utilização dos comprimidos em doses fixas combinadas para tratamento da TB, o que implica em maior número de comprimidos e pode acarretar dificuldades na adesão ao tratamento.

Quadro 7 - Esquema com rifabutina para tratamento de adultos e adolescentes (> 10 anos de idade)

Meses	Fármaco	Dose por faixa de peso		
		20 a 35 kg	36 kg a 50 kg	>50 kg
Fase intensiva (2 meses)	Rifabutina 150mg	1 cápsula	1 cápsula	1 cápsula
	Isoniazida 100mg*	2 comprimidos	2 a 3 comprimidos	3 comprimidos
	Pirazinamida	2 comprimidos	2 a 3	3



	500mg*		comprimidos	comprimidos
	Etambutol 400mg*	1 a 2 comprimidos	2 a 3 comprimidos	3 comprimidos
Fase manutenção (4 meses)	Rifabutina 150mg	1 cápsula	1 cápsula	1 cápsula
	Isoniazida 100mg*	2 comprimidos	2 a 3 comprimidos	3 comprimidos
Fonte: adaptado Nota técnica nº 421/2012 CQV/D-DST-AIDS-HV/SVS/MS, disponibilização de rifabutina para pacientes coinfectados com TB-HIV nos Serviços de Atenção Especializada a Pessoas Vivendo com HIV/Aids, de 10 de outubro de 2012.				

Síndrome Inflamatória de Reconstituição Imune - SIR

A síndrome da reconstituição imune pode ocorrer em pacientes coinfectados TB-HIV e que iniciam terapia com ARV. É um evento relativamente comum que pode estar presente entre 8-43% dos casos de início de TARV.²²⁶

A SIR ou reação paradoxal pode levar a uma resposta TH1 exacerbada, a qual estimula a formação de granulomas, resultando em agravamento de lesões pré-existentes ou aparecimento de novos sinais, sintomas ou achados radiológicos de novas lesões, tais como linfadenomegalias com sinais flogísticos, que podem evoluir para fistulização e compressão de estruturas nobres ou levar à perfuração de órgãos (por exemplo, intestino). Esse fenômeno ocorre em resposta a antígenos micobacterianos e não caracteriza falha no tratamento da TB.²²⁷⁻²²⁹

A SIR é um diagnóstico que pressupõe a exclusão de fatores como resistência aos medicamentos para tratamento da TB, baixa adesão ao tratamento e outros diagnósticos definidores de aids.

O tratamento da SIR é feito com corticoterapia nos casos moderados a graves. A dose de prednisona mais frequentemente utilizada é de 1-2 mg/ kg dia, por um período de 2 semanas seguido de uma redução de 0,75 mg/kg/dia por mais 2 semanas.²¹⁹

Um recente estudo randomizado placebo-controlado procurou determinar se o uso de prednisona profilática em PVHIV com alto risco de desenvolver SIR relacionado a TB reduz com segurança a incidência desse evento. Os resultados sugerem que um regime de prednisona 40 mg/dia por 2 semanas seguido de 20 mg/dia por mais 2 semanas para pacientes coinfectados TB-HIV graves - portanto com alto risco de desenvolvimento de SIR - nas primeiras 4 semanas do início da TARV, reduz o risco de



SIR-TB em 30%, bem como reduz a necessidade de corticosteróides para tratar TB-IRIS em 53%. A intervenção foi bem tolerada, sem risco aumentado de infecções ou malignidades.¹⁷⁴

Não existe indicação para interromper a TARV ou o tratamento da TB para obter melhora da SIR.

Ressalta-se que o início concomitante do tratamento dos dois agravos continua sendo contraindicado, uma vez que pode aumentar o risco de intolerância e toxicidade, dificultando a identificação de medicamentos envolvidos e piorando a adesão.

Maiores informações consulte o item 5.8 “Síndrome inflamatória da reconstituição imune: diagnóstico e tratamento”.

Reações adversas associadas as medicações anti-TB e antirretrovirais.

O tratamento concomitante para TB e HIV apresenta aspectos peculiares em decorrência do grande número de medicamentos e da sobreposição dos efeitos adversos.

Quadro 8 - Principais reações adversas associadas ao tratamento TB e antirretroviral

Reações adversas	TARV	TB	Observações
Confusão mental, insônia, pesadelos, tonturas	EFV	Terizidona, isoniazida, etinamida e fluoroquinolonas	Sintomas transitórios (duas a três semanas); se não melhorar, considerar a substituição de medicamentos.
Depressão	EFV	Terizidona, fluoroquinolonas, etionamida, isoniazida	Avaliar a influência de circunstâncias socioeconômica; antidepressivos; reduzir a dosagem de medicamentos; se possível avaliar a substituição de medicamentos
Cefaleia	AZT, EFV, ATV/r, LPV/r, TPV, RAL	Terizidona, Fluoroquinolonas	Diagnóstico diferencial com outras doenças infecciosas; sintomáticos; autolimitada
Náuseas e	NVP, ATV/r,	Etionamida, PAS, fluoroquinolonas,	Hidratação, sintomáticos; a necessidade de retirada do



Vômitos	LPV/r, DRV/r, TPV, RAL	Pirazinamida, isoniazida e outros	fármaco é incomum; avaliar a função hepática
Dor abdominal	Todos	Clofazimina Etionamida, PAS	Avaliar pancreatite, hepatotoxicidade e acidose láctica
Hepatotoxicidade	NVP, EFV, ATV/r, ETR, LPV/r, DRV/r	Pirazinamida, rifampicina, isoniazida, PAS, etionamida, fluoroquinolonas	Interrupção até a resolução; avaliar substituir as mais hepatotóxicas
Rash cutâneo	ABC, NVP, EFV, ATV/r, ETR, T-20, TPV/r, MRQ	Isoniazida, rifampicina, pirazinamida, PAS, fluoroquinolonas e outros	Suspender o esquema; sintomáticos; Reintrodução do ABC sempre contraindicada.
Acidose láctica	AZT, 3TC	Linezolida	Suspender os medicamentos
Nefrotoxicidade	TDF	aminoglicosídeos	Suspender os medicamentos; reajustar as doses dos demais de acordo com o <i>clearence</i> de creatinina
Mielodepressão	AZT	Linezolida Rifampicina (rara) e isoniazida (rara)	Suspender os medicamentos mais agressivos (AZT e linezolida); monitorar hemograma

Sendo a TB infecção de alta prevalência entre PVHIV sua investigação deve ser realizada em todas as oportunidades de atendimento às PVHIV. O teste para HIV deve ser realizado em todas as pessoas com diagnóstico de TB.



9.2 VÍRUS DA HEPATITE C E HIV

- ✓ **Todas as PVHIV devem ser triadas anualmente para infecção para HCV. Deve-se considerar maior frequência de triagem se risco ou exposição recente. Solicitar carga viral de HCV se anti-HCV positivo (para confirmação diagnóstica) ou suspeita de infecção aguda.**
- ✓ **Pacientes coinfectados HCV/HIV devem ser informados para evitar o consumo de álcool e outras substâncias hepatotóxicas.**
- ✓ **Pacientes coinfectados com HCV/HIV que sejam susceptíveis à infecção pelo HAV ou pelo HBV devem ser vacinados contra estes vírus.**

A evolução clínica da doença hepática relacionada ao HCV progride mais rapidamente em pessoas coinfectadas com HIV.⁴⁰ Entre os pacientes com infecção crônica pelo HCV, aproximadamente um terço evoluiu para cirrose, em média em menos de 20 anos.²³⁰ A taxa de progressão aumenta com a idade mais avançada, alcoolismo, sexo masculino e infecção pelo HIV.^{231–233} Uma metanálise revelou que pacientes coinfectados HCV/HIV têm um risco três vezes maior de progressão para cirrose ou doença hepática descompensada do que os pacientes monoinfectados com HCV.²³⁴ O risco de progressão é ainda maior em pacientes coinfectados HCV/HIV com LT-CD4+ baixo.

Embora a TARV diminua a progressão da doença pelo HCV em pacientes coinfectados, vários estudos demonstraram que a progressão permanece maior que a observada em pacientes sem infecção pelo HIV.^{49,235} Embora alguns ARV antigos tenham associação com maiores taxas de hepatotoxicidade,^{236,237} novos ARV atualmente em uso parecem ser menos hepatotóxicos.

O tratamento do HCV é uma prioridade para as pessoas com coinfecção HIV/HCV, independente da contagem de LT-CD4+.

9.2.1 TRATAMENTO DO HCV EM PVHIV

O tratamento da infecção pelo vírus da hepatite C está em rápida evolução. Os dados sugerem que os pacientes coinfectados com HCV/HIV tratados com os novos regimes de medicações orais têm taxas de resposta virológica sustentada (RVS) comparáveis aos pacientes monoinfectados com HCV.^{40,59}



Durante mais de uma década, o pilar do tratamento para a infecção pelo HCV foi um regime combinado de peginterferona e ribavirina, apesar deste regime apresentar baixa taxa de RVS, especialmente em pacientes coinfectados HCV/HIV. Os avanços no desenvolvimento de fármacos para HCV levaram à descoberta de novas classes de agentes antivirais de ação direta (DAA), que visam o ciclo de replicação do HCV.

O tratamento da coinfecção HCV/HIV no passado com interferona e ribavirina era bastante complexa, uma vez que muitos pacientes tinham que interromper o tratamento devido a efeitos colaterais, como depressão, perda de peso, anemia grave, trombocitopenia ou neutropenia. Assim, a terapia com DAA simplificou substancialmente o tratamento das PVHIV com infecção pelo HCV. A terapia com DAAs cursa com frequentes interações medicamentosas, dependendo da TARV utilizada. No entanto, a tolerabilidade e as taxas de RVS são muito superiores às observadas com a terapia baseada em interferon, mesmo para pacientes com falha prévia ou fibrose avançada.²³⁸ Portanto, não há necessidade de considerar os pacientes infectados com HCV/HIV como uma população de pacientes de difícil tratamento.²³⁹ Entretanto, existe a necessidade imperativa de verificar-se as interações medicamentosas entre o tratamento contra o HCV e a TARV em uso. (Ver capítulo 7 “Interações medicamentosas” e anexo 13.2 “Quadros de interações medicamentosas”).

O tratamento da hepatite C crônica está indicado em todos os pacientes adultos coinfectados pelo HIV, independente da contagem de LT-CD4+ ou grau de fibrose hepática.

A recomendação do uso preferencial de **sofosbuvir+daclatasvir** para os pacientes coinfectados com HIV se justifica pela menor probabilidade de interações medicamentosas com antirretrovirais, quando comparado ao simeprevir ou à associação 3D.

É aconselhável iniciar primeiro o tratamento para o HIV e atingir a supressão virológica antes de iniciar o tratamento com HCV, especialmente em pacientes com imunossupressão grave.^{40,239,240}

Os pacientes portadores de coinfecção HCV/HIV devem receber esquemas de tratamento compatíveis com a TARV em uso. Existe a necessidade de ajuste posológico dos medicamentos para hepatite C, especialmente a correção das doses de Daclatasvir em pacientes em uso de EFZ ou ATV, a fim de se evitar prejuízo ao sucesso terapêutico. Quando interações medicamentosas são prováveis ou há contraindicações ou intolerâncias, deve-se avaliar substituições da TARV **antes** do início da terapia contra o



HCV - **Quadro 01, 02 e 03** (ver item 5.7 “Substituição de esquemas (“Switch”) de terapia antirretroviral no contexto de supressão viral”).

Quadro 01: ARV contraindicadas ou não recomendadas em associação ao tratamento contra HCV:

Antirretroviral	
AZT	AZT é contraindicado para uso com Ribavirina
TPV	TPV é contraindicado para uso com Sofosbuvir
NVP	NVP e ETV não são recomendadas para uso com Daclastavir
ETV	

Quadro 02- Ajuste da dose do Daclatasvir conforme TARV em uso:

Antirretroviral	Dose Daclastavir
EFZ	90mg/dia – 1 cp 60mg+ 1cp 30mg
ATV/r	30mg/dia – 1cp 30mg
DTG, RAL, DRV/r, LPV/r, TDF, ABC, 3TC, AZT, MRQ	60mg/dia – 1cp 60mg

Quadro 03 - Substituição de esquemas de TARV para início do tratamento da Hepatite C.

Antirretroviral	Recomendações ¹
AZT	Deve-se avaliar substituição para TDF ou ABC ² , conforme histórico de uso de ARV e genotipagens prévias (se houverem).
TPV	Opções disponíveis para substituição limitadas - avaliar genotipagens prévias. Discutir e solicitar substituição com Câmara Técnica/MRG



ETR	Opções disponíveis para substituição limitadas - avaliar genotipagens prévias. Discutir e solicitar substituição com Câmara Técnica/MRG
NVP	Deve-se avaliar substituição para DTG, conforme histórico de uso de ARV e genotipagens prévias (se houverem). Discutir e solicitar substituição com Câmara Técnica/MRG
EFZ	Avaliar manutenção da TARV e correção da dose do Daclatasvir se necessário (EFZ e ATV).
ATV	
LPV/r	Pode-se avaliar substituição para DTG, se interações medicamentosas prováveis, contraindicações ou intolerância, respeitando histórico de uso de ARV e genotipagens prévias. Discutir e solicitar substituição com Câmara Técnica/MRG
¹ Ver item 5.7 “Substituição de esquemas (“Switch”) de terapia antirretroviral no contexto de supressão viral”).	
² ABC deve ser utilizado apenas em pacientes sabidamente HLA-B * 5701 negativo.	

Associação ombitasvir, veruprevir, ritonavir e dasabuvir (3D)

O uso do esquema 3D está recomendado para pacientes HCV genótipo 1, coinfectados pelo HIV, apenas na presença de doença renal avançada.

O uso de 3D só poderá ser realizado em associação com ARV que não apresentem interações com veruprevir/ritonavir/ombitasvir/dasabuvir: ATV, DTG, RAL, 3TC, TDF ou T-20.

Nos casos de doença renal avançada em uso de 3TC e TDF as doses devem ser ajustadas conforme a TFG_e. (ver anexo 13.3 “Ajuste de ARV pela função renal”).



A uso de 3D associado a TARV contendo IP/r, exige a suspensão do RTV, durante o tratamento contra o HCV. Após o termino do tratamento do HCV, o RTV deve ser reintroduzido. A única opção compatível no Brasil de IP em associação com 3D é o ATV. O ATV deve ser administrado ao mesmo tempo que o 3D. Pode-se avaliar a substituição do ATV por INI.

As recomendações terapêuticas para o paciente portador de coinfeção HCV/HIV, conforme genótipo e necessidade de individualização de conduta, estão apresentadas no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e coinfeções, disponível em: www.aids.gov.br/pcdt.



9.3 VÍRUS DA HEPATITE B E HIV

- ✓ **Todas as PVHIV devem ser triadas para infecção pelo HBV e vacinadas se susceptíveis a essa infecção.**
- ✓ **Pacientes portadores de coinfeção HIV/HBV devem ser informados para evitar o consumo de álcool e outras substâncias hepatotóxicas.**
- ✓ **Pacientes portadores de coinfeção HIV/HBV que sejam susceptíveis à infecção pelo HAV devem ser vacinados contra estes vírus.**
- ✓ **Pacientes portadores de coinfeção HIV/HBV devem ter sua TARV estruturada com TDF.**

A coinfeção pelo HIV tem um profundo impacto no curso da infecção pelo HBV. Há uma progressão mais rápida para cirrose e carcinoma hepatocelular, maior mortalidade relacionada à doença hepática e pior resposta ao tratamento em comparação com pessoas portadoras de HBV não infectadas pelo HIV.⁴⁰

Indivíduos infectados pelo HIV que desenvolvem hepatite aguda pelo HBV tem cinco a seis vezes mais chance de se tornarem portadores crônicos do HBV, quando comparados a indivíduos soronegativos para o HIV.⁸⁵

Em pacientes coinfectados, o HIV aumenta a replicação do HBV, levando à forma mais grave de doença hepática. Uma vez portador do HBV, o indivíduo tende a evoluir com menores taxas de soroconversão espontânea do HBeAg/ anti-HBe e HBsAg/anti-HBs, e apresentar altas taxas de replicação viral.²⁴¹

9.3.1 TRATAMENTO DO HBV EM PVHIV

O TDF e o 3TC são fármacos antirretrovirais com atividade contra o HIV e contra o HBV, diminuindo o risco de progressão para cirrose e CHC. Esses fármacos constam como primeira opção terapêutica para a infecção pelo HIV e podem ser obtidos em coformulação para tomada única diária. A combinação desses medicamentos também resulta em sinergismo para o tratamento do HIV e apresenta um perfil de toxicidade favorável.

Pacientes com indicação de tratamento para hepatite B devem iniciar mais precocemente a TARV com esquema contendo TDF.



Quando o 3TC é utilizado como único medicamento ativo para tratar a hepatite B crônica em pacientes coinfectados HIV/HBV, a resistência ao 3TC pelo HBV surge em aproximadamente 40% e 90% dos pacientes após 2 e 4 anos de uso do 3TC, respectivamente.²⁴² Portanto, o 3TC não deve ser usado isoladamente, ou seja, sem a combinação de outros medicamentos anti-HBV no tratamento de pacientes coinfectados.

Se houver contraindicação para o uso do TDF (ex. insuficiência renal), o tratamento alternativo recomendado para o HBV é o entecavir. Ressalta-se que, independente da fraca atividade anti-HIV do entecavir, esse não deve ser considerado parte do esquema de TARV, devendo a substituição do TDF ser feita por ARV com atividade plena supressiva contra o HIV.

Nos casos em que a TARV será modificada por falha virológica ao HIV, o TDF deverá ser mantido como tratamento contra o HBV, em combinação com outros ARV com atividade adequada para garantir a supressão viral do HIV.

A descontinuação de agentes com atividade anti-HBV pode causar dano hepatocelular grave resultante da reativação do HBV. Os pacientes devem ser aconselhados a não interromper estes medicamentos e cuidadosamente monitorizados durante eventuais interrupções no tratamento do HBV.²⁴³

Alguns ARV podem aumentar os níveis de transaminases. Os valores e a magnitude desses aumentos são maiores na coinfeção HIV/HBV do que na monoinfeção pelo HIV.^{237,244,245} A etiologia e as consequências dessas alterações nos testes de função hepática não são claras, uma vez que essas mudanças podem se resolver com a continuidade da TARV. No entanto, sugere-se suspender o medicamento suspeito da alteração quando o nível sérico da ALT aumenta > 5-10 LSN. Contudo, o aumento dos níveis séricos das transaminases em pessoas coinfectadas com HIV/HBV pode indicar soroconversão do HBeAg pela reconstituição imunológica. Assim, a causa das elevações deve ser investigada antes da interrupção da medicação – ver item 8.6 Alterações hepáticas relacionadas ao HIV/aids.

Pacientes coinfectados HBV/HIV podem evoluir com “HBV oculto”,²⁴⁶ caracterizado por baixa carga viral de HBV-DNA e HBsAg não reagente, estando autorizada a realização de exame para quantificação do HBV-DNA em regime semestral para elucidação diagnóstica.²⁴⁷

Para maiores informações sobre diagnóstico e manejo de pacientes com HIV/HBV consulte o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite B e Coinfecções, disponível em <<http://www.aids.gov.br/pcdt>> e o Manual



Técnico para o Diagnóstico das Hepatites Virais, disponível em <http://www.aids.gov.br/publicacao/2015/o-manual-tecnico-para-o-diagnostico-das-hepatites-virais>.



9.4 SÍFILIS E HIV

A Sífilis tem sido um agravo que intriga os médicos e gera controvérsias desde que foi reconhecido no século XV. Chamada de “a grande impostora” pode manifestar-se de várias maneiras, dependendo do estágio da infecção e do hospedeiro, tornando tanto o diagnóstico como o tratamento muitas vezes difícil. A coinfeção com HIV cria uma camada adicional de complexidade.²⁴⁸

A prevalência de sífilis é maior entre as PVHIV do que nas pessoas HIV negativas. Revisão sistemática mostrou uma mediana de 9,5% de prevalência entre as PVHIV.²⁴⁹ Modelos que demonstraram o impacto da TARV na epidemia do HIV não incluíram o impacto nas infecções sexualmente transmissíveis.²⁵⁰ Vários estudos com dados conflitantes sugerem que a alta taxa de sífilis é mais provavelmente causada por fatores comportamentais do que fatores imunológicos.^{251–253} Claramente, a aquisição de sífilis e outras IST em PVHIV confirma o comportamento sexual de risco e a falha na adesão as orientações de prevenção. Pessoas com comportamento sexual de alto risco muitas vezes têm acesso limitado aos cuidados de saúde por conta de questões econômicas e/ou estigmatização social.²⁵⁴ Todas essas questões tornam a resolução do problema um desafio ainda maior para a saúde pública.

A infecção por sífilis está relacionada, independentemente da TARV, com aumento transitório da CV e redução da contagem de LT-CD4+, mas sem alterar a evolução da infecção pelo HIV. Portanto, uma PVHIV previamente estável que apresenta elevações súbitas de CV, deve ter a infecção por sífilis considerada no seu diagnóstico diferencial.^{255,256} Após tratamento adequado da sífilis a CV-HIV tende a reduzir.²⁵⁶

A vigilância deve ser reforçada para identificar os pacientes sob risco através de um diálogo da prática sexual e mensagens de prevenção centrada na pessoa, fornecendo ações específicas para redução das IST. É importante identificar precocemente os casos de sífilis e garantir uma resposta de tratamento rápida dos indivíduos infectados e suas parcerias sexuais. O controle da sífilis é possível desde que sejam utilizadas as ferramentas disponíveis.^{59,257}

9.4.1 MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

Um terço das infecções por sífilis em PVHIV são assintomáticas.²⁵⁸ A úlcera genital, tipicamente indolor da sífilis primária, não é percebida ou é ignorada na maioria dos casos. Tanto por às vezes estar em local de difícil visualização (vagina, colo do útero, ânus, reto, etc.), quanto porque a melhora espontânea faz com que a pessoa não busque assistência médica. Essas características contribuem para a persistência da



doença e sua transmissão, pois são nos estágios mais precoces (sífilis primária e secundária) que o contágio é maior.²⁵⁹

A história natural da sífilis é geralmente dividida em dois estágios clínicos conhecidos como sífilis recente e tardia, separados por um período de latência clínica. As manifestações clínicas da sífilis nas PVHIV são semelhantes às das pessoas sem infecção pelo HIV. Existem alguns estudos que sugerem que a infecção pelo HIV pode afetar a apresentação clínica da sífilis. As lesões genitais atípicas são mais prevalentes e pode ser observada a progressão acelerada da doença em pessoas com imunossupressão avançada. Manifestações clínicas de neurosífilis, como uveíte ou meningite, são mais comuns em pessoas com infecção por HIV. Um recente estudo clínico documentou, nessa população, o aumento dos relatos de sífilis ocular, uma manifestação clínica de neurosífilis, que muitas vezes ocorre durante a sífilis precoce.
260–262

9.4.2 DIAGNÓSTICO LABORATORIAL

A interpretação dos testes diagnósticos é a mesma para o paciente não infectado pelo HIV. Entretanto há algumas particularidades: nas PVHIV é mais frequente a presença de altas diluições ao diagnóstico e maior frequência de resultados falso negativos. Portanto, na suspeita de sífilis e presença de testes sorológicos não reagentes ou com interpretação não clara, é importante considerar o efeito prozona ou formas alternativas de diagnóstico, como a biópsia da lesão.

Para mais informações sobre diagnóstico laboratorial da Sífilis consulte o Manual Técnico para o diagnóstico da Sífilis, disponível em: <http://www.aids.gov.br/publicacao/2016/manual-tecnico-para-diagnostico-da-sifilis>

Rastreamento dos assintomáticos

As PVHIV devem ser testadas ao diagnóstico do HIV e semestralmente. Uma triagem mais frequente pode ser apropriada com base nos comportamentos de risco individuais e na epidemiologia local.²⁶³

9.4.3 NEUROSSÍFILIS

A neurosífilis precoce é um estágio que coexiste com a infecção primária, secundária, ou latente precoce, com ou sem sintomas. Em algumas circunstâncias manifesta-se como meningite ou acidente vascular encefálico (sífilis meningovascular). A



neurossífilis tardia afeta principalmente o parênquima do SNC e ocorre anos ou décadas após a infecção inicial. As manifestações clínicas desta fase da doença incluem paresias, *tabes dorsal*, perda de visão, perda auditiva e alterações psiquiátricas.

A neurossífilis pode ocorrer em qualquer fase da sífilis com diferentes apresentações clínicas muitas vezes semelhantes às dos indivíduos que não têm infecção pelo HIV. Entretanto, quadros como uveíte ou meningite podem ser mais comuns em PVHIV. O *T. pallidum* invade precocemente o SNC. Embora muitas pessoas possam atingir a cura do organismo sem tratamento específico, estima-se que 4-9% eventualmente desenvolvem manifestações tardias de neurossífilis.²⁶⁴ Os casos de “neuroorrecaída”, que significa a apresentação de neurossífilis sintomática após tratamento de sífilis precoce, é mais relatado em pessoas coinfectadas com HIV.

A investigação de sinais e sintomas neurológicos deve ser realizada em todos os PVHIV coinfectados com sífilis. Em caso de sintomas, a punção lombar é imperativa. Já entre pacientes assintomáticos é importante estar atento à escassez de dados científicos de qualidade para orientar a tomada de decisões.²⁶⁴ Desconhece-se a importância clínica e prognóstica das anormalidades laboratoriais do LCR nesses pacientes. Alterações líquóricas são comuns em pessoas coinfectados com HIV nos estágios iniciais da sífilis mesmo sem sintomas neurológicos. Vários estudos demonstram que as alterações do LCR estão associadas a contagens de LT-CD4+ ≤ 350 céls/mm³ ou quando combinado com diluições de VDRL maiores ou iguais a 1:32.²⁶⁵⁻²⁶⁸ No entanto, apenas o exame de LCR, sem sinais ou sintomas neurológicos, não foi associado a melhores desfechos clínicos.

Quadro 01: indicação da punção lombar para pesquisa de neurossífilis

- ✓ **Na presença de sintomas neurológicos;**
- ✓ **Após falha ao tratamento clínico;**

9.4.4 TRATAMENTO

As PVHIV coinfectadas com sífilis devem receber tratamento clínico semelhante ao das pessoas HIV negativos. O regime posológico depende do estágio da doença, mas a Penicilina Benzatina segue sendo a droga de escolha. Novos ensaios avaliaram outros antibióticos de mais fácil administração e alternativas para os pacientes com reação alérgica a penicilina, entretanto os dados em relação a esses regimes são limitados. Quanto mais cedo um indivíduo infectado procurar tratamento, mais cedo a cadeia de transmissão será quebrada.



Regimes alternativos a penicilina não foram bem estudados em PVHIV com sífilis. Pessoas que apresentam reação alérgica grave (anafilaxia), devem ser cuidadosamente avaliadas quanto à necessidade de receber outra droga que não penicilina.

Não há particularidades para o início de TARV em pacientes coinfectados com sífilis.

Quadro 02: Resumos dos esquemas terapêuticos para sífilis e seguimento

Estadiamento	Esquema terapêutico	Alternativa
Sífilis primária, secundária e latente recente (com menos de um ano de evolução)	Penicilina G benzatina 2,4 milhões UI, IM, dose única (1,2 milhão UI em cada glúteo)	Doxiciclina 100 mg, VO, 2xdia, por 15 dias (exceto gestantes) OU Ceftriaxona ³ 1 g, IV ou IM, 1xdia, por 8 a 10 dias para gestantes e não gestantes
Sífilis latente tardia (com mais de um ano de evolução) ou latente com duração ignorada e sífilis terciária	Penicilina G benzatina 2,4 milhões UI, IM, semanal, por 3 semanas Dose total: 7,2 milhões UI, IM	Doxiciclina 100 mg, VO, 2xdia, por 30 dias (exceto gestantes) OU Ceftriaxona ¹ 1 g, IV ou IM, 1xdia, por 8 a 10 dias para gestantes e não gestantes
Neurossífilis	Penicilina cristalina 18-24 milhões UI/dia, por via endovenosa, administrada em doses de 3-4 milhões UI, a cada 4 horas ou por infusão contínua, por 14 dias	Ceftriaxona ² 2 g, IV ou IM, 1xdia, por 10 a 14 dias

¹ Os pacientes devem ser seguidos em intervalos mais curtos (a cada 60 dias) e as gestantes, mensalmente, para serem avaliados com teste não treponêmico, considerando a detecção de possível indicação de retratamento (quando houver elevação de títulos dos testes não treponêmicos em duas diluições (ex.: de 1:16 para 1:64, em relação ao último exame realizado), devido à possibilidade de falha terapêutica.

² Os pacientes devem ser seguidos em intervalos mais curtos (a cada 60 dias) e avaliados quanto à necessidade de retratamento, devido à possibilidade de falha



terapêutica.

Segurança na administração de Penicilina

A alergia à penicilina é um vento **muito** raro. A possibilidade de reação anafilática à administração de Penicilina Benzatina é de 0,002%, segundo levantamento das evidências científicas constante no relatório de recomendação elaborado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologia no SUS (CONITEC) disponível em [www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2015/57994/ p_relatorio_penicilina_sifilis_congenita_secreta_38035.pdf](http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2015/57994/p_relatorio_penicilina_sifilis_congenita_secreta_38035.pdf).²⁶⁹

O receio de ocorrência de reações adversas não é impeditivo para a administração de penicilina benzatina nos serviços de saúde, especialmente na Atenção Básica. A adrenalina é a droga de escolha para tratamento da reação de anafilaxia, caso ocorra, e a pessoa deverá receber atendimento, conforme preconizado pelo Caderno da Atenção Básica nº 28, Volume II, Acolhimento à Demanda Espontânea, Capítulo 2 QUEIXAS COMUNS NO ATENDIMENTO À DEMANDA ESPONTÂNEA E URGÊNCIAS/EMERGÊNCIAS, pag. 25, disponível em: http://189.28.128.100/dab/docs/publicacoes/cadernos_ab/caderno_28.pdf.

Corroborar essa recomendação a Decisão do Conselho Federal de Enfermagem nº 0094/2015, que reforça a importância da administração da penicilina benzatina pelos profissionais de enfermagem na Atenção Básica, disponível em http://www.cofen.gov.br/decisao-cofen-no-00942015_32935.html.²⁷⁰

A reação de Jarisch-Herxheimer

É uma reação febril aguda, **não alérgica**, que geralmente ocorre nas primeiras 24-48h horas após tratamento para a sífilis. A febre pode ser acompanhada de dor de cabeça, mialgias, sudorese, hipotensão e piora das lesões de pele se inicialmente presentes. A reação normalmente é autolimitada e resolve-se dentro de 12-24 horas. Ocorre mais frequentemente após o tratamento da sífilis precoce. A coinfeção com HIV não altera o tipo e intensidade da reação. Não há como prevenir a reação, mas podem ser orientados cuidados sintomáticos com antipiréticos.^{271,272}

9.4.5 SEGUIMENTO CLÍNICO:

O monitoramento laboratorial é realizado através dos testes imunológicos não-treponêmicos.



Recomendado acompanhamento a cada 3 meses durante o primeiro ano e, se ainda houver reatividade em diluições decrescentes, deve-se manter o acompanhamento semestral até estabilização.

Na ocorrência de diluições persistentemente elevadas, ou caso não ocorra a queda esperada, realizar a avaliação de sinais e sintomas neurológicos e possibilidade de neurosífilis, e investigar a possibilidade de reexposição.

Indivíduos tratados para neurosífilis devem ser submetidos a punção líquórica de controle após 3 meses do término do tratamento. Na persistência de alterações líquóricas, recomenda-se o retratamento e punções de controle em intervalos de 6 meses até a normalização da celularidade e VDRL não reagente.

Em 15-20% das pessoas os títulos de teste não treponêmico podem permanecer reativos por períodos prolongados, mas em um nível estável normalmente menores ou iguais a 1:8. Isso não é considerado falha de tratamento.

9.4.6 PARCERIA SEXUAL

A avaliação e tratamento da parceria sexual é crucial para a quebra da cadeia de transmissão.

A parceria sexual da pessoa diagnosticada com sífilis deve ser avaliada clinicamente (sorologia) e tratada presuntivamente com regimes descritos nas recomendações atuais pelo alto risco de contaminação de sífilis.

Maiores informações sobre o manejo da Sífilis podem ser encontradas no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis, disponível em: <http://www.aids.gov.br/pcdt>.



9.5 DOENÇA DE CHAGAS E HIV

9.5.1 EPIDEMIOLOGIA

A doença de Chagas é uma das consequências da infecção humana pelo protozoário *Trypanosoma cruzi*, transmitido ao ser humano pelas vias: vetorial, transfusional/transplante, vertical, oral ou acidental.

Mantém-se como um processo infeccioso crônico relevante: estimam-se 12 e 14 milhões indivíduos infectados no mundo, e os relatos mais frequentes em áreas tradicionalmente não endêmicas são resultado do processo de migração internacional.

Observam-se duas fases clínicas da doença: uma aguda, identificada em apenas 5% dos casos, podendo evoluir para uma segunda fase, crônica. Na fase crônica a forma indeterminada, sem expressão clínica, é mais frequente (50%); as formas determinadas ocorrem após 10 anos da infecção inicial nas formas cardíaca (10-40%) e digestiva (5-10%).

No Brasil, 1,8 a 2,4 milhões de indivíduos são estimados na fase crônica, com 6.000 mortes anuais, gerando alta carga de morbimortalidade. As mudanças na epidemiologia da doença de Chagas devem ser consideradas: maior sobrevivência, processos migratórios nas últimas 5 décadas, urbanização, entre outras. Amplia-se a probabilidade de ocorrência de comorbidades, infecciosas ou não, incluindo a coinfeção HIV com *T. cruzi*.

Como em outras doenças infecciosas, *T. cruzi* comporta-se, potencialmente, como microrganismo oportunista em indivíduos com imunossupressão; o primeiro caso desta associação de doenças foi relatado na década de 1980. No Brasil, estimou-se uma frequência da coinfeção de 1,3%; para os indivíduos infectados por HIV, sem aids, estima-se existir aproximadamente 8.400 pessoas com a coinfeção. Considerando-se os casos de aids, existiria um número adicional de 7.700 coinfectados, totalizando 16.100 casos.

9.5.2 INFLUÊNCIA DO HIV NA HISTÓRIA NATURAL DA DOENÇA DE CHAGAS

Na doença de Chagas, vários tecidos e órgãos apresentam lesões cuja patogênese está ligada à ação do microrganismo ou do hospedeiro. A expressão da resposta imune no mecanismo fisiopatogênico reflete-se em reações inflamatórias focais ou difusas, muitas vezes associadas à necrose tissular. Em pacientes coinfectados, estima-se uma frequência de reativação da doença de Chagas de 20%. A elevada frequência (> 80%)



de casos com reativação apresentando níveis de LT-CD4+ inferiores a 200 céls/mm³ sugere a importância do grau de imunodepressão na reativação. Os dados disponíveis não indicam a importância da CV do HIV como fator prognóstico para reativação ou como fator relacionado à gravidade dos casos, apesar do registro de aumento da CV do HIV na reativação. Recentemente mostrou-se relação direta entre nível de parasitemia (por PCR quantitativa) e CV e relação inversa entre parasitemia e nível de LT-CD4+ ou relação CD4+/CD8+ em indivíduos coinfectados, com ou sem reativação.

Estudos prospectivos têm demonstrado a importância da parasitemia elevada (por métodos quantitativos) como fator preditivo de reativação (50% dos casos).

Grande parte dos pacientes infectados por HIV com reativação da doença de Chagas evoluiu para óbito antes mesmo do diagnóstico etiológico ou durante o tratamento específico para a doença. A elevada (até 100%) letalidade registrada, particularmente na presença de meningoencefalite, ocorreu nos casos não diagnosticados ou diagnosticados e tratados tardiamente. Se o tratamento é retardado por pelo menos 30 dias do início do quadro, a mortalidade nestes casos é de 80%, mas reduz-se para 20% quando o tratamento é instituído dentro de 30 dias.

9.5.3 DEFINIÇÃO DIAGNÓSTICA

Recomenda-se que toda pessoa infectada pelo HIV com história epidemiológica compatível com infecção por *T. cruzi* deva ser avaliada por testes sorológicos padronizados (hemaglutinação indireta, imunofluorescência indireta e ELISA). A avaliação sorológica é o padrão-ouro para diagnóstico da doença de Chagas na fase crônica, apesar de não confirmar o diagnóstico da reativação.

A reativação foi descrita na maioria dos casos no sistema nervoso central, seguido pelo coração, e caracterizada clinicamente por **sinais de doença aguda**, sendo a febre a principal manifestação. O quadro clínico focal de cada órgão acometido é inespecífico, variando para o sistema nervoso central desde cefaleia, sinais de hipertensão intracraniana, convulsões, localização motora e coma, gerando confusão diagnóstica, principalmente com meningoencefalite por toxoplasmose e tumores do sistema nervoso central (em especial linfomas). Entre as principais características diferenciais da meningoencefalite por *T. cruzi* àquela por *Toxoplasma gondii* incluem-se: sede das lesões mais frequente na substância branca do que na cinzenta, sem descrição nos núcleos da base, hemorragia difusa das áreas necróticas, grande presença de parasitos nos tecidos, lesões mielínicas frequentes e de maior intensidade, leptomeninges com acometimento difuso e de intensidade variável, menor frequência e intensidade de vasculite necrosante e trombose.



Para complementação diagnóstica, são indicados métodos de imagem, nos quais se verifica a presença de lesões iso ou hipodensas únicas ou múltiplas, de aspecto pseudotumoral, com ou sem reforço anelar de após contraste venoso, podendo apresentar ou não efeito de massa. Assim, em contextos epidemiológicos favoráveis para a doença de Chagas, todos os casos com lesões cerebrais com efeito de massa devem ser avaliados quanto à possibilidade de infecção por *T. cruzi* reativada.

No coração, consiste em desencadeamento ou exacerbação de insuficiência cardíaca congestiva, arritmias, bloqueios atrioventricular, de ramo e fasciculares. Outros locais menos comuns de reativação foram pericárdio, peritônio, pele, intestino e colo uterino.

Nos casos de reativação, o parasita é facilmente encontrado por métodos diretos no sangue periférico, no líquido e/ou em outros fluidos corporais (líquidos ascítico e pericárdico). A presença de tripomastigotas de *T. cruzi* pelo exame microscópico caracteriza, portanto, a reativação da doença. Como métodos diretos no sangue estão disponíveis a pesquisa em creme leucocitário, o micro-hematócrito e o método QBC (*Quantitative Buffy Coat*). No líquido, o parasita é pesquisado no precipitado de material centrifugado, podendo ser utilizado também o método QBC.

Diante da suspeita clínica, a negatividade da pesquisa direta do parasita não exclui a possibilidade de reativação da doença de Chagas, devendo nesses casos, ser realizadas pesquisas repetidas no sangue e no líquido.

A positividade do xenodiagnóstico, da hemocultura e da pesquisa de DNA do parasita por reação em cadeia da polimerase (PCR) não deve ser considerada como evidência de reativação, uma vez que na fase crônica da doença em pacientes imunocompetentes, a parasitemia pode ser demonstrada por esses métodos.

9.5.4 TRATAMENTO ESPECÍFICO DA REATIVAÇÃO

Evidência de reativação parasitária deve ser abordada com internação hospitalar e instituição de tratamento específico, seguindo os esquemas apresentados no quadro abaixo.

Fármaco	Dose	Esquema	Duração
Benzonidazol, comprimidos de 100mg, adultos	5 a 7mg/kg/dia	8/8 horas ou 12/12/horas	60-90 dias
Benzonidazol, formulação	7 a 10mg/kg/dia	8/8 horas ou	60-90 dias



pediátrica, crianças		12/12/horas	
----------------------	--	-------------	--

A terapia deve ser considerada nos pacientes coinfectados, sem evidências de sintomas, com base na elevada parasitemia e baixa contagem de LT-CD4+ e baixa relação CD4+/CD8+. Assim, em pacientes sem reativação documentada, porém com parasitemia persistentemente elevada (xenodiagnóstico semiquantitativo ou PCR quantitativo), deve ser considerado o tratamento específico.

Em pacientes com disfagia importante devido ao megaesôfago, recomenda-se realizar tratamento sintomático. O tratamento não deve ser instituído em gestantes e lactantes, exceto em quadros agudos e graves de reativação. Elevada frequência de transmissão congênita de *T. cruzi* tem sido relatada em mães coinfectadas, observando-se, nos recém-nascidos, quadros graves de meningoencefalite, miocardite e doença disseminada, com elevada mortalidade. Aconselha-se seguimento criterioso com avaliação clínica e pesquisa direta do parasita em gestantes coinfectadas.

A grande maioria dos pacientes tratados precocemente apresenta boa resposta, com remissão clínica da doença que pode ser documentada após alguns dias do início do tratamento específico, com desaparecimento da febre e de outros sintomas, melhora dos sinais neurológicos e de arritmias e/ou da insuficiência cardíaca. Considerando a dificuldade de acesso aos exames para avaliação da parasitemia na rede do Sistema Único de Saúde recomenda-se que os pacientes sejam encaminhados para centros de referência.

9.5.5 PROFILAXIA

Recomenda-se a manutenção da profilaxia por longo prazo, até a reconstituição estabelecida do sistema imune, após a terapia antirretroviral altamente efetiva (TARV). A profilaxia secundária é feita com Benzonidazol, de 2,5 a 5mg/kg/dia, 3 vezes por semana. Entretanto, esta recomendação precisa ser melhor validada em estudos prospectivos, considerando a baixa frequência de recidivas em pacientes que recebem TARV.

9.5.6 VIGILÂNCIA E CONTROLE

No Brasil, a doença de Chagas na fase aguda é doença de notificação compulsória.

A forma reativada da doença é considerada no Brasil como doença indicativa de imunodeficiência grave em indivíduos > 12 anos de idade para definição de caso de



aids desde janeiro de 2004. Somente são considerados casos de reativação aqueles que apresentarem diagnóstico definitivo de infecção por *T. cruzi* e meningoencefalite e/ou miocardite aguda.

Diante das importantes lacunas em termos de evidências científicas, desde 2006 o Brasil vem estruturando uma Rede Nacional de Atenção e Pesquisas em Coinfecção *T. cruzi*/HIV e Outras Condições de Imunossupressão, em parceria com o Ministério da Saúde, para a busca de respostas voltadas para qualificar a atenção a estas pessoas.



9.6 HANSENÍASE E HIV

9.6.1 EPIDEMIOLOGIA

A hanseníase é uma doença infecciosa, causada por *Mycobacterium leprae*, transmitida pelas vias aéreas superiores de pacientes sem tratamento. Tem evolução lenta e grande potencial incapacitante, devido ao tropismo do bacilo pelos nervos, podendo atingir pessoas de ambos os sexos e de qualquer idade.

Encontrada no Brasil desde os primórdios da colonização europeia, a doença expandiu-se sem controle via ocupação da Amazônia e ainda mantém taxas de hiperendemicidade nas regiões Norte, Centro-Oeste e Nordeste. Além disso, focos de transmissão são observados na periferia de regiões metropolitanas em todas as regiões. O deslocamento da epidemia da aids para as regiões Norte, Centro-Oeste e Nordeste, que são regiões mais endêmicas de hanseníase, pode implicar em aumento da coinfeção, o que já vem sendo considerado no estado do Amazonas. No período de 1980-2007, encontrou-se 1.367 registros de casos associados aos dois agravos.

