

**PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS
PARA MANEJO DA INFECÇÃO PELO HIV EM
CRIANÇAS E ADOLESCENTES**

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 CRIANÇAS E ADOLESCENTES

Brasília - 2014



Organização:

Marcelo Araujo de Freitas

Rodrigo Zilli Haanwinckel

Comissão Assessora de Terapia Antirretroviral em Crianças e Adolescentes vivendo com HIV/aids:

Aroldo Prohmann de Carvalho

Carmem Lúcia Oliveira da Silva

Caio Cesar Almeida (Rede de Jovens)

Daisy Maria Machado

Dóris Sztutman Bergmann

Edvaldo da Silva Souza

Flávia Jacqueline Almeida

Glaucia Maria Lima Ferreira

Heloísa Helena de Sousa Marques

Jorge Andrade Pinto

Márcia Maria Ferrairo Dal Fabbro

Marcos Tadeu Nolasco da Silva

Maria Letícia Santos Cruz

Marinella Della Negra

Norma de Paula Motta Rubini

Sandra Fagundes Moreira da Silva

Solange Dourado de Andrade

Colaboradores Técnicos:

Andrea da Silveira Rossi

Eliana Galano

Fernanda Dockhorn Costa

Tânia Cristina Gimenes Ferreira

Projeto gráfico e Diagramação:

Ademildo Coelho Mendes

Sumário

Considerações Iniciais: O que foi atualizado nas recomendações pediátricas?.....	13
Introdução.	18
Capítulo 1 Aspectos epidemiológicos da infecção pelo HIV em gestantes e crianças	23
1.1 Dados em gestantes	23
1.2 Dados em crianças	25
Capítulo 2 Manejo de crianças nascidas de mães infectadas pelo HIV	31
2.1 Cuidados imediatos com o recém-nascido.....	31
2.2 Exposição pós-natal do recém-nascido ao HIV.....	35
2.3 Quimioprofilaxia antirretroviral no recém-nascido	35
2.4 Profilaxia primária para a pneumonia por <i>Pneumocystis jiroveci</i>	37
2.5 Rotina de acompanhamento clínico e laboratorial da criança exposta ao HIV	38
2.5.1 Anamnese	39
2.5.2 Exame físico detalhado	39
2.5.3 Consultas com outros especialistas.....	39
2.5.4 Roteiro para acompanhamento laboratorial de crianças expostas verticalmente ao HIV	39
2.5.4.1 Hemograma completo.....	40
2.5.4.2 Provas de função hepática e glicemia	41
2.6 Acompanhamento da criança exposta às coinfeções.....	41
2.6.1 Acompanhamento da criança exposta ao HIV e à sífilis	41
2.6.2 Acompanhamento da criança exposta ao HIV e à toxoplasmose	42
2.6.3 Acompanhamento da criança exposta ao HIV e ao HTLV-1	42
2.6.4 Acompanhamento da criança exposta ao HIV e à ao vírus da hepatite B (VHB)	43
2.6.4.1 Esquema indicado e avaliação dos marcadores sorológicos para VHB	43
2.6.5 Acompanhamento da criança exposta ao vírus da hepatite C (VHC).....	44
2.7. Efeitos adversos associados ao tratamento antirretroviral materno no feto, recém-nascido e lactente.....	44
2.7.1 Risco de prematuridade	49
2.7.2 Toxicidade mitocondrial.....	50
2.7.3 Outros achados possivelmente relacionados.....	50

2.7.3.1 Convulsões febris	50
2.7.3.2 Alterações cardíacas	50
2.7.3.3 Redução dos níveis séricos de insulina no RN	51

Capítulo 3 - Imunizações 55

3.1 Vacina BCG - BCG	57
3.2 Vacina hepatite B (recombinante) – Hepatite B.....	57
3.3 Vacina adsorvida difteria, tétano, pertussis, hepatite B (recombinate) e Haemophilus influenzae b (conjugada) - Penta	58
3.4 Vacina Haemophilus influenza b - Hib	58
3.5 Vacina poliomielite 1, 2 e 3 (inativada) - VIP	58
3.6 Vacina rotavírus humano G1P1[8] (atenuada) - Rotavírus.....	58
3.7 Vacina pneumocócica 10-valente (conjugada) e vacina pneumocócica 23-valente (polissacarídica)	59
3.8 Vacina meningocócica C – Meningo C	59
3.9 Vacina contra influenza - Influenza	59
3.10 Vacina sarampo, caxumba, rubéola – Tríplice viral.....	60
3.11 Vacina varicela (atenuada) - Varicela.....	60
3.12 Vacina adsorvida hepatite A - Hepatite A	61
3.13 Vacina adsorvida difteria e tétano adulto - dT.....	61
3.14 Vacina febre amarela (atenuada) – Febre Amarela.....	61
3.15 Vacina papilomavírus humano (HPV)	62
3.16 Outras vacinas combinadas.....	63

Capítulo 4 Diagnóstico da infecção pelo HIV 67

4.1 Quando o pediatra deve suspeitar de infecção pelo HIV em crianças?.....	67
4.2 Diagnóstico Laboratorial	68
4.2.1 Crianças com idade inferior ou igual a 18 meses	68
4.2.2 Crianças com idade superior a 18 meses	72
4.3 Notificação da criança exposta, da infecção pelo HIV e da criança com aids	72

Capítulo 5 Revelação Diagnóstica..... 77

5.1 Aspectos gerais	77
---------------------------	----

5.2 Particularidades da revelação diagnóstica.....	78
5.2.1 Na adolescência	78
5.2.2 Nos casos das crianças e adolescentes que foram expostos à infecção ou que convivem com familiares soropositivos.....	79
5.2.3 Revelação diagnóstica a terceiros	79
5.3 Política de revelação diagnóstica nos serviços	80

Capítulo 6 Adesão ao tratamento 83

6.1 Introdução.....	83
6.2 Antes do início da TARV.....	84
6.3 Medidas de avaliação de adesão	85
6.3 Estratégias/ recomendações para melhor adesão.....	86
6.3.1 Algumas estratégias de adesão recomendadas.....	86

Capítulo 7 Acompanhamento de crianças vivendo com HIV e Tratamento antirretroviral..... 91

7.1 Introdução.....	91
7.2 Acompanhamento das crianças que não têm indicação de TARV.....	91
7.3 Objetivos da Terapia Antirretroviral:	92
7.4 Quando iniciar?	93
7.4.1 Considerações sobre os parâmetros laboratoriais	96
7.5 Como iniciar?	96
7.5.1 Primeira linha de tratamento – composição do esquema ARV com ITRNN	97
7.5.2 Segunda linha de tratamento.....	98
7.6 Interpretação e manejo da resposta terapêutica aos antirretrovirais	99
7.6.1 Fatores limitantes da resposta à terapia antirretroviral.....	99
7.6.2 Monitoramento da resposta terapêutica aos antirretrovirais	100
7.7 Síndrome inflamatória da reconstituição imune.	101