9.6.2 INFLUÊNCIA DO HIV NA HISTÓRIA NATURAL DA HANSENÍASE

Estudos realizados no contexto de países endêmicos não têm demonstrado modificação da história natural da hanseníase pela infecção por HIV, embora alguns estudos tenham demonstrado achados contraditórios com relação a soropositividade e adoecimento, apresentação clínica e evolução dos casos com a coinfeção. As primeiras publicações da era pré-TARV demonstraram paradoxo da resposta imunecelular efetiva, em casos com manifestação de hanseníase tuberculoide e aids em estágio avançado, com baixa contagem de LT-CD4+.

A maioria das publicações da era TARV demonstra o potencial desta terapia, mediante a síndrome inflamatória de reconstituição imune, em desencadear a síndrome clínica da hanseníase e/ou de reação hansênica do tipo I ou reação reversa (RR). Nesse caso, a RR confunde-se com a própria SIR. Estudos mais recentes ressaltam o efeito “booster” do fenômeno SIR em casos do grupo Dimorfo (Dimorfo Dimorfo-DD, Dimorfo Virchowiano - DV), apresentando reversão para Dimorfo Tuberculoide (DT). Em síntese, todo o espectro de manifestações clínicas da hanseníase é contemplado na coinfeção, mas predominam as formas com resposta imunecelular presente e efetiva.



9.6.3 MANIFESTAÇÃO CLÍNICA E DEFINIÇÃO DIAGNÓSTICA

A manifestação clínica da coinfeção não é homogênea ou constante. Na maioria das vezes – como nos indivíduos não imunossuprimidos – apresenta-se como placas infiltradas, eritematosas ou hipocrômicas, associadas a alterações de sensibilidade térmica e/ou tátil e/ou dolorosa. Entretanto, lesões neurais isoladas, como “ilhas” hipo ou anestésicas podem ocorrer acompanhadas ou não de nervos periféricos espessados e/ou dolorosos. Essas áreas cutâneas podem também apresentar aspecto xerótico/ictiosico (escamas de peixe) pela hipo e/ou anidrose devido a destruição de filetes nervosos autonômicos. Lesões ulcero-necróticas também podem ser observadas. A amiotrofia muscular pode ser erroneamente confundida com a lipodistrofia, induzida pela TARV ou pela própria infecção por HIV, contudo, diferente destas, a amiotrofia tem característica assimétrica e periférica. Também há casos de neuropatia periférica associado ao HIV ou como efeito adverso da TARV, que devem ser lembrados como potenciais diagnósticos diferenciais.

Segue-se a definição de caso de hanseníase vigente:

Pessoa que apresenta um ou mais dos seguintes sinais cardinais e que necessita de tratamento poliquimioterápico (PQT):

- a) lesão(ões) e/ou área(s) da pele com alteração de sensibilidade térmica e/ou dolorosa e/ou tátil; ou**
- b) comprometimento do nervo periférico, geralmente espessamento, associado a alterações sensitivas e/ou motoras e/ou autonômicas; ou**
- c) presença de bacilos *M. leprae*, confirmada na baciloscopia de esfregaço intradérmico e/ou na biopsia de pele**

9.6.4 TRATAMENTO DA HANSENÍASE

Considerando que a imunidade envolvida na hanseníase é específica ao *M. leprae*, a infecção pelo HIV parece pouco interferir na evolução da doença, sendo o tratamento desta dividido em específico (esquemas PQT) e reacional, seguindo as mesmas diretrizes dos pacientes não infectados pelo HIV. Apesar da rifampicina não estar indicada em concomitância com inibidores de protease, esta interação fica minimizada pelo uso intermitente (uma dose mensal).

Os demais componentes da PQT não apresentam interações relevantes com a TARV disponível no Brasil. De uma forma mais específica:

- 1) **Dapsona** - Interação em potencial - podem requerer monitorização, alteração da dosagem de fármacos ou do esquema de administração: ddl e AZT.



2) **Rifampicina** - Fármacos que não devem ser coadministrados: ATV, DRV, LPV/r, RTV, TPV, ETR e NVP; Interação em potencial - podem requerer monitorização, alteração da dosagem de fármacos ou do esquema de administração: ABC, DTG, EFZ, MRQ, RAL, AZT.

3) **Clofazimina** – Interação em potencial - podem requerer monitorização, alteração da dosagem de fármacos ou do esquema de administração: ATV, ddl e LPV/r.

Tratamento Específico da Hanseníase (Esquema Padrão)

O tratamento da hanseníase é ambulatorial, utilizando-se esquemas terapêuticos padronizados, de acordo com a classificação operacional.

✓ **Apresentação das cartelas:**

FAIXA	CARTELA PAUCIBACILAR -PB	CARTELA MULTIBACILAR-MB
Adulto	Rifampicina (RFM): (2) cápsulas de 300mg	Rifampicina (RFM): (2) cápsulas de 300mg
	Dapsona (DDS): (28) comprimidos de 100mg	Dapsona (DDS): (28) comprimidos de 100mg
	-	Clofazimina (CFZ): (3) cápsulas de 100mg e (27) cápsulas de 50mg
Criança	Rifampicina (RFM): (1) cápsula de 150mg e (1) cápsula de 300mg	Rifampicina (RFM): (1) cápsula de 150mg e (1) cápsula de 300mg
	Dapsona (DDS): (28) comprimidos de 50mg	Dapsona (DDS): (28) comprimidos de 50mg
	-	Clofazimina (CFZ): (16) cápsulas de 50mg

Fonte: Coordenação-Geral de Hanseníase e Doenças em Eliminação – CGHDE/DEVIT/SVS/MS.

Para os casos PB, o tratamento está concluído com seis (6) cartelas em até 9 meses. Nos casos MB, o tratamento estará concluído com doze (12) cartelas em até 18 meses. Reitera-se que, em ambos os casos, no momento da última dose supervisionada, os pacientes devem ser submetidos ao exame dermatológico, à avaliação neurológica simplificada e do grau de incapacidade física para receber alta por cura.



Para o tratamento de crianças com hanseníase, deve-se considerar o peso corporal como fator mais importante do que a idade, seguindo as seguintes orientações:

- ✓ Crianças com peso superior a 50 kg deve-se utilizar o mesmo tratamento prescrito para adultos;
- ✓ Crianças com peso entre 30 e 50 kg deve-se utilizar as cartelas infantis (marrom/azul);
- ✓ Crianças menores que 30 kg deve-se fazer os ajustes de dose conforme quadro abaixo:

Esquema terapêutico para crianças menores de 30 Kg		
Droga	Dose PQT	Dose mg/kg
Rifampicina (RFM) em suspensão	Mensal	10- 20
Dapsona (DDS)	Mensal	1-2 *
	Diária	1-2 *
Clotazimina (CFZ)	Mensal	5,0
	Diária	1,0
Fonte: Coordenação-Geral de Hanseníase e Doenças em Eliminação – CGHDE/DEVIT/SVS/MS		
* A dose total máxima não deve ultrapassar 50mg/dia.		

Para adultos com peso corporal menor que 50KG, deve-se considerar as respectivas doses para crianças.

9.6.5 PROFILAXIA

Não é indicada profilaxia primária ou secundária para pacientes infectados pelo HIV.

O tratamento da TB latente para os contatos intradomiciliares, com maior risco de adoecer ainda é objeto de pesquisa em hanseníase. Entretanto, recomenda-se uma dose de BCG, caso nunca tenham sido vacinados ou tenham recebido apenas uma dose neonatal.

É recomendado o cuidado para avaliação de cada caso, de modo a evitar vacinar **contatos soropositivos para o HIV**. Entretanto, não se indica a realização da sorologia anti-HIV para todos os contatos, devendo-se considerar o contexto epidemiológico.



9.6.6 VIGILÂNCIA E CONTROLE

A hanseníase é doença de investigação e notificação compulsória em todo país, assim como a infecção pelo HIV e a aids. A busca ativa de casos novos, o exame clínico (dermatoneurológico) em todos os contatos e a aplicação da vacina BCG constituem importantes ações de vigilância epidemiológica. Não menos importante é a vigilância do potencial incapacitante da doença, que persiste pós-alta, nos casos reacionais.

A vacina BCG-ID deve ser aplicada nos contatos examinados sem presença de sinais e sintomas de hanseníase no momento da investigação, independente da classificação operacional do caso índice. A aplicação da vacina BCG, depende da história vacinal e/ou da presença de cicatriz vacinal e deve seguir as recomendações a seguir:

CICATRIZ VACINAL	CONDUTA
Ausência cicatriz BCG	Uma dose
Uma cicatriz de BCG	Uma dose
Duas cicatrizes de BCG	Não prescrever

Todo contato de hanseníase deve ser orientado quanto ao risco de adoecer ao longo de suas vidas e que a vacina BCG não é específica para a doença. Entretanto, é importante considerar a situação de risco dos contatos possivelmente expostos ao HIV e outras situações de imunodepressão, incluindo corticoterapia. Assim, para PVHIV, seguir as recomendações específicas para imunização com agentes biológicos vivos ou atenuados, dispostas no Manual de Vacinação do Ministério da Saúde, disponível no endereço eletrônico:
<http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_procedimentos_vacinacao.pdf>.



9.7 HTLV 1/2 E HIV

Os HTLV 1 e 2 pertencem a família *Retroviridae*, e a infecção não implica, necessariamente, o desenvolvimento de processos patogênicos. As vias de transmissão são a sexual, parenteral e vertical (gestação, parto ou aleitamento materno).²⁷³ A taxa de coinfeção HTLV/HIV depende da região, população e fatores como uso de droga injetável. A Bahia representa no Brasil uma das principais áreas de maior prevalência de infecção pelo HTLV.^{274,275}

Dos pacientes infectados pelo HTLV 1-2, 10% apresentam risco de desenvolvimento de patologias como por exemplo a leucemia/linfoma associado ao HTLV-1.

O HTLV-1 infecta preferencialmente células linfoides T periféricas, principalmente LT-CD4+ de memória e LT-CD8+ e estimula a proliferação de linfócitos, enquanto o HIV apresenta intensa depleção linfocitária.²⁷⁶

O impacto da coinfeção do HTLV e HIV pode se expressar através de alterações laboratoriais onde o valor dos LT-CD4 + não corresponde ao estágio real de imunossupressão do paciente. A recomendação atual de tratamento para todos minimiza o impacto de possibilidade de retardo de início de tratamento, mas pede atenção na instituição das profilaxias e avaliação de risco para as IO.

Estudos indicam que indivíduos coinfectados pelo HTLV 1 e HIV tem um risco maior de progressão mais rápida da doença e desenvolvimento de doenças associadas ao HTLV-1 está associado a doenças dermatológicas, neurológicas, oftalmológica além da leucemia/linfoma associado ao HTLV-1.²⁷⁷

Recomendações práticas:

1. Todos os indivíduos infectados pelo HIV-1, em regiões endêmicas, devem ser testados para anticorpos anti-HTLV-1/2
2. Os pacientes coinfectados pelo HIV/HTLV-1 podem apresentar dissociação contagem de LT-CD4+ e estadiamento clínico
3. Indivíduos coinfectados pelo HIV-1/HTLV-1 podem apresentar a doença neurológica relacionada ao HTLV-1



9.8 LEISHMANIOSES E HIV

9.8.1 EPIDEMIOLOGIA

As leishmanioses são doenças tropicais endêmicas que ocorrem em todo o território brasileiro e atinge as cinco regiões geopolíticas. Devido à expansão das leishmanioses para grandes centros urbanos e interiorização da epidemia da aids houve intersecção de áreas de transmissão e surgimento de casos de coinfeção *Leishmania*/HIV.

As leishmanioses têm apresentação clínica variada, podendo haver desde comprometimento cutâneo até visceral. Sete espécies de *Leishmania* estão envolvidas no desenvolvimento de doença tegumentar, sendo que *Leishmania (V.) braziliensis*, *Leishmania (L.) amazonensis* e *Leishmania (V.) guyanensis* são as de maior prevalência no Brasil. A LV é causada, no Brasil, somente pela *Leishmania (L.) chagasi* (*Leishmania (L.) infantum*).

9.8.2 INFLUÊNCIA DO HIV NA HISTÓRIA NATURAL DAS LEISHMANIOSES

Leishmaniose tegumentar. Nos pacientes com coinfeção *Leishmania*-HIV o espectro clínico é variado, as lesões cutâneas variam de pápulas a úlceras, podendo haver lesões únicas ou múltiplas, sendo as úlceras as mais comuns, no entanto, lesões atípicas caracterizadas por máculas ou pápulas disseminadas podem ser encontradas. Em pacientes coinfectados com imunossupressão severa, as lesões podem ser encontradas não só em áreas expostas, mas também em outras áreas não expostas, tal como a região genital.

Leishmaniose visceral: A doença é caracterizada principalmente pela síndrome de hepatoesplenomegalia febril, associada principalmente a citopenias. Em pacientes coinfectados observa-se manifestação clínica semelhante à de pacientes sem infecção pelo HIV, entretanto manifestações atípicas, com comprometimento de pleura pulmonar, esôfago e intestino também são relatados. Essas manifestações clínicas da LV são semelhantes às de muitas doenças oportunistas, o que geralmente dificulta o diagnóstico.

As seguintes condições indicam investigação:

1. Condições que sugerem comportamento oportunista da LV em PVHIV
✓ Qualquer forma clínica em paciente sem história de exposição recente (durante o último ano) a uma área de transmissão de leishmaniose sugere a reativação



de uma infecção latente;

- ✓ Forma clássica associada à ausência de anticorpos antileishmania;
- ✓ Achado de formas amastigotas no sangue periférico;
- ✓ Envolvimento de órgãos raramente acometidos na leishmaniose visceral;
- ✓ Falha terapêutica ou recidiva após o uso de antimonial pentavalente;
- ✓ Desenvolvimento de infecções sugestivas de imunodeficiência durante ou após o tratamento;
- ✓ Isolamento de espécies de *Leishmania* dermatrópicas ou não descritas como causadoras de acometimento visceral.

2. Condições que indicam a necessidade de investigar LT e LV em PVHIV

- ✓ Qualquer tipo de lesão cutânea ou mucosa de mais de duas semanas de evolução
- ✓ Hepatomegalia ou esplenomegalia associada ou não a febre e citopenias

3. Condições que sugerem comportamento oportunista da LT em PVHIV

- ✓ Qualquer forma clínica em paciente sem história de exposição recente (durante o último ano) a uma área de transmissão de leishmaniose sugere a reativação de uma infecção latente;
- ✓ Forma disseminada com ou sem acometimento mucoso concomitante;
- ✓ Forma mucosa com acometimento fora da cavidade nasal;
- ✓ Forma cutânea ou mucosa com achado de parasitas em vísceras;
- ✓ Forma difusa;
- ✓ Qualquer forma clínica associada à reação de Montenegro negativa;
- ✓ Achado de amastigotas no exame direto de material obtido de lesões mucosas;
- ✓ Isolamento em material de pele ou mucosa de espécies de *Leishmania* viscerotrópicas – *L. (L.) chagasi* – ou não descritas como causadoras de lesões tegumentares;
- ✓ Falha terapêutica após uso de antimonial pentavalente;
- ✓ Recidiva tardia (> 6 meses após a cura clínica);
- ✓ Lesões cutâneas que aparecem após o diagnóstico de lesão mucosa em atividade.



9.8.3 DEFINIÇÃO DIAGNÓSTICA:

Os métodos utilizados para diagnóstico de leishmanioses em pacientes coinfectados são os mesmos utilizados para pacientes sem infecção pelo HIV.

Para **forma tegumentar** é utilizado o exame direto com pesquisa de parasito em *imprint* e raspado de lesão e cultura de *Leishmania* em meio específico. A reação de Montenegro pode auxiliar no diagnóstico, principalmente da forma mucosa, entretanto pode ser negativa em vigência de imunossupressão grave. Os métodos sorológicos para pesquisa de anticorpos são utilizados com sororreatividade positiva, porém pode haver resultados falsos negativos ou falsos positivos. Testes rápidos imunocromatográficos podem ser utilizados e apresentam sensibilidade alta.

Na **leishmaniose visceral** recomenda-se a pesquisa do parasito em amostras de aspirado de medula óssea e cultura do parasito. Em casos com resultados parasitológicos e sorológicos negativos ou inconclusivos, é possível realizar em laboratórios de referência o diagnóstico molecular utilizando DNA extraído de fragmento de pele, mucosa, sangue periférico, medula óssea ou órgãos do sistema fagocítico-mononuclear.

9.8.4 TRATAMENTO

As drogas para o tratamento da coinfecção são as mesmas utilizadas em pacientes não infectados pelo HIV. Entretanto tanto na forma visceral, como na forma tegumentar, a droga de primeira escolha é o desoxicolato de anfotericina B. Como alternativa pode ser utilizado o antimoniato de N-metil glucamina, o isotionato de pentamidina e a anfotericina B lipossomal. Os critérios para utilização da anfotericina B lipossomal foram ampliados e estão preconizados no Manual de leishmaniose visceral: recomendações clínicas para a redução da letalidade. As doses preconizadas dos fármacos são as mesmas usadas na população geral. (ver quadro 4, 5 e 6, no Manual de Recomendações para Diagnóstico, Tratamento e Acompanhamento de Pacientes com a Coinfecção *Leishmania*-HIV - 2011).

9.8.5 PROFILAXIA PRIMÁRIA E SECUNDÁRIA

Não há indicação de profilaxia primária para leishmanioses, entretanto há medidas preventivas para se evitar a exposição à picada do inseto vetor, principalmente para



viajantes que se destinam a áreas de transmissão de leishmaniose. Deve-se evitar exposição ao crepúsculo, usar roupas compridas e claras e usar repelentes.

Em relação à profilaxia secundária ainda não foi comprovada a eficácia, após o primeiro episódio de LV tratada com sucesso e para LT não há estudos na literatura que embasem a utilização de profilaxia secundária nos casos de indivíduos tratados com sucesso.

Apesar de não existir indicação absoluta de profilaxia secundária, os esquemas sugeridos na literatura disponível, disponíveis no Manual de Recomendações para Diagnóstico, Tratamento e Acompanhamento de Pacientes com a Coinfecção *Leishmania*-HIV (2011) são:

Anfotericina B: 1 mg/Kg, a cada duas semanas.
Antimoniato de N-metil glucamina: 810mg/Sbv, a cada duas semanas.
Isotionato de pentamidina: 4mg/kg do sal a cada duas ou quatro semanas.
Anfotericina B lipossomal: 3mg/kg a cada duas semanas.

Alguns autores recomendam utilizar a contagem de LT-CD4+ acima de 350cél/mm³ em pacientes com boa resposta à TARV como parâmetro para a suspensão da profilaxia secundária, embora não existam critérios bem estabelecidos para esta decisão.

9.8.6 VIGILÂNCIA E CONTROLE

Tanto a leishmaniose visceral como a leishmaniose tegumentar são doenças de notificação compulsória.



9.9 PARACOCCIDIOIDOMICOSE E HIV

9.9.1 EPIDEMIOLOGIA

A paracoccidiodomicose é a infecção fúngica sistêmica mais prevalente no Brasil; causada por inalação de conídios do gênero *Paracoccidioides sp.* (ex. *P. brasiliensis* e *P. lutzii*). A infecção primária é geralmente assintomática e controlada com ativação da resposta imune celular, mas pode deixar focos residuais com leveduras latentes, havendo possibilidade de reativação na vigência de imunossupressão.

A PCM-doença é endêmica em todo o Brasil, predominando nos estados do Sudeste, Centro-Oeste e Sul, com prevalência estimada de até 3 casos/100.000 habitantes/ano, acometendo preferencialmente homens que trabalham ou residem na área rural. É a principal causa de morte entre as micoses sistêmicas no país em indivíduos imunocompetentes, incluindo as complicações tardias, em cerca de 5% dos pacientes. A coinfeção PCM/HIV tem sido observada principalmente nas regiões sudeste e centro-oeste do Brasil, podendo atingir cerca de 1,5% dos pacientes com aids.

9.9.2 INFLUÊNCIA DO HIV NA HISTÓRIA NATURAL DA PCM

Os achados clínicos relacionados à PCM em pacientes infectados pelo HIV são semelhantes aos observados nas formas agudas da PCM endêmica. Não raramente, a PCM é a primeira infecção oportunista de pacientes que com imunodeficiência avançada pelo HIV, a maioria dos quais com contagem de LTCD4+ < 200 céls/mm³. A infecção pelo HIV e a consequente imunodepressão celular modificam a história natural da PCM. Em comparação à doença em imunocompetentes, os pacientes coinfectados tendem a ser mais jovens e menos envolvidos em atividades agrícolas, predominando as profissões e ambiente urbanos. A PCM oportunista evolui com maior rapidez e com presença de febre e sintomas de inflamação, devendo ser considerada como uma condição definidora de aids.

Por vezes, o que se observa é a sobreposição de formas clínicas (pulmonar e do sistema mononuclear fagocítico), o que parece ser provocado pela imunodepressão inicial no paciente coinfectados. Assim, casos que seriam inicialmente classificados como forma crônica (ou do tipo adulto) de PCM, assumem também padrão de acometimento agudo/subagudo (ou do tipo juvenil), dificultando o entendimento diagnóstico por parte da equipe de saúde.

Pode haver desenvolvimento de lesões fúngicas disseminadas, em geral consistindo de infiltrado pulmonar retículo-nodular bilateral, linfadenomegalia, lesões cutâneas,



hepatoesplenomegalia, ulcerações na mucosa oral e outras lesões viscerais menos frequentes. O diagnóstico diferencial inclui tuberculose e outras micobacterioses, histoplasmose e linfoma.

A mortalidade para a coinfeção da PCM/HIV era maior nos primeiros relatos de casos, mas tem se observado uma tendência de queda nos últimos anos, explicado principalmente pela melhoria do diagnóstico e tratamento precoce em associação à TARV. De qualquer forma, ainda é comum haver dificuldades na definição precisa das formas de PCM associadas ao HIV, bem como a compreensão da sua característica oportunista e conhecimento da frequência dessa coinfeção.

9.9.3 DEFINIÇÃO DIAGNÓSTICA

O diagnóstico laboratorial em pacientes coinfectados deve ser realizado por exame micológico direto que identifica leveduras típicas de *Paracoccidioides* sp. em amostra de lesões de pele, mucosa, escarro, aspirado de linfonodos e abscessos subcutâneos.

O cultivo micológico destas amostras apresenta boa chance de isolar *Paracoccidioides* sp. em razão da grande quantidade de leveduras. Sangue e medula óssea dos pacientes podem ser cultivados em frascos de hemocultura convencional ou, preferencialmente processados pelo sistema lise-centrifugação.

A pesquisa de anticorpos anti-*Paracoccidioides* sp. em testes de imunodifusão, contraímuno eletroforese (CIE) ou ELISA é útil como triagem rápida. Entretanto, podem ocorrer 30% a 40% de resultados falso-positivos e falso-negativos em pessoas coinfectadas. A biópsia de lesões cutâneas, de mucosa oral e de linfonodos, com cultivo dos fragmentos de tecido e exame histopatológico estabelece o diagnóstico de certeza.

9.9.4 TRATAMENTO ESPECÍFICO

O tratamento dos pacientes coinfectados é realizado com anfotericina B desoxicolato para aqueles com doença disseminada e que requerem hospitalização. Utiliza-se a dose de 1mg/Kg/dia de anfotericina B, limitada a 50mg/dia, até atingir uma dose acumulada de 35mg/Kg de peso.

Caso exista restrição ao uso da anfotericina B desoxicolato, uma alternativa, se disponível, é a anfotericina B lipossomal 3mg/kg/dia ou o complexo lipídico de anfotericina B (ABLC) 4-5 mg/kg/dia. A melhora na condição clínica permite modificar a terapia antifúngica para via oral, preferencialmente indicando o itraconazol, em dosagem inicial de 400 a 600mg/dia até a regressão da febre e redução importante das lesões tegumentares e viscerais. A dosagem é então reduzida para 200 a 400mg/dia e mantida no mínimo 24 meses para consolidação do tratamento.



O uso de itraconazol deve ser rigorosamente monitorado na presença de adenomegalia generalizada (principalmente mesentérica) e comprometimento intestinal pela absorção variável desse medicamento.

O fluconazol pode ser utilizado como alternativa em pacientes com restrição ao uso de anfotericina B e de itraconazol, especialmente na neuroparacoccidiodomicose. A dosagem de ataque de fluconazol é de 600mg/dia, reduzindo-se para 400mg/dia na fase de consolidação, até completar 24 meses de tratamento.

Uma opção adicional para início de tratamento é sulfametoxazol-trimetoprim, via EV, 2 a 3 ampolas a cada 6 horas, tanto nos casos de neuroparacoccidiodomicose, como em pacientes com insuficiência respiratória, visando nesta última condição tratar empiricamente pneumocistose, histoplasmose ou PCM. Quando possível, o SMZ-TMP (400/80) pode ser prescrito para via oral – 2cp de 12/12h – e vigorar como tratamento opcional até completar 24 a 36 meses.

Um esquema de TARV efetivo deve ser iniciado para os coinfectados tão logo se perceba resposta ao tratamento antifúngico, em geral entre duas a seis semanas. Tanto a terapia antifúngica como a antirretroviral são relevantes para o controle da PCM em pacientes coinfectados. Pacientes com uso irregular ou que interrompem precocemente o uso de antifúngicos e aqueles que não alcançam resposta imunológica e viral com a TARV apresentam mais frequentemente recaídas ou recidivas da PCM, além de maior letalidade.

As interações farmacológicas entre os componentes da TARV e o antifúngico escolhido devem ser consideradas na escolha do esquema a ser utilizado ao longo do tratamento, tanto para se evitar danos a órgãos quanto falha terapêutica (ver capítulo 7. Interações medicamentosas).

Os parâmetros de cura englobam clínica, imagem e sorologia, e devem ser monitorados para decisão da interrupção do tratamento, que pode sofrer alterações no prazo, conforme cada caso.

9.9.5 PROFILAXIA

Ao final do período de tratamento antifúngico é recomendável manter profilaxia secundária para os pacientes com contagem de LT-CD4+ inferior a 200 céls/mm³. Podem-se empregar itraconazol – 100 a 200mg/dia, fluconazol – 200mg/dia ou sulfametoxazol-trimetoprim- 400/80 mg a 800/160 mg a cada 12 horas. Esta última medicação tem a vantagem de também atuar profilaticamente contra a pneumocistose. A profilaxia secundária deve ser mantida até a recuperação imunológica do paciente, definida como dois ou mais valores de LT-CD4+ acima de 200 céls/mm³ em período de seis meses.

Em relação à profilaxia primária da paracoccidiodomicose em pacientes coinfectados não existem evidências suficientes sobre a conveniência e o modo de fazê-la. Porém,



admite-se que a profilaxia da pneumocistose com sulfametoxazol-trimetoprim também pode ser eficiente na prevenção da paracoccidioidomicose.



9.10 ZIKA VÍRUS E PVHIV

Até o presente momento, não há evidências suficientes para confirmar se o risco de infecção ou a gravidade da doença causada pelo Zika Vírus é diferente em pessoas infectadas com HIV.

Os casos de Zika Vírus em adultos portadores de HIV relatados no Brasil revelaram um quadro de enfermidade moderada.^{278,279}

No relato de caso detalhado de um desses pacientes, esse apresentou sintomas moderados sem grandes anormalidades nos exames de laboratório e recuperou-se completamente. A infecção por HIV nesse paciente estava sendo tratada de forma efetiva e o paciente não apresentava imunossupressão significativa - contagem de LT-CD4+ 715 céls/mm³ e CV-HIV não detectável.

É conhecido que adultos portadores de HIV com baixa contagem de LT-CD4+ ou aids (consistente com grave imunossupressão) podem apresentar complicações mais sérias relacionadas aos arbovírus ou vírus da dengue.²⁸⁰ Pacientes em tratamento com supressão viral e com média contagem de LT-CD4+ > 200 céls/mm³ não parecem apresentar maiores riscos de complicação durante infecção pelo vírus da Dengue.²⁸¹

Em relação ao Zika vírus em PVHIV ainda são necessários maiores estudos para que se possa determinar se existe alguma influência de ambos os vírus na evolução das enfermidades.

Deve-se considerar o monitoramento clínico regular de pacientes portadores de HIV e infecção causada pelo Zika Vírus - especialmente os pacientes com imunossupressão grave: contagem de LT-CD4+ < 200 céls/mm³ ou doença definidora de aids.

A transmissão sexual do Zika Vírus foi comprovada através de inúmeros relatos de casos sendo considerada uma Infecção Sexualmente Transmissível (IST). O preservativo é indicado como forma de prevenção.²⁸²⁻²⁸⁶

Desconhece-se qual o impacto que a infecção pelo HIV possa ter na persistência do Zika Vírus no sêmen ou nos fluidos vaginais ou no risco de transmissão sexual.

10 PROFILAXIA E TRATAMENTO DE INFECÇÕES OPORTUNISTAS DAS PVHIV

Os avanços na terapia antirretroviral levaram, de maneira geral, a reduções importantes na ocorrência de infecções oportunistas e mortes em decorrência de aids. Contudo, no Brasil, aproximadamente 25% das PVHIV apresentam a primeira contagem de LT-CD4+ com valores inferiores a 200 céls/mm³ e deste modo se encontram em significativo risco de desenvolvimento de IO.



10.1 MENINGITE OU MENINGOENCEFALITE CRIPTOCÓCICA

Criptococose é a causa mais frequente de meningite oportunista nas PVHIV.

Os pacientes podem apresentar com meningite ou meningoencefalite, usualmente, de curso subagudo. As manifestações clínicas mais comuns são cefaleia, febre, mal-estar geral, náuseas e/ou vômitos, e rebaixamento do nível da consciência. Além disso, o envolvimento sistêmico é frequente, podendo haver envolvimento pulmonar (por exemplo, consolidação lobar, infiltrados nodulares ou intersticiais) e cutâneo (por exemplo, pápulas umbilicadas semelhantes às lesões de *molusco contagioso*).

Sinais meníngeos nem sempre estão presentes, entretanto, na manifestação de hipertensão intracraniana, pode haver vômitos, diplopia, confusão mental (confundidos com quadros psiquiátricos), coma e papiledema.

Alguns fatores clínicos e laboratoriais associados com pior prognóstico na meningite criptocócica estão listados no **Quadro 1**.

Quadro 1. Fatores relacionados com pior prognóstico na meningite ou meningoencefalite criptocócica

- ✓ Contagem de leucócitos <20 céls/ μ l no líquido
- ✓ Rebaixamento de nível de consciência
- ✓ Hipertensão intracraniana não controlada
- ✓ Elevada carga fúngica líquórica (ex. titulação de aglutinação com látex superior a 1:1024 ou titulação do ensaio de fluxo lateral igual ou superior a 1:160).

Diagnóstico

Os pacientes com meningite ou meningoencefalite criptocócica apresentam, usualmente, contagem de LT-CD4+ < 100 céls/mm³.

O diagnóstico e tratamento oportunos da doença criptocócica são os principais fatores relacionados à redução de mortalidade. Punção lombar diagnóstica deve ser sempre realizada na suspeita clínica de meningite criptocócica e ausência de contraindicações ao procedimento.

Recomenda-se a realização de teste de aglutinação com látex ou, quando disponível, ensaio de fluxo lateral (LFA, do inglês *lateral flow assay*) no líquido (sensibilidade superior a 98%, especificidade superior a 99%). O LFA é um teste



imunocromatográfico, que permite realizar o diagnóstico de criptococose em aproximadamente 10 minutos e sem necessidade de infraestrutura laboratorial. A tinta da China também confirma a doença, mas apresenta sensibilidade ao redor de 80%. A cultura líquórica confirma o diagnóstico, mas o resultado tarda em torno de 7 dias. Além disso, todos os indivíduos com teste de aglutinação com látex ou LFA positivos no plasma ou soro devem ser investigados para meningite com PL. Evidência recente demonstra valores de concordância elevados entre o LFA realizado no plasma ou soro e aquele realizado em sangue total (polpa digital).

A HIC não controlada é responsável pela maioria das mortes por meningite ou meningoencefalite criptocócica nas duas primeiras semanas após início do tratamento. Portanto, a pressão de abertura líquórica deve ser sempre avaliada.

Tratamento

O tratamento da meningite ou meningoencefalite criptocócica é realizado em três fases:

- (1) **Indução** (pelo menos duas semanas): **anfotericina B desoxicolato** 0.7 a 1 mg/kg/dia mais **flucitosina** 100 mg/kg/dia dividida em quatro tomadas diárias. Na ausência de flucitosina, pode ser usado **fluconazol** 800 mg/dia dividido em duas tomadas diárias. Considerar o prolongamento do tempo de indução em pacientes comatosos ou com deterioração clínica, HIC persistentemente elevada, cultura líquórica positiva após as duas semanas de terapia e/ou achados neuroradiológicos atribuídos à criptococose (por exemplo, pseudocistos mucinosos).
- (2) **Consolidação** (pelo menos oito semanas): **fluconazol** 400 a 800mg/dia.
- (3) **Manutenção** (pelo menos doze meses e 2 contagens de LT-CD4 > 200 céls/mm³ com intervalo de 6 meses): **fluconazol** 200 mg/dia. Embora o uso de **anfotericina desoxicolato** (1mg/kg/semana) possa ser considerado como terapia de manutenção, sua utilização está associada a maior recidiva e toxicidade quando comparada ao fluconazol.

Febre e calafrios são as principais reações infusionais causadas pela anfotericina desoxicolato. Por outro lado, flebite, injúria ou insuficiência renal, hipocalcemia e anemia são os principais eventos adversos relacionados ao uso de anfotericina desoxicolato. Algumas medidas para prevenção e monitoramento da toxicidade associada à anfotericina B desoxicolato estão descritas no **Quadro 2**.

Quadro 2. Prevenção e monitoramento da toxicidade associada à anfotericina B



Medidas preventivas

Antes da administração de anfotericina: Infusão de um litro de solução salina com uma ampola de KCl 19,1% em 2 a 4 horas.

Após administração da anfotericina: dieta rica em potássio e suplementação com cloreto de potássio (KCl) oral 8mEq duas vezes ao dia.

Monitoramento

Dosagem de creatinina, ureia, sódio e potássio séricos pré-tratamento e duas vezes por semana durante tratamento.

Hemograma pré-tratamento e uma vez por semana durante tratamento.

Manejo da elevação da Cr

Se houver hipocalcemia significativa ($K < 3,3$ mmol/L), aumentar a suplementação de potássio para duas ampolas de KCL (40 mmol) ou um a dois comprimidos de KCl (8mEq) três vezes ao dia. Monitorar diariamente potássio sérico.

Se a hipocalcemia não for corrigida, dobrar a suplementação oral de magnésio.

Se aumento $> 2x$ do valor basal da Cr, avaliar descontinuação temporária da dose de anfotericina B ou aumento da pré-hidratação para um litro a cada 8 horas. Quando níveis de Cr melhores, reinicie a anfotericina B na dose de 0,7 mg/kg/dia (considerar anfotericina B em dias alternados). Se a Cr permanecer elevada, interromper a anfotericina B e continue com fluconazol a 1200mg/dia. Monitorar a Cr diariamente.

As formulações lipídicas de anfotericina apresentam eficácia micológica similar à anfotericina desoxicolato, mas menos reações infusionais e menor toxicidade renal, hipocalcemia e anemia. Quando disponível, constitui alternativa terapêutica, particularmente em pacientes com injúria ou insuficiência renal ou risco de apresentá-las.

As formulações lipídicas de anfotericina (anfotericina B lipossomal, 3 mg/kg/dia; complexo lipídico de anfotericina B, 4-5 mg/kg/dia;) por serem menos nefrotóxicas, são uma alternativa ao tratamento com anfotericina B desoxicolato para pacientes com insuficiência renal.

Conforme mencionado anteriormente, o manejo agressivo e adequada da HIC é fundamental. A aferição da pressão de abertura líquórica deve ser sempre realizada, preferencialmente por raquimanometria. Algumas medidas para abordagem da HIC estão descritas no **Quadro 3**.



Quadro 3. Manejo da hipertensão intracraniana secundária a meningite ou meningoencefalite criptocócica

- ✓ Se a pressão de abertura líquórica for superior a 25 cmH₂O e estão presentes sinais de HIC, realizar PL e retirar 20-30 ml de líquido. Segundo evolução clínica, pode ser necessária mais de uma PL diária.
- ✓ A PL de alívio deve ser repetida diariamente até a estabilização da pressão intracraniana.
- ✓ Na presença de PIC normal em duas aferições consecutivas, recomenda-se a PL semanal para monitoramento micológico da resposta terapêutica.
- ✓ Se PIC se mantém persistentemente elevada após 7-10 dias de PL diária, considerar a abordagem neurocirúrgica para derivação líquórica (usualmente, derivação lombar externa ou lombo-peritoneal).
- ✓ Manitol, acetazolamida e corticosteroides não devem ser utilizados no manejo de HIC secundária a criptococose.

O início imediato da TARV não é recomendado em PVHIV com meningite/meningoencefalite criptocócica pelo risco de SIR. A TARV deve ser iniciada entre 4-6 semanas após o início do tratamento antifúngico.

Triagem e tratamento preemptivo de doença criptocócica em PVHIV

A estratégia de triagem e tratamento preemptivo de doença criptocócica tem demonstrado que evita óbitos e é custo-efetiva para PVHIV, sem uso prévio ou experimentados em TARV - mas sem tratamento efetivo - com contagem de LT-CD4+ < 100 céls/mm³ e procedentes de locais de elevada prevalência de antigenemia criptocócica. Métodos que podem ser utilizados para a estratégia são o teste de aglutinação com látex ou LFA em soro ou plasma. Pacientes sem manifestações clínicas de doença criptocócica e teste demonstrando antigenemia criptocócica isolada, devem ser submetidos a PL, visando descartar meningite criptocócica. Uma vez excluída doença criptocócica, deve ser instituído tratamento preemptivo com fluconazol 800 mg/dia, durante 2 semanas e depois fluconazol 400 mg/dia, durante 8 semanas. A TARV pode ser iniciado após as 2 primeiras semanas de tratamento antifúngico.



10.2 TOXOPLASMOSE CEREBRAL

Toxoplasmose é a causa mais comum de lesões expansivas cerebrais em PVHIV.

A apresentação clínica é variada, de acordo com a topografia das lesões cerebrais, e, usualmente, tem curso subagudo. As manifestações clínicas mais comuns são cefaleia, sinais focais, (hemiparesia, disfasia e outras alterações motoras). Febre, convulsões e alteração do estado mental podem estar presentes.

Diagnóstico

Os pacientes com toxoplasmose cerebral apresentam usualmente contagem de LT-CD4+ < 100 céls/mm³.

O diagnóstico definitivo de toxoplasmose cerebral requer confirmação histopatológica.

Na prática clínica diária, o diagnóstico presuntivo se estabelece com a presença de manifestações clínicas e radiológicas compatíveis, associadas à adequada resposta clínico-radiológica, após 10-14 dias de tratamento antiparasitário. De maneira geral, a melhora clínica precede à resposta radiológica. Ressalta-se que o exame de imagem deve ser antecipado se houver deterioração clínica.

Recomenda-se, portanto, que todas as PVHIV que apresentem sinais clínicos compatíveis e exame de imagem sugestivo de neurotoxoplasmose sejam tratadas empiricamente para esta infecção.

Tipicamente, os pacientes com toxoplasmose cerebral apresentam, na tomografia computadorizada, uma ou mais lesões cerebrais, hipodensas, com realce anelar ou nodular após à injeção do contraste, associadas a edema perilesional. Podem se localizar, preferencialmente, nos gânglios da base, mas qualquer topografia é possível.

A TC de crânio com e sem contraste endovenoso é o exame de imagem preferencial para o diagnóstico de NTX em razão da sua maior disponibilidade na rede.



Embora menos disponível, a ressonância magnética é mais sensível do que a TC, para identificar lesões pequenas ou localizadas em fossa posterior. Sua utilização para diagnóstico de NTX é reservada para casos que apresentem manifestações clínicas de lesões focais, porém com TC de crânio normal.

Ressalta-se, no entanto, que os exames de imagens, TC ou RM, apesar de serem sensíveis para identificar lesões expansivas cerebrais, apresentam especificidade baixa, sendo difícil diferenciar toxoplasmose cerebral de outras doenças, como linfoma e tuberculoma.

O achado de DNA de *Toxoplasma gondii* mediante técnicas de PCR no líquido, apresenta sensibilidade moderada (aproximadamente 50%), especificidade elevada (superior a 95%) e valor preditivo negativo moderado. Por tanto, um teste positivo, confirma a presença de toxoplasmose, mas um teste negativo, não exclui o diagnóstico. Se a PCR estiver disponível e não existirem contraindicações para realizar punção líquórica, o teste pode ser solicitado.

A sorologia IgG anti-*T. gondii* é reagentes em mais de 90-95% dos casos de toxoplasmose cerebral. Sorologia IgG anti-*T. gondii* não reagentes torna o diagnóstico menos provável, mas não o exclui, devendo ser mantido o tratamento empírico até definição diagnóstica.

Avaliação neurocirúrgica, visando biópsia cerebral, deve ser solicitada nas seguintes situações:

- 1. Paciente com lesão ou lesões expansivas e ausência de melhora clínica e radiológica 10-14 dias depois de tratamento antiparasitário; e**
- 2. Elevado índice de suspeita de diagnóstico alternativo (p.ex. paciente com lesão expansiva única na RM e sorologia IgG anti-*T. gondii* não reagentes; paciente com lesão ou lesões expansivas, contagem elevada de LT-CD4+ e CV-HIV indetectável.**

Tratamento

Os esquemas de escolha consistem nas seguintes associações:

- 1. Sulfadiazina 1000mg (peso<60kg) a 1500mg (peso≥60kg) via oral (VO), a cada seis horas + pirimetamina 200mg VO no primeiro dia, seguido de 50mg/dia (peso<60kg) a 75mg/dia (peso≥60kg) VO + ácido fólico**



10mg/dia VO, durante seis semanas; ou

- 2. Sulfametoxazol e trimetoprima na dose de 25mg/kg de sulfametoxazol, duas vezes por dia, VO ou endovenosa (EV), durante seis semanas.**

Após esse período de tratamento, deve-se prescrever terapia de manutenção (ver profilaxia secundária de toxoplasmose cerebral).

Em casos de alergia ou intolerância à sulfa, recomenda-se o uso de clindamicina 600mg VO ou EV, a cada seis horas + pirimetamina + ácido folínico, ambos nas mesmas doses descritas acima, durante seis semanas. Neste caso, esquema adicional de profilaxia para pneumocistose deve ser prescrito. Pacientes mais graves e/ou com lesões extensas podem precisar de períodos mais prolongados de tratamento.

Indica-se o uso de **corticosteroides** nos casos de edema cerebral difuso e/ou intenso efeito de massa (desvio de linha média, compressão de estruturas adjacentes). Não se indica o uso profilático de anticonvulsivantes.

A TARV pode ser iniciada nas 2 primeiras semanas de tratamento antiparasitário.



10.3 PNEUMOCISTOSE

Pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* é a causa mais comum de doença pulmonar oportunista em PVHIV com contagem de LT-CD4+ < 200 céls/mm³.

O início dos sintomas é tipicamente insidioso, sendo as manifestações clínicas mais comuns: **febre** (mais de 80% dos casos), **tosse seca e dispneia progressiva**. Fadiga e perda de peso também são sintomas frequentes. Tosse com expectoração purulenta é uma manifestação rara de PCP e, portanto, sua presença deve levantar suspeita de infecção bacteriana secundária (pneumonia bacteriana).

Os principais achados ao exame físico incluem taquipneia, taquicardia e ausculta pulmonar normal ou com estertores finos ao final da expiração. Sibilos, sinais de condensação pulmonar ou derrame pleural são raramente encontrados. O exame físico é normal em até 50% dos casos.