Capítulo 8 Manejo da Falha terapêutica 105

8.1 Falha terapêutica.....	105
8.1.1 Falha virológica	105
8.1.1.1 Resposta incompleta	106
8.1.1.2 Rebote virológico	106

8.1.2 Falha imunológica	106
8.1.2.1 Resposta imunológica incompleta.....	106
8.1.2.2 Deterioração imunológica	107
8.1.3 Falha clínica	107
8.1.4 Discordância entre respostas virológica, imunológica e clínica	107
8.1.4.1 Respostas clínica e imunológica apesar de resposta virológica incompleta	107
8.1.4.2 Falha imunológica apesar de resposta virológica e independente de resposta clínica	108
8.1.4.3 Falha clínica apesar de resposta virológica e imunológica adequadas	108
8.2 Avaliação do Paciente em Falha Terapêutica	109
8.3 Teste de genotipagem	110
8.3.1 Rede Nacional de Genotipagem (RENAGENO) - Novos alvos.....	111
8.4 Manejo da Falha Terapêutica.....	114
8.4.1 Viremia persistente na ausência de resistência identificada.....	114
8.4.2 Viremia persistente com resistência ao esquema atual	114
8.4.3 Viremia persistente com multirresistência aos antirretrovirais em pacientes com poucas opções terapêuticas.....	116
8.4.4 Pacientes com problema de adesão como causa principal da falha virológica.....	119

Capítulo 9 Manejo dos efeitos adversos da terapia antirretroviral..... 123

9.1 Toxicidade Mitocondrial	123
9.2 Neurotoxicidade	125
9.3 Alterações lipídicas.....	127
9.3.1 Dislipidemia	127
9.3.1.1 Manejo da dislipidemia	128
9.3.2 Síndrome lipodistrófica	131
9.4 Alterações no metabolismo da glicose	133
9.4.1 Diabetes mellitus.....	133
9.4.2 Manejo da resistência à insulina e diabetes na infecção pelo HIV	134
9.5 Alterações no metabolismo ósseo	135
9.5.1 Diagnóstico	136
9.5.2 Tratamento	136
9.6 Toxicidade renal	137
9.7 Toxicidade Hepática.....	138
9.8 Avaliação e Manejo da Toxicidade.....	140

Capítulo 10 Adolescentes vivendo com HIV e Aids 149

10.1 Introdução.....	149
10.2 Adolescência	150
10.3 Desenvolvimento Puberal.....	150
10.3.1 Crescimento pônderoestatural	150
10.3.2 Maturação sexual.....	150
10.4 Ser adolescente vivendo com HIV/aids	150
10.5 Avaliação Clínica do Adolescente Vivendo com HIV/Aids	152
10.6 A transição da pediatria para a clínica de adultos.....	155

Capítulo 11 Coinfecção Tuberculose/HIV em crianças e adolescentes 159

11.1 Introdução.....	159
11.2 Transmissão e patogenia	160
11.3 Manifestações clínicas da Tuberculose Pulmonar	160
11.4 Diagnóstico	161
11.4.1 Prova tuberculínica.....	162
11.4.2 Radiografia de tórax	162
11.4.3 Diagnóstico Microbiológico.....	162
11.4.4 Outros métodos complementares de diagnóstico	163
11.5 Manifestações clínicas e diagnóstico da tuberculose extrapulmonar	163
11.6 Tratamento de tuberculose em crianças e adolescentes infectados pelo HIV	164
11.6.1 Algumas considerações acerca do uso de ARV em crianças coinfectadas TB/HIV	167
11.6.2 Esquemas de tratamento para tuberculose	167
11.6.3 Esquema de tratamento da tuberculose com a rifabutina.....	171
11.6.4 Esquema para tratamento da tuberculose resistente	171
11.6.5 Esquema para tratamento da tuberculose multirresistente	172
11.7 Controle dos contatos e tratamento da Infecção Latente da Tuberculose (ILTb).....	173
11.7.1 Definições para proceder ao controle de contatos	174

Capítulo 12 Profilaxia das infecções oportunistas 179

Capítulo 13 Tratamento das infecções oportunistas e outras coinfeções 179

13.1 Introdução.....	189
----------------------	-----

13.2 Recomendações para o Tratamento de Infecções Oportunistas e Coinfecções em crianças e adolescentes vivendo com HIV/aids.....	190
---	-----

Capítulo 14 Outros cuidados: aspectos relacionados ao cuidado integral à criança e ao adolescente.....209

14.1 Considerações gerais.....	209
14.2 Saúde mental e infecção pelo HIV	210
14.2.1 Antipsicóticos	211
14.2.2 Antidepressivos	212
14.2.3 Ansiolíticos	213
14.3 Manejo da dor	213
14.4 Quando os recursos terapêuticos escasseiam	214
14.5 Disponibilidade para falar sobre a morte	215
14.6 O retorno dos familiares/cuidadores após a perda do filho	217

ANEXO I - Quadro de antirretrovirais para uso em crianças e adolescentes221

ANEXO II – Classificação de Tanner231

ANEXO III– Classificação CDC.....235

Síglário:

3TC	lamivudina
ABC	abacavir
AINES	antiinflamatórios não-esteroidais
ALT ou TGP	alanina transaminase ou transaminase glutâmica pirúvica sérica
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Ministério da Saúde, Brasil
ARV	antirretroviral
AST ou TGO	aspartato transaminase ou
ATP	adenosina trifosfato
ATV/r	atazanavir com reforço de ritonavir
AZT	zidovudina
BCG	Bacillus Calmette-Guérin
BK	bacilo de Kock
CCR5	coreceptor de quimiocina R5
CDC	Centers for Disease Control and Prevention - Estados Unidos
CMV	citomegalovirus
CRIE	Centro de Referência para Imunobiológicos Especiais

CT	colesterol total
CV	carga viral
d4T	estavudina
ddI	didanosina
DFC	dose fixa combinada
DRV/r	darunavir com reforço de ritonavir
dT	vacina dupla adulto
DTP	vacina difteria, tétano e coqueluche de células inteiras
EFZ	efavirenz
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay
ENF	enfuvirtida
FA	fosfatase alcalina
FDA	U.S. Food and Drug Administration - Estados Unidos
FPV/r	fosamprenavir com reforço de ritonavir
GGT	gama glutamil transpeptidase
HAART	highly active antiretroviral therapy
HBIG	imunoglobulina específica anti-Hepatite B
HiB	Haemophilus influenzae b
HIV	vírus da Imunodeficiência Humana
HLA	human leukocyte antigen
HPV	papilomavírus humano
HTLV	Vírus T-linfotrófico humano
IFA	indirect fluorescent-antibody technique
IGRA	interferon gamma realease assay
ILTB	infecção latente da tuberculose
IM	intramuscular
IMC	índice de massa corporal
IMIG	imunoglobulina intramuscular
INF-	interferon gama
INH	isoniazida
IO	infecção oportunista
IP/r	inibidor de protease com reforço de ritonavir
ISRS	inibidores da recaptção de serotonina
ITRN	inibidor da transcriptase reversa análogo de nucleosídeo
ITRNN	inibidor da transcriptase reversa não análogo de nucleosídeo
IV	intravenoso
IVIG	imunoglobulina intravenosa
LBA	lavado bronco-alveolar
LDH	aactato desidrogenase
LPV/r	lopinavir com reforço de ritonavir