O achado radiográfico mais típico de PCP é o infiltrado intersticial perihilar e simétrico. Pneumatocelos e pneumotórax também podem ser observados. Ressalta-se que a radiografia de tórax pode ser normal em até um quarto dos casos de PCP; nessa situação, a TC pode revelar atenuação pulmonar em vidro fosco.

Diagnóstico

Não há características clínicas ou imagem radiológica específicas de PCP, sendo seu diagnóstico geralmente presuntivo, baseado em dados clínicos, laboratoriais e de imagem compatíveis. O **Quadro 4** reúne critérios sugestivos de PCP.

Quadro 4. Achados sugestivos de pneumocistose

1. Contagem de LT-CD4+<200 céls/mm ³ ou sinais clínicos de imunodepressão grave, como candidíase oral
2. Dispneia progressiva aos esforços
3. Presença de febre, taquipnéia e/ou taquicardia ao exame físico
4. Radiografia de tórax normal ou infiltrado pulmonar difuso, perihilar, simétrico
5. DHL sérica elevada
6. Hipoxemia em repouso ou após esforço
7. Ausência de uso ou utilização irregular de profilaxia para PCP

O diagnóstico definitivo é realizado pela identificação do agente por meio das colorações de azul de toluidina, *Grocott*, *Giemsa* ou técnica de imunofluorescência a



partir de espécimes respiratórios. A pesquisa direta do agente oportunista em amostras de escarro espontâneo ou induzido geralmente é pouco sensível para PCP. Amostras biológicas obtidas por broncoscopia com lavado broncoalveolar e biópsia pulmonar transbrônquica elevam a precisão do diagnóstico etiológico.

Tratamento

A escolha do regime terapêutico é guiada pela gravidade clínica do paciente. Assim, para fins terapêuticos, classifica-se a pneumonia em leve a moderada ou moderada a grave.

• Pneumonia leve a moderada ($\text{PaO}_2 \geq 70 \text{ mmHg}$):

Os regimes indicados incluem medicações administradas preferencialmente por via oral.

A primeira escolha é **sulfametoxazol-trimetoprim, com 15-20 mg de trimetoprima/kg/dia oral a cada seis ou oito horas por 21 dias.**

O regime alternativo para casos de intolerância à sulfá é clindamicina 300 mg oral a cada seis horas + primaquina 15-30 mg oral uma vez ao dia por 21 dias.

• Pneumonia moderada a grave ($\text{PaO}_2 < 70 \text{ mmHg}$):

Recomendam-se esquemas administrados preferencialmente por via endovenosa. A mudança de via de administração de endovenosa para oral deve ser realizada quando ocorrer melhora clínica.

O regime de escolha é a associação de **sulfametoxazol-trimetoprim (5 mg/kg de trimetoprima) endovenosa a cada seis ou oito horas. O tempo total de tratamento é de 21 dias.**

Clindamicina 600 mg endovenosa a cada seis ou oito horas + primaquina 15-30 mg oral uma vez ao dia é o principal regime alternativo em caso de intolerância à sulfá.

A associação de corticosteroides ao tratamento de PCP moderada a grave apresentou redução importante na mortalidade.

Uso de corticosteroide na pneumocistose

Indica-se a associação de corticosteroides ao tratamento de PCP nos casos de **$\text{PaO}_2 < 70 \text{ mmHg}$ em ar ambiente ou gradiente alvéolo-capilar $> 35 \text{ mmHg}$** . Prednisona 40 mg



oral duas vezes ao dia por cinco dias, diminuindo pela metade a cada cinco dias até completar os 21 dias de tratamento. Alternativamente, pode-se utilizar metilprednisolona endovenosa equivalente a 75% da dose da prednisona.

Suporte ventilatório não invasivo (CPAP, do inglês, *Continuous Positive Airway Pressure*) ou invasivo por meio de intubação orotraqueal pode ser necessário em casos de insuficiência respiratória. A necessidade de suporte ventilatório está associada a um pior prognóstico, com mortalidade de aproximadamente 60%.

Profilaxia secundária

A profilaxia secundária deverá ser instituída após tratamento e deverá ser feita com **sulfametoxazol-trimetoprim na dose de 160-800mg 3 vezes por semana ou 80-400mg/dia** até o aumento dos LT-CD4+ > 200 céls/mm³ por pelo menos 3 meses.

Em pacientes ainda sem uso de ARV recomenda-se o início da TARV após duas semanas de tratamento da PCP.



10.4 DOENÇA CITOMEGÁLICA

O citomegalovírus, assim como outros vírus da família Herpes vírus, permanece em estado latente após a infecção primária. No contexto da infecção pelo HIV, o risco de reativação da doença se eleva quando o LT-CD4+ atinge < 100 céls/mm³.

Doenças em órgãos causadas pelo CMV ocorrem em pacientes com avançada imunossupressão, tipicamente naqueles com contagem LT-CD4+ < 50 céls/mm³, que frequentemente não estão em uso de TARV ou estão em falha virológica ao esquema prescrito.

Alta carga viral > 100.000 cópias/mL também pode ser considerado um fator de risco para a infecção oportunista pelo CMV.

Diagnóstico

O diagnóstico precoce da infecção pelo HIV e adesão à TARV são importantes fatores para prevenção da reativação da doença citomegálica.

Os principais sítios de infecção são retina e aparelho digestivo, podendo acometer também pulmões, fígado, vias biliares e sistema nervoso central (demência, ventriculoencefalite e poliradiculomielite).

Retinite por CMV

A retinite por CMV permanece como uma causa importante de morbidade ocular e um dos principais agentes causadores de cegueira em pacientes com aids.

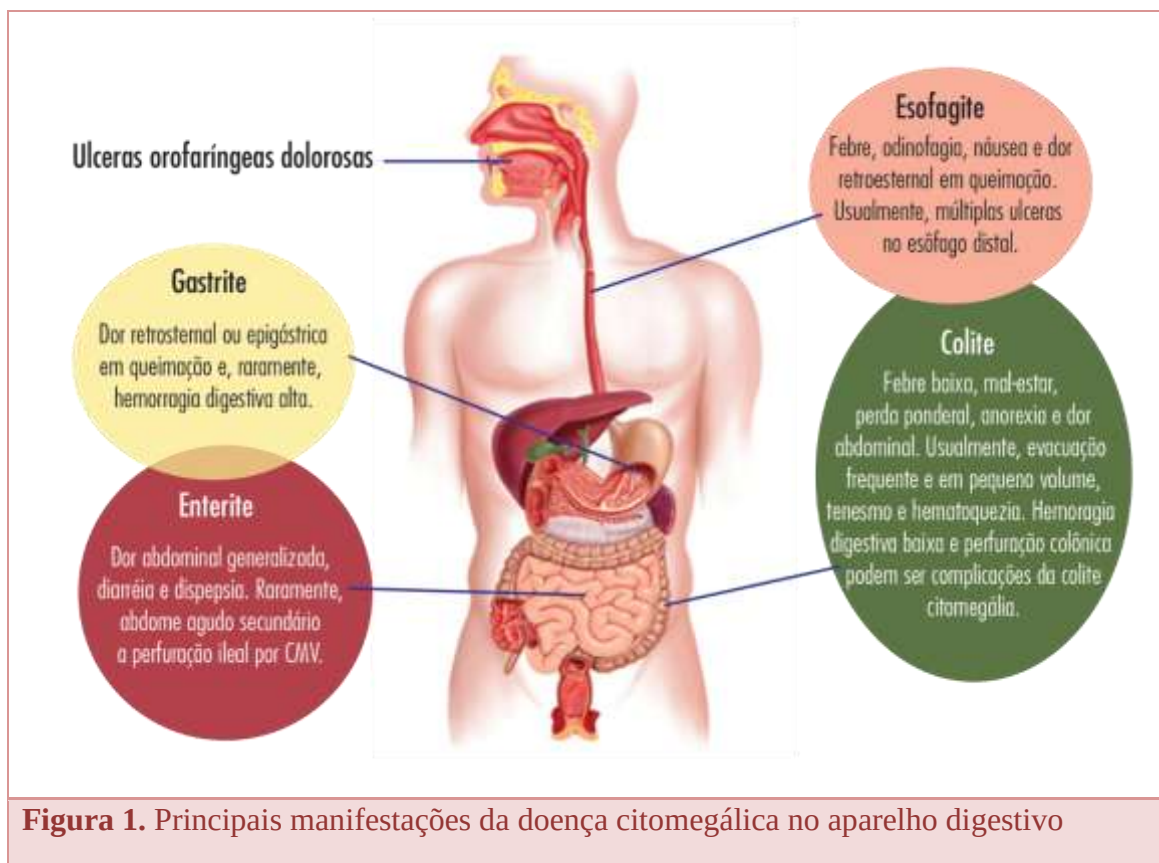
Os sintomas dependem da localização e grau de comprometimento retiniano. De maneira geral, o comprometimento ocular inicia-se em um dos olhos; porém, sem tratamento sistêmico específico ou reconstituição imune, pode se estender ao olho contralateral. Apresentações clínicas mais comuns incluem escotomas, redução da acuidade visual e, menos frequentemente, perda visual súbita.

O diagnóstico é clínico e baseia-se no aspecto da lesão retiniana, bem como em dados clínicos e laboratoriais de imunodepressão avançada. Recomenda-se fundoscopia sob dilatação pupilar para a detecção de lesões periféricas.



CMV no aparelho digestivo

As manifestações clínicas de citomegalovirose do aparelho digestivo são inespecíficas e podem se assemelhar a outras doenças oportunistas. Os sítios mais comuns são esôfago e cólon. A apresentação clínica depende da topografia da lesão (**Figura 1**).



O diagnóstico é sugerido pelo aspecto endoscópico de ulceração clássica da mucosa mediante biópsia identificando células com inclusão intranuclear (“olhos de coruja”) bem como dados clínicos e laboratoriais de imunodepressão avançada. Testes para detectar viremia (PCR ou antigenemia) não são bons preditores de doença ativa ou recorrência em PVHIV. Não se recomenda tratar viremia na ausência de evidência de lesão orgânica. Resultados negativos da antigenemia ou PCR plasmático não excluem a doença por CMV em órgãos.

Presença de anticorpos para CMV não são úteis no diagnóstico, embora IgG negativo indique pouca probabilidade de ser o CMV causador da doença investigada.



Tratamento

O tratamento de primeira escolha é a administração endovenosa de ganciclovir 5 mg/kg a cada doze horas, por 14 a 21 dias.

Alternativamente, recomenda-se foscarnet 60 mg/kg a cada oito horas ou 90 mg/kg a cada doze horas, por 14 a 21 dias.

O emprego de terapia intraocular adjuvante depende da topografia da lesão retiniana e deve ser avaliada sua indicação e necessidade por oftalmologista.

Após o término da fase de indução, recomenda-se terapia de manutenção com ganciclovir 5 mg/kg/dia ou, alternativamente, foscarnet 90 mg/kg/dia. A interrupção da profilaxia secundária deve ser considerada para pacientes com elevação sustentada da contagem de LT-CD4+ > 100 céls/mm³ durante pelo menos 3 a 6 meses, em uso regular de TARV.

A melhor forma de prevenir a doença por CMV ou sua recidiva é a instituição da TARV e manutenção da contagem de LT-CD4+ > 100 céls/mm³.



10.5 CANDIDÍASE ESOFÁGICA E OROFARÍNGEA

Candidíase orofaríngea e esofágica são comuns em pacientes com imunossupressão pelo HIV e são observados, geralmente, em pacientes com contagem de LT-CD4+ < 200 céls/mm³.

O principal agente é a *Candida albicans*.

O sintoma mais comum de **candidíase orofaríngea** é o aparecimento de placas removíveis esbranquiçadas. Pode-se apresentar também como queilite angular ou pápulas eritematosas na mucosa.

Os sintomas típicos de **candidíase esofágica** incluem dor retroesternal difusa, disfagia e/ou odinofagia, normalmente sem febre. Candidíase oral está presente na grande maioria dos casos e geralmente os pacientes apresentam LTCD4+ ainda mais baixos (< 100 céls/mm³).

Diagnóstico

O diagnóstico de candidíase oral e/ou esofágica é clínico, sendo a cultura de material dessas regiões pouco útil em razão da presença do fungo como comensal dessas mucosas.

A endoscopia digestiva alta é indicada para casos que apresentam persistência de sintomas após tratamento antifúngico, para investigação de outras causas de esofagite.

Tratamento

• Candidíase orofaríngea

Formas leves ou moderadas podem ser tratadas com **fluconazol 100 mg/dia por 7 a 14 dias**.

Tratamento tópico pode ser realizado como alternativa com nistatina suspensão oral 5 m: gargarejar e engolir 4 a 5 vezes ao dia.

Dá-se preferência ao fluconazol para formas mais acentuadas de candidíase, em razão da menor recidiva.



- **Candidíase esofágica**

O tratamento de escolha para candidíase esofágica é **fluconazol 200-400 mg/dia oral** ou 400 mg/dia endovenoso nos casos de disfagia importante ou itraconazol solução oral 200 mg/dia.

Tratamento alternativo, para casos refratários ao fluconazol, pode ser realizado com voriconazol 200mg VO ou EV 2x/dia ou Anfotericina desoxicolato 0,6 mg/Kg EV ao dia ou formulação lipossomal 3-4 mg/Kg dia ou caspofungina 50 mg/dia ou micafungina 150 mg/dia ou anidulafungina 100mg/dia na dose de 0,6 mg/kg/dia.

Ressalta-se que a grande maioria dos casos de candidíase esofágica responde clinicamente em 7 a 14 dias de tratamento antifúngico sistêmico.

Na ausência de resposta clínica após esse período, deve-se levantar a suspeita de um diagnóstico alternativo para o sintoma esofágico.



10.6 HISTOPLASMOSE

A histoplasmose no Brasil é causada pelo fungo dimórfico *Histoplasma capsulatum*, cuja infecção se dá por inalação de esporos presentes no solo. A doença pode ocorrer por infecção primária ou por reativação endógena e sua apresentação clínica varia de acordo com o grau de comprometimento imunológico. Em áreas endêmicas a incidência anual entre indivíduos HIV é de 5%.

A contagem de LT-CD4+ < 150 céls/mm³ aumenta o risco de doença por histoplasmose na forma disseminada.

Pneumonia é a principal forma de apresentação, sendo o infiltrado pulmonar retículo-nodular difuso a apresentação radiológica mais característica. Os principais sinais e sintomas clínicos são febre, perda de peso, hepatoesplenomegalia, linfadenomegalia, alterações pulmonares e lesões mucocutâneas numerosas, que se iniciam como pápulas, progredindo para pequenos nódulos umbilicados e úlceras. O achado de pancitopenia é frequente, sendo menos comum o comprometimento osteoarticular, gastrointestinal e do sistema nervoso central.

Diagnóstico

O diagnóstico laboratorial é feito por cultivo micológico e/ou exame histopatológico de espécimes obtidos por raspado ou biópsia de lesões. Os métodos de coloração de *Gomori/Grocott* e isolamento em cultura apresentam boa precisão diagnóstica.

Ressalta-se que exames de cultura de sangue, amostras respiratórias e outros tecidos, especialmente medula óssea, são padrão-ouro para o diagnóstico da histoplasmose.

Esfregaço de sangue periférico e de medula óssea podem mostrar pequenas leveduras no interior dos fagócitos quando corados com *Giemsa*. Testes sorológicos, como imunodifusão, revelam anticorpos anti-*H. capsulatum* em cerca de 60% dos pacientes. A pesquisa de antígenos na urina e a detecção molecular do fungo apresentam elevada sensibilidade, custo alto e são pouco disponíveis no Brasil.

Tratamento



A escolha do regime terapêutico deve ser orientada pela gravidade clínica. Assim, para fins de escolha do tratamento, classificam-se as formas clínicas em leve a moderada ou moderada a grave.

Forma moderada a grave: presença de sinais indicativos de doença disseminada, tais como pancitopenia e instabilidade clínica, bem como comprometimento do SNC, disfunções orgânicas, incluindo insuficiência respiratória.

1. Tratamento inicial (pelo menos duas semanas): anfotericina B lipossomal 3 mg/kg/dia ou anfotericina B desoxicolato 0,7 a 1 mg/kg/dia por pelo menos duas semanas ou até melhora clínica. Em pacientes com meningite confirmada, anfotericina B lipossomal deverá ser administrada na dose de 5 mg/kg/dia por 4 a 6 semanas.
2. Consolidação (por pelo menos 12 meses): itraconazol 200 mg duas vezes ao dia. Após 12 meses de consolidação, deve-se considerar mudança para a fase de manutenção (profilaxia secundária) em pacientes com cura clínica e sem sinais radiológicos e sorológicos de doença ativa.
3. Manutenção: itraconazol 200 mg/dia. Considerar a suspensão após o período mínimo de um ano de tratamento de manutenção, ausência de sintomas e LT-CD4+ > 150 céls/mm³ por mais de seis meses.

Forma leve a moderada (não meníngea):

1. Tratamento inicial (até melhora clínica): itraconazol 200 mg três vezes ao dia;
2. Consolidação (por pelo menos 12 meses): itraconazol 200 mg duas vezes ao dia;
3. Manutenção: itraconazol 200 mg/dia. Considerar a suspensão após um período mínimo de um ano de tratamento de manutenção, a ausência de sintomas e LT-CD4+ > 150 céls/mm³ por mais de seis meses.

Nos casos de formas leves a moderadas, o fluconazol pode ser considerado uma alternativa para tratamento inicial e/ou consolidação, devendo ser administrado em dose de 600 mg/dia inicialmente e 400 mg/dia após melhora clínica.



10.7 PROFILAXIA DE INFECÇÕES OPORTUNISTAS

A profilaxia de IO proporciona uma importante redução da morbimortalidade em indivíduos com disfunção imune secundária à infecção pelo HIV. Essa prevenção tem dois aspectos principais: a profilaxia primária e a secundária.

10.7.1 PROFILAXIA PRIMÁRIA (PREVENÇÃO DA DOENÇA)

É uma estratégia que visa evitar o desenvolvimento de IO em pessoas com exposição prévia. O principal parâmetro para orientar a introdução e suspensão de profilaxia é a contagem de LT-CD4+, uma vez que o risco de IO está diretamente associado ao nível dessas células de defesa.

A síntese de critérios para início e suspensão das profilaxias, bem como de esquemas recomendados está apresentada no **Quadro 1**.

Quadro 1. Profilaxia primária das infecções oportunistas (evitar o primeiro episódio de doença)

Agente	Indicação	1ª. escolha	Alternativas	Critérios de suspensão
<i>Pneumocystis jirovecii</i>	LT-CD4+ <200 céls/mm ³ (ou <14%) ou presença de candidíase oral ou febre indeterminada com mais de duas semanas de duração ou doença definidora de aids	Sulfametoxazol + trimetoprima (800/160mg) três vezes por semana	Dapsona 100mg/dia	Boa resposta à TARV com manutenção de LT-CD4+ >200 céls/mm³ por mais de 3 meses. Reintroduzir profilaxia se LT-CD4+ <200 céls/mm ³
<i>Toxoplasma gondii</i>	LT-CD4+ <100 céls/mm ³ e IgG anti <i>T. gondii</i> reagente	Sulfametoxazol + trimetoprima (800/160mg) uma vez por dia	Dapsona 50mg/dia + pirimetamina 50mg/semana + ácido fólico 10mg três vezes por semana <u>ou</u> Clindamicina 600mg 3 vezes por dia +	Boa resposta à TARV com manutenção de LT-CD4+ >200 céls/mm³ por mais de 3 meses. Reintroduzir profilaxia se LT-CD4+ <100



			pirimetamina 25- 50mg/dia + ácido folínico 10mg três vezes por semana	céls/mm ³
<i>Mycobacterium tuberculosis</i> (tuberculose latente)	PT > 5mm ou história de contato com paciente bacilífero ou radiografia de tórax com cicatriz de TB sem tratamento prévio	Isoniazida 5mg/kg/dia (dose máxima 300mg/dia). A associação com piridoxina 50mg/dia pode reduzir o risco de neuropatia		Duração de no mínimo 9 meses.
Complexo <i>Mycobacterium avium</i>	LT-CD4+ <50 céls/mm³	Azitromicina 1.200-1500mg/semana	Claritromicina 500mg duas vezes por dia	Boa resposta à TARV com manutenção de LT-CD4+ >100 céls/mm³ por mais de 3 meses. Reintroduzir profilaxia se LT-CD4+ <50céls/mm ³
<i>Cryptococcus sp.</i>	Não se indica profilaxia primária para criptococose e histoplasmose. Evitar situações de risco, tais como entrar em cavernas ou se expor a fezes de pássaros e morcegos.			
<i>Histoplasma capsulatum</i>				
Citomegalovírus	Não se indica profilaxia primária Recomenda-se diagnóstico precoce de retinopatia através de fundoscopia rotineira em PVHIV com LT-CD4+ <50 céls/mm ³			
Herpes simplex	Não se indica profilaxia primária			

10.7.2 PROFILAXIA SECUNDÁRIA (PREVENÇÃO DA RECORRÊNCIA)

Esta estratégia tem como objetivo evitar a recidiva de IO que já tenha ocorrido e que já tenha recebido tratamento completo.



As recomendações de profilaxias secundárias estão resumidas no **Quadro 2**.

Quadro 2. Profilaxia secundária das infecções oportunistas (prevenção de recorrência)			
Agente	1ª. escolha	Alternativas	Critério de suspensão
<i>Pneumocystis jirovecii</i>	Sulfametoxazol + trimetoprima (800/160mg) três vezes por semana	Dapsona 100mg/dia	Boa resposta à TARV com manutenção de LT-CD4+ > 200 céls/mm³ por mais de três meses.
<i>Toxoplasma gondii</i>	<u>Peso<60kg:</u> Sulfadiazina 500mg quatro vezes ao dia + pirimetamina 25mg uma vez ao dia + ácido folínico 10mg uma vez ao dia <u>Peso>60kg:</u> Sulfadiazina 1000mg quatro vezes ao dia + pirimetamina 50mg por dia + ácido folínico 10mg uma vez ao dia	Sulfametoxazol + trimetoprima (800/160mg) duas vezes ao dia <u>ou</u> Clindamicina 600mg três vezes ao dia + pirimetamina 25-50mg uma vez ao dia + ácido folínico 10mg uma vez ao dia (Acréscitar cobertura profilática para pneumocistose)	Boa resposta à TARV com manutenção de LT-CD4+ > 200 céls/mm³ por mais de seis meses.
Complexo <i>Mycobacterium avium</i>	Claritromicina 500mg duas vezes ao dia + etambutol 15mg/kg/dia (máximo 1200mg/dia)	Azitromicina 500mg uma vez ao dia + etambutol 15mg/kg/dia (máximo 1200mg/dia)	Após um ano de tratamento para MAC, na ausência de sintomas e LT-CD4+ > 100 céls/mm³ por mais de seis meses. Reintroduzir se LT-CD4+ <100 céls/mm ³
<i>Cryptococcus sp.</i>	Fluconazol 200mg uma vez ao dia	Itraconazol 200mg duas vezes ao dia ou anfotericina B desoxicolato 1mg/kg uma vez por semana	Término do tratamento de indução e consolidação e pelo menos 1 ano de manutenção, assintomático e LT-



			CD4+ > 200cél/mm³ por mais de seis meses.
<i>Isospora belli</i>	Sulfametoxazol + trimetoprima (800/160mg) três vezes por semana	Pirimetamina 25mg uma vez ao dia + ácido fólico 10mg três vezes por semana	Não há recomendação específica. No entanto, indica-se a suspensão da profilaxia com LT-CD4+ > 200 cél/mm ³ por mais de três meses.
Citomegalovírus (apenas para retinite, não indicada rotineiramente para doença gastrointestinal)	Ganciclovir EV 5mg/kg/dia cinco vezes por semana	Foscarnet 90-120mg/kg uma vez ao dia	Boa resposta à TARV com manutenção de LT-CD4+ > 100 cél/mm³ por mais de 3-6 meses.
Histoplasmose (doença disseminada ou infecção de sistema nervoso central)	Itraconazol 200mg uma vez ao dia		Manutenção por tempo indeterminado, pois não há evidência suficiente para a recomendação de interrupção do itraconazol. Considerar suspensão após período mínimo de um ano de tratamento de manutenção, ausência de sintomas e LT-CD4+ > 150 cél/mm³ por mais de seis meses. Reintroduzir se LT-CD4+ < 150 cél/mm³
Herpes simplex (infecção recorrente > 6 episódios/ano)	Aciclovir 400mg duas vezes ao dia.		



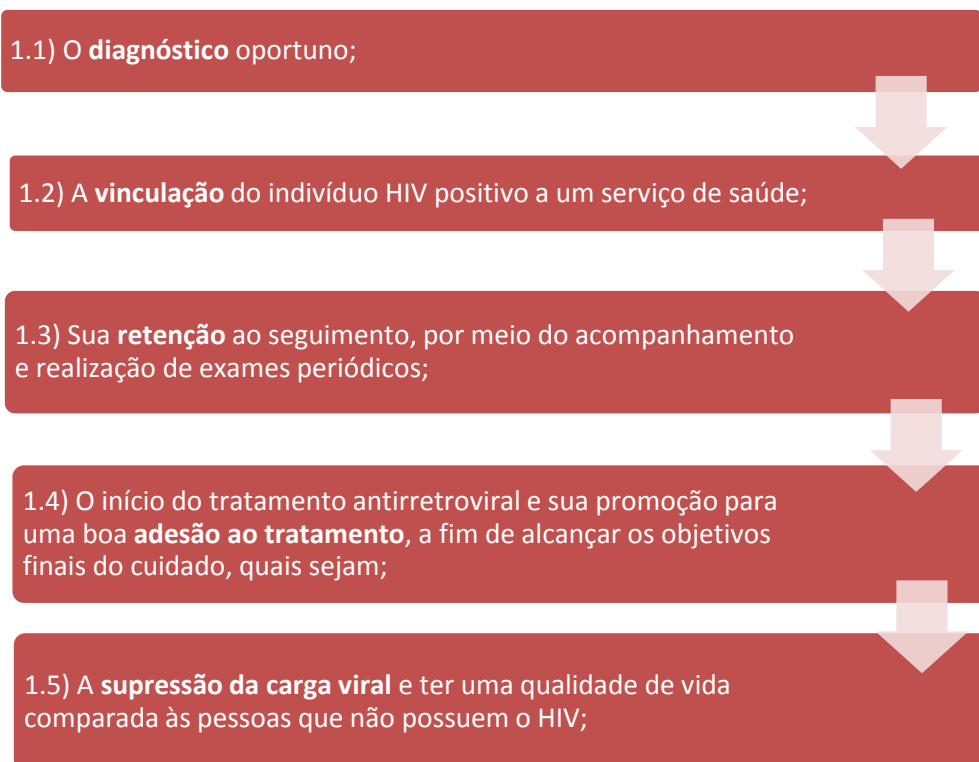
Candidíase esofágica	Não se indica a profilaxia secundária para candidíase esofágica.
---------------------------------	--



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

11.1 VINCULAÇÃO, RETENÇÃO E ADESÃO AO TRATAMENTO – CUIDADO CONTÍNUO

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



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

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



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

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

Para mais informações sobre o monitoramento da cadeia de eventos do cuidado em HIV, consultar *Manual Técnico de Elaboração da Cascata de Cuidado Contínuo do HIV*, Ministério da Saúde, 2017, disponível em: www.aids.gov.br

Para informações detalhadas sobre abordagens que facilitem esses momentos do cuidado contínuo, favor buscar o manual sobre “Cuidado Contínuo: vinculação, retenção, adesão e revinculação das pessoas vivendo com HIV”, disponível em: www.aids.gov.br.

Considera-se como adesão suficiente a tomada de medicamentos com uma frequência de, pelo menos, 80%²⁸⁷ para alcançar a supressão viral e sua manutenção. Ressalta-se que a má adesão é uma das principais causas de falha terapêutica.

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

Algumas abordagens discursivas podem facilitar a adesão, tais como:

- *Você terá que tomar “X” comprimidos por dia, todos os dias. Apesar de parecer fácil, nós sabemos que as pessoas esquecem. Será mais fácil tomar seu comprimido, se pensarmos agora sobre como você fará no seu dia-a-dia.*



- *Vamos pensar como você fez para tomar medicações em outras situações na sua vida: Quando você teve que tomar remédio, como você fez para lembrar de tomá-lo? Qual foi a coisa mais importante que lhe fez lembrar de tomá-los?*
- *Quantas vezes você perdeu doses de medicação nas últimas quatro (duas ou última) semanas? Por favor, me diga quais dificuldades você teve para tomá-lo.*

Fatores que facilitam a adesão

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

Fatores que dificultam a adesão

- Complexidade do regime terapêutico (diferentes drogas, quantidade de doses)
- Faixa etária do paciente (criança, adolescente e idoso)
- Baixa escolaridade
- Não aceitação da soropositividade
- Presença de transtornos mentais, como ansiedade e depressão
- Efeitos colaterais do medicamento
- Relação insatisfatória do usuário com o profissional de saúde e 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
- Dificuldade de acesso ao serviço



- **Medo de sofrer com a discriminação**
- **Precariedade ou ausência de suporte social / exclusão social**

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

Nutrição e Adesão

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

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

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

Para informações mais detalhadas sobre nutrição e HIV, consultar os materiais específicos já editados pelo Ministério da Saúde.^{288–290}

Atividade física e exercício

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

Pessoas que vivem com HIV e estejam clinicamente estáveis deverão ser estimuladas a praticar exercícios físicos, desde que adequados ao seu preparo físico atual e suas comorbidades. Deve-se avaliar: o risco cardiovascular (pelo Escore de Risco de Framingham) e outras comorbidades relacionadas ao desenvolvimento de doença



cardiovascular, como hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus tipo II e obesidade.

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

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

Em geral, os estudos^{291–299} sobre atividade física para PVHIV descrevem os benefícios da prática de exercícios físicos sobre o estado clínico geral, capacidade funcional e aptidão física relacionada à saúde, assim como sobre diversos aspectos psicológicos. Apesar de algumas limitações nos estudos, principalmente quanto à falta de um grupo-controle para a comparação, vale destacar que os principais benefícios evidenciados da prática do exercício físico para as PVHIV são:

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

As orientações devem visar que o usuário aumente o nível de atividade física e a prática sistematizada de exercícios físicos, com o intuito de prevenir agravos e auxiliar no tratamento complementar aos eventos adversos da infecção pelo HIV e da medicação antirretroviral.

Os benefícios da prática incluem:



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

11.2 CUIDADO COMPARTILHADO PARA PVHIV

Nos últimos anos, a epidemia de HIV apresentou mudanças no perfil epidemiológico principalmente com redução da morbimortalidade, associada ao uso mais intensivo da terapia antirretroviral.^{300,301} No entanto, doenças cardiovasculares, hipertensão e diabetes se tornaram mais prevalentes entre as PVHIV.³⁰² Esse novo cenário atribui à infecção pelo HIV **um status de doença crônica.**³⁰³

Diante dessa característica, exige-se que os serviços de HIV/Aids tenham uma atuação multidisciplinar e contínua como forma de garantir um atendimento integral às PVHIV. Essa característica também é encontrada na proposta da atenção básica, a qual oferece ações de promoção da saúde, prevenção e tratamento de doenças, além de considerar a pessoa em sua singularidade e integralidade.^{304,305} Porém, o modelo de atendimento das PVHIV é caracterizado por ser quase restrito aos serviços especializados, como os Serviços de Atenção Especializada (SAE), acarretando muitas vezes uma “descontinuidade da assistência para as PVHIV”,³⁰⁶ uma vez que poucos acessam outros pontos da rede de atenção em saúde do SUS. Uma parte significativa destes serviços especializados estão operando em capacidade máxima, atendendo a demanda sem fluxos organizados e atuando isoladamente, de forma não colaborativa com a rede de atenção.

É necessário ressaltar que os serviços especializados continuam com seu papel fundamental, já que têm o conhecimento acumulado da clínica do HIV e do cuidado das PVHIV, que pode e deve ser compartilhado com a atenção básica e outros pontos da rede de assistência à saúde das PVHIV.



Nesse sentido, as PVHIV também precisam ter acesso ao cuidado dos vários aspectos relacionados à sua saúde (alimentação saudável, exercício físico, vacinação, avaliação da pressão, entre outras), de forma integral e multiprofissional, o que é plenamente viável no âmbito da atenção básica.³⁰⁷

Assim, a atenção básica como porta de entrada preferencial da rede SUS fica responsável por acolher as PVHIV e promover a vinculação e corresponsabilização pela atenção às suas necessidades de saúde.²⁰

Em relação ao cenário internacional em HIV/Aids, o Brasil assumiu o compromisso dos Objetivos de Desenvolvimento do Milênio proposto junto à Organização das Nações Unidas (ONU), sendo uma das metas a de combater e reverter a tendência atual de propagação do HIV/Aids.³⁰⁸ O país também busca, como parte das ações de enfrentamento da epidemia de HIV, atingir a meta 90 90 90 a qual estabelece que, até 2020, 90% das pessoas com HIV sejam diagnosticadas (ampliando o diagnóstico do HIV), destas 90% estejam em tratamento antirretroviral (ampliando o acesso à TARV) e que, dentre estas, 90% tenham a carga viral indetectável (indicando boa adesão ao tratamento e qualidade da assistência a PVHIV). Estes compromissos assumidos irão exigir que novas metodologias sejam implantadas, entre elas a de ampliação do acesso ao tratamento antirretroviral, a qual pode se beneficiar da capilaridade de atuação dos serviços da atenção básica.

Uma estratégia do Departamento de IST/AIDS e Hepatites Virais do Ministério da Saúde é promover a gestão compartilhada da atenção às PVHIV dos serviços especializados com a atenção básica com o objetivo de:

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

Para dar apoio à essa estratégia, os seguintes materiais de suporte encontram-se disponíveis em: www.aids.gov.br/hivab



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



11.3 REDE DE ATENÇÃO À SAÚDE PARA PVHIV

A mudança de paradigma do cuidado em HIV, em especial pelo avanço da TARV e redução da morbimortalidade, apresentando-se atualmente com características de um agravo crônico, faz-se fundamental uma reorganização da rede de serviços de saúde às PVHIV. Nessa reorganização busca-se maior integração com todos os pontos da rede de atenção à saúde, em especial entre serviços de atenção básica e serviços especializados, visando a combinação das práticas assistenciais, possibilitando maior resolutividade e qualidade ao processo de cuidado.

Na Rede de Atenção à Saúde, a Atenção Básica é estruturada para ser o primeiro ponto de atenção e porta de entrada preferencial do sistema, constituída por equipe multidisciplinar que procura prestar atendimento a toda população da área adstrita sob sua responsabilidade, coordenando o cuidado clínico e atendendo as suas necessidades de saúde.

Essas Redes foram concebidas com o objetivo de superar a fragmentação dos sistemas de saúde, que se manifesta diversas vezes na ausência de coordenação entre os níveis de atenção, multiplicação de serviços e infraestrutura em local não apropriado, falta ou dificuldade de acesso, descontinuidade das ações e incoerência entre os serviços ofertados e as necessidades de saúde da população.^{309,310}

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

- **Matriciamento:** proporciona a retaguarda especializada da assistência, assim como um suporte técnico-pedagógico e um apoio institucional no processo de construção coletiva de projetos terapêuticos junto à população e os indivíduos.

- **Atendimento em rede:** paciente transita entre os diversos níveis de assistência à saúde, em especial entre a Atenção Básica e as unidades de referência especializadas. Os serviços especializados continuam a realizar o atendimento aos casos de maior complexidade, gestantes, crianças, coinfectados e sintomáticos. As unidades básicas fariam a cogestão dos casos assintomáticos e o controle dos pacientes estáveis, à semelhança dos cuidados em condições crônicas já realizado nas Unidades de Atenção Básica.

Cumpra salientar que estamos considerando nesse debate o conceito de cuidado integral, onde o manejo clínico e a prescrição de antirretrovirais são parte deste cuidado e certamente não o contempla em sua totalidade.



A necessidade de reorganização e preparação da Rede de Atenção à Saúde para prestar assistência às PVHIV baseia-se na perspectiva de ampliação do diagnóstico do HIV (portanto aumentando a detecção de casos), alavancada pelo alcance das metas 90-90-90, aliada a escassa disponibilidade de profissionais especialistas no Brasil, com serviços obrigados a recusar atendimento devido à alta demanda, reduzindo o acesso ao cuidado em saúde das PVHIV.

Restringir a assistência das PVHIV aos serviços de atenção especializada caracteriza uma fragmentação do cuidado indesejada e um cerceamento do direito dos usuários de poderem eleger se querem que suas necessidades sejam atendidas oportunamente, em uma unidade de saúde mais próxima de sua residência, estabelecendo vínculo e envolvimento com ações coletivas, preventivas, assistenciais e educacionais que potencialmente lhe seriam de grande valia, aumentando significativamente sua qualidade de vida.



12 SAÚDE REPRODUTIVA DAS PVHIV

O acesso universal ao tratamento e à prevenção da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) e de doenças sexualmente transmissíveis possibilitou transformar o cenário da epidemia no país. A queda nas taxas de transmissão vertical do HIV, a redução da morbimortalidade da infecção e o aumento da expectativa e qualidade de vida das pessoas que vivem com HIV e aids são uma realidade, caracterizando o atual perfil crônico atual da doença.³¹¹

No entanto, nesse novo cenário, também vem a demanda de abordar as necessidades específicas das populações mais jovens, em idade sexual ativa³¹² e aprofundar o tema da saúde sexual e reprodutiva, ampliando o olhar para além das recomendações de utilização de preservativos e aconselhamento anticoncepcional. A Organização Mundial de Saúde recomenda, por exemplo, que às mulheres vivendo com HIV sejam oferecidas intervenções a respeito do autocuidado e empoderamento sobre direitos referentes à sua saúde sexual e reprodutiva.³¹³ Também é importante considerar as diferenças regionais e questões específicas de grupos populacionais sob maior vulnerabilidade, com ênfase nas desigualdades de gênero, incluindo as mulheres transexuais e os adolescentes.

“Toda pessoa vivendo ou convivendo com HIV tem direito à continuação de sua vida civil, profissional, sexual e afetiva, e nenhuma ação poderá restringir seus direitos completos à cidadania”.³¹⁴

Isso deve estar no horizonte da linha de cuidado às PVHIV e suas parcerias sexuais no que se refere à abordagem da vivência sexual em sua plenitude, com questões referentes, por exemplo, à identificação de práticas sexuais de risco, à infertilidade e ao planejamento reprodutivo.

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

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



Conjunto de ferramentas da prevenção combinada:

1. Testagem para o HIV;
2. Profilaxia pós-exposição ao HIV (PEP);
3. Profilaxia pré-exposição ao HIV (PrEP),
4. Uso consistente de preservativos;
5. Diagnóstico oportuno e tratamento adequado de infecções sexualmente transmissíveis;
6. Redução de danos;
7. Gerenciamento de vulnerabilidades;
8. Supressão da replicação viral pelo tratamento antirretroviral

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

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

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

12.1 ACONSELHAMENTO REPRODUTIVO PARA CONCEPÇÃO E ANTICONCEPÇÃO

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

Qualquer ida do indivíduo ao serviço de saúde é uma oportunidade para



acolhimento sobre a saúde sexual e reprodutiva.

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

Essa abordagem qualificada permite que a tomada pela decisão de concepção seja feita no melhor cenário clínico, com chances muito reduzidas de transmissão vertical, bem como garante que a PVHIV exerça sua prática sexual de forma plena e com segurança. Independente da técnica conceptiva ou anticonceptiva escolhida, deve ser incentivada a adoção de práticas sexuais seguras com uso de preservativo masculino ou feminino para prevenção de HIV e outras IST.

O aconselhamento abordará questões específicas quanto à situação de saúde da pessoa, orientações específicas de acordo com cenários de parcerias sexuais sorotípicas ou sorodiferentes, além de questões relacionadas ao desejo conceutivo ou de anticoncepção.

Para mais informação deve ser consultado o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Prevenção da Transmissão Vertical de HIV, Sífilis e Hepatites Virais, disponível em www.aids.gov.br/pcdt.

12.2 PLANEJAMENTO REPRODUTIVO

O cuidado às questões relacionadas à saúde reprodutiva tem que ser parte de um processo que vai além da atenção ao pré-natal, que só acontece após o diagnóstico da gravidez e do parto.

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

A equipe de saúde deve estar preparada para abordar os sucessos e insucessos dessa trajetória e fazer encaminhamento para serviço especializado em reprodução assistida em caso de falha nas tentativas de concepção. Nesse processo devem ser avaliadas as condições de enfrentamento às situações de risco de transmissão do vírus do HIV,



insucesso das tentativas de gestação, adesão as recomendações da equipe de saúde, pressão social e familiar em relação ao modelo de família e constituição de prole. Nesse sentido, a equipe também deve estar disponível para discutir sobre não ter filhos e adoção.

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

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



13 ANEXOS

13.1 QUADRO DE DOSES PADRÃO DOS ANTIRRETROVIRAIS

Quadro 01: Dose padrão dos antirretrovirais	
Antirretrovirais	Posologia
Abacavir (ABC)	300mg 12/12h ou 600mg 1x/dia
Atazanavir (ATV)	300mg 1x/dia (se associado com RTV) ou 400mg 1x/dia
Darunavir (DRV)	600mg 12/12h
Dolutegravir (DTG)	50mg/d 100mg/dia com EFZ, TPV/r ou resistência comprovada por genotipagem ao RAL
Efavirenz (EFZ)	600mg 1x/dia
Enfuvirtida (ENF) (T20)	1 amp 12/12h (SC)
Etravirina (ETR)	200mg 2x/dia
Lamivudina (3TC)	150mg 12/12h ou 300mg 1x/dia
Lopinavir/ritonavir (LPV/r)	2 comp. associados 12/12h
Maraviroque (MVQ)	Com IP, exceto TPV/r, 150mg 12/12hs Com EFZ ou ETR, s/ IP, 600mg 12/12hs Com DRV/r + ETR ou EFZ + IP/r (exceto TPV/r) 150mg 12/12hs TPV/r ou NVP, TDF, 3TC+ AZT, RAL, s/ IP, 300mg 12/12hs
Nevirapina (NVP)	200mg 12/12h
Raltegravir (RAL)	400mg 12/12h
Ritonavir (RTV)	100mg/d com ATV, 200mg/d com DRV, 200mg com LPV ou 400mg/d com TPV
Tenofovir (TDF)	300mg 1x/dia
Tipranavir (TPV)	500mg 2x/dia
Zidovudina (AZT)	300mg 12/12h



13.2 INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Informações recentes e atualizadas sobre a interação entre os ARV, contraceptivos hormonais, antituberculínicos, antidepressivos, anti-hipertensivos, analgésicos, antimaláricos e outros medicamentos com todos os tipos de TARV podem ser obtidas no site: <http://www.hiv-druginteractions.org>.

As indicações existentes nos quadros abaixo e referido site não substituem as orientações divulgadas pelo MS, pela ANVISA e demais instituições regulamentadoras sanitárias nacionais

Quadro 01: Interações medicamentosas entre TARV e outros medicamentos.⁽ⁱ⁾
*adaptada de EACS Guidelines, versão 8.0, 2016

Fármacos não ARV	ATV/r	DRV/c	DRV/r	LPV/r	EFV	ETV	NVP	RPV	MVC	DTG	EVG/c	RAL	ABC	FTC	3TC	TDF	ZDV
Fármacos cardiovasculares																	
atorvastatina	↑	↑	↑	↑490%	↓43%	↓37%	↓	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
fluvastatina	↔	↑	↔	↔	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
pravastatina	↔	↑	↑81%	↔	↓44%	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
rosuvastatina	↑213%	↑	↑48%	↑107%	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↑38%	↔	↔	↔	↔	↔	↔
simvastatina	↑	↑	↑	↑	↓68%	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
amlodipina	↑ ⁱⁱⁱ	↑	↑	↑ ⁱⁱⁱ	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
diltiazem	↑ ⁱⁱⁱ	↑	↑	↑ ⁱⁱⁱ	↓69%	↓E	↓	E	E	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
metoprolol	↑ ⁱⁱⁱ	↑	↑	↑ ⁱⁱⁱ	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
verapamil	↑ ⁱⁱⁱ	↑	↑	↑ ⁱⁱⁱ	↓	↓E	↓	E	E	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
varfarina	↑ ou ↓	↑	↓	↓	↑ ou ↓	↑	↑ ou ↓	↔	↔	↔	↑ ou ↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Fármacos sistema nervoso central																	
diazepam	↑	↑	↑	↑	↓	↑	↓	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
midazolam (oral)	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
triazolam	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
citalopram	↑ ⁱⁱⁱ	↑	↑	↑ ⁱⁱⁱ	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
mirtazapina	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
paroxetina	↑↓?	↑↓?	↓39%	↑↓?	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑↓?	↔	↔	↔	↔	↔	↔
sertralina	↓	↑	↓49%	↓	↓39%	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
bupropiona	↓	↔	↓	↓57%	↓55%	↔	↓	↔	↔	↔	↑?	↔	↔	↔	↔	↔	↔
pimozida	↑ ⁱⁱⁱ	↑	↑	↑ ⁱⁱⁱ	↑	↓	↓	↔ ^{iv}	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
carbamazepina	↑D	↑D	↑	↑D	↓27%D36%	D	↓D	D	D	D	D	D	↑	↔	↔	↔	↑ ^{ix}
lamotrigina	↓39% ⁱⁱ	↔	↓ ⁱⁱ	↓50%	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
fenitoína	↓D	D	↓D	↓D	↓D	D	↓D	D	D	D	D	D	D	↔	↔	↔	↓
Anti infecciosos																	
claritromicina	↑ ⁱⁱⁱ	↑	↑	↑ ⁱⁱⁱ	↓	↓E	↓	E	E	↔	↑E	↔	↔	↔	↔	↔	D
fluconazol	↔	↑?	↔	↔	↔	E86%	E100%	E	↔	↔	↑?	↔	↔	↔	↔	↔	E74%
itraconazol	↑E	↑E	↑E	↑E	↓	↓E	↓61%	E	E	↔	↑E	↔	↔	↔	↔	↔	↔
rifabutina	↑	↑D	↑E50%	↑	↓38%	D37%	↑17%	D	*	↔	↑D	↔	↔	↔	↔	↔	↔
rifampicina	D72%	D	D	D	D26%	D	D58%	D80%	D	D54% ^x	D	D40%	D	↔	↔	↔	D47%
voriconazol	↓	↑E	↓	↓	↓E	↑E	↓E	E	E	↔	↑E	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Variados																	
antiácidos	D	↔	↔	↔	↔	↔	↔	D	↔	D	D	D	↔	↔	↔	↔	↔
IBP	D	↔	↔	↔	↔	↔	↔	D	↔	↔	↔	E	↔	↔	↔	↔	↔
bloqueadores H2	D	↔	↔	↔	↔	↔	↔	D	↔	↔	↔	E	↔	↔	↔	↔	↔
alfuzosina	↑?	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
beclometasona inal.	↑? ^v	↑? ^v	↓11%	↑? ^v	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑? ^v	↔	↔	↔	↔	↔	↔
buprenorfina	↑67%	↑	↑ ^{vi}	↔	↓50%	↓25%	↔	↔	↔	↔	↑35%	↔	↔	↔	↔	↔	↔
budesonida inal.	↑	↑	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
deriv. ergotamina	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↓	E	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
etinilestradiol	↓ ^{vii}	↑	↓	↓	↔ ^{viii}	↔	↓	↔	↔	↔	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔
fluticasona inal.	↑	↑	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
metadona	↓ ^{ii, iii}	↑?	↓16%	↓53% ⁱⁱⁱ	↓52%	↑6%	↓≈50%	↓16%	↔	↔	↔	↔	↓	↔	↔	↔	E29-43%
salmeterol inal.	↑ ⁱⁱⁱ	↑	↑	↑ ⁱⁱⁱ	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
sildenafil (dis-função erétil)	↑	↑	↑	↑	↓	↓37%	↓	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
ext. óleo de erva São João	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	↔	↔	↔	↔	↔	↔
varenciclina	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔



Comentários:

Esta tabela resume as interações medicamentosas entre os fármacos usados no tratamento da infecção pelo HIV e alguns medicamentos coadjuvantes frequentemente prescritos, bem como algumas interações medicamentosas com relevância clínica. Esta tabela não é exaustiva. Para interações medicamentosas adicionais e dados de interação farmacocinética e ajuste de doses detalhados, ver www.hiv-druginteractions.org (Universidade de Liverpool).

Legenda de cores

- sem interação com relevância clínica.
- estes medicamentos não devem ser coadministrados
- potencial interação que podem exigir ajuste de dose ou monitorização apertada
- potencial interação com baixa intensidade prevista (aumento da AUC < 2 ou da AUC < a 50%). Não se recomenda o ajuste da dose *a priori* exceto se o medicamento tiver um intervalo terapêutico estreito.

Nota: a diferença de cores usada para graduar o significado clínico da interação medicamentosa é baseada na www.hiv-druginteractions.org.

Legenda:

- ↑ potencial elevação da exposição aos medicamentos não ARV
- ↓ potencial diminuição da exposição aos medicamentos não ARV
- ↔ sem efeito significativo
- E potencial elevação da exposição a ARV
- D potencial diminuição da exposição a ARV
- Os números referem-se à diminuição/aumento da AUC dos não ARV e ARV observados nos estudos de interações medicamentosas
- Não há alterações da farmacocinética com IP não potenciado
- Recomenda-se monitorização do traçado ECG
- O fabricante da RPV recomenda precaução na coadministração com medicamentos suscetíveis de prolongar o intervalo QT.
- Observado aumento da concentração dos metabólitos ativos com RTV simples 100 mg 2 x dia, mas sem efeito significativo na função suprarrenal
- Sem alterações na concentração do medicamento original, mas com aumento da concentração dos seus metabólitos
- Aumento do etinilestradiol com ATV não potenciado
- Sem efeito no etinilestradiol, mas ↓ progesterona
- Toxicidade hematológica potencial
- Usar 50mg de DTG em PVH na ve ou na ve para INI. Em doentes com história de uso de INI, com resistências associadas aos INI ou suspeita clínica de resistência deve ser usada uma alternativa à rilampicina
- Não ajustar a dose de MVC na ausência de IP. Com IP (exceto para TPV/r; FPV/r), administrar MVC a 150 mg 2 x dia.

Quadro 02: Interações medicamentosas entre antidepressivos e TARV. *adaptada de EACS Guidelines, versão 8.0, 2016

Antidepressivos	ATV/r	DRV/c	DRV/r	LPV/r	SQV/r	EFV	ETV	NVP	RPV	MVC	DTG	EVG/c	RAL
ISRS	citalopram	↑ ⁱⁱ	↑	↑	↑ ⁱⁱ	↑ ⁱⁱ	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔
	escitalopram	↑ ⁱⁱ	↑	↑	↑ ⁱⁱ	↑ ⁱⁱ	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔
	fluvoxamina	↑	↑	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔
	fluoxetina	↑	↑	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔
	paroxetina	↑ ⁱ ?	↑ ⁱ ?	↓39%	↑ ⁱ ?	↑ ⁱ ?	↔	↔	↔	↔	↔	↑ ⁱ ?	↔
ISRN	sertralina	↓	↑	↓49%	↑	↓39%	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔
	duloxetina	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔
ATC	venlafaxina	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	D	↔	↑	↔
	amitriptilina	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔
ATC	clomipramina	↑	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔
	desipramina	↑	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔
	doxepina	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔
	imipramina	↑ ⁱⁱ	↑	↑	↑ ⁱⁱ	↑ ⁱⁱ	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔
	nortriptilina	↑ ⁱⁱ	↑	↑	↑ ⁱⁱ	↑ ⁱⁱ	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔
ATeC	trimipramina	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔
	maprotilina	↑	↑	↑	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↑	↔
Outros	mianserina	↑	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔
	mirtazapina	↑	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔
	bupropiona	↓	↔	↓	↓57%	↓	↓55%	↓	↔	↔	↔	↑?	↔
	lamotrigina	↓32%	↔	↓	↓50%	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	nefazodona	↑	↑	↑	↑	↑	↓	E	E	E	↔	↑	↔
Outros	extrac. óleo de erva São João	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	D	↔
	brazodona	↑	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔

Legenda

- ↑ potencial elevação da exposição ao antidepressivo
- ↓ potencial diminuição da exposição ao antidepressivo
- ↔ sem efeito significativo
- D potencial diminuição da exposição a ARV
- E potencial elevação da exposição a ARV
- recomenda-se monitorização do traçado ECG
- o RCM americano recomenda que a coadministração deve ser evitada uma vez que não existem dados suficientes para uma recomendação. Os números referem-se à diminuição da AUC do antidepressivo conforme observado em estudos de interação medicamentosas.

ISRS inibidores seletivos da recaptação da serotonina
ISRN inibidores da recaptação da serotonina e noradrenalina
ATC antidepressivos tricíclicos
ATeC antidepressivos tetracíclicos

Legenda de cores

- sem interação com relevância clínica.
- estes medicamentos não devem ser coadministrados
- potencial interação que pode exigir ajuste de dose ou monitorização apertada
- potencial interação com baixa intensidade prevista (aumento da AUC < 2 ou redução da AUC < a 50%). Não se recomenda o ajuste da dose *a priori* exceto se o medicamento tiver um intervalo terapêutico estreito.

Nota: a diferença de cores usada para graduar o significado clínico da interação medicamentosa é baseada na www.hiv-druginteractions.org (Universidade de Liverpool).
Informação adicional sobre dados farmacocinéticos, interações medicamentosas e ajuste de doses pode ser encontrada no website referido anteriormente.

Quadro 03: Interações medicamentosas entre anti-hipertensivos e TARV - *adaptada de EACS Guidelines, versão 8.0, 2016



Antihipertensivos		ATV/r	DRV/c	DRV/r	LPV/r	EFV	ETV	NVP	RPV	MVC	DTG	EVG/c	RAL	ABC	FTC	3TC	TDF	ZDV
IECAs	cilazapril	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	enalapril	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	lisinopril	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	perindopril	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	quinapril	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	ramipril	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
ARA	trandolapril	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	candesartan	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	irbesartan	↓	↔	↓	↓	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	losartan	↓ ^a	↔	↓ ^a	↓ ^a	↑ ^b	↑ ^b	↔	↔	↔	↔	↓ ^a	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	olmesartan	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	telmisartan	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Bloqueadores β	valsartan	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	atenolol	↔ ^d	↔	↔	↔ ^d	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	bisoprolol	↑ ^d	↑	↑	↑ ^d	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	carvedilol	↑ ^d	↑	↑	↑ ^d	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	metoprolol	↑ ^d	↑	↑	↑ ^d	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	propranolol	↑ ^d	↑	↑	↑ ^d	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Bloqueadores dos canais de cálcio	amlodipina	↑ ^c	↑	↑	↑ ^a	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	diltiazem	↑ ^c	↑	↑	↑ ^a	↓69%	↓E	↓	E	E	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	felodipina	↑ ^c	↑	↑	↑ ^a	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	flacridipina	↑ ^c	↑	↑	↑ ^a	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	lercanidipina	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	nicardipina	↑ ^c	↑	↑	↑ ^a	↓	↓E	↓	E	E	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	nifedipina	↑ ^c	↑	↑	↑ ^a	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	nisoldipina	↑ ^c	↑	↑	↑ ^a	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	verapamil	↑ ^c	↑	↑	↑ ^a	↓	↓E	↓	E	E	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	amilorida	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Diuréticos	bendroflumetiazida	?	?	?	?	?	?	?	↔	↔	↔	?	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	clortalidona	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	furosemida	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	E	↔
	indapamida	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	torasemida	↓	↔	↓	↓	↑	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Outros	doxazosina	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	espirolactona	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔

Legenda

↑ potencial elevação da exposição ao antihipertensivo

↓ potencial diminuição da exposição ao antihipertensivo

↔ sem efeito significativo

D potencial diminuição da exposição a ARV

E potencial elevação da exposição a ARV

a [medicamento original] diminui mas [metabólitos ativos] aumentam

b [medicamento original] aumenta mas [metabólitos ativos] diminuem

c recomenda-se monitorização do traçado ECG

d risco de prolongamento do intervalo PR

e usar com precaução uma vez que tanto o LPV como os antagonistas dos canais de cálcio prolongam o intervalo PR. Recomenda-se monitorização clínica.

Os números referem-se à diminuição da AUC do antihipertensivo conforme observado em estudos de interação medicamentosas.

Legenda de cores

sem interação com relevância clínica

estes medicamentos não devem ser coadministrados

potencial interação que pode exigir ajuste de dose ou monitorização apertada

potencial interação com baixa intensidade prevista (aumento da AUC < 2 ou redução da mesma < a 50%). Não se recomenda o ajuste da dose a priori exceto se o medicamento tiver um intervalo terapêutico estreito.

Nota: embora algumas interações medicamentosas sejam preditivas da necessidade de ajuste de dose com base na farmacocinética, a experiência clínica com um antihipertensivo específico e ARV podem determinar que o ajuste de dose a priori não seja mandatório.

Comentário: a diferença de cores usada para graduar o significado clínico da interação medicamentosa é baseada na www.hiv-druginteractions.org (Universidade de Liverpool). Informação adicional sobre dados farmacocinéticos, interações medicamentosas e ajuste de doses pode ser encontrada no website referido anteriormente.

Quadro 04: Interações medicamentosas entre analgésicos e TARV. *adaptada de EACS Guidelines, versão 8.0, 2016



Analgésicos	ATV/r	DRV/c	DRV/r	LPV/r	EFV	ETV	NVP	RPV	MVC	DTG	EVG/c	RAL	ABC	FTC	3TC	TDF	ZDV
analgésicos não opióides																	
aspirina	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
celecoxib	↔	↔	↔	↔	↑ ^b	↑ ^b	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
diclofenac	↔	↔	↔	↔	↑ ^b	↑ ^b	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	E ^b	↔
ibuprofeno	↔	↔	↔	↔	↑ ^b	↑ ^b	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	E ^b	↔
ác. mefenâmico	↔	↔	↔	↔	↑ ^b	↑ ^b	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	E ^b	↔
naproxeno	↔	↔	↔	↔	↑ ^b	↑ ^b	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	E ^b	↔
nimesulide	↔	↔	↔	↔	↑ ^b	↑ ^b	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
paracetamol	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
piroxicam	↔	↔	↔	↔	↑ ^b	↑ ^b	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
analgésicos opióides																	
alfentanil	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
buprenorfina	↓67%	↑	↑ ^b	↔	↓50%	↓25%	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
codeína	↑ ^b	↑ ^b	↑ ^b	↑ ^b	↑ ^b	↑ ^b	↑ ^b	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
dihidrocodeína	↓↑	↑	↓↑	↓↑	↓↑	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
fentanil	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
metadona	↓ ^d	↑?	↓16%	↓53% ^d	↓52%	↓16%	↓50%	↓16%	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	E
morfina	↓	↔	↓	↓	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
oxicodona	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
petidina	↓	↑	↓	↓	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
sufentanil	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
tramadol	↑ ^b	↑ ^b	↑ ^b	↑ ^b	↓ ^d	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔

Legenda

- ↑ potencial elevação da exposição ao analgésico
- ↓ potencial diminuição da exposição ao analgésico
- ↔ sem efeito significativo
- D potencial diminuição da exposição a ARV
- E potencial elevação da exposição a ARV
- a [medicamento original] sem alteração mas [metabólitos] aumentados
- b toxicidade hematológica aditiva potencial
- c [medicamento original] sem alteração mas [metabólitos] aumentados
- d ambos os medicamentos podem potencialmente prolongar o intervalo QT; recomenda-se a monitorização do traçado ECG
- e diminuição potencial do efeito analgésico devido a redução da conversão do metabólito ativo
- f coadministração contraindicada no RCM europeu. Contudo, a ficha informativa americana adverte para uso com precaução. O quadro reflete a escolha mais ponderada.
- g [medicamento original] diminui e aumenta [metabólito neurotóxico]
- h [medicamento original] diminui e sem alteração em [metabólitos ativos]
- i potencial risco de nefrotoxicidade, que pode aumentar caso uso prolongado de AINEs, exista condição pré-existente de disfunção renal, caso pessoa tenha baixo peso ou receba outros medicamentos que aumentem a concentração plasmática do TDF. O uso concomitante de AINEs e TDF requer monitorização da função renal. Os números referem-se à diminuição da área sob a curva do analgésico conforme observado em estudos de interação medicamentosas.

Legenda de cores

- sem interação com relevância clínica
- estes medicamentos não devem ser coadministrados
- potencial interação que pode exigir ajuste de dose ou monitorização apertada
- potencial interação com baixa intensidade prevista (aumento da AUC < 2 ou redução da AUC < a 50%). Não se recomenda o ajuste da dose a priori exceto se o medicamento tiver um intervalo terapêutico estreito.

Comentário: a diferença de cores usada para graduar o significado clínico da interação medicamentosa é baseada na www.hiv-druginteractions.org (Universidade de Liverpool). Informação adicional sobre dados farmacocinéticos, interações medicamentosas e ajuste de doses pode ser encontrada no website referido anteriormente.

Quadro 05: Interações medicamentosas entre contraceptivos/terapia hormonal de substituição e TARV. *adaptada de EACS Guidelines, versão 8.0, 2016

		ATV/r	DRV/c	DRV/r	LPV/r	EFV	ETV	NVP	RPV	MVC	DTG	EVG/c	RAL	ABC	FTC	3TC	TDF	ZDV
es-trogénios	etinilestradiol	↓19% ^a	↑	↓44% ^a	↓42% ^a	↔ ^a	↓22% ^a	↓20% ^a	↓14% ^a	↔	↓3% ^a	↓25% ^a	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	estradiol	↓ ⁱ	↑	↓ ⁱ	↓ ⁱ	↓ ⁱ	↓ ⁱ	↓ ⁱ	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Progestinas	desogestrel	↑ ^b	↑ ^{b,c}	↑ ^b	↑ ^b	↓ ⁱ	↓ ⁱ	↓ ⁱ	↔	↔	↔	↑ ^{b,c}	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	drospirenona	↑ ^b	↑ ^{b,c}	↑ ^b	↑ ^b	↓ ⁱ	↓ ⁱ	↓ ⁱ	↔	↔	↔	↑ ^b	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	dihidrogesterona	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	etonogestrel	↑ ^b	↑ ^b	↑ ^b	↑52% ^a	↓63% ^a	↓ ⁱ	↓ ⁱ	↔	↔	↔	↑ ^b	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	gestodene	↑ ^b	↑ ^b	↑ ^b	↑ ^b	↓ ⁱ	↓ ⁱ	↓ ⁱ	↔	↔	↔	↑ ^b	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	levonorgestrel	↑ ^b	↑ ^b	↑ ^b	↑ ^b	↓ ⁱ	↓ ⁱ	↓ ⁱ	↔	↔	↔	↑ ^b	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	medroxiprogesterona (IM)	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	medroxiprogesterona (oral)	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	norelgestromin	↑ ^b	↑ ^b	↑ ^b	↑83% ^a	↓ ⁱ	↓ ⁱ	↓ ⁱ	↔	↔	↔	↑ ^b	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	noretisterona	↓ ⁱ	↑ ^b	↓14% ^a	↓17% ^a	↓ ⁱ	↓5% ^a	↓10% ^a	↓11% ^a	↔	↔	↑ ^b	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Outros	norgestimate	↑85% ^a	↑ ^b	↑ ^b	↑ ^b	↓ ⁱ	↓ ⁱ	↓ ⁱ	↔	↔	↔	↑128% ^a	↑14% ^a	↔	↔	↔	↔	↔
	norgestrel	↑ ^b	↑ ^b	↑ ^b	↑ ^b	↓ ⁱ	↓ ⁱ	↓ ⁱ	↔	↔	↔	↑ ^b	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	levonorgestrel (EC)	↑	↑	↑	↑	↓58% ^a	↓ ⁱ	↓ ⁱ	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
Outros	mifepristone	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↓	E	E	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	ulipristal	↑	↑	↑	↑	↓ ⁱ	↓ ⁱ	↓ ⁱ	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔



Legenda		Legenda de cores	
↑	potencial elevação da exposição ao analgésico		sem interação com relevância clínica
↓	potencial diminuição da exposição ao analgésico		estes medicamentos não devem ser coadministrados
↔	sem efeito significativo		potencial interação que pode exigir ajuste de dose ou monitorização apertada
D	potencial diminuição da exposição a ARV		potencial interação com baixa intensidade prevista (aumento da AUC < 2 ou redução da AUC < a 50%). Não se recomenda o ajuste da dose a priori exceto se o medicamento tiver um intervalo terapêutico estreito.
E	potencial elevação da exposição a ARV		
a	O ATV não potenciado aumentou a AUC do etinilestradiol em 48%. Não usar mais do que 30 microgramas de etinilestradiol quando coadministrado com ATV não potenciado e pelo menos 35 microgramas de etinilestradiol quando coadministrado com ATV/i		
b	Estão recomendados meios contraceptivos adicionais ou alternativos ou, se usado como terapêutica hormonal de substituição, monitorizar sinais de deficiência de estrogénio		
c	O uso de implantes ou anéis vaginais não está recomendado em mulheres em tratamento prolongado com outros fármacos indutores das enzimas hepáticas		
d	Sem efeito na exposição ao etinilestradiol, contudo os níveis de progestina coadministrada estavam muito diminuídos. Deve ser usado um método de barreira adicionalmente à contraceção oral		
e	O RCM Europeu refere que um contraceptivo deve conter pelo menos 30 microgramas de etinilestradiol		
f	Monitorizar sinais de deficiência de estrogénios		
g	Aumento da conversão para o metabolito ativo etonogestrel		
h	Quando usado na pílula combinada, o componente de estrogénio é reduzido. Dada a ausência de dados clínicos sobre a sua eficácia contraceptiva, deve ser usado com precaução e estão indicados métodos contraceptivos adicionais		
i	Deve ser usado um método de barreira eficaz adicionalmente à contraceção oral		
j	O norelgestromin é combinado com o etinilestradiol e administrado através de adesivo transdérmico. Foi demonstrada a redução do etinilestradiol o que pode comprometer a eficácia contraceptiva, deve ser usado com precaução e estão indicados métodos contraceptivos adicionais		
k	O ATV não potenciado aumentou a AUC da noretisterona em 2.1 vezes		
l	Usar 3mg como dose única na contraceção de emergência. Digno de nota: a duplicação da dose padrão não está licenciada e há evidência limitada quanto à sua eficácia		
m	Poderá reduzir a eficácia da contraceção de emergência		
n	Uma vez que não existem dados suficientes para fazer uma recomendação quanto ao uso de DRV/c com o progestogénio combinado ou simples, oral ou implantável, deve ser usada uma forma alternativa de contraceção		
Os números referem-se à diminuição da AUC do fármaco conforme observado em estudos de interação medicamentosas			
Comentário: Aplicação transdérmica: o metabolismo de primeira passagem é evitado, ainda assim existe metabolismo hepático pelo que existe risco de interação medicamentosa. Aplicação intrauterina: a hormona (ex. levonogestrel) é libertada diretamente no órgão-alvo antes de ser absorvida para a circulação sistémica, sendo menos provável que seja afetada pela TARV.			

Quadro 06: Interações medicamentosas entre corticoides e TARV. *adaptada de EACS Guidelines, versão 8.0, 2016

Corticóide		ATV/r	DRV/c	DRV/r	LPV/r	EFV	ETV	NVP	RPV	MVC	DTG	EVG/c	RAL	ABC	FTC	3TC	TDF	ZDV
Inalado, oral, tópico ou injectado	beclometasona inalada	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	betametasona	↑↑	↑	↑	↑	↓	↓	↓	D	D	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	budesonido inalado	↑	↑	↑	↑	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	clobetasol tópico	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	dexametasona	↑D	↑D	↑D	↑D	↓D	↓D	↓D	D	D	↔	↑D	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	fluocinolona tópica	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↑↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	fluticasona inalada	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	hidrocortisona oral	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	hidrocortisona tópica	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	metilprednisolona	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	mometasona inalada	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	prednisolona oral	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	↓40%	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	prednisona	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	↓40%	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔
	triamcinolona	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	↓	↓	↓	↔	↔	↔	↑	↔	↔	↔	↔	↔	↔



Legenda	Legenda de cores
↑ potencial elevação da exposição ao corticóide	sem interação com relevância clínica
↓ potencial diminuição da exposição ao corticóide	estes medicamentos não devem ser coadministrados
↔ sem efeito significativo	potencial interação que pode exigir ajuste de dose ou monitorização apertada
D potencial diminuição da exposição a ARV	potencial interação com baixa intensidade prevista (aumento da AUC < 2 ou redução da AUC < a 50%). Não se recomenda o ajuste da dose a priori exceto se o medicamento tiver um intervalo terapêutico estreito.
E potencial elevação da exposição a ARV	
■ A coadministração de RTV (100mg 2x/dia) aumentou as concentrações do metabolito ativo (bedametasona-17-monopropionato) mas não foi observado qualquer efeito sobre a função da supra-renal. Justifica-se mesmo assim precaução, uso da menor dose possível de corticóide e monitorização de efeitos adversos	Comentário: a diferença de cores usada para graduar o significado clínico da interação medicamentosa é baseada na www.hiv-druginteractions.org (Universidade de Liverpool). Informação adicional sobre dados farmacocinéticos, interações medicamentosas e ajuste de doses pode ser encontrada no website referido anteriormente.
■ O DRV/r diminuiu a exposição ao metabolito ativo (bedametasona-17-monopropionato), não foi observado qualquer efeito significativo sobre a função da supra-renal	
■ Risco de níveis elevados de corticóide, síndrome de Cushing e supressão da supra-renal. Este risco está presente na administração oral, injetável, tópica, inalada e sob a forma de gotas oftálmicas	
■ O grau de absorção percutânea é determinado por múltiplos fatores, como o grau de inflamação e alteração cutâneas, duração, frequência e superfície de aplicação, uso de roupa protetora	

Quadro 07: Interações medicamentosas entre antimaláricos e TARV - *adaptada de EACS Guidelines, versão 8.0, 2016

Efeitos dos ARV nos medicamentos antimaláricos e metabólitos chave.

Legenda:

- Setas indicam o efeito dos ARV nos medicamentos antimaláricos e metabólicos chave
- Verde interação sem significado clínico esperado
- Laranja potencial interação (considerar tratamento antes de viajar e monitorização farmacológica)
- Vermelho interação medicamentosa com relevância clínica, não combinar ou usar com precaução

Metfloquina (M)		
Metabolismo	CYP 3A4	
ARV	Efeito nos antimaláricos e metabólitos chave	Significado
ITRNN (EFV, NVP, ETV)	↓	Não
RPV, RAL, MVC, DTG	→	Não
IP, COBI	↑ M pode reduzir IPVC (RTV ca. 35%)	Potencial
Artemisina (A)		
Artemisina e o metabolito chave, a dihidroartemisina, são compostos ativos.		
Metabolismo	CYP 2B6, 3A4, 2C19	
ARV	Efeito nos antimaláricos e metabólitos chave	Significado
ITRNN (EFV, NVP, ETV)	↓ A & dihidroartemisina; A & seus metabólitos reduzem NVP, mas não afetam EFV/ETR	Não usar ou usar com precaução
RPV, RAL, MVC, DTG	→ A pode reduzir RPV, MVC	Potencial
IP, COBI	↑ Aumenta A: monitorizar toxicidade hepática	Potencial
Lumetantrina (L)		
Metabolismo	CYP 3A4	
ARV	Efeito nos antimaláricos e metabólitos chave	Significado
ITRNN (EFV, NVP, ETV)	↓	Potencial
RPV, RAL, MVC, DTG	→	Não
IP, COBI	↑ LPV aumenta L 2-3x	Não usar ou usar com precaução



Atovaquona (A1), Proguanil (P)		
- Atovaquona aumenta os níveis de ZDV cerca de 35% - A sinergia com a atovaquona está relacionada com o proguanil e não com os metabólitos ativos; por conseguinte, presumivelmente, sem efeito de rede na indução/ inibição.		
Metabolismo	CYP 2C19	
ARV	Efeito nos antimaláricos e metabólitos chave	Significado
ITRNN (EFV, NVP, ETV)	↓ ETV é diminuído	Potencial
RPV, RAL, MVC, DTG	→	Não
IP, COBI	↓ A1 & P, tomar com refeição rica em gordura; considerar aumento da dose	Potencial
Doxiciclina		
Metabolismo	N/A	
ARV	Efeito nos antimaláricos e metabólitos chave	Significado
ITRNN (EFV, NVP, ETV)	possivelmente ↓	Potencial
RPV, RAL, MVC, DTG	→	Não
IP, COBI	→	Não
Cloroquina		
Metabolismo	CYP 3A4, 2D6	
ARV	Efeito nos antimaláricos e metabólitos chave	Significado
ITRNN (EFV, NVP, ETV)	→	Não
RPV, RAL, MVC, DTG	→	Não
IP, COBI	→	Não
Quinino (Q)		
Metabolismo	CYP 3A4, 2D6	
ARV	Efeito nos antimaláricos e metabólitos chave	Significado
ITRNN (EFV, NVP, ETV)	↓ Considerar aumento da dose	Potencial
RPV, RAL, MVC, DTG	→	Não
IP, COBI	↑ RTV aumenta Q 4x; considerar reduzir dose, monitorizar toxicidade (acufenos). CAVE: IP & Q prolongam o intervalo QT	Potencial
Primaquina		
Metabolismo	CYP 1A2, 2D6, 3A4	
ARV	Efeito nos antimaláricos e metabólitos chave	Significado
ITRNN (EFV, NVP, ETV)	N/A	Potencial
RPV, RAL, MVC, DTG	→	Não
IP, COBI	N/A	



13.3 AJUSTE DE ARV PARA FUNÇÃO RENAL

Tabela 01: Tabela de ajuste de dose de antirretrovirais em pacientes com disfunção renal*

		TFGe (mL/min) ¹					Hemodiálise
		≥50	30 – 49	10 – 29	< 10		
ITRN	ABC		300mg a cada 12h	sem necessidade de ajuste de dose			
	3TC		300mg 1x24h	150mg 1x24h	100mg 1x24h ²	50-25mg 1x24h ²	50-25mg 1x24h ² AD ³
	TDF ³		300mg 1x24h	300mg 1x48h	não recomendado		300mg 1xsemana AD
					300mg 1x72-96h, se não houver alternativa	300mg 1xsemana, se não houver alternativa	
	AZT		300mg 1x12h	sem necessidade de ajuste de dose		100mg 1x8h	
	ABC/3TC		usar drogas individualmente				
	AZT/3TC						
TDF/FTC		300/200mg 1x24h	300/200mg 1x48 h	usar drogas individualmente			

ITRNN	EFV	600mg 1x24h	sem necessidade de ajuste de dose
	ETV	200mg 1x12h	
	NVP	200mg 1x12h	

IP	ATV/r ⁴	300/100mg 1x24h	sem necessidade de ajuste de dose ⁵
	DRV/r	800/100mg 1x24h	
		600/100mg 1x12h	
	LPV/r	400/100mg 1x12h	
	TPV/r	500/200mg 1x12h	

Outros ARV			
	RAL	400mg 1x12h	sem necessidade de ajuste de dose ⁵
	DTG	50 mg 1x24h	sem necessidade de ajuste de dose
			Sem dados clínicos; Dados de



			farmacocinética sugerem segurança
	MVC (sem inibidor de CYP3A4)⁶	300mg 1X12h	sem necessidade de ajuste de dose
	MVC (com inibidor de CYP3A4)	se TFG <80mL/min 150mg 1x24h	

¹Usar a fórmula de Cockcroft-Gault: ClCr

Homem: Clearance de Creatinina = $\frac{((140 - \text{Idade}) \times \text{Peso(kg)})}{(\text{Creatinina Sérica} \times 72)}$

Mulher: Clearance de Creatinina = $\frac{((140 - \text{Idade}) \times \text{Peso(kg)})}{(\text{Creatinina Sérica} \times 72)} \times 0,85$

²Dose de ataque de 150mg

³ Após diálise

⁴ Associado à nefrotoxicidade; considerar outro ARV se doença renal pré-existente

⁵ Dados disponíveis limitados para pessoas com insuficiência renal; análise farmacocinética sugere não ser necessária ajuste de dose

⁶ Usar com cautela se TFG < 30mL/min

*adaptada de EACS Guidelines, versão 8.1, 2016



13.4 AJUSTE DE ARV PARA FUNÇÃO HEPÁTICA

Tabela 01: ajuste de dose de antirretrovirais em pacientes com disfunção hepática*

ITRN	
ABC	Child-Pugh Classe A: 200 mg 2 x dia (usar solução oral) Child-Pugh Classe B ou C: contraindicado
ddI	Contraindicado Se usado, sem ajuste de dose
3TC	Sem ajuste de dose
TDF	Sem ajuste de dose
AZT	Reduzir dose cerca de 50% ou aumentar o intervalo entre doses para o dobro se Child-Pugh Classe C
ITRNN	
EFV	Sem ajuste de dose; usar com precaução em pessoas com insuficiência hepática
NVP	Child-Pugh Classe A: sem ajuste de dose Child-Pugh Classe B ou C: contraindicado
ETV	Child-Pugh Classe C: sem dados
IP	
ATV	Child-Pugh Classe B: 300 mg 1 x dia Child-Pugh Classe C: não recomendado O RTV potenciado (booster) não está recomendado em pessoas com insuficiência hepática (Child-Pugh Classe B ou C)
DRV	Child-Pugh Classe A ou B: sem ajuste de dose Child-Pugh Classe C: não recomendado
LPV/r	Sem recomendação de dose; usar com precaução em pessoas com insuficiência hepática
TPV	Child-Pugh Classe A: usar com precaução Child-Pugh Classe B ou C: contraindicado
IF	



ENF (T20)	Sem ajuste de dose
Inibidor CCR5	
MVC	Sem recomendação de dose. As concentrações provavelmente vão aumentar em pessoas com insuficiência hepática.
INI	
RAL	Sem ajuste de dose
DTG	Child-Pugh Classe A ou B: sem ajuste de dose Child-Pugh Classe C: sem dados
* adaptada de EACS Guidelines, versão 8.1, 2016	

Escore de Child-Pugh			
	1 ponto	2 pontos	3 pontos
Encefalopatia¹	Nenhuma	Grau 1-2	Grau 3-4
Ascite	Nenhuma	Facilmente controlada	Mal controlada
Albumina sérica - g/L (g/dL)	> 35 (> 3,5)	30-35 (3,0-3,5)	< 30 (< 3,0)
Bilirrubina Total sérica - µmol/L (mg/dL)	< 34 (<2,0)	34-51 (2,0-3,0)	> 51 (> 3,0)
Bilirrubina Total sérica modificada²	<4 mg/dL	4–7 mg/dL	>7 mg/dL
Tempo de protrombina (Segundos de prolongamento)	0-4	4-6	>6
INR	<1,7	1,7 – 2,3	>2,3

¹Gradação da Encefalopatia:

Grau 1: falta de atenção, euforia, ansiedade, desempenho prejudicado, distúrbios do sono

Grau 2: letargia, desorientação leve tempo e espaço, mudança súbita personalidade, asterixis

Grau 3: sonolento, mas responsivo a estímulos, confusão e desorientação importante, comportamento bizarro, asterixis



Grau 4: Coma

²Bilirrubina total modificada é utilizada em pacientes com Síndrome de Gilbert ou que estão em uso de Indinavir ou Atazanavir

Classificação Child-Pugh	Soma do escore de Child-Pugh
Classe A	5 – 6 pontos
Classe B	7 – 9 pontos
Classe C	> 9 pontos



13.5 BOLETIM EPIDEMIOLÓGICO, INDICADORES E DADOS BÁSICOS DE HIV/Aids

O Boletim Epidemiológico HIV/Aids do Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais (DIAHV), da Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS), do Ministério da Saúde (MS), é publicado anualmente e apresenta informações e análises sobre os casos de HIV/aids no Brasil, regiões, estados e capitais, de acordo com os principais indicadores epidemiológicos e operacionais estabelecidos.

Para obter o boletim epidemiológico mais recente, acesse www.aids.gov.br/pagina/publicacoes

O DIAHV, também disponibiliza os dados básicos de aids dos 5.570 municípios do Brasil. O objetivo é subsidiar os gestores estaduais e municipais com informações para formulação, gestão e avaliação de políticas e ações públicas para a resposta à epidemia de HIV/aids.

O conjunto de indicadores foi construído tendo como fontes de dados as notificações compulsórias de HIV/aids e sífilis no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (Sinan), os registros dos casos no Sistema de Controle de Exames Laboratoriais (Siscel) e Sistema de Controle Logístico de Medicamentos (Siclom) e dados obtidos do Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM), além de dados populacionais dos censos demográficos do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), disponíveis no site do DataSUS.

São apresentados dados sobre:

- ✓ População residente, segundo grupos específicos;
- ✓ Número de nascimentos;
- ✓ Casos de Aids, segundo características específicas (raça/cor, escolaridade, categoria de exposição);
- ✓ Óbitos por Aids;
- ✓ Taxa de detecção de casos de Aids;
- ✓ Razão de sexos;
- ✓ Taxa de gestantes infectadas pelo HIV; e
- ✓ Coeficientes de mortalidade por Aids.



Para acessar aos indicadores e dados básicos de HIV/Aids de seu estado ou município, acesse <http://indicadores.aids.gov.br/>



REFERÊNCIAS

1. Deeks SG, Barbour JD, Martin JN, Swanson MS, Grant RM. Sustained CD4+ T Cell Response after Virologic Failure of Protease Inhibitor-Based Regimens in Patients with Human Immunodeficiency Virus Infection. *J Infect Dis.* 2000;181(3):946–953. <http://dx.doi.org/10.1086/315334>.
2. Maggiolo F, Leone S. CD4+ T Lymphocyte Recovery in Individuals with Type 1 Human Immunodeficiency Virus Infection. *Clin Infect Dis.* 2010;51(4):465–467. <http://dx.doi.org/10.1086/655152>.
3. Rawizza HE, Chaplin B, Meloni ST, et al. Immunologic Criteria Are Poor Predictors of Virologic Outcome: Implications for HIV Treatment Monitoring in Resource-Limited Settings. *Clin Infect Dis.* 2011;53(12):1283–1290. <http://www.jstor.org/stable/41328454>.
4. Sigaloff KCE, Hamers RL, Wallis CL, et al. Unnecessary Antiretroviral Treatment Switches and Accumulation of HIV Resistance Mutations; Two Arguments for Viral Load Monitoring in Africa. *JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr.* 2011;58(1). http://journals.lww.com/jaids/Fulltext/2011/09010/Unnecessary_Antiretroviral_Treatment_Switches_and.4.aspx.
5. Gale HB, Gitterman SR, Hoffman HJ, et al. Is Frequent CD4+ T-Lymphocyte Count Monitoring Necessary for Persons With Counts ≥ 300 Cells/ μ L and HIV-1 Suppression? *Clin Infect Dis.* 2013;56(9):1340–1343. <http://dx.doi.org/10.1093/cid/cit004>.
6. Whitlock GG, Ahmed N, Benn P, Edwards S, Waters L. Stop routine CD4 monitoring in HIV-infected patients with fully suppressed virus and CD4 ≥ 350 cells/ml. *Clin Infect Dis.* 2013;57(2):327–328. doi:10.1093/cid/cit203.
7. Stephan C, Hill A, Xi N, van Delft Y, Moecklinghoff C. Research letter: is monitoring for CD4 counts still needed for the management of patients with long-term HIV RNA suppression? *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2012;61(5):e73-5. doi:10.1097/QAI.0b013e3182737254.
8. Reynolds SJ, Sempa JB, Kiragga AN, et al. Is CD4 monitoring needed among ugandan clients achieving a virologic and immunologic response to treatment? *AIDS Patient Care STDS.* 2014;28(11):575–578. doi:10.1089/apc.2014.0086.
9. Phillips AN, Youle M, Lampe F, et al. CD4 cell count changes in individuals with counts above 500 cells/mm and viral loads below 50 copies/ml on antiretroviral therapy. *AIDS.* 2002;16(7):1073–1075.
10. Girard P-M, Nelson M, Mohammed P, Hill A, van Delft Y, Moecklinghoff C. Can we stop CD4+ testing in patients with HIV-1 RNA suppression on antiretroviral treatment? *AIDS.* 2013;27(17):2759–2763.



doi:10.1097/01.aids.0000432458.98851.c1.

11. Ford N, Stinson K, Davies M-A, et al. Is it safe to drop CD4+ monitoring among virologically suppressed patients: a cohort evaluation from Khayelitsha, South Africa. *AIDS*. 2014;28(14):2003–2005. doi:10.1097/QAD.0000000000000406.
12. Duncan CJA, Schmid ML, Schwab U, Price DA, Ong E. Futility of CD4+ monitoring in HIV-1 patients with CD4+ cell count above 350 cells/mul on suppressive antiretroviral therapy. *AIDS*. 2014;28(17):2638–2639. doi:10.1097/QAD.0000000000000469.
13. Chow EPF, Read TRH, Chen MY, Fehler G, Bradshaw CS, Fairley CK. Routine CD4 cell count monitoring seldom contributes to clinical decision-making on antiretroviral therapy in virologically suppressed HIV-infected patients. *HIV Med*. 2015;16(3):196–200. doi:10.1111/hiv.12198.
14. Ahn JY, Boettiger D, Law M, et al. Effects of CD4 monitoring frequency on clinical endpoints in clinically stable HIV-infected patients with viral suppression. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2015;69(3):e85–e92. doi:10.1097/QAI.0000000000000634.
15. Ford N, Stinson K, Gale H, et al. CD4 changes among virologically suppressed patients on antiretroviral therapy: a systematic review and meta-analysis. *J Int AIDS Soc*. 2015;18(1):20061. doi:10.7448/IAS.18.1.20061.
16. Golub JE, Cohn S, Saraceni V, et al. Long-term protection from isoniazid preventive therapy for tuberculosis in HIV-infected patients in a medium-burden tuberculosis setting: the TB/HIV in Rio (THRio) study. *Clin Infect Dis*. 2015;60(4):639–645. doi:10.1093/cid/ciu849.
17. Mani D, Aboulafia DM. Screening guidelines for non-AIDS defining cancers in HIV-infected individuals. *Curr Opin Oncol*. 2013;25(5):518–525. doi:10.1097/CCO.0b013e328363e04a.
18. Goncalves PH, Montezuma-Rusca JM, Yarchoan R, Uldrick TS. Cancer prevention in HIV-infected populations. *Semin Oncol*. 2016;43(1):173–188. doi:10.1053/j.seminoncol.2015.09.011.
19. Keller MJ, Burk RD, Xie X, et al. Risk of cervical precancer and cancer among HIV-infected women with normal cervical cytology and no evidence of oncogenic HPV infection. *JAMA*. 2012;308(4):362–369. doi:10.1001/jama.2012.5664.
20. Adler DH, Kakinami L, Modisenyane T, et al. Increased regression and decreased incidence of human papillomavirus-related cervical lesions among HIV-infected women on HAART. *AIDS*. 2012;26(13):1645–1652. doi:10.1097/QAD.0b013e32835536a3.
21. Minkoff H, Zhong Y, Burk RD, et al. Influence of adherent and effective



- antiretroviral therapy use on human papillomavirus infection and squamous intraepithelial lesions in human immunodeficiency virus-positive women. *J Infect Dis*. 2010;201(5):681–690. doi:10.1086/650467.
22. Fruchter RG, Maiman M, Sedlis A, Bartley L, Camilien L, Arrastia CD. Multiple recurrences of cervical intraepithelial neoplasia in women with the human immunodeficiency virus. *Obstet Gynecol*. 1996;87(3):338–344.
 23. Ahdieh L, Klein RS, Burk R, et al. Prevalence, incidence, and type-specific persistence of human papillomavirus in human immunodeficiency virus (HIV)-positive and HIV-negative women. *J Infect Dis*. 2001;184(6):682–690. doi:10.1086/323081.
 24. Massad LS, Xie X, Darragh T, et al. Genital warts and vulvar intraepithelial neoplasia: natural history and effects of treatment and human immunodeficiency virus infection. *Obstet Gynecol*. 2011;118(4):831–839. doi:10.1097/AOG.0b013e31821a0f4d.
 25. Massad LS, Seaberg EC, Wright RL, et al. Squamous cervical lesions in women with human immunodeficiency virus: long-term follow-up. *Obstet Gynecol*. 2008;111(6):1388–1393. doi:10.1097/AOG.0b013e3181744619.
 26. Mohammed D, Kokkala M, Garcia S, Sison J, Dazley J RN. Cervical cancer screening as part of routine medical care in HIV-positive women. *4th Int Work HIV women 13 -14 January*. 2014.
 27. Shiels MS, Pfeiffer RM, Gail MH, et al. Cancer burden in the HIV-infected population in the United States. *J Natl Cancer Inst*. 2011;103(9):753–762. doi:10.1093/jnci/djr076.
 28. BRASIL. Ministério da Saúde. *Nota informativa conjunta nº 046/2016 - CGPNI/DEVIT-DDAHV/SVS/MS*. Brasília; 2016. http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/legislacao/2016/58873/nota_informativa_conjunta_no_0466_2016_ampliacao_77105.pdf.
 29. INCA. *Diretrizes Brasileiras para o rastreamento Do Câncer Do Colo Do Útero*. 2. ed. rev. Rio de Janeiro; 2016. http://www1.inca.gov.br/inca/Arquivos/DDiretrizes_para_o_Rastreamento_do_cancer_do_colo_do_uterio_2016_corrigido.pdf.
 30. BRASIL. Ministério da Saúde. *NOTA INFORMATIVA 384/2016 - Mudanças no calendário nacional de vacinação para o ano de 2017*. Brasília; 2017. <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2016/dezembro/28/Nota-Informativa-384-Calendario-Nacional-de-Vacinacao-2017.pdf>.
 31. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. *Manual dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais*. 4. ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2014.



32. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. *Manual de Normas e Procedimentos para Vacinação*. Brasília; 2014.
33. BRASIL. Fundação Nacional de Saúde. *Recomendações para vacinação em pessoas infectadas pelo HIV*. Brasília; 2002.
34. Anglemyer A, Rutherford GW, Easterbrook PJ, et al. Early initiation of antiretroviral therapy in HIV-infected adults and adolescents: a systematic review. *AIDS*. 2014;28 Suppl 2:S105-18. doi:10.1097/QAD.0000000000000232.
35. BRASIL, Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST Aids e Hepatites Virais. *Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Prevenção da Transmissão Vertical de HIV, Sífilis e Hepatites*. 1ª edição. Brasília: Ministério da Saúde; 2015. <http://www.aids.gov.br/pcdt>.
36. Townsend CL, Cortina-Borja M, Peckham CS, de Ruiter A, Lyall H, Tookey PA. Low rates of mother-to-child transmission of HIV following effective pregnancy interventions in the United Kingdom and Ireland, 2000-2006. *AIDS*. 2008;22(8):973–981. doi:10.1097/QAD.0b013e3282f9b67a.
37. Tubiana R, Le Chenadec J, Rouzioux C, et al. Factors associated with mother-to-child transmission of HIV-1 despite a maternal viral load <500 copies/ml at delivery: a case-control study nested in the French perinatal cohort (EPF-ANRS CO1). *Clin Infect Dis*. 2010;50(4):585–596. doi:10.1086/650005.
38. Uthman OA, Okwundu C, Gbenga K, et al. Optimal Timing of Antiretroviral Therapy Initiation for HIV-Infected Adults With Newly Diagnosed Pulmonary Tuberculosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2015;163(1):32–39. doi:10.7326/M14-2979.
39. Torok ME, Yen NTB, Chau TTH, et al. Timing of initiation of antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus (HIV)--associated tuberculous meningitis. *Clin Infect Dis*. 2011;52(11):1374–1383. doi:10.1093/cid/cir230.
40. World Health Organisation. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach - 2nd ed. *WHO Guidel*. 2016;(June):480. <http://www.who.int/hiv/pub/arv/arv-2016/en/>.
41. Benhamou Y, Bochet M, Di Martino V, et al. Liver fibrosis progression in human immunodeficiency virus and hepatitis C virus coinfecting patients. The Multivirc Group. *Hepatology*. 1999;30(4):1054–1058. doi:10.1002/hep.510300409.
42. Pineda JA, Garcia-Garcia JA, Aguilar-Guisado M, et al. Clinical progression of hepatitis C virus-related chronic liver disease in human immunodeficiency virus-infected patients undergoing highly active antiretroviral therapy. *Hepatology*. 2007;46(3):622–630. doi:10.1002/hep.21757.



43. World Health Organization. *Guidelines for the Screening Care and Treatment of Persons with Chronic Hepatitis C Infection.*; 2016. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27227200>.
44. Lundgren JD, Babiker AG, Gordin F, et al. Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection. *N Engl J Med.* 2015;373(9):795–807. doi:10.1056/NEJMoa1506816.
45. Danel C, Moh R, Gabillard D, et al. A Trial of Early Antiretrovirals and Isoniazid Preventive Therapy in Africa. *N Engl J Med.* 2015;373(9):808–822. doi:10.1056/NEJMoa1507198.
46. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, et al. Antiretroviral Therapy for the Prevention of HIV-1 Transmission. *N Engl J Med.* 2016;375(9):830–839. doi:10.1056/NEJMoa1600693.
47. Grinsztejn B, Hosseinipour MC, Ribaud HJ, et al. Effects of early versus delayed initiation of antiretroviral treatment on clinical outcomes of HIV-1 infection: results from the phase 3 HPTN 052 randomised controlled trial. *Lancet Infect Dis.* 2014;14(4):281–290. doi:10.1016/S1473-3099(13)70692-3.
48. Emery S, Neuhaus JA, Phillips AN, et al. Major clinical outcomes in antiretroviral therapy (ART)-naïve participants and in those not receiving ART at baseline in the SMART study. *J Infect Dis.* 2008;197(8):1133–1144. doi:10.1086/586713.
49. Kitahata MM, Gange SJ, Abraham AG, et al. Effect of early versus deferred antiretroviral therapy for HIV on survival. *N Engl J Med.* 2009;360(18):1815–1826. doi:10.1056/NEJMoa0807252.
50. Sterne JAC, May M, Costagliola D, et al. Timing of initiation of antiretroviral therapy in AIDS-free HIV-1-infected patients: a collaborative analysis of 18 HIV cohort studies. *Lancet (London, England).* 2009;373(9672):1352–1363. doi:10.1016/S0140-6736(09)60612-7.
51. Cain LE, Logan R, Robins JM, et al. When to initiate combined antiretroviral therapy to reduce mortality and AIDS-defining illness in HIV-infected persons in developed countries: an observational study. *Ann Intern Med.* 2011;154(8):509–515. doi:10.7326/0003-4819-154-8-201104190-00001.
52. Timing of HAART initiation and clinical outcomes in human immunodeficiency virus type 1 seroconverters. *Arch Intern Med.* 2011;171(17):1560–1569. doi:10.1001/archinternmed.2011.401.
53. Suthar AB, Lawn SD, del Amo J, et al. Antiretroviral therapy for prevention of tuberculosis in adults with HIV: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med.* 2012;9(7):e1001270. doi:10.1371/journal.pmed.1001270.
54. May MT, Gompels M, Delpech V, et al. Impact on life expectancy of HIV-1



- positive individuals of CD4+ cell count and viral load response to antiretroviral therapy. *AIDS*. 2014;28(8):1193–1202. doi:10.1097/QAD.0000000000000243.
55. Lewden C, Bouteloup V, De Wit S, et al. All-cause mortality in treated HIV-infected adults with CD4 $\geq$ 500/mm³ compared with the general population: evidence from a large European observational cohort collaboration. *Int J Epidemiol*. 2012;41(2):433–445. doi:10.1093/ije/dyr164.
 56. Cohen MS, Chen YQ, McCauley M, et al. Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *N Engl J Med*. 2011;365(6):493–505. doi:10.1056/NEJMoa1105243.
 57. Choudhary SK, Vrisekoop N, Jansen CA, et al. Low immune activation despite high levels of pathogenic human immunodeficiency virus type 1 results in long-term asymptomatic disease. *J Virol*. 2007;81(16):8838–8842. doi:10.1128/JVI.02663-06.
 58. Hunt PW, Brechley J, Sinclair E, et al. Relationship between T cell activation and CD4+ T cell count in HIV-seropositive individuals with undetectable plasma HIV RNA levels in the absence of therapy. *J Infect Dis*. 2008;197(1):126–133. doi:10.1086/524143.
 59. EUA. Department of Health and Human Services. *Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents*; 2016. doi:10.3390/v7102887.
 60. Pereyra F, Lo J, Triant VA, et al. Increased coronary atherosclerosis and immune activation in HIV-1 elite controllers. *AIDS*. 2012;26(18):2409–2412. doi:10.1097/QAD.0b013e32835a9950.
 61. Hsue PY, Hunt PW, Schnell A, et al. Role of viral replication, antiretroviral therapy, and immunodeficiency in HIV-associated atherosclerosis. *AIDS*. 2009;23(9):1059–1067. doi:10.1097/QAD.0b013e32832b514b.
 62. Krishnan S, Wilson EMP, Sheikh V, et al. Evidence for innate immune system activation in HIV type 1-infected elite controllers. *J Infect Dis*. 2014;209(6):931–939. doi:10.1093/infdis/jit581.
 63. Crowell TA, Gebo KA, Blankson JN, et al. Hospitalization Rates and Reasons Among HIV Elite Controllers and Persons With Medically Controlled HIV Infection. *J Infect Dis*. 2015;211(11):1692–1702. doi:10.1093/infdis/jiu809.
 64. Hatano H, Yukl SA, Ferre AL, et al. Prospective antiretroviral treatment of asymptomatic, HIV-1 infected controllers. *PLoS Pathog*. 2013;9(10):e1003691. doi:10.1371/journal.ppat.1003691.
 65. Neely MN, Benning L, Xu J, et al. Cervical shedding of HIV-1 RNA among women with low levels of viremia while receiving highly active antiretroviral therapy. *J*



- J Acquir Immune Defic Syndr.* 2007;44(1):38–42.
doi:10.1097/01.qai.0000248352.18007.1f.
66. Fiore JR, Suligoi B, Saracino A, et al. Correlates of HIV-1 shedding in cervicovaginal secretions and effects of antiretroviral therapies. *AIDS*. 2003;17(15):2169–2176. doi:10.1097/01.aids.0000088178.01779.b4.
67. Cu-Uvin S, Caliendo AM, Reinert S, et al. Effect of highly active antiretroviral therapy on cervicovaginal HIV-1 RNA. *AIDS*. 2000;14(4):415–421.
68. Marcelin A-G, Tubiana R, Lambert-Niclot S, et al. Detection of HIV-1 RNA in seminal plasma samples from treated patients with undetectable HIV-1 RNA in blood plasma. *AIDS*. 2008;22(13):1677–1679. doi:10.1097/QAD.0b013e32830abdc8.
69. Liuzzi G, Chirianni A, Bagnarelli P, Clementi M, Piazza M. A combination of nucleoside analogues and a protease inhibitor reduces HIV-1 RNA levels in semen: implications for sexual transmission of HIV infection. *Antivir Ther*. 1999;4(2):95–99.
70. Coombs RW, Reichelderfer PS, Landay AL. Recent observations on HIV type-1 infection in the genital tract of men and women. *AIDS*. 2003;17(4):455–480. doi:10.1097/01.aids.0000042970.95433.f9.
71. Vernazza PL, Troiani L, Flepp MJ, et al. Potent antiretroviral treatment of HIV-infection results in suppression of the seminal shedding of HIV. The Swiss HIV Cohort Study. *AIDS*. 2000;14(2):117–121.
72. Tovanabutra S, Robison V, Wongtrakul J, et al. Male viral load and heterosexual transmission of HIV-1 subtype E in northern Thailand. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2002;29(3):275–283.
73. Quinn TC, Wawer MJ, Sewankambo N, et al. Viral load and heterosexual transmission of human immunodeficiency virus type 1. Rakai Project Study Group. *N Engl J Med*. 2000;342(13):921–929. doi:10.1056/NEJM200003303421303.
74. Rodger AJ, Cambiano V, Bruun T, et al. Sexual Activity Without Condoms and Risk of HIV Transmission in Serodifferent Couples When the HIV-Positive Partner Is Using Suppressive Antiretroviral Therapy. *JAMA*. 2016;316(2):171–181. doi:10.1001/jama.2016.5148.
75. Porco TC, Martin JN, Page-Shafer KA, et al. Decline in HIV infectivity following the introduction of highly active antiretroviral therapy. *AIDS*. 2004;18(1):81–88.
76. Barreiro P, del Romero J, Leal M, et al. Natural pregnancies in HIV-serodiscordant couples receiving successful antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006;43(3):324–326.



doi:10.1097/01.qai.0000243091.40490.fd.

77. Attia S, Egger M, Muller M, Zwahlen M, Low N. Sexual transmission of HIV according to viral load and antiretroviral therapy: systematic review and meta-analysis. *AIDS*. 2009;23(11):1397–1404. doi:10.1097/QAD.0b013e32832b7dca.
78. Mayer KH, Safren SA, Gordon CM. HIV care providers and prevention: opportunities and challenges. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2004;37 Suppl 2:S130-2.
79. Morin SF, Koester KA, Steward WT, et al. Missed opportunities: prevention with HIV-infected patients in clinical care settings. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2004;36(4):960–966.
80. Gallant JE, DeJesus E, Arribas JR, et al. Tenofovir DF, emtricitabine, and efavirenz vs. zidovudine, lamivudine, and efavirenz for HIV. *N Engl J Med*. 2006;354(3):251–260. doi:10.1056/NEJMoa051871.
81. Arribas JR, Pozniak AL, Gallant JE, et al. Tenofovir disoproxil fumarate, emtricitabine, and efavirenz compared with zidovudine/lamivudine and efavirenz in treatment-naïve patients: 144-week analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2008;47(1):74–78. doi:10.1097/QAI.0b013e31815acab8.
82. Smith KY, Patel P, Fine D, et al. Randomized, double-blind, placebo-matched, multicenter trial of abacavir/lamivudine or tenofovir/emtricitabine with lopinavir/ritonavir for initial HIV treatment. *AIDS*. 2009;23(12):1547–1556. doi:10.1097/QAD.0b013e32832cbcc2.
83. Post FA, Moyle GJ, Stellbrink HJ, et al. Randomized comparison of renal effects, efficacy, and safety with once-daily abacavir/lamivudine versus tenofovir/emtricitabine, administered with efavirenz, in antiretroviral-naïve, HIV-1-infected adults: 48-week results from the ASSERT study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2010;55(1):49–57. doi:10.1097/QAI.0b013e3181dd911e.
84. Sax PE, Tierney C, Collier AC, et al. Abacavir-lamivudine versus tenofovir-emtricitabine for initial HIV-1 therapy. *N Engl J Med*. 2009;361(23):2230–2240. doi:10.1056/NEJMoa0906768.
85. BRASIL, Ministério da Saúde Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis do HIV/Aids e das Hepatites Virais. *Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite B e Coinfecções*. 1ª edição. Brasília: Ministério da Saúde; 2016. <http://www.aids.gov.br/pcdt>.
86. Gervasoni C, Meraviglia P, Landonio S, et al. Low body weight in females is a risk factor for increased tenofovir exposure and drug-related adverse events. *PLoS One*. 2013;8(12):e80242. doi:10.1371/journal.pone.0080242.



87. Kearney BP, Mathias A, Mittan A, Sayre J, Ebrahimi R, Cheng AK. Pharmacokinetics and safety of tenofovir disoproxil fumarate on coadministration with lopinavir/ritonavir. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006;43(3):278–283. doi:10.1097/01.qai.0000243103.03265.2b.
88. Goicoechea M, Liu S, Best B, et al. Greater tenofovir-associated renal function decline with protease inhibitor-based versus nonnucleoside reverse-transcriptase inhibitor-based therapy. *J Infect Dis*. 2008;197(1):102–108. doi:10.1086/524061.
89. Gallant JE, Moore RD. Renal function with use of a tenofovir-containing initial antiretroviral regimen. *AIDS*. 2009;23(15):1971–1975. doi:10.1097/QAD.0b013e32832c96e9.
90. Hall AM, Hendry BM, Nitsch D, Connolly JO. Tenofovir-associated kidney toxicity in HIV-infected patients: a review of the evidence. *Am J Kidney Dis*. 2011;57(5):773–780. doi:10.1053/j.ajkd.2011.01.022.
91. Karras A, Lafaurie M, Furco A, et al. Tenofovir-related nephrotoxicity in human immunodeficiency virus-infected patients: three cases of renal failure, Fanconi syndrome, and nephrogenic diabetes insipidus. *Clin Infect Dis*. 2003;36(8):1070–1073. doi:10.1086/368314.
92. Zimmermann AE, Pizzoferrato T, Bedford J, Morris A, Hoffman R, Braden G. Tenofovir-associated acute and chronic kidney disease: a case of multiple drug interactions. *Clin Infect Dis*. 2006;42(2):283–290. doi:10.1086/499048.
93. Scherzer R, Estrella M, Li Y, et al. Association of tenofovir exposure with kidney disease risk in HIV infection. *AIDS*. 2012;26(7):867–875. doi:10.1097/QAD.0b013e328351f68f.
94. Gallant JE, Winston JA, DeJesus E, et al. The 3-year renal safety of a tenofovir disoproxil fumarate vs. a thymidine analogue-containing regimen in antiretroviral-naïve patients. *AIDS*. 2008;22(16):2155–2163. doi:10.1097/QAD.0b013e3283112b8e.
95. Stellbrink H-J, Orkin C, Arribas JR, et al. Comparison of changes in bone density and turnover with abacavir-lamivudine versus tenofovir-emtricitabine in HIV-infected adults: 48-week results from the ASSERT study. *Clin Infect Dis*. 2010;51(8):963–972. doi:10.1086/656417.
96. McComsey GA, Kitch D, Daar ES, et al. Bone mineral density and fractures in antiretroviral-naïve persons randomized to receive abacavir-lamivudine or tenofovir disoproxil fumarate-emtricitabine along with efavirenz or atazanavir-ritonavir: Aids Clinical Trials Group A5224s, a substudy of ACT. *J Infect Dis*. 2011;203(12):1791–1801. doi:10.1093/infdis/jir188.
97. Gibb DM, Kizito H, Russell EC, et al. Pregnancy and infant outcomes among HIV-



- infected women taking long-term ART with and without tenofovir in the DART trial. *PLoS Med.* 2012;9(5):e1001217. doi:10.1371/journal.pmed.1001217.
98. Nurutdinova D, Onen NF, Hayes E, Mondy K, Overton ET. Adverse effects of tenofovir use in HIV-infected pregnant women and their infants. *Ann Pharmacother.* 2008;42(11):1581–1585. doi:10.1345/aph.1L083.
 99. Sax PE, Tierney C, Collier AC, et al. Abacavir/lamivudine versus tenofovir DF/emtricitabine as part of combination regimens for initial treatment of HIV: final results. *J Infect Dis.* 2011;204(8):1191–1201. doi:10.1093/infdis/jir505.
 100. Hetherington S, McGuirk S, Powell G, et al. Hypersensitivity reactions during therapy with the nucleoside reverse transcriptase inhibitor abacavir. *Clin Ther.* 2001;23(10):1603–1614.
 101. Mallal S, Phillips E, Carosi G, et al. HLA-B*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. *N Engl J Med.* 2008;358(6):568–579. doi:10.1056/NEJMoa0706135.
 102. Saag M, Balu R, Phillips E, et al. High sensitivity of human leukocyte antigen-b*5701 as a marker for immunologically confirmed abacavir hypersensitivity in white and black patients. *Clin Infect Dis.* 2008;46(7):1111–1118. doi:10.1086/529382.
 103. Relatório disponível em http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2016/Relatorio_AmpliacaoUso_Exame_AleloHLA-B_HIVAids_final.pdf, Acesso em 13 de janeiro 2016.
 104. *Diário Oficial da União (DOU)* nº 246, página 188, no dia 23/12/2016.
 105. Durand M, Sheehy O, Baril J-G, Leloirier J, Tremblay CL. Association between HIV infection, antiretroviral therapy, and risk of acute myocardial infarction: a cohort and nested case-control study using Quebec's public health insurance database. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2011;57(3):245–253. doi:10.1097/QAI.0b013e31821d33a5.
 106. Choi AI, Vittinghoff E, Deeks SG, Weekley CC, Li Y, Shlipak MG. Cardiovascular risks associated with abacavir and tenofovir exposure in HIV-infected persons. *AIDS.* 2011;25(10):1289–1298. doi:10.1097/QAD.0b013e328347fa16.
 107. Obel N, Farkas DK, Kronborg G, et al. Abacavir and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients on highly active antiretroviral therapy: a population-based nationwide cohort study. *HIV Med.* 2010;11(2):130–136. doi:10.1111/j.1468-1293.2009.00751.x.
 108. Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients. *AIDS.* 2008;22(14):F17–24. doi:10.1097/QAD.0b013e32830fe35e.



109. Worm SW, Sabin C, Weber R, et al. Risk of myocardial infarction in patients with HIV infection exposed to specific individual antiretroviral drugs from the 3 major drug classes: the data collection on adverse events of anti-HIV drugs (D:A:D) study. *J Infect Dis.* 2010;201(3):318–330. doi:10.1086/649897.
110. Sabin CA, Worm SW, Weber R, et al. Use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors and risk of myocardial infarction in HIV-infected patients enrolled in the D:A:D study: a multi-cohort collaboration. *Lancet (London, England).* 2008;371(9622):1417–1426. doi:10.1016/S0140-6736(08)60423-7.
111. Ding X, Andraca-Carrera E, Cooper C, et al. No association of abacavir use with myocardial infarction: findings of an FDA meta-analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2012;61(4):441–447. doi:10.1097/QAI.0b013e31826f993c.
112. Ribaldo HJ, Benson CA, Zheng Y, et al. No risk of myocardial infarction associated with initial antiretroviral treatment containing abacavir: short and long-term results from ACTG A5001/ALLRT. *Clin Infect Dis.* 2011;52(7):929–940. doi:10.1093/cid/ciq244.
113. Bedimo RJ, Westfall AO, Drechsler H, Vidiella G, Tebas P. Abacavir use and risk of acute myocardial infarction and cerebrovascular events in the highly active antiretroviral therapy era. *Clin Infect Dis.* 2011;53(1):84–91. doi:10.1093/cid/cir269.
114. Lang S, Mary-Krause M, Cotte L, et al. Impact of individual antiretroviral drugs on the risk of myocardial infarction in human immunodeficiency virus-infected patients: a case-control study nested within the French Hospital Database on HIV ANRS cohort CO4. *Arch Intern Med.* 2010;170(14):1228–1238. doi:10.1001/archinternmed.2010.197.
115. Brothers CH, Hernandez JE, Cutrell AG, et al. Risk of myocardial infarction and abacavir therapy: no increased risk across 52 GlaxoSmithKline-sponsored clinical trials in adult subjects. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2009;51(1):20–28. doi:10.1097/QAI.0b013e31819ff0e6.
116. Relatório disponível em:
.http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2016/Relatorio_DolutegravirDarunavir_final.pdf, acesso em 13 de janeiro 2016.
117. Relatório disponível em:
http://conitec.gov.br/images/Consultas/Relatorios/2015/Relatorio_Dolutegravir_2015.pdf, acesso em 13 de janeiro 2016.
118. *Diário Oficial da União (DOU)* nº 193, página 40, no dia 06 de outubro de 2016.
119. Castagna A, Maggiolo F, Penco G, et al. Dolutegravir in antiretroviral-experienced patients with raltegravir- and/or elvitegravir-resistant HIV-1: 24-week results of the phase III VIKING-3 study. *J Infect Dis.* 2014;210(3):354–362.



doi:10.1093/infdis/jiu051.

120. Cahn P, Pozniak AL, Mingrone H, et al. Dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-experienced, integrase-inhibitor-naïve adults with HIV: week 48 results from the randomised, double-blind, non-inferiority SAILING study. *Lancet (London, England)*. 2013;382(9893):700–708. doi:10.1016/S0140-6736(13)61221-0.
121. Raffi F, Jaeger H, Quiros-Roldan E, et al. Once-daily dolutegravir versus twice-daily raltegravir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection (SPRING-2 study): 96 week results from a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis*. 2013;13(11):927–935. doi:10.1016/S1473-3099(13)70257-3.
122. Molina J-M, Clotet B, van Lunzen J, et al. Once-daily dolutegravir is superior to once-daily darunavir/ritonavir in treatment-naïve HIV-1-positive individuals: 96 week results from FLAMINGO. *J Int AIDS Soc*. 2014;17(4 Suppl 3):19490.
123. Walmsley S, Baumgarten A, Berenguer J, et al. Brief Report: Dolutegravir Plus Abacavir/Lamivudine for the Treatment of HIV-1 Infection in Antiretroviral Therapy-Naïve Patients: Week 96 and Week 144 Results From the SINGLE Randomized Clinical Trial. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2015;70(5):515–519. doi:10.1097/QAI.0000000000000790.
124. Song I, Borland J, Arya N, Wynne B, Piscitelli S. Pharmacokinetics of dolutegravir when administered with mineral supplements in healthy adult subjects. *J Clin Pharmacol*. 2015;55(5):490–496. doi:10.1002/jcph.439.
125. Dooley KE, Sayre P, Borland J, et al. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of the HIV integrase inhibitor dolutegravir given twice daily with rifampin or once daily with rifabutin: results of a phase 1 study among healthy subjects. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2013;62(1):21–27. doi:10.1097/QAI.0b013e318276cda9.
126. de Beaudrap P, Etard J-F, Gueye FN, et al. Long-term efficacy and tolerance of efavirenz- and nevirapine-containing regimens in adult HIV type 1 Senegalese patients. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2008;24(6):753–760. doi:10.1089/aid.2007.0295.
127. Snedecor SJ, Khachatryan A, Nedrow K, et al. The prevalence of transmitted resistance to first-generation non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors and its potential economic impact in HIV-infected patients. *PLoS One*. 2013;8(8):e72784. doi:10.1371/journal.pone.0072784.
128. Pires, A. F., et al. Brazilian network for HIV Drug Resistance Surveillance (HIV-BresNet) of naïve-treatment individuals: a cross sectional study] 9th IAS Conference on HIV Science (IAS 2017).
129. Rockstroh JK, DeJesus E, Lennox JL, et al. Durable efficacy and safety of raltegravir versus efavirenz when combined with tenofovir/emtricitabine in



- treatment-naïve HIV-1-infected patients: final 5-year results from STARTMRK. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2013;63(1):77–85. doi:10.1097/QAI.0b013e31828ace69.
130. DeJesus E, Rockstroh JK, Lennox JL, et al. Efficacy of raltegravir versus efavirenz when combined with tenofovir/emtricitabine in treatment-naïve HIV-1-infected patients: week-192 overall and subgroup analyses from STARTMRK. *HIV Clin Trials.* 2012;13(4):228–232. doi:10.1310/hct1304-228.
131. Lennox JL, DeJesus E, Lazzarin A, et al. Safety and efficacy of raltegravir-based versus efavirenz-based combination therapy in treatment-naïve patients with HIV-1 infection: a multicentre, double-blind randomised controlled trial. *Lancet (London, England).* 2009;374(9692):796–806. doi:10.1016/S0140-6736(09)60918-1.
132. Walmsley SL, Antela A, Clumeck N, et al. Dolutegravir plus abacavir-lamivudine for the treatment of HIV-1 infection. *N Engl J Med.* 2013;369(19):1807–1818. doi:10.1056/NEJMoa1215541.
133. Rockstroh J, Teppler H, Zhao J, et al. Safety and efficacy of raltegravir in patients with HIV-1 and hepatitis B and/or C virus coinfection. *HIV Med.* 2012;13(2):127–131. doi:10.1111/j.1468-1293.2011.00933.x.
134. Grinsztejn B, De Castro N, Arnold V, et al. Raltegravir for the treatment of patients co-infected with HIV and tuberculosis (ANRS 12 180 Reflate TB): a multicentre, phase 2, non-comparative, open-label, randomised trial. *Lancet Infect Dis.* 2014;14(6):459–467. doi:10.1016/S1473-3099(14)70711-X.
135. Rizk ML, Houle R, Chan GH, Hafey M, Rhee EG, Chu X. Raltegravir has a low propensity to cause clinical drug interactions through inhibition of major drug transporters: an in vitro evaluation. *Antimicrob Agents Chemother.* 2014;58(3):1294–1301. doi:10.1128/AAC.02049-13.
136. Eron JJ, Cooper DA, Steigbigel RT, et al. Efficacy and safety of raltegravir for treatment of HIV for 5 years in the BENCHMRK studies: final results of two randomised, placebo-controlled trials. *Lancet Infect Dis.* 2013;13(7):587–596. doi:10.1016/S1473-3099(13)70093-8.
137. Taiwo B, Zheng L, Gallien S, et al. Efficacy of a nucleoside-sparing regimen of darunavir/ritonavir plus raltegravir in treatment-naïve HIV-1-infected patients (ACTG A5262). *AIDS.* 2011;25(17):2113–2122. doi:10.1097/QAD.0b013e32834bbaa9.
138. Garrido C, Villacian J, Zahonero N, et al. Broad phenotypic cross-resistance to elvitegravir in HIV-infected patients failing on raltegravir-containing regimens. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56(6):2873–2878. doi:10.1128/AAC.06170-11.



139. Inocencio LA, Pereira AA, Sucupira MCA, et al. Brazilian Network for HIV Drug Resistance Surveillance: a survey of individuals recently diagnosed with HIV. *J Int AIDS Soc*. 2009;12:20. doi:10.1186/1758-2652-12-20.
140. Brindeiro RM, Diaz RS, Sabino EC, et al. Brazilian Network for HIV Drug Resistance Surveillance (HIV-BResNet): a survey of chronically infected individuals. *AIDS*. 2003;17(7):1063–1069. doi:10.1097/01.aids.0000060345.12269.d7.
141. WHO. Surveillance of HIV Drug Resistance in Adults Initiating Antiretroviral Therapy (Pre-Treatment HIV Drug Resistance). *WwwWhoInt/Hiv/Pub/Grudresistance/En/*. 2014;350(10):36. doi:10.1056/NEJMra025195.
142. Costiniuk CT, Fergusson DA, Doucette S, Angel JB. Discontinuation of *Pneumocystis jirovecii* pneumonia prophylaxis with CD4 count <200 cells/microl and virologic suppression: a systematic review. *PLoS One*. 2011;6(12):e28570. doi:10.1371/journal.pone.0028570.
143. Scott Sutton S, Magagnoli J, Hardin JW. Impact of Pill Burden on Adherence, Risk of Hospitalization, and Viral Suppression in Patients with HIV Infection and AIDS Receiving Antiretroviral Therapy. *Pharmacotherapy*. 2016;36(4):385–401. doi:10.1002/phar.1728.
144. Hernandez AL, Ocfemia MCB, Saduvala N, Oster AM, Heneine W, Johnson J HH. HIV Integrase Genotypic Testing and Resistance in the United States—9 U.S. Jurisdictions. CROI 2017. :Abstract 478.
145. Nettles RE, Kieffer TL, Kwon P, et al. Intermittent HIV-1 viremia (Blips) and drug resistance in patients receiving HAART. *JAMA*. 2005;293(7):817–829. doi:10.1001/jama.293.7.817.
146. Helou E, Sheno S, Kyriakides T, Landry M-L, Kozal M, Barakat LA. Characterizing Patients with Very-Low-Level HIV Viremia: A Community-Based Study. *J Int Assoc Provid AIDS Care*. 2017;16(3):261–266. doi:10.1177/2325957416680028.
147. Waters L, Bansi L, Asboe D, et al. Second-line protease inhibitor-based antiretroviral therapy after non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor failure: the effect of a nucleoside backbone. *Antivir Ther*. 2013;18(2):213–219.
148. Boyd MA, Kumarasamy N, Moore CL, et al. Ritonavir-boosted lopinavir plus nucleoside or nucleotide reverse transcriptase inhibitors versus ritonavir-boosted lopinavir plus raltegravir for treatment of HIV-1 infection in adults with virological failure of a standard first-line ART regimen (SECOND. *Lancet (London, England)*. 2013;381(9883):2091–2099. doi:10.1016/S0140-6736(13)61164-2.
149. La Rosa AM, Harrison LJ, Taiwo B, et al. Raltegravir in second-line antiretroviral therapy in resource-limited settings (SELECT): a randomised, phase 3, non-



- inferiority study. *lancet HIV*. 2016;3(6):e247-58. doi:10.1016/S2352-3018(16)30011-X.
150. Imaz A, Falco V, Ribera E. Antiretroviral salvage therapy for multiclass drug-resistant HIV-1-infected patients: from clinical trials to daily clinical practice. *AIDS Rev*. 2011;13(3):180–193.
 151. Yazdanpanah Y, Fagard C, Descamps D, et al. High rate of virologic suppression with raltegravir plus etravirine and darunavir/ritonavir among treatment-experienced patients infected with multidrug-resistant HIV: results of the ANRS 139 TRIO trial. *Clin Infect Dis*. 2009;49(9):1441–1449. doi:10.1086/630210.
 152. Yuan Y, L'italien G, Mukherjee J, Iloeje UH. Determinants of discontinuation of initial highly active antiretroviral therapy regimens in a US HIV-infected patient cohort. *HIV Med*. 2006;7(3):156–162. doi:10.1111/j.1468-1293.2006.00355.x.
 153. d'Arminio Monforte A, Lepri AC, Rezza G, et al. Insights into the reasons for discontinuation of the first highly active antiretroviral therapy (HAART) regimen in a cohort of antiretroviral naive patients. I.CO.N.A. Study Group. Italian Cohort of Antiretroviral-Naive Patients. *AIDS*. 2000;14(5):499–507.
 154. O'Brien ME, Clark RA, Besch CL, Myers L, Kissinger P. Patterns and correlates of discontinuation of the initial HAART regimen in an urban outpatient cohort. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2003;34(4):407–414.
 155. Cooke CE, Lee HY, Xing S. Adherence to antiretroviral therapy in managed care members in the United States: a retrospective claims analysis. *J Manag Care Pharm*. 2014;20(1):86–92. doi:10.18553/jmcp.2014.20.1.86.
 156. Carr A, Amin J. Efficacy and tolerability of initial antiretroviral therapy: a systematic review. *AIDS*. 2009;23(3):343–346. doi:10.1097/QAD.0b013e32831db232.
 157. Gounden V, van Niekerk C, Snyman T, George JA. Presence of the CYP2B6 516G>T polymorphism, increased plasma Efavirenz concentrations and early neuropsychiatric side effects in South African HIV-infected patients. *AIDS Res Ther*. 2010;7:32. doi:10.1186/1742-6405-7-32.
 158. Rodriguez-Novoa S, Martin-Carbonero L, Barreiro P, et al. Genetic factors influencing atazanavir plasma concentrations and the risk of severe hyperbilirubinemia. *AIDS*. 2007;21(1):41–46. doi:10.1097/QAD.0b013e328011d7c1.
 159. Wohl DA, Bhatti L, Small CB, et al. The ASSURE study: HIV-1 suppression is maintained with bone and renal biomarker improvement 48 weeks after ritonavir discontinuation and randomized switch to abacavir/lamivudine + atazanavir. *HIV Med*. 2016;17(2):106–117. doi:10.1111/hiv.12281.



160. Ghosn J, Carosi G, Moreno S, et al. Unboosted atazanavir-based therapy maintains control of HIV type-1 replication as effectively as a ritonavir-boosted regimen. *Antivir Ther.* 2010;15(7):993–1002. doi:10.3851/IMP1666.
161. Squires KE, Young B, DeJesus E, et al. ARIES 144 week results: durable virologic suppression in HIV-infected patients simplified to unboosted atazanavir/abacavir/lamivudine. *HIV Clin Trials.* 2012;13(5):233–244. doi:10.1310/hct1305-233.
162. Mills A, Crofoot G, Ortiz R, et al. Switching from twice-daily raltegravir plus tenofovir disoproxil fumarate/emtricitabine to once-daily elvitegravir/cobicistat/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate in virologically suppressed, HIV-1-infected subjects: 48 weeks data. *HIV Clin Trials.* 2014;15(2):51–56. doi:10.1310/hct1502-51.
163. Gallant JE, Daar ES, Raffi F, et al. Efficacy and safety of tenofovir alafenamide versus tenofovir disoproxil fumarate given as fixed-dose combinations containing emtricitabine as backbones for treatment of HIV-1 infection in virologically suppressed adults: a randomised, double-blind, activ. *lancet HIV.* 2016;3(4):e158-65. doi:10.1016/S2352-3018(16)00024-2.
164. Mills AM, Cohen C, Dejesus E, et al. Efficacy and safety 48 weeks after switching from efavirenz to rilpivirine using emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate-based single-tablet regimens. *HIV Clin Trials.* 2013;14(5):216–223. doi:10.1310/hct1405-216.
165. Arribas JR, Pialoux G, Gathe J, et al. Simplification to coformulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir versus continuation of ritonavir-boosted protease inhibitor with emtricitabine and tenofovir in adults with virologically suppressed HIV (STRATEGY-PI): 48 week results o. *Lancet Infect Dis.* 2014;14(7):581–589. doi:10.1016/S1473-3099(14)70782-0.
166. Palella FJJ, Fisher M, Tebas P, et al. Simplification to rilpivirine/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate from ritonavir-boosted protease inhibitor antiretroviral therapy in a randomized trial of HIV-1 RNA-suppressed participants. *AIDS.* 2014;28(3):335–344. doi:10.1097/QAD.0000000000000087.
167. Pozniak A, Markowitz M, Mills A, et al. Switching to coformulated elvitegravir, cobicistat, emtricitabine, and tenofovir versus continuation of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor with emtricitabine and tenofovir in virologically suppressed adults with HIV (STRATEGY-NNRTI): 48 week . *Lancet Infect Dis.* 2014;14(7):590–599. doi:10.1016/S1473-3099(14)70796-0.
168. Eron JJ, Yeni P, Gathe JJ, et al. The KLEAN study of fosamprenavir-ritonavir versus lopinavir-ritonavir, each in combination with abacavir-lamivudine, for initial treatment of HIV infection over 48 weeks: a randomised non-inferiority



- trial. *Lancet (London, England)*. 2006;368(9534):476–482. doi:10.1016/S0140-6736(06)69155-1.
169. Clotet B, Bellos N, Molina J-M, et al. Efficacy and safety of darunavir-ritonavir at week 48 in treatment-experienced patients with HIV-1 infection in POWER 1 and 2: a pooled subgroup analysis of data from two randomised trials. *Lancet (London, England)*. 2007;369(9568):1169–1178. doi:10.1016/S0140-6736(07)60497-8.
 170. Chapman TM, Plosker GL, Perry CM. Fosamprenavir: a review of its use in the management of antiretroviral therapy-naïve patients with HIV infection. *Drugs*. 2004;64(18):2101–2124.
 171. Dziuban EJ, Raizes E, Koumans EH. A farewell to didanosine: harm reduction and cost savings by eliminating use of didanosine. *Int J STD AIDS*. 2015;26(12):903–906. doi:10.1177/0956462414554433.
 172. Leon A, Martinez E, Mallolas J, et al. Early virological failure in treatment-naïve HIV-infected adults receiving didanosine and tenofovir plus efavirenz or nevirapine. *AIDS*. 2005;19(2):213–215.
 173. Podzamczar D, Ferrer E, Gatell JM, et al. Early virological failure with a combination of tenofovir, didanosine and efavirenz. *Antivir Ther*. 2005;10(1):171–177.
 174. Meintjes G, Cari S, Blumenthal L, et al. Randomized controlled trial of prednisone for prevention of paradoxical TB-IRIS. Abstract:81LB. *CROI 2017*. 2017.
 175. Campbell-Yesufu OT, Gandhi RT. Update on human immunodeficiency virus (HIV)-2 infection. *Clin Infect Dis*. 2011;52(6):780–787. doi:10.1093/cid/ciq248.
 176. Ekouevi DK, Tchounga BK, Coffie PA, et al. Antiretroviral therapy response among HIV-2 infected patients: a systematic review. *BMC Infect Dis*. 2014;14:461. doi:10.1186/1471-2334-14-461.
 177. Kanki PJ, Travers KU, MBoup S, et al. Slower heterosexual spread of HIV-2 than HIV-1. *Lancet (London, England)*. 1994;343(8903):943–946.
 178. Drylewicz J, Matheron S, Lazaro E, et al. Comparison of viro-immunological marker changes between HIV-1 and HIV-2-infected patients in France. *AIDS*. 2008;22(4):457–468. doi:10.1097/QAD.0b013e3282f4ddfc.
 179. Martinez-Steele E, Awasana AA, Corrah T, et al. Is HIV-2- induced AIDS different from HIV-1-associated AIDS? Data from a West African clinic. *AIDS*. 2007;21(3):317–324. doi:10.1097/QAD.0b013e328011d7ab.
 180. Greenwald JL, Burstein GR, Pincus J, Branson B. A rapid review of rapid HIV



- antibody tests. *Curr Infect Dis Rep*. 2006;8(2):125–131.
181. Centers for Disease Control. Factsheet HIV Type 2. [citado em abril 2015]. Disponível em: <http://wonder.cdc.gov/wonder/prevguid/m0038078/m0038078.asp>.
 182. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde., Departamento de DST Aids e Hepatites Virais. *Manual técnico para o diagnóstico da infecção pelo HIV*. 3ª edição.; 2016.
 183. Benard A, van Sighem A, Taieb A, et al. Immunovirological response to triple nucleotide reverse-transcriptase inhibitors and ritonavir-boosted protease inhibitors in treatment-naïve HIV-2-infected patients: The ACHIEV2E Collaboration Study Group. *Clin Infect Dis*. 2011;52(10):1257–1266. doi:10.1093/cid/cir123.
 184. Gottlieb GS, Eholie S-P, Nkengasong JN, et al. A call for randomized controlled trials of antiretroviral therapy for HIV-2 infection in West Africa. *AIDS*. 2008;22(16):2064–2069. doi:10.1097/QAD.0b013e32830edd44.
 185. Adje-Toure CA, Cheingsong R, Garcia-Lerma JG, et al. Antiretroviral therapy in HIV-2-infected patients: changes in plasma viral load, CD4+ cell counts, and drug resistance profiles of patients treated in Abidjan, Cote d'Ivoire. *AIDS*. 2003;17 Suppl 3:S49-54.
 186. Tuailon E, Gueudin M, Lemee V, et al. Phenotypic susceptibility to nonnucleoside inhibitors of virion-associated reverse transcriptase from different HIV types and groups. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2004;37(5):1543–1549.
 187. Poveda E, Rodes B, Toro C, Soriano V. Are fusion inhibitors active against all HIV variants? *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2004;20(3):347–348. doi:10.1089/088922204322996590.
 188. Rodes B, Sheldon J, Toro C, Jimenez V, Alvarez MA, Soriano V. Susceptibility to protease inhibitors in HIV-2 primary isolates from patients failing antiretroviral therapy. *J Antimicrob Chemother*. 2006;57(4):709–713. doi:10.1093/jac/dkl034.
 189. Parkin NT, Schapiro JM. Antiretroviral drug resistance in non-subtype B HIV-1, HIV-2 and SIV. *Antivir Ther*. 2004;9(1):3–12.
 190. Brower ET, Bacha UM, Kawasaki Y, Freire E. Inhibition of HIV-2 protease by HIV-1 protease inhibitors in clinical use. *Chem Biol Drug Des*. 2008;71(4):298–305. doi:10.1111/j.1747-0285.2008.00647.x.
 191. Desbois D, Roquebert B, Peytavin G, et al. In vitro phenotypic susceptibility of human immunodeficiency virus type 2 clinical isolates to protease inhibitors. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008;52(4):1545–1548. doi:10.1128/AAC.01284-



- 07.
192. Roquebert B, Damond F, Collin G, et al. HIV-2 integrase gene polymorphism and phenotypic susceptibility of HIV-2 clinical isolates to the integrase inhibitors raltegravir and elvitegravir in vitro. *J Antimicrob Chemother.* 2008;62(5):914–920. doi:10.1093/jac/dkn335.
 193. Trevino A, Cabezas T, Lozano AB, et al. Dolutegravir for the treatment of HIV-2 infection. *J Clin Virol.* 2015;64:12–15. doi:10.1016/j.jcv.2015.01.001.
 194. Charpentier C, Larrouy L, Collin G, et al. In-vitro phenotypic susceptibility of HIV-2 clinical isolates to the integrase inhibitor S/GSK1349572. *AIDS.* 2010;24(17):2753–2755. doi:10.1097/QAD.0b013e32833f9e36.
 195. Descamps D, Peytavin G, Visseaux B, et al. Dolutegravir in HIV-2-Infected Patients With Resistant Virus to First-line Integrase Inhibitors From the French Named Patient Program. *Clin Infect Dis.* 2015;60(10):1521–1527. doi:10.1093/cid/civ124.
 196. Gilleece Y, Chadwick DR, Breuer J, et al. British HIV Association guidelines for antiretroviral treatment of HIV-2-positive individuals 2010. *HIV Med.* 2010;11(10):611–619. doi:10.1111/j.1468-1293.2010.00889.x.
 197. Chiara M, Rony Z, Homa M, et al. Characteristics, immunological response & treatment outcomes of HIV-2 compared with HIV-1 & dual infections (HIV 1/2) in Mumbai. *Indian J Med Res.* 2010;132:683–689.
 198. Organização Panamericana da Saúde. *Guia para atenção e manejo integral de usuários de drogas vivendo com HIV/AIDS na América Latina e Caribe.* Washington, D.C.; 2006.
 199. Piconez e Trigueiros D, Haiek R. *Estratégias de redução de danos.* In: Silveira DX, Moreira FG. *Panorama atual de drogas e dependências.* São Paulo: Editora Atheneu, 2006. p. 355-358.
 200. Niel M, da Silveira DX. *Drogas e Redução de Danos: uma cartilha para profissionais de saúde.* São Paulo; 2008.
 201. Lucas GM, Ross MJ, Stock PG, et al. Clinical practice guideline for the management of chronic kidney disease in patients infected with HIV: 2014 update by the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2014;59(9):e96-138. doi:10.1093/cid/ciu617.
 202. Kovari H, Weber R. Influence of antiretroviral therapy on liver disease. *Curr Opin HIV AIDS.* 2011;6(4):272–277. doi:10.1097/COH.0b013e3283473405.
 203. World Health Organization WH. *Global tuberculosis report 2016.*; 2016. doi:ISBN 978 92 4 156539 4.