LT-CD4+	linfócitos T CD4+
MDR	Multi-droga Resistente
MS	Ministério da Saúde do Brasil
MVQ	maraviroque
NFV	nelfinavir
NVP	nevirapina
OMS	Organização Mundial da Saúde
PACTG	Pediatric AIDS Clinical Trials Group of the National Institute of Child Health and Human Development - Estados Unidos
PCDT	protocolo clínico e diretrizes terapêuticas
PCR	Polymerase Chain Reaction
PEP	profilaxia pós-exposição
PNCT	Programa Nacional de Controle da Tuberculose - Ministério da Saúde, Brasil
PNI	Programa Nacional de Imunizações - Ministério da Saúde, Brasil
PT	prova tuberculínica
RAL	raltegravir
RENAGENO	Rede Nacional de Genotipagem - Ministério da Saúde, Brasil
RIP	rifampicina+isoniazida+pirazinamida
RN	recém-nascido
RX	radiografia
SAE	Serviço de Assistência Especializada em DST/aids
SIR	síndrome da reconstituição imune
SL	síndrome lipodistrófica
SMX-TMP	sulfametoxazol+trimetoprima (coformulação)
SNC	sistema nervoso central
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
TG	triglicerídeos
TORCH	sorologias para toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus e herpes simples
TPV/r	tipranavir com reforço de ritonavir
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 anti- Varicela zoster
WB	western-blot

Considerações Iniciais: O que foi atualizado nas recomendações pediátricas?

Esse documento atualiza as recomendações para manejo da infecção pelo HIV em crianças e adolescentes, desde a última publicação em 2011.

A seguir, estão destacados os pontos principais atualizados, por capítulo, do novo consenso:

Aspectos epidemiológicos da infecção pelo HIV em crianças e adolescentes (capítulo 1):

- Inclusão de dados epidemiológicos e de assistência para contextualização da realidade brasileira.

Manejo de crianças nascidas de mães infectadas pelo HIV (capítulo 2):

- A puérpera soronegativa para o HIV deve ser avaliada em suas vulnerabilidades e orientada sobre a prevenção da infecção após o parto, principalmente com o uso de preservativos, reduzindo a possibilidade de infecção da criança durante a amamentação.

• **Quimioprofilaxia da infecção pelo HIV em recém-nascidos expostos:**

Cenários	Indicação	ARV	Posologia	Duração Total
Cenário 1	-Uso de ARV no pré-natal e peri-parto, com carga viral documentada <1.000 cp/mL no 3º trimestre	AZT (VO)	- RN com 35 semanas de idade gestacional ou mais: 4mg/kg/dose, de 12 em 12h - RN entre 30 e 35 semanas de idade gestacional: 2mg/kg/dose, de 12 em 12h por 14 dias e 3mg/kg/dose de 12 em 12h a partir do 15º dia. - RN com menos de 30 semanas de idade gestacional: 2mg/kg/dose, de 12 em 12h	4 semanas
Cenário 2	- Não utilização de ARV durante a gestação, independente do uso de AZT peri-parto - Uso de ARV na gestação, mas carga viral desconhecida ou maior ou igual a 1.000 cópias/ml no 3º trimestre	AZT (VO)	- RN com 35 semanas de idade gestacional ou mais - 4mg/kg/dose, de 12 em 12h - RN entre 30 e 35 semanas de idade gestacional - 2mg/kg/dose, de 12 em 12h nos primeiros 14 dias e 3 mg/kg/dose de 12 em 12h a partir do 15º dia. - RN com menos de 30 semanas de idade gestacional - 2mg/kg/dose, de 12 em 12h	4 semanas
		NVP (VO)	- Peso de nascimento > 2 kg: 12mg/dose (1,2ml) - Peso de nascimento 1,5 a 2 kg: 8mg/dose (0,8ml) - Peso de nascimento < 1,5kg: não usar NVP.	1ª dose: primeiras 48h de vida 2ª dose: 48h após 1ª dose 3ª dose 96h após 2ª dose

- Dados clínicos e pré-clínicos relevantes acerca do uso de drogas antirretrovirais durante a gestação e amamentação (quadro 3)

Imunizações (capítulo 3):

- Atualizado o calendário de imunizações de crianças expostas e infectadas pelo HIV, indicado pelo Programa Nacional de Imunizações (PNI).

Diagnóstico da infecção pelo HIV (capítulo 4):

- No diagnóstico de crianças menores de 18 meses de idade, resultados detectáveis de carga viral abaixo de 5.000 cópias/mL devem ser cuidadosamente analisados e repetidos por causa da possibilidade de um resultado falso-positivo.
- Uma criança menor de 18 meses de idade com duas carga virais indetectáveis, sendo a segunda após 4 meses de idade, é considerada não infectada pelo HIV e não mais “provavelmente não infectada”. Neste

caso a sorologia após os 12 meses de idade é solicitada apenas para documentar a soronegatividade para o HIV.

Tratamento antirretroviral (capítulo 7):

- A comissão assessora de terapia antirretroviral em crianças ressalta a indicação de genotipagem do HIV antes da introdução da terapia antirretroviral inicial em crianças. Não é necessário aguardar o resultado para início da TARV.
- Quando iniciar?
 - Em todos os menores de 12 meses, independente de sintomatologia clínica, classificação imunológica ou carga viral (1b, A).
 - Em crianças entre 1 e 4 anos, recomenda-se iniciar a TARV em: 1) pacientes sintomáticos, classificados nas categorias B do CDC (exceto aqueles com um único episódio de pneumonia bacteriana) ou C; 2) paciente com percentual de LT-CD4+ <25% OU 3) pacientes com carga viral ≥ 100.000 cps/ml.
 - Nos pacientes acima de 5 anos: 1) pacientes sintomáticos, classificados nas categorias B (exceto aqueles com um único episódio de pneumonia bacteriana) ou C; 2) pacientes com contagem de LT-CD4+ <500 células/mm³ OU 3) pacientes com carga viral ≥ 100.000 cps/ml.
- Foi estabelecido que a primeira linha de tratamento ARV deve ser um esquema com 2 ITRN e 1 ITRNN. Em crianças com mais de 35 kg de peso corporal o esquema inicial deve ser TDF+3TC+EFZ.
- A segunda linha de TARV é composta por 2 ITRN e 1 IP/r e deve ser utilizada na terapia inicial nas crianças com histórico de exposição intra-útero ou perinatal à nevirapina, devido ao maior risco de infecção por cepa resistente à nevirapina, ou nas situações em que o uso de efavirenz e nevirapina esteja impossibilitado. Considerar nos casos em que o lactente é gravemente sintomático ou em que a carga viral é muito elevada.
- O atazanavir/r pode ser prescrito como IP/r alternativo em crianças a partir de 6 anos de idade e o fosamprenavir/r a partir de 2 anos de idade.
- A estavudina (d4T) é associada com alta incidência de acidose láctica, lipoatrofia, hiperlipidemia e neuropatia periférica, devendo ser utilizada somente na ausência de outras opções, raramente na terapia inicial.
- Incluídos conteúdos sobre síndrome inflamatória da reconstituição imune.