204. Ministerio da Saúde. *Boletim Epidemiologico TB-HIV*.; 2017.
205. Ministerio da Saúde. Nota informativa conjunta N° 002, de 2015 DEVIT/DDAHV/SVS/MS e DAB/SAS/MS. Realização de teste rápido para o diagnóstico da infecção pelo HIV para pessoas com TB nos serviços de saúde.
206. Cain KP, McCarthy KD, Heilig CM, et al. An algorithm for tuberculosis screening and diagnosis in people with HIV. *N Engl J Med*. 2010;362(8):707–716. doi:10.1056/NEJMoa0907488.
207. World Health Organization. Guidelines on when to start antiretroviral therapy and on pre-exposure prophylaxis for HIV. *World Heal Organ*. 2015;(September):78. doi:978 92 4 150956 5.
208. Rangaka MX, Wilkinson RJ, Boulle A, et al. Isoniazid plus antiretroviral therapy to prevent tuberculosis: a randomised double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2014;384(9944):682–690. doi:10.1016/S0140-6736(14)60162-8.
209. Whalen CC, Johnson JL, Okwera A, et al. A trial of three regimens to prevent tuberculosis in Ugandan adults infected with the human immunodeficiency virus. Uganda-Case Western Reserve University Research Collaboration. *N Engl J Med*. 1997;337(12):801–808. doi:10.1056/NEJM199709183371201.
210. Grant AD, Charalambous S, Fielding KL, et al. Effect of routine isoniazid preventive therapy on tuberculosis incidence among HIV-infected men in South Africa: a novel randomized incremental recruitment study. *JAMA*. 2005;293(22):2719–2725. doi:10.1001/jama.293.22.2719.
211. Pape JW, Jean SS, Ho JL, Hafner A, Johnson WDJ. Effect of isoniazid prophylaxis on incidence of active tuberculosis and progression of HIV infection. *Lancet (London, England)*. 1993;342(8866):268–272.
212. Akolo C, Adetifa I, Shepperd S, Volmink J. Treatment of latent tuberculosis infection in HIV infected persons. *Cochrane database Syst Rev*. 2010;(1):CD000171. doi:10.1002/14651858.CD000171.pub3.
213. Ministerio da Saúde. Nota Informativa N° 9, de 2014 CGPNCT/DEVEP/SVS/MS. Recomendação sobre o diagnóstico da tuberculose por meio do teste rápido molecular para tuberculose.
214. World Health Organization. *Xpert MTB/RIF Assay for the Diagnosis of Pulmonar and Extrapulmonary TB in Adults and Children*. (WHO, org.). Geneva; 2013.
215. Siddiqi K, Lambert M-L, Walley J. Clinical diagnosis of smear-negative pulmonary tuberculosis in low-income countries: the current evidence. *Lancet Infect Dis*. 2003;3(5):288–296.



216. BRASIL. Ministério da Saúde. Nota Informativa N° 08, de 2014 CGPNCT/DEVEP/SVS/MS Recomendações para controle de contatos e tratamento da infecção latente da tuberculose na indisponibilidade transitória do Derivado Proteico Purificado. 2014.
217. Abdool Karim SS, Naidoo K, Grobler A, et al. Timing of initiation of antiretroviral drugs during tuberculosis therapy. *N Engl J Med*. 2010;362(8):697–706. doi:10.1056/NEJMoa0905848.
218. Blanc F-X, Sok T, Laureillard D, et al. Earlier versus later start of antiretroviral therapy in HIV-infected adults with tuberculosis. *N Engl J Med*. 2011;365(16):1471–1481. doi:10.1056/NEJMoa1013911.
219. Meintjes G, Wilkinson RJ, Morroni C, et al. Randomized placebo-controlled trial of prednisone for paradoxical tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome. *AIDS*. 2010;24(15):2381–2390. doi:10.1097/QAD.0b013e32833dfc68.
220. Ramachandran G, Hemanth Kumar AK, Rajasekaran S, et al. CYP2B6 G516T polymorphism but not rifampin coadministration influences steady-state pharmacokinetics of efavirenz in human immunodeficiency virus-infected patients in South India. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009;53(3):863–868. doi:10.1128/AAC.00899-08.
221. Cohen K, Grant A, Dandara C, et al. Effect of rifampicin-based antitubercular therapy and the cytochrome P450 2B6 516G>T polymorphism on efavirenz concentrations in adults in South Africa. *Antivir Ther*. 2009;14(5):687–695.
222. Crampin AC, Mwaungulu JN, Mwaungulu FD, et al. Recurrent TB: relapse or reinfection? The effect of HIV in a general population cohort in Malawi. *AIDS*. 2010;24(3):417–426. doi:10.1097/QAD.0b013e32832f51cf.
223. Blumberg HM, Burman WJ, Chaisson RE, et al. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: treatment of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167(4):603–662. doi:10.1164/rccm.167.4.603.
224. BRASIL., Ministério da Saúde. *Guia de vigilância em saúde.*; 2014.
225. EUA. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from the CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *Panel Opportunistic Infect HIV-Infected Adults Adolesc*. 2017. http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/adult_oi.pdf.
226. Muller M, Wandel S, Colebunders R, Attia S, Furrer H, Egger M. Immune reconstitution inflammatory syndrome in patients starting antiretroviral therapy for HIV infection: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*.



- 2010;10(4):251–261. doi:10.1016/S1473-3099(10)70026-8.
227. Burman W, Weis S, Vernon A, et al. Frequency, severity and duration of immune reconstitution events in HIV-related tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2007;11(12):1282–1289.
228. Pepper DJ, Marais S, Maartens G, et al. Neurologic manifestations of paradoxical tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome: a case series. *Clin Infect Dis*. 2009;48(11):e96-107. doi:10.1086/598988.
229. Lawn SD, Bekker L-G, Miller RF. Immune reconstitution disease associated with mycobacterial infections in HIV-infected individuals receiving antiretrovirals. *Lancet Infect Dis*. 2005;5(6):361–373. doi:10.1016/S1473-3099(05)70140-7.
230. Thomas DL, Astemborski J, Rai RM, et al. The natural history of hepatitis C virus infection: host, viral, and environmental factors. *JAMA*. 2000;284(4):450–456.
231. Thein H-H, Yi Q, Dore GJ, Krahn MD. Natural history of hepatitis C virus infection in HIV-infected individuals and the impact of HIV in the era of highly active antiretroviral therapy: a meta-analysis. *AIDS*. 2008;22(15):1979–1991. doi:10.1097/QAD.0b013e32830e6d51.
232. Wiley TE, McCarthy M, Breidi L, McCarthy M, Layden TJ. Impact of alcohol on the histological and clinical progression of hepatitis C infection. *Hepatology*. 1998;28(3):805–809. doi:10.1002/hep.510280330.
233. Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups. *Lancet (London, England)*. 1997;349(9055):825–832.
234. Graham CS, Baden LR, Yu E, et al. Influence of human immunodeficiency virus infection on the course of hepatitis C virus infection: a meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 2001;33(4):562–569. doi:10.1086/321909.
235. Weber R, Sabin CA, Friis-Moller N, et al. Liver-related deaths in persons infected with the human immunodeficiency virus: the D:A:D study. *Arch Intern Med*. 2006;166(15):1632–1641. doi:10.1001/archinte.166.15.1632.
236. Sulkowski MS, Thomas DL, Mehta SH, Chaisson RE, Moore RD. Hepatotoxicity associated with nevirapine or efavirenz-containing antiretroviral therapy: role of hepatitis C and B infections. *Hepatology*. 2002;35(1):182–189. doi:10.1053/jhep.2002.30319.
237. Sulkowski MS, Thomas DL, Chaisson RE, Moore RD. Hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy in adults infected with human immunodeficiency virus and the role of hepatitis C or B virus infection. *JAMA*. 2000;283(1):74–80.
238. Wyles DL, Ruane PJ, Sulkowski MS, et al. Daclatasvir plus Sofosbuvir for HCV in



- Patients Coinfected with HIV-1. *N Engl J Med*. 2015;373(8):714–725. doi:10.1056/NEJMoa1503153.
239. WHO. *Guidelines for the Screening Care and Treatment of Persons with Chronic Hepatitis C Infection*. World Health Organization, Updated Version, April 2016. Geneva; 2016.
240. AASLD-IDS. Recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C. Disponível em: www.hcvguidelines.org. Acessado em: 18 de abril, 2017.
241. World Health Organization. *Guidelines for the prevention, care and treatment of persons with chronic hepatitis B infection*; 2015. doi:10.1186/1471-2334-13-288.
242. Benhamou Y, Bochet M, Thibault V, et al. Long-term incidence of hepatitis B virus resistance to lamivudine in human immunodeficiency virus-infected patients. *Hepatology*. 1999;30(5):1302–1306. doi:10.1002/hep.510300525.
243. Dore GJ, Soriano V, Rockstroh J, et al. Frequent hepatitis B virus rebound among HIV-hepatitis B virus-coinfected patients following antiretroviral therapy interruption. *AIDS*. 2010;24(6):857–865. doi:10.1097/QAD.0b013e328334bddd.
244. Neukam K, Mira JA, Collado A, et al. Liver Toxicity of Current Antiretroviral Regimens in HIV-Infected Patients with Chronic Viral Hepatitis in a Real-Life Setting: The HEPVIR SEG-HEP Cohort. *PLoS One*. 2016;11(2):e0148104. doi:10.1371/journal.pone.0148104.
245. den Brinker M, Wit FW, Wertheim-van Dillen PM, et al. Hepatitis B and C virus co-infection and the risk for hepatotoxicity of highly active antiretroviral therapy in HIV-1 infection. *AIDS*. 2000;14(18):2895–2902.
246. Mphahlele MJ, Lukhwareni A, Burnett RJ, Moropeng LM, Ngobeni JM. High risk of occult hepatitis B virus infection in HIV-positive patients from South Africa. *J Clin Virol*. 2006;35(1):14–20. doi:10.1016/j.jcv.2005.04.003.
247. BRASIL, Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST Aids e Hepatites Virais. *Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite B e Coinfecções*. Brasília: Ministério da Saúde; 2017.
248. Miller B, Hicks C. Syphilis and HIV: The Intersection of Two Epidemics. *NEJM Journal Watch*. <http://www.jwatch.org/ac201009030000001/2010/09/03/syphilis-and-hiv-intersection-two-epidemics>. Published 2010.
249. Kalichman SC, Pellowski J, Turner C. Prevalence of sexually transmitted co-infections in people living with HIV/AIDS: systematic review with implications for using HIV treatments for prevention. *Sex Transm Infect*. 2011;87(3):183–190. doi:10.1136/sti.2010.047514.



250. Boily M-C, Bastos FI, Desai K, Mâsse B. Changes in the Transmission Dynamics of the HIV Epidemic After the Wide-Scale Use of Antiretroviral Therapy Could Explain Increases in Sexually Transmitted Infections: Results From Mathematical Models. *Sex Transm Dis.* 2004;31(2). http://journals.lww.com/stdjournal/Fulltext/2004/02000/Changes_in_the_Transmission_Dynamics_of_the_HIV.5.aspx.
251. Huang Y-F, Nelson KE, Lin Y-T, Yang C-H, Chang F-Y, Lew-Ting C-Y. Syphilis among men who have sex with men (MSM) in Taiwan: its association with HIV prevalence, awareness of HIV status, and use of antiretroviral therapy. *AIDS Behav.* 2013;17(4):1406–1414. doi:10.1007/s10461-012-0405-9.
252. Callegari FM, Pinto-Neto LF, Medeiros CJ, Scopel CB, Page K, Miranda AE. Syphilis and HIV co-infection in patients who attend an AIDS outpatient clinic in Vitoria, Brazil. *AIDS Behav.* 2014;18 Suppl 1:S104-9. doi:10.1007/s10461-013-0533-x.
253. He H, Wang M, Zaller N, et al. Prevalence of syphilis infection and associations with sexual risk behaviours among HIV-positive men who have sex with men in Shanghai, China. *Int J STD AIDS.* 2014;25(6):410–419. doi:10.1177/0956462413512804.
254. Cohen MS. When people with HIV get syphilis: triple jeopardy. *Sex Transm Dis.* 2006;33(3):149–150. doi:10.1097/01.olq.0000204530.19762.e4.
255. Lawrence D, Cresswell F, Whetham J, Fisher M. Syphilis treatment in the presence of HIV: the debate goes on. *Curr Opin Infect Dis.* 2015;28(1):44–52. doi:10.1097/QCO.0000000000000132.
256. Buchacz K, Patel P, Taylor M, et al. Syphilis increases HIV viral load and decreases CD4 cell counts in HIV-infected patients with new syphilis infections. *AIDS.* 2004;18(15):2075–2079.
257. Stamm L V. Syphilis: Re-emergence of an old foe. *Microb cell (Graz, Austria).* 2016;3(9):363–370. doi:10.15698/mic2016.09.523.
258. Branger J, van der Meer JTM, van Ketel RJ, Jurriaans S, Prins JM. High incidence of asymptomatic syphilis in HIV-infected MSM justifies routine screening. *Sex Transm Dis.* 2009;36(2):84–85. doi:10.1097/OLQ.0b013e318186debb.
259. Garnett GP, Brunham RC. Magic bullets need accurate guns--syphilis eradication, elimination, and control. *Microbes Infect.* 1999;1(5):395–404.
260. Ghanem KG, Moore RD, Rompalo AM, Erbedding EJ, Zenilman JM, Gebo KA. Neurosyphilis in a clinical cohort of HIV-1-infected patients. *AIDS.* 2008;22(10):1145–1151. doi:10.1097/QAD.0b013e32830184df.
261. Rompalo AM, Lawlor J, Seaman P, Quinn TC, Zenilman JM, Hook EW 3rd.



- Modification of syphilitic genital ulcer manifestations by coexistent HIV infection. *Sex Transm Dis*. 2001;28(8):448–454.
262. Musher DM, Hamill RJ, Baughn RE. Effect of human immunodeficiency virus (HIV) infection on the course of syphilis and on the response to treatment. *Ann Intern Med*. 1990;113(11):872–881.
263. Bibbins-Domingo K, Grossman DC, Curry SJ, et al. Screening for Syphilis Infection in Nonpregnant Adults and Adolescents: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2016;315(21):2321–2327. doi:10.1001/jama.2016.5824.
264. Marra CM, Tantalo LC, Sahi SK, Maxwell CL, Lukehart SA. CXCL13 as a cerebrospinal fluid marker for neurosyphilis in HIV-infected patients with syphilis. *Sex Transm Dis*. 2010;37(5):283–287. doi:10.1097/OLQ.0b013e3181d877a1.
265. Yang C-J, Chang S-Y, Hung C-C. Sensitivity and specificity of lumbar puncture in HIV-infected patients with syphilis and no neurologic symptoms. *Clin Infect Dis*. 2009;49(1):162; author reply 162–3. doi:10.1086/599616.
266. Marra CM, Maxwell CL, Tantalo L, et al. Normalization of cerebrospinal fluid abnormalities after neurosyphilis therapy: does HIV status matter? *Clin Infect Dis*. 2004;38(7):1001–1006. doi:10.1086/382532.
267. Libois A, De Wit S, Poll B, et al. HIV and syphilis: when to perform a lumbar puncture. *Sex Transm Dis*. 2007;34(3):141–144. doi:10.1097/01.olq.0000230481.28936.e5.
268. Marra CM, Maxwell CL, Smith SL, et al. Cerebrospinal fluid abnormalities in patients with syphilis: association with clinical and laboratory features. *J Infect Dis*. 2004;189(3):369–376. doi:10.1086/381227.
269. Relatório disponível em: http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2015/57994/_p_r elatorio_penicilina_sifilis_congenita_secreta_38035.pdf.
270. DECISÃO COFEN N° 0094/2015, disponível em: http://www.cofen.gov.br/decisao-cofen-no-00942015_32935.html.
271. Tsai M-S, Yang C-J, Lee N-Y, et al. Jarisch-Herxheimer reaction among HIV-positive patients with early syphilis: azithromycin versus benzathine penicillin G therapy. *J Int AIDS Soc*. 2014;17:18993.
272. Pound MW, May DB. Proposed mechanisms and preventative options of Jarisch-Herxheimer reactions. *J Clin Pharm Ther*. 2005;30(3):291–295. doi:10.1111/j.1365-2710.2005.00631.x.



273. Goncalves DU, Proietti FA, Ribas JGR, et al. Epidemiology, treatment, and prevention of human T-cell leukemia virus type 1-associated diseases. *Clin Microbiol Rev.* 2010;23(3):577–589. doi:10.1128/CMR.00063-09.
274. Gessain A, Cassar O. Epidemiological Aspects and World Distribution of HTLV-1 Infection. *Front Microbiol.* 2012;3:388. doi:10.3389/fmicb.2012.00388.
275. Carneiro-Proietti ABF, Catalan-Soares BC, Castro-Costa CM, et al. HTLV in the Americas: challenges and perspectives. *Rev Panam Salud Publica.* 2006;19(1):44–53.
276. Souza-Machado A, Cruz ÁA, Galvão TS, Carvalho EM. Imunopatogênese da infecção pelo HTLV-1: influência sobre a resposta imune tipo 2. *Rev bras alerg imunopatol.* 2003;26(4).
277. Silva MTT, Neves ES, Grinsztejn B, de Melo Espindola O, Schor D, Araujo A. Neurological manifestations of coinfection with HIV and human T-lymphotropic virus type 1. *AIDS.* 2012;26(4):521–523. doi:10.1097/QAD.0b013e32834c4a3e.
278. Timerman A. Zika and HIV: Connecting the science. International AIDS Society. <https://www.iasociety.org/IASONEVOICE/Zika-and-HIV-Connecting-the-Science>.
279. Calvet GA, Filippis AMB, Mendonca MCL, et al. First detection of autochthonous Zika virus transmission in a HIV-infected patient in Rio de Janeiro, Brazil. *J Clin Virol.* 2016;74:1–3. doi:10.1016/j.jcv.2015.11.014.
280. Torrentes-Carvalho A, Hottz ED, Marinho CF, et al. Characterization of clinical and immunological features in patients coinfecting with dengue virus and HIV. *Clin Immunol.* 2016;164:95–105. doi:10.1016/j.clim.2016.01.005.
281. Pang J, Thein T-L, Lye DC, Leo Y-S. Differential clinical outcome of dengue infection among patients with and without HIV infection: a matched case-control study. *Am J Trop Med Hyg.* 2015;92(6):1156–1162. doi:10.4269/ajtmh.15-0031.
282. Hills SL, Russell K, Hennessey M, et al. Transmission of Zika Virus Through Sexual Contact with Travelers to Areas of Ongoing Transmission - Continental United States, 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2016;65(8):215–216. doi:10.15585/mmwr.mm6508e2.
283. Petersen LR, Jamieson DJ, Powers AM, Honein MA. Zika Virus. *N Engl J Med.* 2016;374(16):1552–1563. doi:10.1056/NEJMra1602113.
284. Deckard DT, Chung WM, Brooks JT, et al. Male-to-Male Sexual Transmission of Zika Virus--Texas, January 2016. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2016;65(14):372–374. doi:10.15585/mmwr.mm6514a3.
285. Atkinson B, Hearn P, Afrough B, et al. Detection of Zika Virus in Semen. *Emerg*



- Infect Dis.* 2016;22(5):940. doi:10.3201/eid2205.160107.
286. Paz-Bailey G, Rosenberg ES, Doyle K, et al. Persistence of Zika Virus in Body Fluids - Preliminary Report. *N Engl J Med.* fevereiro 2017. doi:10.1056/NEJMoa1613108.
 287. Bezabhe WM, Chalmers L, Bereznicki LR, Peterson GM. Adherence to Antiretroviral Therapy and Virologic Failure: A Meta-Analysis. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(15):e3361. doi:10.1097/MD.0000000000003361.
 288. BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Coordenação-Geral da Política de Alimentação e Nutrição. *Guia alimentar para a população brasileira: promovendo a alimentação saudável.* Brasília: Ministério da Saúde; 2006.
 289. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST/Aids. *Alimentação e nutrição para pessoas que vivem com HIV e Aids.* Brasília: Ministério da Saúde; 2006.
 290. BRASIL, Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST/Aids. *Manual clínico de alimentação e nutrição na assistência a adultos infectados pelo HIV.* Brasília: Ministério da Saúde; 2006.
 291. Agin D, Gallagher D, Wang J, Heymsfield SB, Pierson RNJ, Kotler DP. Effects of whey protein and resistance exercise on body cell mass, muscle strength, and quality of life in women with HIV. *AIDS.* 2001;15(18):2431–2440.
 292. Wilson IB, Jacobson DL, Roubenoff R, Spiegelman D, Knox TA, Gorbach SL. Changes in lean body mass and total body weight are weakly associated with physical functioning in patients with HIV infection. *HIV Med.* 2002;3(4):263–270.
 293. Lindegaard B, Hansen T, Hvid T, et al. The effect of strength and endurance training on insulin sensitivity and fat distribution in human immunodeficiency virus-infected patients with lipodystrophy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(10):3860–3869. doi:10.1210/jc.2007-2733.
 294. Roubenoff R, Wilson IB. Effect of resistance training on self-reported physical functioning in HIV infection. *Med Sci Sports Exerc.* 2001;33(11):1811–1817.
 295. Sattler FR, Schroeder ET, Dube MP, et al. Metabolic effects of nandrolone decanoate and resistance training in men with HIV. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2002;283(6):E1214–22. doi:10.1152/ajpendo.00189.2002.
 296. Yarasheski KE, Tebas P, Stanerson B, et al. Resistance exercise training reduces hypertriglyceridemia in HIV-infected men treated with antiviral therapy. *J Appl Physiol.* 2001;90(1):133–138.
 297. Roubenoff R, McDermott A, Weiss L, et al. Short-term progressive resistance



- training increases strength and lean body mass in adults infected with human immunodeficiency virus. *AIDS*. 1999;13(2):231–239.
298. Roubenoff R, Weiss L, McDermott A, et al. A pilot study of exercise training to reduce trunk fat in adults with HIV-associated fat redistribution. *AIDS*. 1999;13(11):1373–1375.
299. Wilson IB, Roubenoff R, Knox TA, Spiegelman D, Gorbach SL. Relation of lean body mass to health-related quality of life in persons with HIV. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2000;24(2):137–146.
300. Palella FJJ, Delaney KM, Moorman AC, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med*. 1998;338(13):853–860. doi:10.1056/NEJM199803263381301.
301. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST Aids e Hepatites Virais. *Boletim Epidemiológico de HIV/ Aids*. Brasília; 2014.
302. Chu C, Selwyn PA. An epidemic in evolution: the need for new models of HIV care in the chronic disease era. *J Urban Health*. 2011;88(3):556–566. doi:10.1007/s11524-011-9552-y.
303. Schaurich D, Coelho DF, Motta, MG. A cronicidade no processo saúde-doença: repensando a epidemia da Aids após os antirretrovirais. *Enfermagem UERJ*. 2006; 14(3), 455-462.
304. BRASIL, Ministério da Saúde. Secretária de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. *Política Nacional de Atenção Básica*. 4. ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2006.
305. Cecilio, LC. As necessidades de saúde como conceito estruturante na luta pela integralidade e equidade na atenção à saúde. In R. Pinheiro & RA Mattos, *Os sentidos da integralidade na atenção e no cuidado à saúde IMS/UERJ/Abrasco*. Rio de Janeiro. 2001; 113.
306. Palácio MB, Figueiredo MA, Souza LB. O Cuidado em HIV/AIDS e a atenção primária em saúde: possibilidades de integração da assistência. *Ver. Pisco*. 2012 jul/set; 43 (3), 360-367.
307. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST/ Aids e Hepatites Virais. *5 passos para o Manejo do HIV na Atenção Básica*. Brasília; 2014.
308. Laurenti R. Objetivos de desenvolvimento do milênio . *Rev da Assoc Médica Bras* . 2005;51:3–4.



309. OPAS. *O cuidado das condições crônicas na atenção primária à saúde: o imperativo da consolidação da estratégia da saúde da família* / Eugênio Vilaça Mendes. Brasília: 2012. 512 p.: il.
310. OPAS. *A atenção à saúde coordenada pela APS: construindo as redes de atenção no SUS: contribuições para o debate*. (Organização Pan-Americana da Saúde, org.). Brasília: NAVEGADOR SUS; 2011.
311. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST/Aids e Hepatites Virais. *Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em adultos*. Brasília: Ministério da Saúde; 2013.
312. BRASIL, Ministério da Saúde., Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento De Vigilância Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis do HIV/AIDS e das Hepatites Virais. *Manual de rotinas para assistência de adolescentes vivendo com HIV/ Aids*. Brasília: Ministério da Saúde; 2006.
313. WHO | Consolidated guideline on sexual and reproductive health and rights of women living with HIV. WHO. 2017. http://www.who.int/reproductivehealth/publications/gender_rights/Ex-Summary-srhr-women-hiv/en/.
314. ENONG. *Encontro Nacional de ONG que Trabalham com Aids. Declaração dos Direitos Fundamentais da Pessoa Portadora do Vírus da Aids*. Porto Alegre; 1989. http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2006/40054/declaracao_dos_direitos_fundamentais_DA_pessoa_por_28542.pdf.

REFERÊNCIAS (capítulo 1)

- BACCHETTI, P. Incubation period of AIDS in San Francisco. *Nature*, [S.l.], v. 338, n. 6212, p. 251-253, 1989.
- BOTTONE PD, Bartlett AH. Diagnosing Acute HIV Infection. *Pediatr Ann*. 2017 Feb 1;46(2):e47-e50.
- BRASIL. Manual técnico para o diagnóstico da infecção pelo HIV. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Doenças Sexualmente Transmissíveis, Aids e Hepatites Virais. – 3. ed. – Brasília : Ministério da Saúde, 2016. 88 p
- COHEN MS, Shaw GM, McMichael AJ, Haynes BF. Acute HIV-1 Infection. *The New England journal of medicine*. 2011;364(20):1943-1954.
- DAAR, E. S.; LITTLE, S.; PITT, J. et al. Diagnosis of primary HIV-1 infection. Los Angeles County Primary HIV Infection Recruitment Network. *Ann. Intern. Med.*, [S.l.], v. 134, n. 1., p. 25-9, 2001.



PANTALEO G. et al, New concepts in the immunopathogenesis of human immunodeficiency virus infection, N Engl J Med., [S.l.], v. 328, n. 5, p. 327-35, 1993.

PEDERSEN, C.; LINDHARDT, B. O.; JENSEN, B. L. et al. Clinical course of primary HIV infection: consequences for subsequent course of infection. BMJ, [S.l.], v. 299, p. 154, 1989.

POLK, B. F.; FOX, R. et al. Predictors of the acquired immunodeficiency syndrome developing in a cohort of seropositive homosexual men. N. Eng. L. Med., [S.l.], v. 316, n. 2, p. 61-6, 1987.

ROBB ML, Eller LA, Kibuuka H, et al. Prospective Study of Acute HIV-1 Infection in Adults in East Africa and Thailand. The New England journal of medicine. 2016;374(22):2120-2130.

REFERÊNCIAS (item 5.5.4)

BOILLAT-BLANCO N, Darling KE, Schoni-Affolter F, Vuichard D, Rougemont M, Fulchini R, Bernasconi E, Aouri M, Clerc O, Furrer H, Günthard HF, Cavassini M, the Swiss HIV Cohort Study. Virological Outcome and Management of Persistent Low-Level Viraemia in HIV-Infected Patients: 11 Years of the Swiss HIV Cohort Study. Antiviral Therapy. 2015; 20:165-175.

DELAUGERRE C, Gallien S, Flandre P, Mathez D, Amarsy R, Ferret S, Timsit J, Molina JM, and Truchis P. Impacto of Low-Level-Viremia on HIV-1 Drug-Resistance Evolution among Antiretroviral Treated-Patients. PLoS ONE. 2012;7(5):e36673.

GONZALEZ-SERNA A, Min JE, Woods C, Chan D, Lima VD, Montaner JSG, Harrigan PR, and Swenson LC. Performance of HIV-1 Drug Resistance Testing at Low-Level Viremia and Its Ability to Predict Future Virologic Outcomes and Viral Evolution in Treatment-Naive Individual. CID. 2014;58:1165-1173.

HOFSTRA LM, Mudrikova T, Stam AJ, Otto S, Tesselaar K, Nijhuis M, and Wensing AMJ. Residual Viremia is Preceding Viral Blips and Persistent Low_level Viremia in Treated HIV-1 Patients. PLoS ONE. 2014;9(10):e110749.

JORDAN MR, Winsett J, Tiro A, Bau V, Berbara RS, Rowley C, Bellosillo N, Wanke C, and Coakley EP. HIV Drug Resistance Profiles and Clinical Outcomes in Patients with Viremia Maintained at Very Low Level. World Journal of aids. 2013;3:71-78.

KANAPATHIPILLAI R, McManus H, Cuong DD, Ng OT, Kinh NV, Giles NV, Read T, and Wooley I. The Significance of Low-Level Viraemia in Diverse Settings: Analysis of the Treat Asia HIV Observational Database (TADOH) and the Australian HIV Observational Database (AHOD). HIV Medicine. 2014; 15:406-416.



LAPRISE C, Pokomandy A, Baril JG, Dufresne S, and Trottier H. Virologic Failure Following Persistent Low-Level Viremia in a Cohort of HIV-Positive Patients: Results From 12 Years of Observation. CID. 2013. DOI:10.1093/cid/cit529.

LEIERER G, Grabmeier-Pfistershammer K, Steuer A, Geit M, Sarcletti M, Haas Bernhard, Kanatschnig M, Rappold M, Zangerie R, Ledergerber B, Taylor N, Austrian HIV Cohort Study Group. PLoS ONE. 2015;10(11):e0142923.

MACKIE NE, Phillips AN, Kaye S, Booth C, and Geretti AM. Antiretroviral Drug Resistance in HIV-1-Infected Patients with Low-Level Viremia. JID. 2010;201(9):1303-1307.

RYSCAVAGE P, Kelly S, Li JZ, Harrigan PR and Taiwo B. Significance and Clinical Management of Persistent Low-Level Viremia and Very-Low-Level in HIV-1-Infected Patients. Antimicrob Agents Chemother. 2014;58(7):3585-3598.

SWENSON LC, Min JE, Woods CK, Cai E, Li JZ, Montaner JSG, Harrigan PR, and Gonzalez-Serna A. HIV Drug Resistance Detected During Low_level Viremia is Associated with Subsequent Virologic Failure. AIDS. 2014;28(8):1125-1134.

TAIWO B, Gallien S, Aga E, Ribaudo H, Haubrich R, Kuritzkes DR, and Eron JJ Jr. Antiretroviral Drug Resistance in HIV-1-Infected Patients Experiencing Persistent Low-Level Viremia During First-Line Therapy. JID. 2011;204:515-520.

THE ANTIRETROVIRAL THERAPY COHORT COLLABORATION (ART-CC). Impact of Low-Level Viremia on Clinical and Virological Outcomes in Treated HIV-1-Infected Patients. AIDS. 2015;29:373-383.

VANCOILLIE L, Martier V, Demecheleer E, Schauvliege M, Vandekerckhove L, Vogelaers D, and Verhofstede C. Drug Resistance in Rarely the Cause or Consequence of Long-Term Persistent Low-Level Viraemia in HIV-1-Infected Patients on ART. Antiviral Therapy. 2015;20:789-794.

VANDENHENDE MA, Perrier A, Bonnet F, Lazaro E, Cazanave C, Reigadas S, Chêne G, Morlat P, Groupe d'Epidémiologie Clinique du SIDA en Aquitaine. Risk of Virological Failure in HIV-1-Infected Patients Experiencing Low-Level Viraemia Under Active Antirretroviral Therapy (ANRS C03 Cohort Study). Antiviral Therapy. 2015;20:655-660.

WIDERA M, Dirks M, Bleekmann B, Jablonka R, Däumer M, Walter H, Ehret R, Verheyen J, and Esser S. HIV-1 Persistent Viremia is Frequently Followed by Episodes of Low-Level Viremia. Med Microbiol Immunol. 2017. DOI 10.1007/s00430-017-0494-1.

REFERÊNCIAS (item 5.8)

Aberg JA, Chin-Hong PV, McCutchan A. Localized osteomyelitis due to Mycobacterium avium complex in patients with human immunodeficiency virus receiving highly active antiretroviral therapy. Clin Infect Dis 2002;35:E8-E13.



Adult Prevention and Treatment of Opportunistic Infections Guidelines Working Group. Guidelines for Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents [DRAFT]. June 18, 2008;1-289.

Battegay M, Fehr J, Flückiger U, et al. Antiretroviral therapy of late presenters with advanced HIV disease. *J Antimicrob Chemother* 2008;62:41-44.

Battegay M, Nüesch R, Hirschel B, et al. Immunological recovery and antiretroviral therapy in HIV-1 infection. *Lancet Infect Dis* 2006;6:280-287.

Boulware D, Meya D, Bergemann T, et al. Inflammatory biomarkers in serum predict HIV immune reconstitution inflammatory syndrome and death after cryptococcal meningitis. Sixteenth Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. February 8-11, 2009, Montréal, Canada.

Breen RA, Smith CJ, Bettinson H, et al. Paradoxical reactions during tuberculosis treatment in patients with and without HIV co-infection. *Thorax* 2004;59:704-707.

Breton G, Duval X, Estellat C, et al. Determinants of immune reconstitution inflammatory syndrome in HIV type 1-infected patients with tuberculosis after initiation of antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2004;39:1709-1712.

Consolidated Guidelines on the use of Antiretroviral Drugs for Treatment and Preventing HIV Infection, Recommendations for a Public Health Approach, OMS, June 2013.

Feller L, Anagnostopoulos C, Wood NH, et al. Human immunodeficiency virus-associated Kaposi sarcoma as an immune reconstitution inflammatory syndrome: A literature review and case report. *J Periodontol* 2008;79:362-368.

French MA, Price P, Stone SF. Immune restoration disease after antiretroviral therapy. *AIDS* 2004; 18:1615-1627.

Grant P, Komarow L, Sereti I, et al. Risk factor analyses for immune reconstitution inflammatory syndrome and mortality during a randomized trial of early versus deferred ART in the setting of acute opportunistic infections: ACTG A5164. Sixteenth Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. February 8-11, 2009, Montréal, Canada.

Gray F, Bazille C, Adle-Biassette H, et al. Central nervous system immune reconstitution disease in acquired immunodeficiency syndrome patients receiving highly active antiretroviral treatment. *J Neurovirol* 2005;11(Suppl 3):16-22.

Kambugu A, Meya DB, Rhein J, et al. Outcomes of cryptococcal meningitis in Uganda before and after the availability of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2008;46:1694-1701.

Karavellas MP, Plummer DJ, Macdonald JC, et al. Incidence of immune recovery vitritis in cytomegalovirus retinitis patients following institution of successful highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 1999;179:697-700.



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

Lawn SD, Bekker LG, Myer L, et al. Cryptococcal immune reconstitution disease: A major cause of early mortality in a South African antiretroviral programme. *AIDS* 2005;19:2050-2052.

Lawn SD, Myer L, Bekker LG, et al. Tuberculosis-associated immune reconstitution disease: Incidence, risk factors and impact in an antiretroviral treatment service in South Africa. *AIDS* 2007;21:335-341.

Lawn SD, Wood R. Hepatic involvement with tuberculosis-associated immune reconstitution disease. *AIDS* 2007;21:2362-2363.

Lortholary O, Fontanet A, Mémain N, et al. for the French Cryptococcosis Study Group. Incidence and risk factors of immune reconstitution inflammatory syndrome complicating HIV-associated cryptococcosis in France. *AIDS* 2005;19:1043-1049.

Meintjes G, Rangaka MX, Maartens G, et al. Novel relationship between tuberculosis immune reconstitution inflammatory syndrome and antitubercular drug resistance. *Clin Infect Dis* 2009;48:667-676.

Phillips P, Bonner S, Gataric N, et al. Nontuberculous mycobacterial immune reconstitution syndrome in HIV-infected patients: Spectrum of disease and long-term follow-up. *Clin Infect Dis* 2005;41:1483-1497.

Robertson J, Meier M, Wall J, et al. Immune reconstitution syndrome in HIV: Validating a case definition and identifying clinical predictors in persons initiating antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2006;42:1639-1646.

Safdar A, Rubocki RJ, Horvath JA, et al. Fatal immune restoration disease in human immunodeficiency virus type 1-infected patients with progressive multifocal leukoencephalopathy: Impact of antiretroviral therapy-associated immune reconstitution. *Clin Infect Dis* 2002;35:1250-1257.

Schiffer JT, Sterling TR. Timing of antiretroviral therapy initiation in tuberculosis patients with AIDS: A decision analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007;44:229-234.

Shankar EM, Vignesh R, Velu V, et al. Does CD4+CD25+foxp3+ cell (Treg) and IL-10 profile determine susceptibility to immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS) in HIV disease? *J Inflamm (Lond)* 2008;5:2.

Shelburne SA 3rd, Darcourt J, White AC Jr, et al. The role of immune reconstitution inflammatory syndrome in AIDS-related *Cryptococcus neoformans* disease in the era of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2005;40:1049-1052.

Shelburne SA, Montes M, Hamill RJ. Immune reconstitution inflammatory syndrome: More answers, more questions. *J Antimicrob Chemother* 2006;57:167-170.



Shelburne SA, Visnegarwala F, Darcourt J, et al. Incidence and risk factors for immune reconstitution inflammatory syndrome during highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2005;19:399-406.

Tan K, Roda R, Ostrow L, et al. PML-IRIS in patients with HIV infection: Clinical manifestations and treatment with steroids. *Neurology* 2009. In press.

von Both U, Laffer R, Grube C, et al. Acute cytomegalovirus colitis presenting during primary HIV infection: An unusual case of an immune reconstitution inflammatory syndrome. *Clin Infect Dis* 2008;46:e38-e40.

Schrier RD, Song MK, Smith IL, et al. Intraocular viral and immune pathogenesis of immune recovery uveitis in patients with healed cytomegalovirus retinitis. *Retina* 2006;26:16

REFERÊNCIAS (item 8.1)

Baigent C, et al. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010;376(9753):1670-81.

Barrios A, Blanco F, García-Benayas T, et al. Effect of dietary intervention on highly active antiretroviral therapy-related dyslipemia. *AIDS* 2002; 16:2079.

Bastard JP, Maachi M, Lagathu C, Kim MJ, Caron M, Vidal H, Capeau J, Feve B: Recent advances in the relationship between obesity, inflammation, and insulin resistance. *Eur Cytokine Netw*. 2006, 17: 4-12.

Brasil Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Derivados do tabaco.: Disponível em: <http://portal.anvisa.gov.br/wps/content/Anvisa+Portal/Anvisa/Inicio/Derivados+do+Tabaco/Assuntos+de+Interesse/Danos+A+Saude>. Acesso em: 25/10/2013.

Brenchley JM, Price DA, Schacker TW et al. Microbial translocation is a cause of systemic immune activation in chronic HIV infection. *Nat. Med.*12,1365–1371 (2006).

Brumpton BM, Camargo CA, Jr, Romundstad PR, Langhammer A, Chen Y, Mai XM. Metabolic syndrome and incidence of asthma in adults: The HUNT study. *Eur Respir J*. 2013.

Bukrinsky M, Sviridov D. Human immunodeficiency virus infection and macrophage cholesterol metabolism. *J. Leukoc. Biol.*80,1044–1051 (2006).

Capeau J, Bouteloup V, Katlama C, Bastard JP, Guiyedi V, Salmon-Ceron D, Protopopescu C, Leport C, Raffi F, Chene G: Group ACA-CCS: Ten-year diabetes incidence in 1046 HIV-infected patients started on a combination antiretroviral treatment. *AIDS*. 2012, 26: 303-314.



Connick E, Greiner Jared, et al. Levin. Exercise, Oxidative Stress and Fibrinolytic Function in HIV-1 Infected Adults. CROI 2017 Feb 14-17 Seattle WA

Dave JA, Lambert EV, Badri M, West S, Maartens G, Levitt NS: Effect of nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-based antiretroviral therapy on dysglycemia and insulin sensitivity in South African HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2011, 57: 284-289.