Manejo da Falha terapêutica (capítulo 8):

- O raltegravir (RAL) teve ampliação de registro na ANVISA para crianças a partir de 2 anos de idade. A apresentação farmacêutica pediátrica está em fase de incorporação no SUS e quando estiver disponível, poderá ser prescrita para compor esquemas de resgate, nos casos em que o uso do DRV/r ou TPV/r não permitam estruturar um esquema com potência para suprimir a replicação viral.
- Genotipagem - Novos alvos: Recomenda-se a realização da genotipagem de novos alvos (GP41 e integrase) para avaliação da resistência genotípica à enfuvirtida e/ou raltegravir, caso o paciente esteja em uso de algum desses ARV e em falha virológica.

- Recomenda-se a substituição da enfuvirtida em esquemas de resgate em razão de sua toxicidade, dificuldades na aplicação e eventos adversos relacionados. São critérios para substituição da enfuvirtida (ENF) por raltegravir:
 - Pacientes em uso de ENF há mais de 4 meses, com sucesso virológico (carga viral indetectável).
 - Pacientes virgens de RAL ou naqueles com uso prévio desse medicamento, com teste de resistência na integrase demonstrando sensibilidade.
 - Última carga viral realizada no máximo há 60 dias.

Toxicidade (capítulo 9):

- Inserido capítulo com o manejo clínico das principais toxicidades à TARV: mitocondrial, metabolismo lipídico e glicídico, neurológica, óssea, renal e hepática.
- Inseridas tabelas de neurotoxicidade (tabela 1) e nefrotoxicidade (tabela 3) e ARV que precisam de ajuste de dose em pacientes com disfunção renal ou hepática (tabela 4).
- Atualizada tabela de graus de toxicidade dos ARV (tabela 5).

Coinfecção tuberculose/HIV (capítulo 11):

- O capítulo foi revisado e atualizado, do que diz respeito ao diagnóstico e tratamento da coinfecção HIV/TB em crianças e adolescentes.
- Tratamento para crianças com diagnóstico recente e/ou simultâneo de TB e HIV:
 - Qualquer criança com diagnóstico de TB-doença deve iniciar o tratamento de TB imediatamente e iniciar a TARV logo após, entre 2 e 8 semanas do início do tratamento de TB, independente da contagem de LT-CD4+ e classificação clínica.
- Tratamento para crianças infectadas pelo HIV que desenvolvem TB e já estão sob TARV:
 - O tratamento de TB deve ser iniciado imediatamente, continuar a TARV, realizar ajustes do esquema ARV para diminuir o risco potencial de toxicidade devido às interações das drogas.
- Rifabutina: está recomendada quando é necessário associar ou manter inibidor de protease associado ao ritonavir (IP/r) no esquema antirretroviral, o que em geral ocorre nas situações de intolerância, resistência ou contraindicação aos ITRNN. A dose de rifabutina recomendada nesta situação é de 150 mg/dia, em crianças com mais de 10 anos de idade.

Infecções oportunistas e outras coinfecções (capítulo 12 e 13):

- Atualizados os quadros resumindo as profilaxias e esquemas terapêuticos das infecções oportunistas e coinfecções.

Anexos:

- Atualizado o quadro de ARV para crianças e adolescentes, com apresentações farmacêuticas, posologia, eventos adversos e comentários relevantes.

Introdução

Ao se passarem três décadas desde os primeiros relatos da Síndrome de Imunodeficiência Adquirida (aids), resultante da infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), em crianças e jovens, observam-se mudanças no perfil dos pacientes acometidos. Os sucessos na prevenção da transmissão vertical, principal mecanismo de aquisição do HIV em pediatria, levaram a uma significativa redução dos casos novos, porém, com estabilização nos últimos anos. Os progressos no desenvolvimento da Terapia Antirretroviral Combinada (TARV) proporcionaram a conversão de uma doença grave em uma infecção crônica e controlável.

Este cenário de mudanças clínicas e epidemiológicas impõe novos desafios aos profissionais envolvidos no cuidado de crianças e adolescentes com HIV/aids. Com o aumento da sobrevida e com a redução da frequência de infecções oportunistas, crescem em importância os aspectos ligados à promoção da saúde integral e da qualidade de vida, notadamente na adolescência e na juventude. A interação entre a fisiopatologia da infecção pelo HIV e os efeitos adversos dos medicamentos componentes da TARV, agindo no organismo em desenvolvimento desde idades precoces, está associada a uma variedade de distúrbios orgânicos e mentais, acometendo o metabolismo de lipídios e carboidratos, a mineralização óssea, a composição corporal e as funções hepática e renal. Tais distúrbios, em complexa interação, podem ocasionar aumento do risco de doenças degenerativas, principalmente do sistema cardiovascular, inflamação crônica e envelhecimento celular precoce. Desta forma, novas rotinas de cuidado, visando a prevenção e o tratamento de tais condições, devem ser incorporadas à prática clínica.

A vulnerabilidade psicossocial, presente no cotidiano de boa parte das pessoas vivendo com HIV/aids desde a vida intrauterina, associa-se frequentemente à orfandade, abandono por parte de pais ou responsáveis legais, dificuldades escolares, preconceito e estigma nas relações sociais e afetivas. Estes fatores têm o potencial de afetar o desenvolvimento afetivo e psíquico, com aumento do risco de distúrbios de saúde mental, como depressão, ansiedade e distúrbios de comportamento. Neste contexto, impõe-se a necessidade da estruturação de uma linha de cuidado bem articulada, com a participação de equipes multidisciplinares e com a disponibilização de recursos de apoio da comunidade. O cuidado bem estruturado à família e às crianças, desde idades precoces, pode proporcionar recursos de resiliência e fortalecimento pessoal que, associados à efetividade da TARV, favorecem um desenvolvimento adequado.

As transformações no cuidado de crianças e adolescentes tem motivado, desde 1996, a elaboração das Recomendações para Terapia Antirretroviral em crianças e adolescentes infectados pelo HIV. Periodicamente, há a atualização com a inclusão das informações sobre os avanços ocorridos nas orientações para o tratamento e acompanhamento das crianças expostas e infectadas pelo HIV.

Tendo em vista o cenário mencionado acima, novos temas têm sido progressivamente incluídos, mantendo-se o objetivo de que esta publicação tenha o caráter de referência técnica, com o desejável equilíbrio entre abrangência e profundidade.

Este documento, publicado na forma de Protocolo Clínico e Diretriz Terapêutica (PCDT) por meio de portaria ministerial, após um período de 30 dias de consulta pública, objetiva a atualização de profissionais de saúde que atendem à população pediátrica exposta e infectada pelo HIV, principalmente dos médicos, que manejam o tratamento antirretroviral e suas especificidades nesta faixa etária.

Determinação dos graus de recomendação e níveis de evidência

O Comitê Assessor teve como meta fornecer ao profissional de saúde recomendações atualizadas e baseadas nas melhores evidências científicas disponíveis, de modo sistemático e transparente. As recomendações de diagnóstico, manejo e tratamento desta edição são seguidas do grau de recomendação, em negrito, com base na força de evidência a sustentá-las. Utilizamos para este Guia os critérios de níveis de evidência e graus de recomendação propostos pelo “Oxford Centre for Evidence-Based Medicine”.

O processo de estabelecimento dos níveis de evidência e graus de recomendação foi realizado a partir das referências bibliográficas relacionadas aos tópicos em exame, fornecidas pelos autores das diversas seções do manual. Apenas artigos originais, publicados em periódicos arbitrados de circulação internacional, foram analisados. Os artigos foram lidos criticamente, segundo diretrizes de epidemiologia clínica, e classificados de acordo com os modelos de estudo. Para artigos sobre tratamento e prevenção, a evidência mais robusta provém da revisão sistemática de estudos clínicos controlados, com randomização dos participantes e duplo-cegos. Infelizmente, a pesquisa de medicamentos antirretrovirais em pediatria é limitada por características epidemiológicas, éticas, culturais, sociais e econômicas. Em consequência, o número e a qualidade dos estudos disponíveis são significativamente menores, em comparação à clínica de adultos. Dessa forma, em algumas situações, estudos menos robustos, como estudos de coorte, foram utilizados como base para as recomendações. Em algumas situações, foram extrapolados dados de estudos observados em situações diferentes, como outras doenças infecciosas ou estudos realizados em adultos. Sempre que tais extrapolações foram realizadas, o grau de recomendação foi modificado, em relação ao original, para aquele imediatamente abaixo (por exemplo, uma recomendação inicialmente de grau A, se extrapolada de estudos em adultos, é indicada no texto como sendo de grau B para a população pediátrica).

O quadro abaixo oferece uma exposição detalhada dos níveis de evidência e graus de recomendação, para os aspectos de tratamento, prevenção ou etiologia:

Nível de evidência	Modelo de estudo
1a	Revisão sistemática de ensaios clínicos, com homogeneidade
1b	Ensaios clínicos randomizados individuais com intervalos de confiança estreitos
1c	Séries "tudo ou nada"
2a	Revisão sistemática de estudos de coorte, com homogeneidade
2b	Estudos de coorte individuais (inclui ensaios clínicos de baixa qualidade)
2c	Pesquisa de desfechos e estudos ecológicos
3a	Revisão sistemática de estudos caso-controle, com homogeneidade
3b	Estudos caso-controle individuais
4	Séries de casos ou estudos de coorte / caso-controle com menor qualidade
5	Opinião de especialistas sem revisão crítica explícita, ou baseada em fisiologia, ou em pesquisa de bancada.
Grau de recomendação	
A	Estudos consistentes de nível 1
B	Estudos consistentes de nível 2 ou 3 ou extrapolação de estudos de nível 1
C	Estudos de nível 4 ou extrapolação de estudos de nível 2 ou 3
D	Evidência de nível 5 ou estudos inconsistentes ou inconclusivos de qualquer nível

Notação no texto

Os graus de recomendação estão apresentados no texto do manual, de acordo com os níveis de evidência que lhes fornecem sustentação, imediatamente após a recomendação, em negrito, entre parênteses. Por exemplo: (A), (B), (C) ou (D).

Referências

OXFORD CENTRE FOR EVIDENCE BASED MEDICINE. Levels of evidence and grades of recommendation. Oxford, 2001. Disponível em: <<http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025>>. Acesso em: 10 mar 2013.

SACKETT, D. L. et al. Medicina baseada em evidências: Prática e ensino. 2 ed. Porto Alegre: Artmed, 2003.

Capítulo 1

Aspectos epidemiológicos da infecção pelo HIV em gestantes e crianças.

No Brasil foram notificados 656.701 casos de aids desde 1980 até junho de 2012, com um total de 253.706 óbitos, até dezembro de 2011, em todas as faixas etárias. Neste período, ocorreram 17.539 casos em menores de 5 anos, e 4.435 em crianças entre 5 e 9 anos. A partir de outubro de 1996 o Programa Nacional, hoje Departamento de DST/aids e Hepatites Virais do Ministério da Saúde adotou a indicação da profilaxia da transmissão vertical para todas as gestantes soropositivas e recém-nascidos expostos ao HIV. Esta estratégia tem mostrado impacto na redução da transmissão vertical em nosso meio, porém, ainda acima das metas de eliminação, com variações regionais. Os dados de um estudo colaborativo multicêntrico brasileiro mostraram uma taxa de transmissão vertical de 7,5% nos anos de 2003 e 2004.

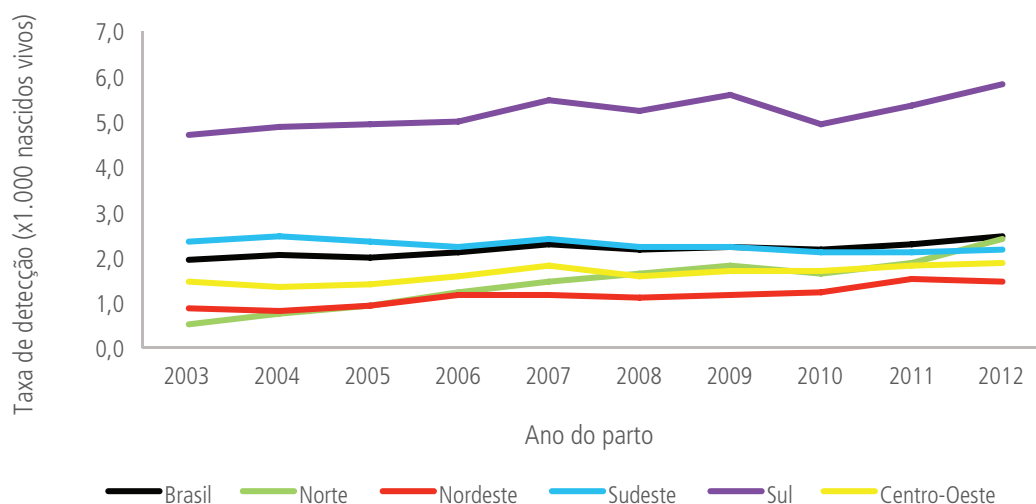
1.1 Dados em gestantes:

Com relação à infecção pelo HIV em gestantes, no último estudo em parturientes de 2010, observou-se uma prevalência de HIV de 0,38%. Aplicando essa prevalência ao número estimado de gestantes em 2012, obtém-se um total de 12.177 gestantes HIV positivas nesse ano.

Comparando o dado estimado com o número de casos notificados em 2012 (7.097 gestantes HIV+), estima-se que a vigilância de HIV em gestantes alcançou 58,3% dos casos esperados.

A taxa de detecção de casos de HIV em gestantes no Brasil em 2012 correspondeu a 2,4 casos por 1.000 nascidos vivos. A única região com uma taxa de detecção superior à média nacional foi a Região Sul, com 5,8 casos por 1.000 nascidos vivos. No período de 2003 a 2012, observa-se no Brasil um aumento de 26,3% na taxa de detecção de HIV em gestantes. Para as regiões, observa-se uma redução no Sudeste de 4,3% e um aumento nas demais regiões, sendo de 380,0% para o Norte, 66,7% para o Nordeste, 26,7% para o Centro-Oeste e 23,4% para o Sul. (Gráfico 1).