Diretrizes Brasileiras de Antiagregantes Plaquetários e Anticoagulantes em Cardiologia. Sociedade Brasileira de Cardiologia • ISSN-0066-782X • Volume 101, Nº 3, Supl. 3, Setembro 2013

Diretrizes Brasileiras de Obesidade, ABESO, tabela 5, pg 17; 2016. Disponível em: <http://www.abeso.org.br/uploads/downloads/92/57fcc403e5da.pdf>. Acesso em 30 de abril de 2017.

Domingos H, et al. Rosuvastatin and Ciprofibrate in the Treatment of Dyslipidemia in Patients with HIV. *Arq Bras Cardiol*. 2012. Disponível em: <http://www.arquivosonline.com.br>.

Drugs That Should Not Be Used With Selected Antiretroviral Agents Due to Proven or Predicted Pharmacokinetic Interactions (Last updated July 14, 2016; last reviewed July 14, 2016. Disponível em: <http://arv.ashm.org.au/arv-guidelines/drug-interactions/drug-drug-interactions>, acesso em 10/04/2017.

Feinstein MJ, et al. HIV-Related Myocardial Vulnerability to Infarction and Coronary Artery Disease. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:2026-2027.

Fiala M, Murphy T, MacDougall J, Yang W, Luque A, Iruela-Arispe L, Cashman J, Buga G, Byrns RE, Barbaro G, Arthos J: HAART drugs induce mitochondrial damage and intercellular gaps and gp120 causes apoptosis. *Cardiovasc Toxicol*. 2004, 4: 327-337. 10.1385/CT:4:4:327

Friis-Møller N, Sabin CA, Weber R et al. Combination antiretroviral therapy and the risk of myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 349,1993–2003 (2003); Erratum in: *N. Engl. J. Med.* 350(9),955 (2004).

Gili S, Marra WG, et al. Comparative Safety and Efficacy of Statins for Primary Prevention in Human Immunodeficiency Virus-Positive Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Eur Heart J* (2016) 37 (48): 3600-3609

Gomes Neto M, Conceição CS, Oliveira Carvalho V, Brites C. Effects of Combined Aerobic and Resistance Exercise on Exercise Capacity, Muscle Strength and Quality of Life in HIV-Infected Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2015 Sep 17;10(9):e0138066.)

Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents. Disponível em: <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines> on 4/2/2017.



Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N. Engl. J. Med.* 352,1685–1695 (2005).

Heriberto Rodríguez-Hernández, Luis E. Simental-Mendía, Gabriela Rodríguez-Ramírez, Miguel A. Reyes-Romero Obesity and Inflammation: Epidemiology, Risk Factors, and Markers of Inflammation *Int J Endocrinol.* 2013; 2013: 678159. Published online 2013 Apr 17. doi: 10.1155/2013/678159

INSIGHT START Study Group IS; Lundgren JD, Babiker AG et al. Initiation of antiretroviral therapy in early asymptomatic HIV infection. *N Engl J Med* 2015; 373:795–807.

Jones SP, Doran DA, Leatt PB, et al. Short-term exercise training improves body composition and hyperlipidaemia in HIV-positive individuals with lipodystrophy. *AIDS* 2001; 15:2049.

Kuller LH, Tracy R, Bellosso W, De Wit S, Drummond F, Lane HC, Ledergerber B, Lundgren J, Neuhaus J, Nixon D: Inflammatory and coagulation biomarkers and mortality in patients with HIV infection. *PLoS Med.* 2008, 5: e203-10.1371/journal.pmed.0050203

Lau DCW, Dhillon B, Yan H, Szmitko PE, Verma S (2005) Adipokines: molecular links between obesity and atherosclerosis. *The American Journal of Physiology—Heart and Circulatory Physiology* 288: H2031–H2041.

Lazzaretti RK, Kuhmmer R, Sprinz E, et al. Dietary intervention prevents dyslipidemia associated with highly active antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus type 1-infected individuals: a randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59:979.

Lee GA, Seneviratne T, Noor MA (2004) The metabolic effects of lopinavir/ritonavir in HIV-negative men. *AIDS* 18: 641-649.

Li JC, Yim HC, Lau AS. Role of HIV-1 Tat in AIDS pathogenesis: its effects on cytokine dysregulation and contributions to the pathogenesis of opportunistic infection. *AIDS* 24,1609–1623 (2010).

Lyon CJ, Law RE, Hsueh WA: Minireview: adiposity, inflammation, and atherogenesis. *Endocrinology.* 2003, 144: 2195-2200. 10.1210/en.2003-0285

M Krikke; RC Hoogeveen; AIM Hoepelman; FLJ Visseren; JE Arends Cardiovascular Risk Prediction in HIV-infected Patients Comparing the Framingham, Atherosclerotic Cardiovascular Disease Risk Score (ASCVD), Systematic Coronary Risk Evaluation for the Netherlands (SCORE-NL) and Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drugs (D:A:D) Risk Prediction Models. *HIV Medicine.* 2016;17(4):289-297.)

Mallolas J, Podzamczar D, Milinkovic A, et al. Efficacy and safety of switching from boosted lopinavir to boosted atazanavir in patients with virological suppression receiving a LPV/r-containing HAART: the ATAZIP study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009; 51:29.



Martínez E, Larrousse M, Llibre JM, et al. Substitution of raltegravir for ritonavir-boosted protease inhibitors in HIV-infected patients: the SPIRAL study. *AIDS* 2010; 24:1697.

Matthew J. Feinstein, MD; et al. Assessing and Refining Myocardial Infarction Risk Estimation Among Patients With Human Immunodeficiency Virus. *JAMA Cardiol.* 2017;2(2):155-162.

Mdodo R, Frazier EL, Dube SR, Mattson CL, Sutton MY, Brooks JT, Skarbinski J. Cigarette smoking prevalence among adults with HIV compared with the general adult population in the United States: cross-sectional surveys. *Ann Intern Med.* 2015 Mar 3;162(5):335-44. doi: 10.7326/M14-0954.

Müller M, Wandel S, Colebunders R, Attia S, Furrer H, Egger M. Immune reconstitution inflammatory syndrome in patients starting antiretroviral therapy for HIV infection: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect. Dis.* 10,251–261 (2010).

Murata H, Hruz PW, Mueckler M: The mechanism of insulin resistance caused by HIV protease inhibitor therapy. *J Biol Chem.* 2000, 275: 20251-20254. 10.1074/jbc.C000228200

Neuhaus J, Jacobs DR, Baker JV et al. Markers of inflammation, coagulation, and renal function are elevated in adults with HIV infection. *J. Infect. Dis.* 201,1788–1795 (2010).

Obel N, Thomsen HF, Kronborg G et al. Ischemic heart disease in HIV-infected and HIV-uninfected individuals: a population-based cohort study. *Clin. Infect. Dis.* 44,1625–1631 (2007).

O'Halloran J A ; Satchell C S ; Mallon P W G. Dyslipidemia, Atherosclerosis and Cardiovascular Disease. An Increasingly Important Triad in an Aging Population Living With HIV. *Future Virology.* 2013;8(10):1021-1034.

Palella FJ Jr, Fisher M, Tebas P, et al. Simplification to rilpivirine/emtricitabine/tenofovir disoproxil fumarate from ritonavir-boosted protease inhibitor antiretroviral therapy in a randomized trial of HIV-1 RNA-suppressed participants. *AIDS* 2014; 28:335.

Phillips AN, Carr A, Neuhaus J **et al.** Interruption of antiretroviral therapy and risk of cardiovascular disease in persons with HIV-1 infection: exploratory analyses from the SMART trial. *Antivir Ther* 2008; 13: 177–187.

Polgreen PM, Putz S, Stapleton JT. Inaccurate glycosylated hemoglobin A1c measurements in human immunodeficiency virus-positive patients with diabetes mellitus. *Clin Infect Dis.* 2003;37:e53–e56.

Polgreen PM, Putz S, Stapleton JT. Inaccurate glycosylated hemoglobin A1c measurements in human immunodeficiency virus-positive patients with diabetes mellitus. *Clin Infect Dis.* 2003;37:e53–e56.



Reichert J, Araújo AJ, Gonçalves CMC, Godoy I, Chatkin JM, Sales MPU et al. Diretrizes para cessação do tabagismo – 2008. *J Bras Pneumol.* 2008;34(10):845-880

Savès M, Chêne G, Ducimetière P et al. Risk factors for coronary heart disease in patients treated for human immunodeficiency virus infection compared with the general population. *Clin. Infect. Dis.* 37,292–298 (2003).

Stein JH, Klein MA, Bellehumeur JL et al. Use of human immunodeficiency virus-1 protease inhibitors is associated with atherogenic lipoprotein changes and endothelial dysfunction. *Circulation* 104,257–262 (2001).

Steinberg HO, Brechtel G, Johnson A, Fineberg N, Baron AD. Insulin-mediated skeletal muscle vasodilation is nitric oxide dependent. A novel action of insulin to increase nitric oxide release. *J Clin Invest.* 1994;94(3):1172–1179.

Teede H, Deeks A, Moran L. Polycystic ovary syndrome: a complex condition with psychological, reproductive and metabolic manifestations that impacts on health across the lifespan. *BMC Med.* 2010 Jun 30; 8():41.

Toribio M, Fitch KV, Sanchez L, et al. Effects of pitavastatin and pravastatin on markers of immune activation and arterial inflammation in HIV. *AIDS.* 2017 Mar 27;31(6):797-806.

Triant VA, Lee H, Hadigan C, Grinspoon SK. Increased acute myocardial infarction rates and cardiovascular risk factors among patients with human immunodeficiency virus disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 92,2506–2512 (2007).

V Diretriz Brasileira de Dislipidemia e Prevenção da Aterosclerose. Sociedade Brasileira de Cardiologia. Volume 101, Nº 4, Supl. 1, Outubro 2013.

Van Vonderen MG, Blumer RM, Hassink EA, Sutinen J, Ackermans MT, Van Agtmael MA, Yki-Jarvinen H, Danner SA, Serlie MJ, Sauerwein HP, Reiss P: Insulin sensitivity in multiple pathways is differently affected during zidovudine/lamivudine-containing compared with NRTI-sparing combination antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2010, 53: 186-193. 10.1097/QAI.0b013e3181c190f4

Van Vonderen MG, Blumer RM, Hassink EA, Sutinen J, Ackermans MT, Van Agtmael MA, Yki-Jarvinen H, Danner SA, Serlie MJ, Sauerwein HP, Reiss P: Insulin sensitivity in multiple pathways is differently affected during zidovudine/lamivudine-containing compared with NRTI-sparing combination antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2010, 53: 186-193.

Westley RL, May FE. A twenty-first century cancer epidemic caused by obesity: the involvement of insulin, diabetes, and insulin-like growth factors. *Int J Endocrinol.* 2013; 2013():632461.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Who Report on the Tobacco Epidemic, 2011.Spanish. Disponível em: http://www.who.int/tobacco/global_report/2011/exec_summary/en/ Acesso em: 04/05/2016.



REFERÊNCIAS (item 8.2)

Behrens GM. Treatment options for lipodystrophy in HIV-positive patients. *Expert Opin Pharmacother*. 2008; 9:39-52.

Calza I, Manfredi R, Chiodo F. Dyslipidemia associated with antiretroviral therapy in HIV-infected patients. *J Antimicrob Chemother* 2004; 53: 10-4.

Caron-Debarle M, Lagathu C, Boccara F, Vigouroux C, Capeau J. HIV-associated lipodystrophy: from fat injury to premature aging. *Trends Mol Med*. 2010 May; 16(5):218-29. doi: 10.1016/j.molmed.2010.03.002. Epub 2010 Apr 17. Review.

Carr A, Samaras K, Burton S, et al. A Syndrome of peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia and insulin resistance in patients receiving HIV protease inhibitors. *AIDS* 1998; 12: 51–8.

Carr A, Workman C, Smith DE et al. Mitochondrial Toxicity (MITOX) Study Group. Abacavir substitution for nucleoside analogs in patients with HIV lipodystrophy: a randomized trial. *JAMA*. 2002; 288:207-15.

Carr A. Treatment strategies for HIV lipodystrophy. *Curr Opin HIV AIDS*. 2007; 2: 332-8.

Chen D, Misra A, Garg A. Lipodystrophy in Human Immunodeficiency Virus-Infected Patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 4845-56.

Chen D, Misra A, Garg A. Lipodystrophy in Human Immunodeficiency Virus-Infected Patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 4845-56.

Chițu-Tișu CE, Barbu EC, Lazăr M, Bojincă M, Tudor AM, Hristea A, Abagiu AO, Ion DA, Bădărașu AI. Body composition in HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy. *Acta Clin Belg*. 2017 Feb; 72(1):55-62. doi: 10.1080/17843286.2016.1240426. Epub 2016 Oct 11.

Cofrancesco J Jr, Freedland E, McComsey G. Treatment options for HIV-associated central fat accumulation. *AIDS Patient Care STDS*. 2009; 23:5-18.

Feeney ER, Mallon PWG. Impact of mitochondrial toxicity of HIV-1 antiretroviral drugs on lipodystrophy and metabolic dysregulation. *Curr Pharm Des* 2010; 16:3339-3351

Finkelstein JL, Gala P, Rochford R, Glesby MJ, Mehta S. HIV/AIDS and lipodystrophy: implications for clinical management in resource-limited settings. *J Int AIDS Soc*. 2015 Jan 15;18: 19033.

Gallant JE, Staszewski S, Pozniak AL, et al. Efficacy and safety of tenofovir DF vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naïve patients: 3-year randomized trial. *JAMA* 2004; 292:191-201.



Giralt M, Domingo P, Villarroya F. Adipose tissue biology and HIV-infection. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2011; 25(3):487-99.

Grenha I, Oliveira J, Lau E, Santos AC, Sarmiento A, Pereira J, Carvalho D, Freitas P. HIV-Infected Patients With and Without Lipodystrophy Under Combined Antiretroviral Therapy: Evaluation of Body Composition. *J Clin Densitom.* 2016 Dec 27. pii: S1094-6950(16)30254-2.

Grunfeld C. Understanding the complications of antiretroviral drugs. *Clin Infect Dis.* 2008; 47:575-6.

Herranz P, de Lucas R, Pérez-España L, Mayor M. Lipodystrophy syndromes. *Dermatol Clin.* 2008; 26:569-78.

<http://www.aids.gov.br/pagina/tratamento-de-lipodistrofia>

Janneh O, Hoggard PG, Tjia JF, Jones SP, Khoo SH, Maher B, Back DJ, Pirmohamed M. Intracellular disposition and metabolic effects of zidovudine, stavudine and four protease inhibitors in cultured adipocytes. *Antivir Ther.* 2003; 8: 417-26.

Lichtenstein KA, Delaney KM, Armon C, Ward DJ, Moorman AC, Wood KC, et al; HIV Outpatient Study Investigators. Incidence of and risk factors for lipoatrophy (abnormal fat loss) in ambulatory HIV-1-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2003; 32: 48-56.

Mallewa JE, Wilkins E, Vilar J, Mallewa M, Doran D, Back D, Pirmohamed M. HIV-associated lipodystrophy: a review of underlying mechanisms and therapeutic options. *J Antimicrob Chemother.* 2008;62: 648-60.

Mantzoros CS. Clinical review 159: Human immunodeficiency virus/highly active antiretroviral therapy-associated metabolic syndrome: clinical presentation, pathophysiology, and therapeutic strategies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88:1961-76.

Manual de tratamento da lipoatrofia facial: recomendações para o preenchimento facial com polimetilmetacrilato em portadores de HIV/Aids / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais, 2009. (Série A. Normas e Manuais Técnicos) ISBN 978-85-334-1622-2.

McDermott AY, Terrin N, Wanke C, Skinner S, Tchetgen E, Shevitz AH. CD4+ cell count, viral load, and highly active antiretroviral therapy use are independent predictors of body composition alterations in HIV-infected adults: a longitudinal study. *Clin Infect Dis.* 2005;41:1662-70.

Miro O, Lopez S, Cardellach F, Casademont J. Mitochondrial studies in HAART-related lipodystrophy: from experimental hypothesis to clinical findings. *Antivir Ther* 2005;10 (suppl 2): M73-81.



Nachega JB, Trotta MP, Nelson M, Ammassari A. Impact of metabolic complications on antiretroviral treatment adherence: clinical and public health implications. *Curr HIV/AIDS Rep.* 2009; 6: 121-9.

Panse I, Vasseur E, Raffin-Sanson ML, Staroz F, Rouveix E, Saiag P. Lipodystrophy associated with protease inhibitors. *Br J Dermatol* 2000; 142:496-500.

Podzanczer D, Ferrer E, Martinez E, et al. How Much Fat Loss Is Needed for Lipodystrophy to Become Clinically Evident? *AIDS Res Hum Retroviruses* 2009; 25:563-7.

Saint-Marc T, Partisani M, Poisot-Martin I et al. A syndrome of peripheral fat wasting (lipodystrophy) in patients receiving long-term nucleosides analogue therapy. *AIDS* 1999; 13: 1659-67.

Vigouroux C, Maachi M, Ngyen TH et al. Serum adipocytokines are related lipodystrophy and metabolic disorders in HIV-infected men under antiretroviral therapy. *AIDS* 2003; 17:1503-11.

Villaroya F, Domingo P, Giralt M. Drug-induced lipotoxicity: lipodystrophy associated with HIV-1 infection and antiretroviral therapy. *Biochim Biophys Acta*, 2010; 1801:392-9.

Wohl DA, Brown TT. Management of morphologic changes associated with antiretroviral use in HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2008; 49 Suppl 2:S93-S100.

REFERÊNCIAS (item 8.3)

Anderson AM, Munoz-Moreno JA, McClernon DR, et al. Prevalence and Correlates of Persistent HIV-1 RNA in Cerebral Spinal Fluid During Antiretroviral Therapy. *The Journal of Infectious Diseases* 2017;215:105-13.

Antinori A, Arendt G, Becker JT, et al. Update research nosology for HIV-associated neurocognitive disorders. *Neurology* 2007;69:1789-99.

Canestri A, Lescure F-X, Jaureguiberry S, et al. Discordance between cerebral spinal fluid and plasma HIV replication in patients with neurological symptoms who are receiving suppressive antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2010;50(5):773–778.

Cysique LA, Maruff P, Brew BJ. Variable benefit in neuropsychological function in HIV-infected HAART-treated patients. *Neurology* 2006;66:1447-50.

Edén A, Fuchs D, Hagberg L, et al. HIV-1 viral escape in cerebrospinal fluid of subjects on suppressive antiretroviral treatment. *J Infect Dis* 2010;202:1819-25.

European AIDS Clinical Society Guidelines Clinical Management and Treatment of HIV-infected adults in Europe. Version 8.2. Disponível em:



http://www.europeanaidsclinicalsociety.org/guidelinespdf/1_Treatment_of_HIV_Infected_Adults.pdf. Acesso em: 10 de abril 2017.

Ferretti F, Gisslen M, Cinque P, Price RW. Cerebrospinal Fluid HIV Escape from Antiretroviral Therapy. *Curr HIV/AIDS Rep* 2015;12:280-8

Heaton R, Franklin D, Woods S, *et al.* Asymptomatic Mild HIV-associated Neurocognitive Disorder Increases Risk for Future Symptomatic Decline: A CHARTER Longitudinal Study. 19th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections. Seattle, March 5-8, 2012. Abstract 77.

Le LT, Spudich SS. HIV-Associated Neurologic Disorders and Central Nervous System Opportunistic Infections in HIV. *Seminars in Neurology* 2016;36:373-81.

Letendre S, Marquie-Beck J, Capparelli E, *et al.* Validation of the CNS penetration-effectiveness rank for quantifying antiretroviral penetration into the central nervous system. *Arch Neurol* 2008;65:65-70.

Letendre S. Central nervous system complications in HIV disease: HIV-associated neurocognitive disorder. *Top Antivir Med* 2011;19:137-42.

Letendre SL, Mills AM, Tashima KT, *et al.* ING116070: A Study of the Pharmacokinetics and Antiviral Activity of Dolutegravir in Cerebrospinal Fluid in HIV-1-Infected, ART-Naive Subjects. *Clinical Infectious Diseases* 2014;59(7):1032-7.

Lopes dos Santos R, Virtuoso Júnior JS. Confiabilidade da versão brasileira da escala de atividades instrumentais da vida diária. *Brasileira em Promoção da Saúde* 2008;21:290-6.

Marra CM, Zhao Y, Clifford DB, *et al.* Impact of combination antiretroviral therapy on cerebrospinal fluid HIV RNA and neurocognitive performance. *AIDS* 2009;23:1359-66.

McArthur JC, Brew BJ, Nath A. Neurological complications of HIV infection. *Lancet Neurol* 2005;4:543-55.

Moore DJ, Roediger MP, Eberly L, *et al.* Identification of an abbreviated test battery for detection of HIV-neurocognitive impairment in an early-treated HIV-infected cohort. 19th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections. Seattle, March 5-8, 2012. Abstract 499.

Sacktor N. The epidemiology of human immunodeficiency virus-associated neurological disease in the era of highly active antiretroviral therapy. *J Neurovirol* 2002; 8(Suppl. 2):115-21.

Sacktor NC, Wong M, Nakasuja N, *et al.* The International HIV Dementia Scale: a new rapid screening test for HIV dementia. *AIDS* 2005;19:1367-74.

Shikuma CM, Nakamoto B, Shiramizu B, *et al.* Antiretroviral monocyte efficacy score linked to cognitive impairment in HIV. *Antivir Ther* 2012;17:1233-42.



Simioni S, Cavassini M, Annoni JM, *et al.* Cognitive dysfunction in HIV patients despite long-standing suppression of viraemia. *AIDS* 2010;24:1243-50.

Smith B, Skolasky R, *et al.* The International HIV Dementia Scale as a screening tool for all forms of HIV-associated neurocognitive disorders. 19th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections. Seattle, March 5-8, 2012. Abstract 505.

Tozzi V, Balestra P, Salvatori MF, *et al.* Changes in cognition during antiretroviral therapy: comparison of 2 different ranking systems to measure antiretroviral drug efficacy on HIV-associated neurocognitive disorders. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009;52:56-63.

Winston A, Duncombe C, Li PC, *et al.* Does choice of combination antiretroviral therapy (cART) alter changes in cerebral function testing after 48 weeks in treatment-naïve, HIV-1-infected individuals commencing cART? A randomized, controlled study. *Clin Infect Dis* 2010;50:920-9.

REFERÊNCIAS (item 8.4)

Adam W & Carrico, AW. Elevated Suicide Rate Among HIV-Positive Persons Despite Benefits of Antiretroviral Therapy: Implications for a Stress and Coping Model of Suicide. *Am J Psychiatry*. 2010;167:117-119.

Ah-Kee EY, Egong E, Shafi A, Lim LT, Yim JL. A review of drug-induced acute angle closure glaucoma for non-ophthalmologists. *Qatar Med J*. 2015 May 10;2015(1):6

Alves MAS, Rodrigues PA & Rocha J. Avaliação de interações medicamentosa de antidepressivos e antipsicóticos em pacientes submetidos à farmacoterapia antirretroviral. *Conscientia e Saúde*. 2009; 8 (2): 345-351.

American Psychiatric Association (APA). Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais – DSM-IV-TR. Tradução: Dayse Batista. Porto Alegre: ARTMED, 2004.

Angelino FA & Treisman GJ. Management Of Psychiatric Disorders in Patients Infected with Human Immunodeficiency Virus. *Clinical Infectious Disease*. 2001; 33: 847-56.

Arseniou S, Arvaniti A, Samakouri M. HIV infection and depression. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2014 Feb;68(2):96-109

Azar MM, Springer SA, Meyer JP & Altice FL. A systematic review of the impact of alcohol use disorders on HIV treatment outcomes, adherence to antiretroviral therapy and health care utilization. *Drug Alcohol Depend*. 2010;112(3):178-93.

Badiee J, Moore DJ, Atkinson JH, Vaida F, *et al.* Lifetime suicidal ideation and attempt are common among HIV+ individuals. *J Affect Disord*. 2011;22 [Epub ahead of print].



Barber TJ, Marett B, Waldron S, Portsmouth S, Mackie NE, Weston R & Winston A. Are disulfiram-like reactions associated with abacavir-containing antiretroviral regimens in clinical practice? *AIDS*. 2007;21(13):1823-4.

Barret JG. Medical management of HIV infection. Port City Press, Baltimore, 1998.

Baum MK, Rafie C, Lai S, Sales S, Page B & Campa A. Crack-cocaine use accelerates HIV disease progression in a cohort of HIV-positive drug users. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009;50(1):93-9.

Benton TD. Depression and HIV/AIDS. *Curr Psychiatry Rep*. 2008;10(3):280-5.

Bhatia R, Hartman C, Kallen MA, Graham J, Giordano TP. Persons newly diagnosed with HIV infection are at high risk for depression and poor linkage to care: results from the Steps Study. *AIDS Behav*. 2011;15(6):1161-70.

Brasil - Ministério da Saúde. Manual de Assistência Psiquiátrica em HIV/AIDS. Secretaria de Políticas de Saúde. Coordenação Nacional de DST/Aids. Brasília, 2000.

Brasil - Ministério da Saúde. Consenso Brasileiro de Atenção Farmacêutica. Brasília, 2002.

Brasil - Ministério da Saúde. Recomendações para a Terapia Anti-retroviral em adultos infectados pelo HIV. Brasília, 2008.

Brasil - Ministério da saúde (2010). Boletim epidemiológico AIDS. Brasília, 2010.

Caballero J & Nahata MC. Use of selective serotonin-reuptake inhibitors in the treatment of depression in adults with HIV. *Annals of Pharmacotherapy*. 2005; 39 (1): 141-5.

Campos LN, Guimarães MDC & Remien RH. Anxiety and Depression Symptoms as Risk Factors for Non-adherence to Antiretroviral Therapy in Brazil. *AIDS Behav*. 2010;14(2):289-99.

Cardoso LRD, Malbergier A & Figueiredo TFB. O consumo de álcool como fator de risco para a transmissão das DSTs/HIV/Aids. *Rev. psiquiatr. clín.* [online]. 2008; 35, suppl.1.

Clucas C, Sibley E, Harding R, Liu L, Catalan J, Sherr L. A systematic review of Interventions for anxiety in people with HIV. *Psychol Health Med*. 2011; 16(5):528-47.

Catalan J, Harding R, Sibley E, Clucas C, Croome N, Sherr L. HIV infection and mental health: suicidal behaviour--systematic review. *Psychol Health Med*. 2011;16(5):588-611.

Chander G, Himelhoch S & Moore R. Substance Abuse and Psychiatric disorder in HIV-Positive Patients. *Drugs*, 2006, 66, 6: 769-789.



Carrico AW, Riley ED, Johnson MO, Charlebois ED et al. Psychiatric risk factors for HIV disease progression: the role of inconsistent patterns of antiretroviral therapy utilization. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2011; 56(2):146-50.

Carrico AW, Johnson MO, Morin SF, Remien RH et al. Stimulant use is associated with immune activation and depleted tryptophan among HIV-positive persons on antiretroviral therapy. *Brain Behav Immun* 2008; 22:1257-1262.

DeLorenze GN, Satre DD, Quesenberry CP, Tsai AL, Weisner CM. Mortality after diagnosis of psychiatric disorders and co-occurring substance use disorders among HIV-infected patients. *AIDS Patient Care STDS*. 2010;24(11):705-12.

Duval X, Baron G, Garelik D, Villes V, Dupré T, et al. Living with HIV, antiretroviral treatment experience and tobacco smoking: results from a multisite cross-sectional study. *Antivir Ther*. 2008;13(3):389-97.

Fekete EM, Antoni MH, Lopez C, Mendez AJ, et al. Stress buffering effects of oxytocin on HIV status in low-income ethnic minority women. *Psychoneuroendocrinology*. 2011;36(6):881-90.

Ferlatte O, Salway T, Oliffe JL, Trussler T. Stigma and suicide among gay and bisexual men living with HIV. *AIDS Care*. 2017 Feb 10:1-5.

Gaskill PJ, Yano HH, Kalpana GV, Javitch JA, Berman JW. Dopamine receptor activation increases HIV entry into primary human macrophages. *PLoS One*. 2014 Sep 30;9(9):e108232.

Gabler T, Yudelowitz B & Mahomed A. Overdose with HAART: are we managing these patients adequately?. *S Afr Med J*. 2011; 25;101(8):520-1.

Greeson JM, Gettes DR, Spitsin S, Dubé B, Benton TD, Lynch KG, Douglas SD, Evans DL. The Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Citalopram Decreases Human Immunodeficiency Virus Receptor and Coreceptor Expression in Immune Cells. *Biol Psychiatry*. 2016 Jul 1;80(1):33-9

Hasse B, Ledergerber B, Hirschel B, Vernazza P et al. Swiss HIV Cohort Study. Frequency and determinants of unprotected sex among HIV-infected persons: the Swiss HIV cohort study. *Clin Infect Dis*. 2010;51(11):1314-22.

Heaphy ELG, Loue S, Sajatovic M & Tisch DJ. Impact of psychiatric and social characteristics on HIV sexual risk behavior in Puerto Rican women with severe mental illness. *Soc Psychiat Epidemiol*. 2009, 24.

Henrich TJ; Lauder N; Desai MM & Sofair AN. Association of alcohol abuse and injection drug use with immunologic and virologic responses to HAART in HIV-positive patients from urban community health clinics. *J Community Health*, 2008; 33 (2): 69-77.



Hollon SD, Jarrett RB, Nierenberg AA, Thase ME, Trivedi M & Rush AJ. Psychotherapy and medication in the treatment of adult and geriatric depression: which monotherapy or combined treatment?. *J Clin Psychiatry*. 2005; 66 (4): 455-68.

Jang GR, Harris RZ. Drug interactions involving ethanol and alcoholic beverages. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2007;3(5):719-31.

Johnson WD, Diaz RM, Flanders WD, Goodman M, Hill AN et al. Behavioral interventions to reduce risk for sexual transmission of HIV among men who have sex with men. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2008, 16; 3.

Johnson MO, Charlebois E, Morin SF, Remien RH, Chesney MA - Effects of a behavioral intervention on antiretroviral medication adherence among people living with HIV: the healthy living project randomized controlled study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2007; 15; 46(5): 574-80.

Joint United Nation Program on HIV/AIDS – UNAIDS (2010). Report on the global AIDS epidemic 2010. Disponible no site: http://www.unaids.org/globalreport/Global_report.htm

Kalichman SC, Simbayi LC, Kaufman M, Cain D & Jooste S. Alcohol use and sexual risks for HIV/AIDS in sub-Saharan Africa: systematic review of empirical findings. *Prev Sci*. 2007; 8(2): 141-151.

Keiser O, Spoerri A, Brinkhof MWG, Hasse B, Gayet-Ageron A, Tissot F, Christen A, Battegay M, Schmid P, Bernasconi E, Egger M, for the Swiss HIV Cohort Study and the Swiss National Cohort: Suicide in HIV-infected individuals and the general population in Switzerland, 1988–2008. *Am J Psychiatry* 2010; 167:143–150.

Kim TW, Palepu A, Cheng DM, Libman H et al. Saitz R; Samet JH - Factors associated with discontinuation of antiretroviral therapy in HIV-infected patients with alcohol problems. *AIDS Care*, 2007; 19; 8: 1039-47.

Kosel BW, Aweeka FT, Benowitz NL, Shade SB, Hilton JF, Lizak PS, Abrams DI. The effects of cannabinoids on the pharmacokinetics of indinavir and nelfinavir. *AIDS*. 2002; 8;16(4):543-50.

Langford D, Baron D, Joy J, Del Valle L & Shack J. Contributions of HIV infection in the hypothalamus and substance abuse/use to HPT dysregulation. *Psychoneuroendocrinology*. 2011;36(5):710-9.

Leserman J. The effects of stressful life events, coping, and cortisol on HIV infection. *CNS Spectr*. 2003;8(1):25-30.

Leserman J, Petitto JM, Gu H, Gaynes BN, Barroso J, et al. Progression to AIDS, a clinical AIDS condition and mortality: psychosocial and physiological predictors. *Psychol Med*. 2002;32(6):1059-73.

Leserman J. Role of depression, stress, and trauma in HIV disease progression. *Psychosom Med*. 2008;70(5):539-45.



Maes M, Kubera M, Obuchowiczwa E, Goehler L & Brzeszcz J. Depression's multiple comorbidities explained by (neuro)inflammatory and oxidative & nitrosative stress pathways. *Neuro Endocrinol Lett.* 2011;32(1):7-24.

Malbergier A & Cardoso LRD. Problemas específicos: álcool e HIV/AIDS. In: Arthur Guerra de Andrade; James C. Anthony; Camila Magalhães Silveira. (Org.). *Álcool e suas consequências: uma abordagem multiconceitual.* 1 ed. São Paulo: Minha Editora, 2009, v. 1, p. 123-138.

Malbergier André & Schoffel AC. Tratamento de depressão em indivíduos infectados pelo HIV. *Rev. Bras. Psiquiatr.* [online]. 2001;23 (3).

Martell CR, Addis ME & Jacobson NS. *Depression in context: strategies for guided action.* New York: W. W. Norton, 2001.

McDowell JA, Chittick GE, Stevens CP, Edwards KD & Stein DS. Pharmacokinetic interaction of abacavir (1592U89) and ethanol in human immunodeficiency virus-infected adults. *Antimicrob Agents Chemother.* 2000;44(6):1686-90.

Meade CS, Conn NA, Skalski LM & Safren SA. Neurocognitive impairment and medication adherence in HIV patients with and without cocaine dependence. *J Behav Med.* 2011;34(2):128-38.

Meade CS & Sikkema KJ. HIV risk behavior among adults with severe mental illness: a systematic review. *Clin Psychol Rev.* 2005; 25: 433–457.

Mello VA, Segurado AC & Malbergier A. Depression in women living with HIV: clinical and psychosocial correlates. *Arch Womens Ment Health.* 2009; 16.

Michel L, Carrieri MP, Fugon L, Roux P, Aubin HJ, Lert F et al. Harmful alcohol consumption and patterns of substance use in HIV-infected patients receiving antiretrovirals (ANRS-EN12-VESPA Study): relevance for clinical management and intervention. *AIDS Care.* 2010;22(9):1136-45.

Mondy KE, Gottdiener J, Overton ET, Henry K, et al. High Prevalence of Echocardiographic Abnormalities among HIV-infected Persons in the Era of Highly Active Antiretroviral Therapy. *Clin Infect Dis.* 2011;52(3):378-86.

Mosack KE, Lance S, Weinhardt LS, Kelly JA et al. Influence of Coping, Social Support, and Depression on Subjective Health Status Among HIV-Positive Adults With Different Sexual Identities. *Behavioral Medicine.* 2009; 34 (4): 133-144.

Neblett RC, Hutton HE, Lau B, McCaul ME, Moore RD et al. Alcohol consumption among HIV-infected women: impact on time to antiretroviral therapy and survival. *J Womens Health (Larchmt).* 2011;20(2):279-86.

Oliveira AM, Costa LF & Fonseca CA. A fármaco-psiquiatria e as reações adversas no uso de anti-retrovirais. *Revista Eletrônica de Farmácia.* 2006; 3(2): 31-33.



Prasad A, Kulkarni R, Jiang S, Groopman JE. Cocaine Enhances DC to T-cell HIV-1 Transmission by Activating DC-SIGN/LARG/LSP1 Complex and Facilitating Infectious Synapse Formation. *Sci Rep*. 2017 Jan 17;7:40648.

Peng EY, Yeh CY, Lyu SY, Morisky DE, Chen YM et al. Prevalence and correlates of lifetime suicidal ideation among HIV-infected male inmates in Taiwan. *AIDS Care*. 2010; 22(10):1212-20.

Powell VB, Abreu N, Oliveira IR & Sudak D. Terapia cognitivo-comportamental da depressão. *Rev Bras Psiquiatr*. 2008, 30; Sup II: S73-80.

Rabkin JG. Depression high among HIV-positive patients. Rates are more than five times greater. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2008; 5(4): 163-71.

Reid SD, Malow RM & Rosenberg R. Alcohol, Drugs, Sexual Behavior, and HIV in Trinidad and Tobago: The Way Forward. *J Int Assoc Physicians AIDS Care (Chic)*. 2011;4.

Sari L, Reisner MA, Matthew J et al. A review of HIV antiretroviral adherence and intervention studies among HIV-infected youth. *Tropics in HIV Medicine*. 2009; 17; 1: 14-25

Skeer MR, Mimiaga MJ, Mayer KH, O'Cleirigh C et al. Patterns of Substance Use Among a Large Urban Cohort of HIV-Infected Men Who Have Sex With Men in Primary Care. *AIDS Behav*. 2011; 15. [Epub ahead of print].

Spina E, Santoro V. Drug interactions with vortioxetine, a new multimodal antidepressant. *Riv Psichiatr*. 2015 Sep-Oct;50(5):210-5

Stumpf BP, Rocha FL & Proietti ABFC. Infecções virais e depressão. *Jornal Brasileiro de Psiquiatria*. 2006; 55 (2):132-141.

Swaab DF, Bao AM, Lucassen PJ. The stress system in the human brain in depression and neurodegeneration. *Ageing Res Rev*. 2005;4(2):141-94.

Teles JS, Fukuda EY, Feder D. Warfarin: pharmacological profile and drug interactions with antidepressants. *Einstein (Sao Paulo)*. 2012 Jan-Mar;10(1):110-5

Tsai AC, Weiser SD, Petersen ML, Ragland K, Kushel MB, et al. A marginal structural model to estimate the causal effect of antidepressant medication treatment on viral suppression among homeless and marginally housed persons with HIV. *Arch Gen Psychiatry*. 2010;67(12):1282-90.

Thomas G & Lungu EM. A two-sex model for the influence of heavy alcohol consumption on the spread of HIV/AIDS. *Math Biosci Eng*. 2010;7(4):871-904.

Venkatesh KK, Srikrishnan AK, Mayer KH, Kumarasamy N, et al. Predictors of nonadherence to highly active antiretroviral therapy among HIV-infected South Indians in clinical care: implications for developing adherence interventions in resource-limited settings. *AIDS Patient Care STDS*. 2010;24(12):795-803.



Yuen GJ, Weller S & Pakes GE. A review of the pharmacokinetics of abacavir. *Clin Pharmacokinet*. 2008;47(6):351-71.

Webb MS, Vanable PA, Carey MP & Blair DC. Medication adherence in HIV-infected smokers: the mediating role of depressive symptoms. *AIDS Educ Prev*. 2009;21(3 Suppl):94-105.

Watkins CC, Treisman GJ. Cognitive impairment in patients with AIDS - prevalence and severity. *HIV AIDS (Auckl)*. 2015 Jan 29;7:35-47.

Zangerle R, Widner B, Quirchmair G, Neurauter G, Sarcletti M et al. , Fuchs D: Effective antiretroviral therapy reduces degradation of tryptophan in patients with HIV-1 infection. *Clin Immunol*. 2002; 104:242–247.

REFERÊNCIAS (item 8.6)

Adams LA, Lymp JF, St Sauver J, Sanderson SO, Lindor KD, Feldstein A, Angulo P. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. *Gastroenterology* 2005;129:113–121.

Aldeen T, Davies S. Vanishing bile duct syndrome in a patient with advanced AIDS. *HIV Med* 2007;8:573–574.

Arslan U, Türkoğlu S, Balcioğlu S, Tavil Y, Karakan T, Cengel A. Association between non-alcoholic fatty liver disease and coronary artery disease. *Coron Artery Dis* 2007;18:433–436.

Bonacini M. Hepatobiliary complications in patients with human immunodeficiency virus infection. *Am J Med* 1992;92:404–411.

Cello JP. Acquired immunodeficiency syndrome cholangiopathy: spectrum of disease. *Am J Med* 1989;86:539–546.

Chaisson RE, Schechter GF, Theuer CP, et al. Tuberculosis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome: clinical features, response to therapy, and survival. *Am Rev Respir Dis* 1987;136:570–574.

Clark JM. The epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease in adults. J Clin Gastroenterol. 2006 Mar;40 Suppl 1:S5-10.

Crum-Cianflone N, Collins G, Medina S, et al. Prevalence and factors associated with liver test abnormalities among human immunodeficiency virus-infected persons. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8:183–191.

Crum-Cianflone N, Dilay A, Collins G, et al. Nonalcoholic fatty liver disease among HIV-infected persons. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009;50:464–473.



Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV drugs (D:A:D) Study Group, Smith C. Group TDCoAEoA-HIVdS: factors associated with specific causes of death amongst HIV-positive individuals in the D: A: D study. *AIDS* 2010;24:1537–1548.

Ekstedt M, Franzén LE, Mathiesen UL, Thorelius L, Holmqvist M, Bodemar G, Kechagias S. Longterm follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. *Hepatology* 2006;44:865–873.

Farrell GC, Larter CZ. Nonalcoholic fatty liver disease: from steatosis to cirrhosis. *Hepatology* 2006;43:S99–S112.

Galvan FH, Bing EG, Fleishman JA, London AS, Caetano R, Burnam MA, Longshore D, Morton SC, Orlando M, Shapiro M. The prevalence of alcohol consumption and heavy drinking among people with HIV in the United States: results from the HIV Cost and Services Utilization Study. *J Stud Alcohol* 2002; 63: 179-186.

Garvey LJ, Thomson EC, Lloyd J, et al. Response to Mallet et al “Nodular regenerative hyperplasia is a new cause of chronic liver disease in HIV-infected patients.” *AIDS* 2007;21:1494–1495.

Grinspoon S, Carr A. Cardiovascular risk and body-fat abnormalities in HIV-infected adults. *N Engl J Med* 2005;352:48–62.

Grunfeld C, Pang M, Doerrler W, et al. Lipids, lipoproteins, triglyceride clearance, and cytokines in human immunodeficiency virus infection and the acquired immunodeficiency syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;74:1045–1052.

Guaraldi G, Squillace N, Stentarelli C, Orlando G, D'Amico R, Ligabue G, Fiocchi F, Zona S, Loria P, Esposito R, Palella F Nonalcoholic fatty liver disease in HIV-infected patients referred to a metabolic clinic: prevalence, characteristics, and predictors. Clin Infect Dis. 2008 Jul 15;47(2):250-7.

Hindupur S, Yeung M, Shroff P, et al. Vanishing bile duct syndrome in a patient with advanced AIDS. *HIV Med* 2007;8:70–72.

Hoffmann CJ, Charalambous S, Thio CL, et al. Hepatotoxicity in an African antiretroviral therapy cohort: the effect of tuberculosis and hepatitis B. *AIDS* 2007;21:1301–1308.

Huang CT, McGarry T, Cooper S, et al. Disseminated histoplasmosis in the acquired immunodeficiency syndrome: report of five cases from a nonendemic area. *Arch Intern Med* 1987;147: 1181–1184.

Keaveny AP, Karasik MS. Hepatobiliary and pancreatic infections in AIDS: part II. *AIDS Patient Care STDS* 1998;12:451–456.

Keaveny AP, Karasik MS. Hepatobiliary and pancreatic infections in AIDS: part one. *AIDS Patient Care STDS* 1998;12:347–357. 92. Poles MA, Lew EA, Dieterich DT. Diagnosis and treatment of hepatic disease in patients with HIV. *Gastroenterol Clin North Am* 1997;26:291–321.



Klatt EC, Nichols L, Noguchi TT. Evolving trends revealed by autopsies of patients with the acquired immunodeficiency syndrome: 565 autopsies in adults with the acquired immunodeficiency syndrome, Los Angeles, Calif, 1982–1993 [corrected]. *Arch Pathol Lab Med* 1994;118:884–890.