Gráfico 1: Taxa de detecção de HIV em gestantes por região de residência e ano do parto. Brasil, 2003 a 2012

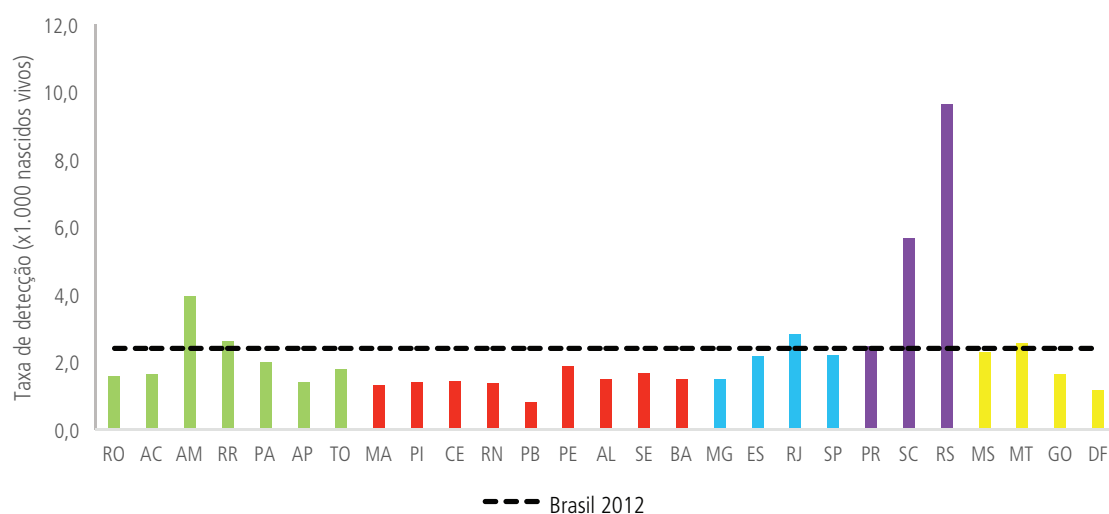


Fonte:MS/SVS/Departamento DST, Aids e Hepatites Virais.

Nota: (1) Casos notificados no Sinan até 30/06/2013.

Em 2012, os estados que apresentaram taxas de detecção de HIV em gestantes superiores à taxa nacional (2,4/1.000 nascidos vivos) foram: Amazonas (3,9) e Roraima (2,6), Na Região Norte; Rio de Janeiro (2,8), na Região Sudeste; Paraná (2,5), Santa Catarina (5,7) e Rio Grande do Sul (9,6), na Região Sul e Mato Grosso (2,6) na Região Centro-Oeste. No período de 2003 a 2012, dentre as 27 UF, observa-se uma tendência de aumento na maioria dos estados. De 2011 para 2012, houve redução da taxa de detecção nos seguintes estados: Maranhão, Ceará, Paraíba, Alagoas e Espírito Santo (Gráfico 2).

Gráfico 2: Taxa de detecção de HIV em gestantes por Unidade Federada. Brasil, 2012



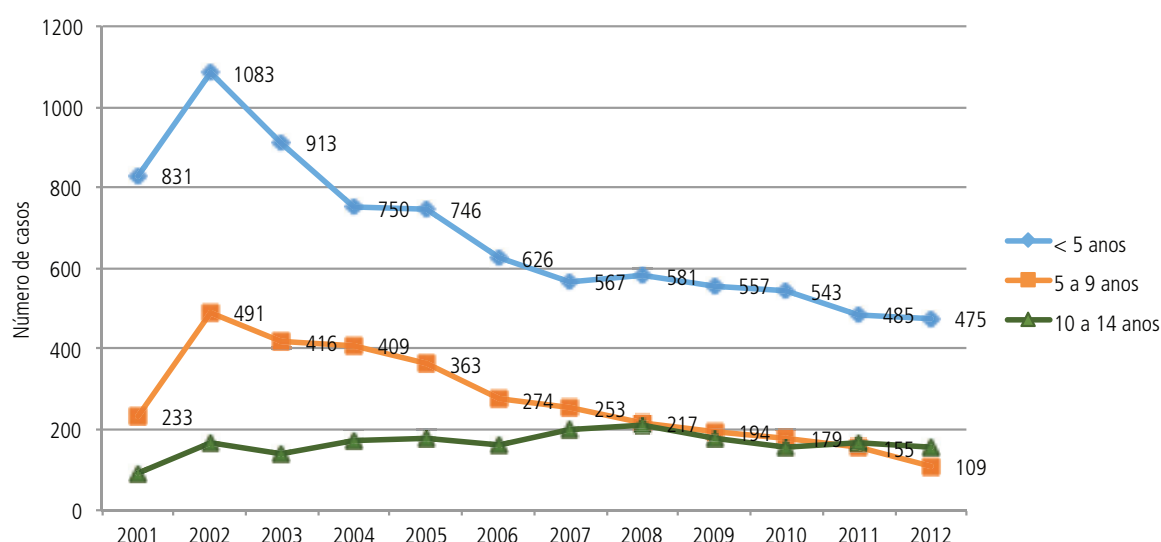
Fonte:MS/SVS/Departamento DST, Aids e Hepatites Virais.

Nota: (1) Casos notificados no Sinan até 30/06/2013.

1.2 Dados em crianças:

Desde 2002, houve um decréscimo importante dos casos de aids por transmissão vertical, mas nos últimos anos, verifica-se uma estabilização em patamares insatisfatórios, em torno de 500 casos/ano em menores de 5 anos de idade. O gráfico 3 mostra a evolução dos casos de aids em crianças menores de 5 anos, entre 5 e 9 anos e entre 10 e 14 anos de idade.

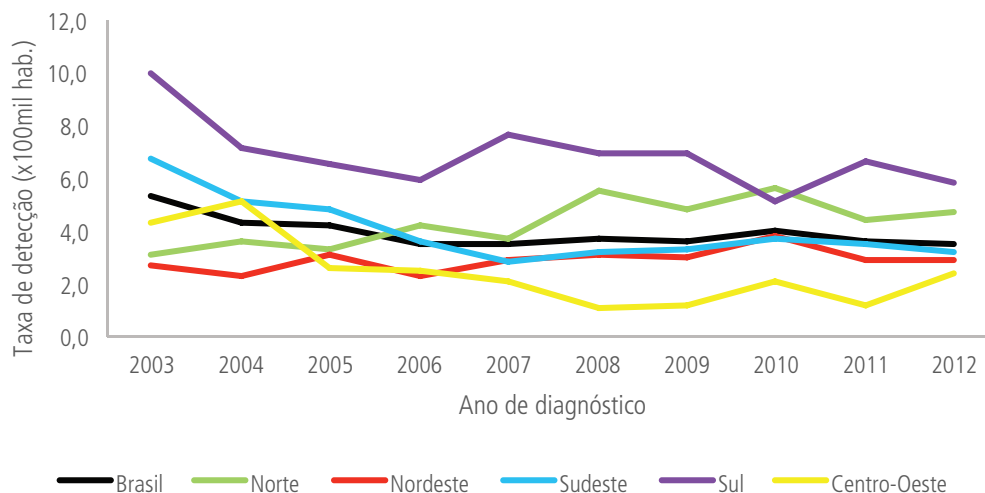
Gráfico 3: Número de casos de aids, notificados no SINAN, declarados no SIM e registrados no SISCEL/SICLOM, por faixa etária e ano de diagnóstico. Brasil, 2001 - 2012



Em 2012, a transmissão vertical foi a forma de exposição ao HIV em 99,6% dos menores de 13 anos de idade. Em crianças abaixo de cinco anos, considera-se a transmissão vertical responsável por aproximadamente 100% dos casos de aids. No Brasil, a taxa de incidência de aids em crianças menores de 5 anos de idade (por 100.000 habitantes) é considerada um proxy da taxa de transmissão vertical no país.

A taxa de incidência de aids em menores de 5 anos de idade está estável no Brasil, no patamar médio de 3,5 por 100.000 habitantes, mas há uma grande variação por unidade da federação e por região do país. O gráfico 4 demonstra a variação regional desde 2002, com destaque negativo para as regiões sul e norte, que apresentam taxa de incidência acima da média nacional.

Gráfico 4: Taxa de incidência (por 100.000 hab.) de aids em crianças menores de 5 anos, notificados no SINAN, declarados no SIM e registrados no SISCEL/SICLOM por ano de diagnóstico e região de residência. Brasil, 2003 - 2012.

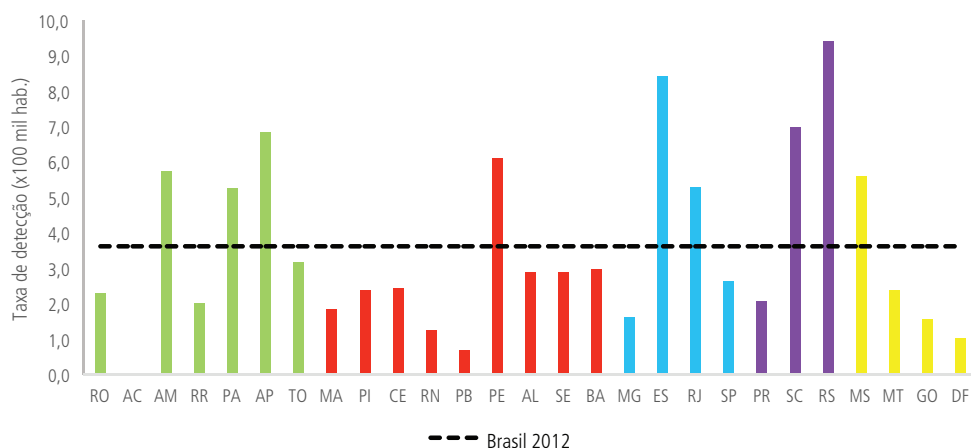


Fonte: MS/SVS/Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais.

Nota: (1) Casos notificados no Sinan e Sicel/Siclon até 30/06/2013 e no SIM de 2000 até 2012.

A análise por unidade da federação (UF) mostra uma maior variação, quando comparada com a análise por região, com importância para o monitoramento das ações de prevenção da transmissão vertical do HIV, pelo estudo das especificidades locais. O gráfico 5 mostra taxa de detecção em crianças menores de 5 anos de idade, por UF.

Gráfico 5: Taxa de detecção de aids em menores de 5 anos de idade por Unidade Federada, 2012



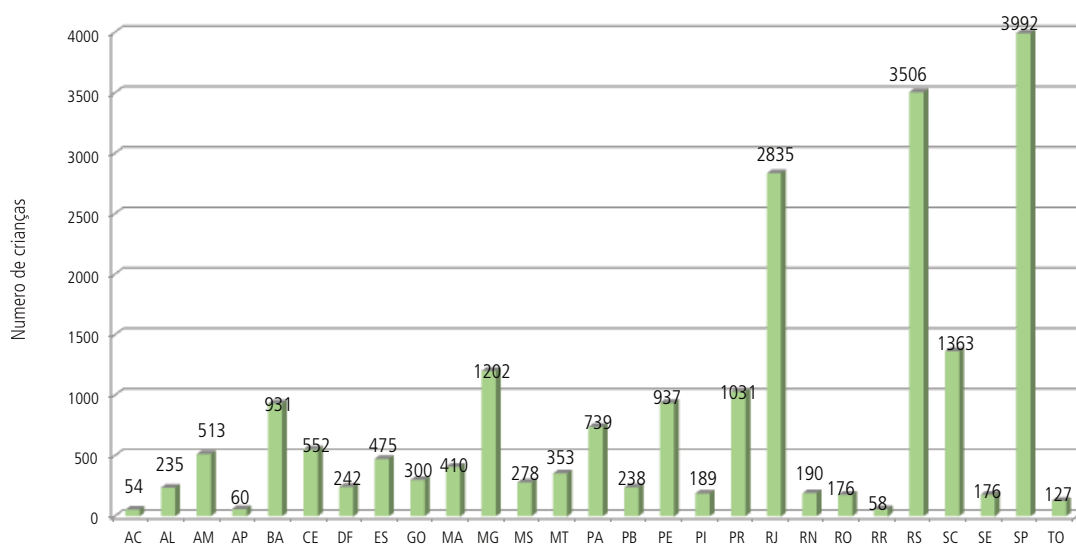
Fonte: MS/SVS/Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais.

Nota: (1) Casos notificados no Sinan e Sicel/Siclon até 30/06/2013 e no SIM de 2000 até 2012.

Em 2012 foram notificados 475 casos de aids em menores de 5 anos de idade, sendo o maior número de casos em São Paulo (67), Rio Grande do Sul (59) e Rio de Janeiro (50).

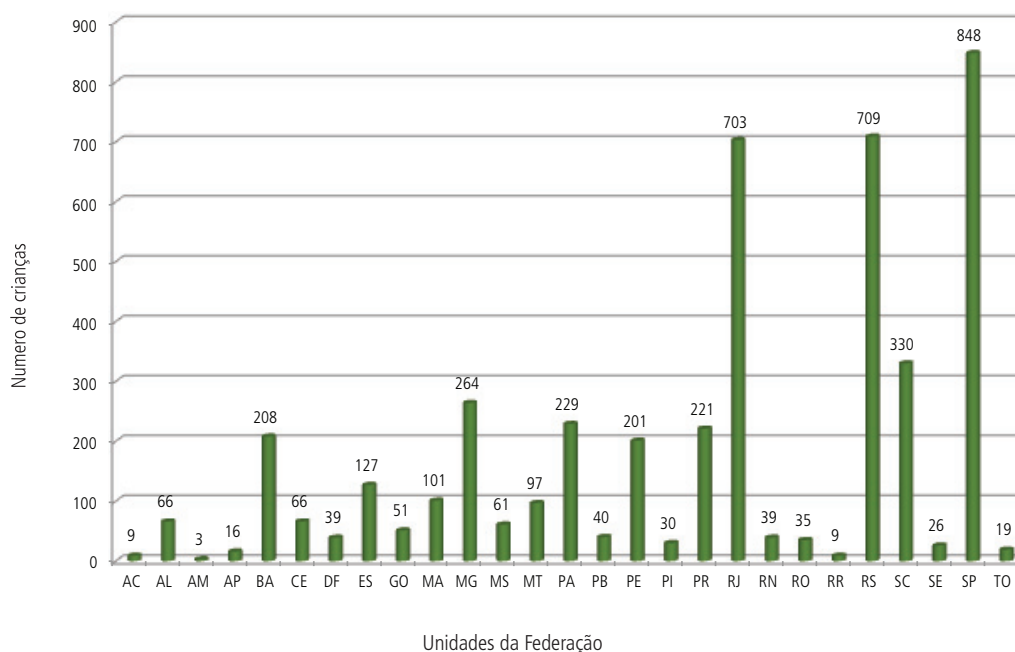
De janeiro de 2011 a agosto de 2012, 21.162 crianças de 0 a 12 anos de idade foram acompanhadas nos serviços especializados de aids em todo Brasil, incluindo crianças expostas ao HIV e infectadas. A distribuição destas crianças por UF está descrita no gráfico 6.