Ko WF, Cello JP, Rogers SJ, et al. Prognostic factors for the survival of patients with AIDS cholangiopathy. *Am J Gastroenterol* 2003;98:2176–2181.

Kovari H, Ledergerber B, Peter U, et al. Association of noncirrhotic portal hypertension in HIV-infected persons and antiretroviral therapy with didanosine: a nested case-control study. *Clin Infect Dis* 2009;49:626–635.

Lee KC, Lim WW, Lee SS. High prevalence of HCV in a cohort of injectors on methadone substitution treatment. *J Clin Virol* 2008; 41: 297–300.

Maida I, Nunez M, Rios MJ, et al. Severe liver disease associated with prolonged exposure to antiretroviral drugs. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006;42:177–182.

Mallet V, Blanchard P, Verkarre V, et al. Nodular regenerative hyperplasia is a new cause of chronic liver disease in HIV-infected patients. *AIDS* 2007;21:187–192.

McGovern B. Hepatic safety and HAART. *J Int Association Physicians AIDS Care* 2004;3(Suppl 2):S24–S40.

McGovern BH, Ditelberg JS, Taylor LE, et al. Hepatic steatosis is associated with fibrosis, nucleoside analogue use, and hepatitis C virus genotype 3 infection in HIV-seropositive patients. *Clin Infect Dis* 2006;43:365–372

Nash JA, Cohen SA. Gallbladder and biliary tract disease in AIDS. *Gastroenterol Clin North Am* 1997;26:323–335.

Neuschwander-Tetri, BA.; Caldwell, SH. Nonalcoholic steatohepatitis: summary of an AASLD Single Topic Conference; Hepatology; 2003. p. 1202-1219

Ng VL, Yajko DM, Hadley WK. Extrapulmonary pneumocystosis. *Clin Microbiol Rev* 1997;10:401–418.

O'Shea RS, Dasarathy S, McCullough AJ. Alcoholic liver disease. *Hepatology* 2010; 51: 307-328.

Palella FJ Jr, Baker RK, Moorman AC, et al. Mortality in the highly active antiretroviral therapy era: changing causes of death and disease in the HIV outpatient study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006;43:27–34.

Palella FJ Jr, Delaney KM, Moorman AC, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection: HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med* 1998;338:853–860.

Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. Department of Health



and Human Services. December 1, 2009; 1–161. Available at <http://www.aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf>.

Perkocha LA, Geaghan SM, Yen TS, et al. Clinical and pathological features of bacillary peliosis hepatitis in association with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1990; 323:1581–1586.

Pol S, Lebray P, Vallet-Pichard A. HIV infection and hepatic enzyme abnormalities: intricacies of the pathogenic mechanisms. *Clin Infect Dis* 2004;38(Suppl 2):S65–S72.

Puoti M, Nasta P, Gatti F, et al. HIV-related liver disease: ARV drugs, coinfection, and other risk factors. *J Int Association Physicians AIDS Care* 2009;8:30–42.

Reisler RB, Han C, Burman WJ, et al. Grade 4 events are as important as AIDS events in the era of HAART. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003;34:379–386.

Samet JH, Phillips SJ, Horton NJ, Traphagen ET, Freedberg KA. Detecting alcohol problems in HIV-infected patients: use of the CAGE questionnaire. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2004; 20: 151-155.

Schneider MF, Gange SJ, Williams CM, et al. Patterns of the hazard of death after AIDS through the evolution of antiretroviral therapy: 1984–2004. *AIDS* 2005;19:2009–2018.

Soriano V, Puoti M, Garcia-Gasco P, et al. Antiretroviral drugs and liver injury. *AIDS* 2008;22:1–13.

Sulkowski MS, Mehta SH, Chaisson RE, et al. Hepatotoxicity associated with protease inhibitor-based antiretroviral regimens with or without concurrent ritonavir. *AIDS* 2004;18:2277–2284.

Sulkowski MS, Mehta SH, Torbenson M, et al. Hepatic steatosis and antiretroviral drug use among adults coinfecting with HIV and hepatitis C virus. *AIDS* 2005;19:585–592

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

Sulkowski MS. Management of hepatic complications in HIV-infected persons. *J Infect Dis* 2008;197(Suppl 3):S279–S293.

Szabo G, Zakhari S. Mechanisms of alcohol-mediated hepatotoxicity in human-immunodeficiency-virus-infected patients. World J Gastroenterol. 2011 May 28;17(20):2500-6.

Torti C, Lapadula G, Antinori A, et al. Hyperbilirubinemia during atazanavir treatment in 2,404 patients in the Italian atazanavir expanded access program and MASTER cohorts. *Infection* 2009; 37:244–249.



Viriyavejakul P, Rojanasunan P, Viriyavejakul A, et al. Opportunistic infections in the liver of HIV-infected patients in Thailand: a necropsy study. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2000; 31:663–667.

Yusuf TE, Baron TH. AIDS cholangiopathy. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2004;7:111–117.

REFERÊNCIAS (item 8.7)

Allen S.H., Moore A.L., Tyrer M.J., et al. Osteonecrosis of the knee in a patient receiving antiretroviral therapy. *Int J STD AIDS* 2002;13:792-4.

Allison G.T., Bostrom M.P., Glesby M.J. Osteonecrosis in HIV disease: epidemiology, etiologies and clinical management. *AIDS* 2003;17:1-9.

Amorosa V, Tebas P. Bone disease and HIV Infection. *Clin Infect Dis.* 2006;42(1):108-114.

Bolland MJ, Grey AB, Gamble GD, Reid IR. Low body weight mediates the relationship between HIV infection and low bone mineral density: a metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(12):4522-4528.

Borges ÁH, Hoy J, Florence E, Sedlacek D, Stellbrink HJ, Uzdaviniene V, Tomazic J, Gargalianos-Kakolyris P, Schmid P, Orkin C, Pedersen C, Leen C, Pradier C, Mulcahy F, Ridolfo AL, Staub T, Maltez F, Weber R, Flamholz L, Kyselyova G, Lungren JD, Mocroft A. Antiretrovirals, fractures and osteonecrosis in a large international HIV cohort. *Clin Infect Dis.* 2017 Feb 22.

Brown TT, Hoy J, Borderi M et al. Recommendations for evaluation and management of bone disease in HIV. *Clin Inf Dis* 2015;60(8):1242-1251

Bruera D, Luna N, David DO, Bergoglio LM, Zamudio J. Decreased bone mineral density in HIV-infected patients is independent of antiretroviral therapy. *AIDS.* 2003;17(13):1917-1923.

Cortes YI, Yin MT and Reame NK. Bone density and fractures in HIV-infected postmenopausal women: a systematic review. *J Assoc Nurses AIDS* 2015;26(4);387-398

Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS et al. Clinician's guide to prevention and treatment of osteoporosis. National Osteoporosis Foundation. *Osteoporos Int* 2014;25:2359-2381

Fleisch H. Bisphosphonates in osteoporosis. *Eur Spine J.* 2003;12 Suppl 2:S142-6.

Graham SM, Lubega N, Mkandawire N, et al. Total hip replacement in HIV- positive patients. *J Bone Joint* 2014;96-B:462–6.



Grijzen ML, Vrouwenraets SM, Steingrover R, Lips P, Reiss P, Wit FW, et al. High prevalence of reduced bone mineral density in primary HIV-1-infected men. AIDS. 2010;24(14):2233-2238.

Jain R.G., Furfine E.S., Pedneault L., et al. Metabolic complications associated with antiretroviral therapy. Antiviral Res 2001;51:151-77

Kanis JA, Oden A, Johansson H et al. FRAX and its applications to clinical practice. Bone 2009;44:734-743.

Li V, Soresi M, Giannitrapani L et al. Dairy calcium intake and lifestyle risk factors for bone loss in HIV-infected and uninfected Mediterranean subjects. BMC Infect Dis 2012;12:192.

Lima AL, Godoy-Santos AL, Oliveira PR, Gobbi RC, Silva CA, Martino PB, Gutierrez EB, Gianna MC, Camanho GL. Alterações ortopédicas na AIDS. Rev Bras Ortop. 2009;44(3):186-90

Lima AL, Oliveira PR, Gobbi RG, Godoy-Santos AL, Camanho GL. Algorithm for the management of osteoporosis (letter to editor). South Med J. 2011 Mar;104(3):247.

Lima AL, Zumiotti AV, Camanho GL, Benegas E, et al. Osteoarticular complications related to HIV infection and highly active antiretroviral therapy. Braz J Infect Dis. 2007;11(4):426-429.

Lin CA, Kuo AC, Takemoto S. Comorbidities and perioperative complications in HIV-positive patients undergoing primary total hip and knee arthroplasty. J Bone Joint Surg Am 2013;95:1028–36.

Mahoney C.R, Glesby M.J., DiCarlo E.F., et al. Total hip arthroplasty in patients with human immunodeficiency virus infection. Acta Orthop 2005;76:198-203.

McComsey GA, Tebas P, Shane E, Yin MT, Overton ET, Huang JS, et al. Bone disease in HIV infection: a practical review and recommendations for HIV care providers. Clin Infect Dis. 2010;51(8):937-946.

Mehta P, Nelson M, Brand A, Boag F. Avascular necrosis in HIV. Rheumatol Int. 2013 Jan;33(1):235-8. Epub 2011 Sep 22.

Negredo E, Bonjoch A, Gómez-Mateu M et al. Time of progression to osteopenia/osteoporosis in chronically HIV-infected patients: screening DXA scan. PLoS One 2012;7:e46031

Pinto Neto LFS, Ragi-Eis S, Vieira NFR et al. Low bone mass prevalence, therapy type, and clinical risk factors in an HIV-infected Brazilian population. J Clin Dens 2011;14(4):434-439.

Sharma A, Flom PL, Weedon J, Klein RS. Prospective study of bone mineral density changes in aging men with or at risk for HIV infection. AIDS. 2010;24(15):2337-2345.



Sharma A, Qiuhu S, Hoover DR et al. Increased fracture incidence in middle –aged HIV-infected and uninfected women: updated results from the Women’s interagency HIV study. *J Acquir Defic Syndr* 2015;70(1):54-61

Tehranzadeh J, Ter-Oganesyan RR, Steinbach LS. Musculoskeletal disorders associated with HIV infection and AIDS. Part II: non-infectious musculoskeletal conditions. *Skeletal Radiol.* 2004 Jun;33(6):311-20.

Thacher TD, Clarke BL. Vitamin D Insufficiency. *Mayo Clin Proc.* 2011; 86(1): 50–60.

Tornero E, Garcia S, Larrousse M, et al. Total hip arthroplasty in HIV-infected patients: a retrospective, controlled study. *HIV Med* 2012;13:623–9.

Walker Harris V, Brown TT. Bone loss in the HIV-infected patient: evidence, clinical implication, and treatment strategies. *J Infect Dis* 2012;205:S391-398.

Zalavras CG, Lieberman JR. Osteonecrosis of the femoral head: evaluation and treatment. *J Am Acad Orthop Surg.* 2014 Jul;22(7):455-64.

REFERÊNCIAS (item 9.5)

Almeida EA, Lima JN, Lages-Silva E, Guariento ME, Aoki FH, Torres-Morales AE, et al. Chagas’ disease and HIV co-infection in patients without effective antiretroviral therapy: prevalence, clinical presentation and natural history. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine & Hygiene* 2010; 104(7): 447-452.

Freitas VLT, Silva SCV, Sartori AM, Bezerra RC, Westphalen EVN, Molina TD, Teixeira ARL, Ibrahim KY, Shikanai-Yasuda MA. Real-Time PCR in HIV/*Trypanosoma cruzi* Coinfection with and without Chagas Disease Reactivation: Association with HIV Viral Load and CD4+ Level. *PLOS Neglected Tropical Diseases* 2011; 5(8): e1277.

Ramos Jr AN, Correia D, Almeida EA, Shikanai-Yasuda MA. History, Current Issues and Future of the Brazilian Network for Attending and Studying *Trypanosoma cruzi*/HIV Coinfection. *Journal of Infection in Developing Countries* 2010; 4(11): 682-688.

Ramos Jr AN, Rocha A, Sartori AM, Correia D, Gontijo ED, Tatto E, Almeida E, Pereira GF, Silva JC, Figueiredo JFC, Shikanai-Yasuda MA, Ferreira MS, Pontes RJS, Santos SO. Recomendações para diagnóstico, tratamento e acompanhamento da co-infecção *Trypanosoma cruzi* - vírus da imunodeficiência humana. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 2006; 39(4): 392-415.

Rocha A, de Meneses AC, da Silva AM, Ferreira MS, Nishioka SA, Burgarelli MK, Almeida E, Turcato Júnior G, Metze K, Lopes ER. Pathology of patients with Chagas’ disease and Acquired Immunodeficiency Syndrome. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 1994; 50(3): 261-268.

Sartori AM, Ibrahim KY, Nunes Westphalen EV, Braz LM, Oliveira OC Jr, Gakiya E, Lopes MH, Shikanai-Yasuda MA. Manifestations of Chagas’ disease (American



trypanosomiasis) in patients with HIV/AIDS. *Annals of Tropical Medicine & Parasitology* 2007; 101(1): 31-50.

REFERÊNCIAS (item 9.6)

Batista MD, Porro MA, Maeda SM, Gomes EE, Yoshioka MCN, Enokihara MMSS, Tominori J. Leprosy Reversal reaction as immune reconstitution Inflammatory Syndrome in patients with AIDS. *Clinical Infectious Disease* 2008; 46(6): e56-60.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde as Diretrizes para Vigilância, Atenção e Controle da hanseníase. Portaria nº 3.125, de 7 de outubro de 2010.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Programa Nacional de Controle da Hanseníase – PNCH. Hanseníase. Informações Técnicas. 2009. http://portal.saude.gov.br/portal/saude/profissional/visualizar_texto.cfm?idtxt=31205

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Programa Nacional de Controle da Hanseníase – PNCH. Hanseníase. Situação Epidemiológica. 2010.

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Departamento de DST, AIDS e Hepatites virais. Boletim Epidemiológico Aids & DST 2010. http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2010/45974/boletim_2010_pdf_14544.pdf

Cunha ARC, Pereira GFM. AIDS and Hansen's disease co-infection in Brazil: epidemiological scenario. In: XVIII International AIDS Conference, 2010, Viena. AIDS, 2010. <http://pag.aids2010.org/Abstracts.aspx?AID=4464>

http://portal.saude.gov.br/portal/arquivos/pdf/graf4_coef_det_br_1994_2009_11210.pdf.

Jardim MR, Vital R, Illarramendi X, Antune SLG, Nery, JAC, Sales AM, Moraes MO, Martinez AN, Sampaio EP, Menezes JA, Gripp CBG, Morgado MG, Sarno E. Ulnar neuropathy as a first sign of HIV infection. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria* 2009 ;67(3-A): 726-729.

Leprosy and HIV coinfection: a critical approach. Massone C, Talhari C, Ribeiro-Rodrigues R, Sindeaux RH, Mira MT, Talhari S, Naafs B. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2011 Jun; 9(6):701-10.

MS (Ministério da Saúde), 2006. Hanseníase na Atenção Básica de Saúde. Ministério da Saúde. 2ª Edição.



MS (Ministério da Saúde), 2016. Diretrizes para vigilância, atenção e eliminação da hanseníase como problema de saúde pública – Manual técnico-operacional – Brasília: 58p.

Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/images/pdf/2016/fevereiro/04/diretrizes-eliminacao-hanseniase-4fev16-web.pdf>. Acesso em: 30 de março 2017

Penna ML, Oliveira ML, Penna GO. The epidemiological behaviour of leprosy in Brazil. *Leprosy Review* 2009; 80(3): 332-344.

Pereira GAS, Stefani M, Filho JAA, Souza LCS, Stefani G, Martelli CM. Human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) and *Mycobacterium leprae* co-infection: HIV-1 subtypes and clinical, immunologic, and histopathologic profiles in a Brazilian cohort. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 2004; 71(5): 679-684.

Sampaio EP, Caneshi JR, Nery JAC. Cellular immune response to *Mycobacterium leprae* infection in human immunodeficiency virus-infected individuals. *Infection and Immunity* 1995; 63(5): 1848-1854.

Talhari C, Mira MT, Massone C, Braga A, Chrusciak-Talhari A, Santos M, Orsi AT, Matsuo C, Rabelo R, Nogueira L, de Lima Ferreira LC, Ribeiro-Rodrigues R, Talhari S. Leprosy and HIV coinfection: a clinical, pathological, immunological, and therapeutic study of a cohort from a Brazilian referral center for infectious diseases. *Journal of Infectious Diseases* 2010; 202(3):345-354.

Talhari S, Neves RG, Oliveira MLW, Penna GO. Capítulo I, Introdução, Patogenia. In: *Hanseníase*, 4ª Editora Manaus, 2006:15-19.

Trope BM, Lenzi MER, Maceira JP, Barroso PF, Oliveira MLW. Leprosy Reaction and Immune Reconstitution Syndrome. *Hansenologia Internationalis* 2008; 33(1): 25-33.

Ustianowski AP, Lawn SD, Loockwood DNJ. Interactions between HIV infection and leprosy: a paradox. *Lancet Infectious Diseases* 2006; 6(6): 350-360.

REFERÊNCIAS (item 9.8)

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Manual de recomendações para diagnóstico, tratamento e acompanhamento de pacientes com a coinfeção *Leishmania*-HIV / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, 2011. 106 p.

Lindoso JA, Barbosa RN, Posada-Vergara MP, Duarte MI, Oyafuso LK, Amato VS, Goto H. Unusual manifestations of tegumentary leishmaniasis in AIDS patients from the New World. *Br J Dermatol*. 2009;160(2):311-8.

Cota GF, de Sousa MR, Rabello A. Predictors of visceral leishmaniasis relapse in HIV-infected patients: a systematic review. *PLoS Negl Trop Dis*. 2011;5(6):e1153.

Carranza-Tamayo CO, de Assis TS, Neri AT, Cupolillo E, Rabello A, Romero GA.



Prevalence of Leishmania infection in adult HIV/AIDS patients treated in a tertiary-level care center in Brasília, Federal District, Brazil. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2009;103(7):743-8.

Ribera E, Ocaña I, de Otero J, Cortes E, Gasser I, Pahissa A. Prophylaxis of visceral leishmaniasis in human immunodeficiency virus-infected patients. *Am. J. Med.* 1996, [S. I], 100: 496-501.

REFERÊNCIAS (item 9.9)

Almeida FA, Neves FF, Mora DJ, Reis TA, Sotini DM, Ribeiro BM, Andrade-Silva LE, Nascentes GN, Ferreira-Paim K, Silva-Vergara ML. Paracoccidioidomycosis in Brazilian Patients With and Without Human Immunodeficiency Virus Infection. *Am J Trop Med Hyg.* 2017 Feb 8; 96(2):368-372.

BRASIL. Ministério da Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos. Brasília: Ministério da Saúde, 2013.

Morejón KML, Machado AA, Martinez R. Paracoccidioidomycosis in patients infected with and not infected with human immunodeficiency virus: a case-control study. *Am J Trop Med Hyg* 2009; 80: 359-366.

Shikanai-Yasuda MA, Telles Filho FQ, Mendes RP, Colombo AL, Moretti ML. Consenso em Paracoccidioidomicose. *Rev Soc Bras Med Trop* 2006; 39: 297-310.

REFERÊNCIAS (item 10.1)

Baddour LM, Perfect JR, Ostrosky-Zeichner L. Successful use of amphotericin B lipid complex in the treatment of cryptococcosis. *Clin Infect Dis.* May 1 2005;40 Suppl 6:S409-413.

Bicanic T, Brouwer AE, Meintjes G, et al. Relationship of cerebrospinal fluid pressure, fungal burden and outcome in patients with cryptococcal meningitis undergoing serial lumbar punctures. *AIDS.* Mar 27 2009;23(6):701-706.

Bicanic T, Meintjes G, Wood R, et al. Fungal burden, early fungicidal activity, and outcome in cryptococcal meningitis in antiretroviral-naïve or antiretroviral-experienced patients treated with amphotericin B or fluconazole. *Clin Infect Dis.* Jul 1 2007;45(1):76-80.

Day JN, Chau TT, Wolbers M, et al. Combination antifungal therapy for cryptococcal meningitis. *N Engl J Med.* Apr 4 2013;368(14):1291-1302.

Dromer F, Bernede-Bauduin C, Guillemot D, Lortholary O, French Cryptococcosis Study G. Major role for amphotericin B-flucytosine combination in severe cryptococcosis. *PLoS One.* 2008;3(8):e2870.



Dromer F, Mathoulin-Pelissier S, Launay O, Lortholary O, Frenc Cryptococcosis Study G. Determinants of disease presentation and outcome during cryptococcosis: the CryptoA/D study. *PLoS Med.* Feb 2007;4(2):e21.

Graybill JR, Sobel J, Saag M, et al. Diagnosis and management of increased intracranial pressure in patients with AIDS and cryptococcal meningitis. The NIAID Mycoses Study Group and AIDS Cooperative Treatment Groups. *Clin Infect Dis.* Jan 2000;30(1):47-54.

Hamill RJ, Sobel JD, El-Sadr W, et al. Comparison of 2 doses of liposomal amphotericin B and conventional amphotericin B deoxycholate for treatment of AIDS-associated acute cryptococcal meningitis: a randomized, double-blind clinical trial of efficacy and safety. *Clin Infect Dis.* Jul 15 2010;51(2):225-232.

J, WG. P. Cryptococcosis. In: Dolin R MH, Saag MS, ed. *AIDS Therapy*. New York, NY: Churchill Livingstone;2002:498-510. Park BJ, Wannemuehler KA, Marston BJ, Govender N, Pappas PG, Chiller TM. Estimation of the current global burden of cryptococcal meningitis among persons living with HIV/AIDS. *AIDS.* Feb 20 2009;23(4):525-530.

Leenders AC, Reiss P, Portegies P, et al. Liposomal amphotericin B (AmBisome) compared with amphotericin B both followed by oral fluconazole in the treatment of AIDS-associated cryptococcal meningitis. *AIDS.* Oct 1997;11(12):1463-1471.

McKenney J, Bauman S, Neary B, et al. Prevalence, correlates, and outcomes of cryptococcal antigen positivity among patients with AIDS, United States, 1986-2012. *Clin Infect Dis.* Mar 15 2015;60(6):959-965.

Nussbaum JC, Jackson A, Namarika D, et al. Combination flucytosine and high-dose fluconazole compared with fluconazole monotherapy for the treatment of cryptococcal meningitis: a randomized trial in Malawi. *Clin Infect Dis.* Feb 1 2010;50(3):338-344.

Pappas PG, Chetchotisakd P, Larsen RA, et al. A phase II randomized trial of amphotericin B alone or combined with fluconazole in the treatment of HIV-associated cryptococcal meningitis. *Clin Infect Dis.* Jun 15 2009;48(12):1775-1783.

Perfect JR, Marr KA, Walsh TJ, et al. Voriconazole treatment for less-common, emerging, or refractory fungal infections. *Clin Infect Dis.* May 1 2003;36(9):1122-1131.

Saag MS, Graybill RJ, Larsen RA, et al. Practice guidelines for the management of cryptococcal disease. Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* Apr 2000;30(4):710-718.

Vidal JE, Toniolo C, Paulino A, et al. Asymptomatic cryptococcal antigen prevalence detected by lateral flow assay in hospitalised HIV-infected patients in São Paulo, Brazil. *Trop Med Int Health.* 2016;21:1539-1544.

REFERÊNCIAS (item 10.2)



Abgrall S, Rabaud C, Costagliola D, Clinical Epidemiology Group of the French Hospital Database on HIV. Incidence and risk factors for toxoplasmic encephalitis in human immunodeficiency virus-infected patients before and during the highly active antiretroviral therapy era. *Clin Infect Dis*. Nov 15 2001;33(10):1747-1755.

Bertschy S, Opravil M, Cavassini M, et al. Discontinuation of maintenance therapy against toxoplasma encephalitis in AIDS patients with sustained response to anti-retroviral therapy. *Clin Microbiol Infect*. Jul 2006;12(7):666-671.

Carr A, Tindall B, Brew BJ, et al. Low-dose trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis for toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. *Ann Intern Med*. Jul 15 1992;117(2):106-111.

Derouin F, Leport C, Pueyo S, et al. Predictive value of *Toxoplasma gondii* antibody titres on the occurrence of toxoplasmic encephalitis in HIV-infected patients. ANRS 005/ACTG 154 Trial Group. *AIDS*. Nov 1996;10(13):1521- 1527.

Duval X, Pajot O, Le Moing V, et al. Maintenance therapy with cotrimoxazole for toxoplasmic encephalitis in the era of highly active antiretroviral therapy. *AIDS*. Jun 18 2004;18(9):1342-1344.

Duval X, Pajot O, Le Moing V, et al. Maintenance therapy with cotrimoxazole for toxoplasmic encephalitis in the era of highly active antiretroviral therapy. *AIDS*. 2004; 18:1342-4.

Dworkin MS, Hanson DL, Kaplan JE, Jones JL, Ward JW. Risk for preventable opportunistic infections in persons with AIDS after antiretroviral therapy increases CD4+ T lymphocyte counts above prophylaxis thresholds. *J Infect Dis*. Aug 2000;182(2):611-615.

El-Sadr WM, Murphy RL, Yurik TM, et al. Atovaquone compared with dapsone for the prevention of *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with HIV infection who cannot tolerate trimethoprim, sulfonamides, or both. Community Program for Clinical Research on AIDS and the AIDS Clinical Trials Group. *N Engl J Med*. Dec 24 1998;339(26):1889 1895.

Furrer H, Opravil M, Bernasconi E, Telenti A, Egger M. Stopping primary prophylaxis in HIV-1-infected patients at high risk of toxoplasma encephalitis. Swiss HIV Cohort Study. *Lancet*. Jun 24 2000;355 (9222):2217-2218.

Hernández AV, Thota P, Pellegrino D, et al. A systematic review and meta-analysis of the relative efficacy and safety of treatment regimens for HIV-associated cerebral toxoplasmosis: is trimethoprim-sulfamethoxazole a real option?. *HIV Med*. 2017;18:115-124.

Jones JL, Dargelas V, Roberts J, Press C, Remington JS, Montoya JG. Risk factors for *Toxoplasma gondii* infection in the United States. *Clin Infect Dis*. Sep 15 2009;49(6):878-884.



Jones JL, Kruszon-Moran D, Sanders-Lewis K, Wilson M. *Toxoplasma gondii* infection in the United States, 1999-2004, decline from the prior decade. *Am J Trop Med Hyg.* Sep 2007;77(3):405-410.

Jordan MK, Burstein AH, Rock-Kress D, et al. Plasma pharmacokinetics of sulfadiazine administered twice daily versus four times daily are similar in human immunodeficiency virus-infected patients. *Antimicrob Agents Chemother.* Feb 2004;48(2):635-637.

Kupfer MC, Zee CS, Colletti PM, Boswell WD, Rhodes R. MRI evaluation of AIDS-related encephalopathy: toxoplasmosis vs. lymphoma. *Magn Reson Imaging.* 1990;8(1):51-57.

Martin-Blondel G, Alvarez M, Delobel P, et al. Toxoplasmic encephalitis IRIS in HIV-infected patients: a case series and review of the literature. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* Jun 2011;82(6):691-693.

Mesquita RT, Ziegler AP, Hiramoto RM, Vidal JE, Pereira-Chiocola VL. Real-time quantitative PCR in cerebral toxoplasmosis diagnosis of Brazilian human immunodeficiency virus-infected patients. *J Med Microbiol.* Jun 2010;59(Pt 6):641-647.

Mussini C, Pezzotti P, Govoni A, et al. Discontinuation of primary prophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonia and toxoplasmic encephalitis in human immunodeficiency virus type 1-infected patients: the changes in opportunistic prophylaxis study. *J Infect Dis.* May 2000;181(5):1635-1642.

Pierce MA, Johnson MD, Maciunas RJ, et al. Evaluating contrast-enhancing brain lesions in patients with AIDS by using positron emission tomography. *Ann Intern Med.* Oct 15 1995;123(8):594-598.

Podzamczak D, Miro JM, Ferrer E, et al. Thrice-weekly sulfadiazine-pyrimethamine for maintenance therapy of toxoplasmic encephalitis in HIV-infected patients. Spanish Toxoplasmosis Study Group. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* Feb 2000;19(2):89-95.

Soriano V, Dona C, Rodriguez-Rosado R, Barreiro P, Gonzalez-Lahoz J. Discontinuation of secondary prophylaxis for opportunistic infections in HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy. *AIDS.* Mar 10 2000;14(4):383-386.

REFERÊNCIAS (item 10.3)

Buchacz K, Baker RK, Palella FJ, Jr., et al. AIDS-defining opportunistic illnesses in US patients, 1994-2007: a cohort study. *AIDS.* Jun 19 2010;24(10):1549-1559.

Carr A, Tindall B, Brew BJ, et al. Low-dose trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis for toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. *Ann Intern Med.* Jul 15 1992;117(2):106-111.



Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia for persons infected with human immunodeficiency virus. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. Jun 16 1989;38 Suppl 5(Suppl 5):1-9.

El-Sadr WM, Luskin-Hawk R, Yurik TM, et al; with Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS (CPCRA). A randomized trial of daily and thrice-weekly trimethoprim-sulfamethoxazole for the prevention of *Pneumocystis carinii* pneumonia in human immunodeficiency virus-infected persons. Clin Infect Dis. Oct 1999;29(4):775-783.

Hardy WD, Feinberg J, Finkelstein DM, et al; with AIDS Clinical Trials Group Protocol 021. A controlled trial of trimethoprim-sulfamethoxazole or aerosolized pentamidine for secondary prophylaxis of *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. N Engl J Med. Dec 24 1992;327(26):1842-1848.

Hidalgo A, Falco V, Mauleon S, et al. Accuracy of high-resolution CT in distinguishing between *Pneumocystis carinii* pneumonia and non-*Pneumocystis carinii* pneumonia in AIDS Patients. European Radiology. 2003;13:1179-1184.

Kaplan JE, Hanson DL, Jones JL, Dworkin MS. Viral load as an independent risk factor for opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents. AIDS. Sep 28 2001;15(14):1831-1836. Available at http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=11579245.

Lundberg BE, Davidson AJ, Burman WJ. Epidemiology of *Pneumocystis carinii* pneumonia in an era of effective prophylaxis: the relative contribution of non-adherence and drug failure. AIDS. Nov 10 2000;14(16):2559-2566.

Para MF, Finkelstein D, Becker S, Dohn M, Walawander A, Black JR. Reduced toxicity with gradual initiation of trimethoprim-sulfamethoxazole as primary prophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumonia: AIDS Clinical Trials Group 268. J Acquir Immune Defic Syndr. Aug 1 2000;24(4):337-343.

Schneider MM, Hoepelman AI, Eeftink Schattenkerk JK, et al; with the The Dutch AIDS Treatment Group. A controlled trial of aerosolized pentamidine or trimethoprim-sulfamethoxazole as primary prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with human immunodeficiency virus infection. N Engl J Med. Dec 24 1992;327(26):1836-1841.

Schneider MM, Nielsen TL, Nelsing S, et al; with Dutch AIDS Treatment Group. Efficacy and toxicity of two doses of trimethoprim-sulfamethoxazole as primary prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with human immunodeficiency virus. J Infect Dis. Jun 1995;171(6):1632-1636.

Smith DE, McLuckie A, Wyatt J, Gazzard B. Severe exercise hypoxaemia with normal or near normal X-rays: a feature of *Pneumocystis carinii* infection. Lancet. Nov 5 1988;2(8619):1049-1051.



Wolff AJ, O'Donnell AE. Pulmonary manifestations of HIV infection in the era of highly active antiretroviral therapy. *Chest*. Dec 2001;120(6):1888-1893.

REFERÊNCIAS (item 10.4)

Arribas JR, Clifford DB, Fichtenbaum CJ, Commins DL, Powderly WG, Storch GA. Level of cytomegalovirus (CMV) DNA in cerebrospinal fluid of subjects with AIDS and CMV infection of the central nervous system. *J Infect Dis*. Aug 1995;172(2):527-531.

Deayton JR, Prof Sabin CA, Johnson MA, Emery VC, Wilson P, Griffiths PD. Importance of cytomegalovirus viraemia in risk of disease progression and death in HIV-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy. *Lancet*. Jun 26 2004;363(9427):2116-2121.

Dodt KK, Jacobsen PH, Hofmann B, et al. Development of cytomegalovirus (CMV) disease maybe predicted in HIV infected patients by CMV polymerase chain reaction and the antigenemia test. *AIDS*. Mar 1997;11(3):F21-28.

Holland GN. AIDS and ophthalmology: the first quarter century. *Am J Ophthalmol*. Mar 2008;145(3):397-408.

Jabs DA, Ahuja A, Van Natta M, Dunn JP, Yeh S, Studies of the Ocular Complications of ARG. Comparison of treatment regimens for cytomegalovirus retinitis in patients with AIDS in the era of highly active antiretroviral therapy. *Ophthalmology*. Jun 2013;120(6):1262-1270.

Jabs DA, Ahuja A, Van Natta M, et al. Course of cytomegalovirus retinitis in the era of highly active antiretroviral therapy: five-year outcomes. *Ophthalmology*. Nov 2010;117(11):2152-2161 e2151-2152.

Jabs DA, Van Natta ML, Holbrook JT, et al. Longitudinal study of the ocular complications of AIDS: 1. Ocular diagnoses at enrollment. *Ophthalmology*. Apr 2007;114(4):780-786.

Jabs DA, Van Natta ML, Kempen JH, et al. Characteristics of patients with cytomegalovirus retinitis in the era of highly active antiretroviral therapy. *Am J Ophthalmol*. Jan 2002;133(1):48-61.

Jabs DA, Van Natta ML, Thorne JE, et al. Course of cytomegalovirus retinitis in the era of highly active antiretroviral therapy: 2. Second eye involvement and retinal detachment. *Ophthalmology*. Dec 2004;111(12):2232-2239.

Kempen JH, Jabs DA, Wilson LA, Dunn JP, West SK, Tonascia J. Mortality risk for patients with cytomegalovirus retinitis and acquired immune deficiency syndrome. *Clin Infect Dis*. Nov 15 2003;37(10):1365-1373



Musch DC, Martin DF, Gordon JF, Davis MD, Kuppermann BD. Treatment of cytomegalovirus retinitis with a sustained-release ganciclovir implant. The Ganciclovir Implant Study Group. *N Engl J Med*. Jul 10 1997;337(2):83-90.

Ortega-Larrocea G, Espinosa E, Reyes-Teran G. Lower incidence and severity of cytomegalovirus-associated immune recovery uveitis in HIV-infected patients with delayed highly active antiretroviral therapy. *AIDS*. Apr 29 2005;19(7):735-738.

Rodriguez-Barradas MC, Stool E, Musher DM, et al. Diagnosing and treating cytomegalovirus pneumonia in patients with AIDS. *Clin Infect Dis*. Jul 1996;23(1):76-81.

Ruiz-Cruz M, Alvarado-de la Barrera C, Ablanado-Terrazas Y, Reyes-Teran G. Proposed clinical case definition for cytomegalovirus-immune recovery retinitis. *Clin Infect Dis*. Jul 15 2014;59(2):298-303.

Schwarcz L, Chen MJ, Vittinghoff E, Hsu L, Schwarcz S. Declining incidence of AIDS-defining opportunistic illnesses: results from 16 years of population-based AIDS surveillance. *AIDS*. Feb 20 2013;27(4):597-605.

Studies of Ocular Complications of ARGTRACTG. The ganciclovir implant plus oral ganciclovir versus parenteral cidofovir for the treatment of cytomegalovirus retinitis in patients with acquired immunodeficiency syndrome: The Ganciclovir Cidofovir Cytomegalovirus Retinitis Trial. *Am J Ophthalmol*. Apr 2001;131(4):457-467.

Wohl DA, Kendall MA, Andersen J, et al. Low rate of CMV end-organ disease in HIV-infected patients despite low CD4+ cell counts and CMV viremia: results of ACTG protocol A5030. *HIV Clin Trials*. May-Jun 2009;10(3):143-152.

REFERÊNCIAS (item 10.5)

de Wet N, Llanos-Cuentas A, Suleiman J, et al. A randomized, double-blind, parallel-group, dose-response study of micafungin compared with fluconazole for the treatment of esophageal candidiasis in HIV-positive patients. *Clin Infect Dis*. Sep 15 2004;39(6):842-849.

Fichtenbaum CJ, Koletar S, Yiannoutsos C, et al. Refractory mucosal candidiasis in advanced human immunodeficiency virus infection. *Clin Infect Dis*. May 2000;30(5):749-756.

Goldman M, Cloud GA, Wade KD, et al. A randomized study of the use of fluconazole in continuous versus episodic therapy in patients with advanced HIV infection and a history of oropharyngeal candidiasis: AIDS Clinical Trials Group Study 323/Mycoses Study Group Study 40. *Clin Infect Dis*. Nov 15 2005;41(10):1473-1480

Krause DS, Simjee AE, van Rensburg C, et al. A randomized, double-blind trial of anidulafungin versus fluconazole for the treatment of esophageal candidiasis. *Clin Infect Dis*. Sep 15 2004;39(6):770-775.



Pappas PG, Rex JH, Sobel JD, et al. Guidelines for treatment of candidiasis. *Clin Infect Dis*. Jan 15 2004;38(2):161- 189.

Schuman P, Capps L, Peng G, et al. Weekly fluconazole for the prevention of mucosal candidiasis in women with HIV infection. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS. *Ann Intern Med*. May 1 1997;126(9):689-696.

Vazquez JA, Patton LL, Epstein JB, et al. Randomized, comparative, double-blind, double-dummy, multicenter trial of miconazole buccal tablet and clotrimazole troches for the treatment of oropharyngeal candidiasis: study of miconazoleLauriad(R) efficacy and safety (SMILES). *HIV Clin Trials*. Jul-Aug 2010;11(4):186-196.

Vazquez JA, Skiest DJ, Nieto L, et al. A multicenter randomized trial evaluating posaconazole versus fluconazole for the treatment of oropharyngeal candidiasis in subjects with HIV/AIDS. *Clin Infect Dis*. Apr 15 2006;42(8):1179-1186.

Vazquez JA. Optimal management of oropharyngeal and esophageal candidiasis in patients living with HIV infection. *HIV AIDS (Auckl)*. 2010;2(1):89-101.

REFERÊNCIAS (item 10.6)

Assi M, McKinsey DS, Driks MR, et al. Gastrointestinal histoplasmosis in the acquired immunodeficiency syndrome: report of 18 cases and literature review. *Diagn Microbiol Infect Dis*. Jul 2006;55 (3):195-201.

Baddley JW, Sankara IR, Rodriguez JM, Pappas PG, Many WJ, Jr. Histoplasmosis in HIV-infected patients in a southern regional medical center: poor prognosis in the era of highly active antiretroviral therapy. *Diagn Microbiol Infect Dis*. Oct 2008;62(2):151-156.

Freifeld A, Proia L, Andes D, et al. Voriconazole use for endemic fungal infections. *Antimicrob Agents Chemother*. Apr 2009;53(4):1648-1651.

Goldman M, Zackin R, Fichtenbaum CJ, et al. Safety of discontinuation of maintenance therapy for disseminated histoplasmosis after immunologic response to antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*. May 15 2004;38(10):1485-1489.

Gutierrez ME, Canton A, Sosa N, Puga E, Talavera L. Disseminated histoplasmosis in patients with AIDS in Panama: a review of 104 cases. *Clin Infect Dis*. Apr 15 2005;40(8):1199-1202.

Hage CA, Davis TE, Fuller D, et al. Diagnosis of histoplasmosis by antigen detection in BAL fluid. *Chest*. Mar 2010;137(3):623-628.

Johnson PC, Wheat LJ, Cloud GA, et al. Safety and efficacy of liposomal amphotericin B compared with conventional amphotericin B for induction therapy of histoplasmosis in patients with AIDS. *Ann Intern Med*. Jul 16 2002;137(2):105- 109.



McKinsey DS, Spiegel RA, Hutwagner L, et al. Prospective study of histoplasmosis in patients infected with human immunodeficiency virus: incidence, risk factors, and pathophysiology. *Clin Infect Dis*. Jun 1997;24(6):1195-1203.

Nacher M, Sarazin F, El Guedj M, et al. Increased incidence of disseminated histoplasmosis following highly active antiretroviral therapy initiation. *J Acquir Immune Defic Syndr*. Apr 1 2006;41(4):468-470.

Restrepo A, Tobon A, Clark B, et al. Salvage treatment of histoplasmosis with posaconazole. *J Infect*. Apr 2007;54(4):319-327.

Shelburne SA, 3rd, Darcourt J, White AC, Jr., et al. The role of immune reconstitution inflammatory syndrome in AIDS-related *Cryptococcus neoformans* disease in the era of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*. Apr 1 2005;40 (7):1049-1052.

Wheat LJ, Freifeld AG, Kleiman MB, et al. Clinical practice guidelines for the management of patients with histoplasmosis: 2007 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. Oct 1 2007;45(7):807-825.

Wheat LJ, Musial CE, Jenny-Avital E. Diagnosis and management of central nervous system histoplasmosis. *Clin Infect Dis*. Mar 15 2005;40(6):844-852.

Wheat LJ. Approach to the diagnosis of the endemic mycoses. *Clin Chest Med*. Jun 2009;30(2):379-389, viii.

REFERÊNCIAS (item 10.7)

AKOLO, C.; ADETIFA, I.; SHEPPERD, S. et al. Treatment of latent tuberculosis infection in HIV infected persons. *Cochrane Database Syst. Rev.*, [S.l.], v. 1, p. CD000171, 2010.

EL-SADR, W. M.; BURMAN, W. J.; GRANT, L. B. et al. Discontinuation of prophylaxis for *Mycobacterium avium* complex disease in HIV-infected patients who have a response to antiretroviral therapy. *Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS. N. Engl. J. Med.*, [S.l.], v. 342, p. 1085, 2000.

FURRER, H.; OPRAVIL, M.; BERNASCONI, E. et al. Stopping primary prophylaxis in HIV-1-infected patients at high risk of toxoplasma encephalitis. *Swiss HIV Cohort Study. Lancet*, [S.l.], v. 355, p. 2217, 2000.

GALLANT, J. E. *Johns Hopkins HIV Guide 2012*. Burlington: Jones & Bartlett Learning; 2012. 1. ed.

KAPLAN, J. E.; BENSON, C.; HOLMES, K. H. et al. Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIVinfected adults and adolescents: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *MMWR Recomm. Rep.*, [S.l.], v. 58, p. 1, 2009.



MOCROFT, A. et al. Is it safe to discontinue primary *Pneumocystis jiroveci* pneumonia prophylaxis in patients with virologically suppressed HIV infection and a CD4 cell count <200 cells/microL? *Clin. Infect. Dis.*, [S.I.], v. 51, n. 5, p. 611-619, 2010.

NELSON, M.; DOCKRELL, D.; EDWARDS, S. et al. British HIV Association and British Infection Association guidelines for the treatment of opportunistic infection in HIV-seropositive individuals 2011. *HIV Med.*, [S.I.], v. 12, p. 1-5, 2011.

SAAH, A. J.; HOOVER, D. R.; PENG, Y. et al. Predictors for failure of *Pneumocystis carinii* pneumonia prophylaxis. Multicenter AIDS Cohort Study. *JAMA*, [S.I.], v. 273, p. 1197, 1995.

STANSELL, J. D.; OSMOND, D. H.; CHARLEBOIS, E. et al. Predictors of *Pneumocystis carinii* pneumonia in HIV-infected persons. Pulmonary Complications of HIV Infection Study Group. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, [S.I.], v. 155, p. 60, 1997.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Rapid advice: Diagnosis, prevention and management of cryptococcal disease in HIVinfected adults, adolescents and children.