Gráfico 6: Número de crianças (0 a 12 anos) expostas ou vivendo com HIV/aids, registradas no SISCEL/SICLOM, em acompanhamento no período de JAN/2011 a AGO/2012 por UF (n= 21.162)



No período avaliado, 4.547 crianças estavam em terapia antirretroviral no país (gráfico 7), além de 3.151 adolescentes entre 13 e 17 anos, nos serviços especializados.

Gráfico 7: Número de crianças (0 a 12 anos) vivendo com HIV/aids e em TARV, registradas no SICLOM, no período entre 2011 a AGO/2012, por UF (n= 4.547)



Para maiores detalhes de dados epidemiológicos sobre adolescentes e jovens com HIV/aids, consulte o Manual de Atenção Integral a Adolescentes e Jovens Vivendo com HIV/Aids, disponível em <http://www.aids.gov.br/publicacao/2013/recomendacoes-para-atencao-integral-adolescentes-e-jovens-vivendo-com-hiv-aids>

Referências:

BRASIL. Ministério da Saúde - Secretaria de Vigilância em Saúde - Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Boletim Epidemiológico - Aids e DST; Ano II - nº 1 - até semana epidemiológica 26ª - dezembro de 2013. Disponível em www.aids.gov.br

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento DST, Aids e Hepatites. Brasília DF. Sistema de Controle Logístico de Medicamentos Antirretrovirais (Siclom) e Sistema de Controle de Exames Laboratoriais da Rede Nacional de Contagem de Linfócitos CD4+/CD8+ e Carga Viral (Siscel), levantamento realizado em outubro de 2012.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento DST, Aids e Hepatites. Brasília DF. Manual de Atenção Integral a Adolescentes e Jovens Vivendo com HIV/Aids. Brasília, 2013. Disponível em <http://www.aids.gov.br/publicacao/2013/recomendacoes-para-atencao-integral-adolescentes-e-jovens-vivendo-com-hiv-aids>

SUCCI RCM, Grupo de Estudo da Sociedade Brasileira de Pediatria. Transmissão vertical do HIV no Brasil em 2003-2004. Resultado preliminar de um estudo colaborativo multicêntrico. Jornal Paranaense de Pediatria 2005, 6: 13-13.

Capítulo 2

Manejo de crianças nascidas de mães infectadas pelo HIV

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

Recomenda-se que as crianças não infectadas realizem acompanhamento periódico (anual) na unidade especializada até o final da adolescência, em virtude de terem sido expostas não só ao HIV, mas também aos medicamentos antirretrovirais (5, D). Essa indicação reside no fato de não se conhecerem as possíveis repercussões da exposição a tais medicamentos no médio e no longo prazo.

2.1 Cuidados imediatos com o recém-nascido

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

1. Limpar com compressas macias todo sangue e secreções visíveis no recém-nascido imediatamente após o nascimento e proceder com banho, ainda na sala de parto (usando-se chuveirinho ou torneira) (5, D).
2. Quando for necessária a realização de aspiração de vias aéreas do recém-nascido, deve-se proceder delicadamente, evitando traumatismos em mucosas (2a, B).
3. Iniciar a primeira dose do AZT solução oral preferencialmente ainda na sala de parto, logo após os cuidados imediatos ou nas primeiras 4 horas após o nascimento (4, C). Não há evidências científicas que comprovem a eficácia da profilaxia quando iniciada com mais de 48 horas após o parto.
4. Em crianças expostas ao HIV cujas mães não fizeram uso de ARV durante o pré-natal ou não têm carga viral menor que 1.000 cópias/ml documentada no último trimestre de gestação, acrescentar nevirapina ao esquema da profilaxia, com início o mais precoce possível, nas primeiras 48 horas de vida.
5. O monitoramento laboratorial deve ser iniciado precocemente, na maternidade ou na primeira consulta ambulatorial, em todas as crianças expostas, independente de serem pré-termo ou não, considerando-se a possibilidade de efeitos adversos aos ARV utilizados pela mãe (ver detalhes no Quadro 2), repetindo-se os exames após 4 e 16 semanas (2a, B).
6. É recomendado o alojamento conjunto em período integral, com o intuito de aprimorar o vínculo mãe-filho (5, D).
7. Recomenda-se a não amamentação e a substituição do leite materno por fórmula infantil após aconselhamento (1a, A). O aleitamento misto também é contraindicado. A criança exposta, infectada ou não, terá direito a receber fórmula láctea infantil, pelo menos até completar 6 meses de idade. Em alguns estados, a fórmula infantil é fornecida até os 12 meses de idade ou mais. Em situações especiais e em alguns casos, pode-se usar leite humano pasteurizado proveniente de Banco de Leite credenciado pelo Ministério da Saúde (p. ex., recém-nascido pré-termo ou de baixo peso).
8. São terminantemente contraindicados o aleitamento cruzado (amamentação da criança por outra nutriz) e uso de leite humano com pasteurização domiciliar (1a, A).
9. Sugere-se consultar o “Guia prático de preparo de alimentos para crianças menores de 12 meses que não podem ser amamentadas” do Ministério da Saúde, disponível em http://www.aids.gov.br/sites/default/files/aids_versao_internet.pdf, para alternativas no uso de fórmula infantil e na introdução de outros alimentos.
10. Anotar no resumo de alta do recém-nascido as informações do pré-natal, as condições do parto, o tempo de uso do AZT injetável na mãe, o tempo de início de AZT xarope e da nevirapina para o RN com dose e periodicidade, além das mensurações antropométricas, o tipo de alimento fornecido à criança e outras informações importantes relativas às condições do nascimento. Essas informações deverão ser anotadas em papel timbrado da maternidade e, com o resumo de alta, ser encaminhadas ao serviço de assistência especializada (SAE).

11. A alta da maternidade é acompanhada de consulta agendada em serviço especializado para seguimento de crianças expostas ao HIV. O comparecimento a esta consulta necessita ser monitorado e, em caso de não comparecimento, proceder-se à abordagem dos faltosos de acordo com as recomendações éticas e legais. Recomenda-se que a data da primeira consulta seja entre 15 e 30 dias a contar do nascimento (5, D).

12 . Preencher as fichas de notificação da "Criança exposta ao HIV" (ver capítulo 4) e enviá-las ao serviço de vigilância epidemiológica competente.

A seguir, sugestão de receita médica e resumo de alta hospitalar a serem entregues para a mãe no
A seguir, sugestão de receita médica e resumo de alta hospitalar a serem entregues para a mãe no momento da alta da maternidade.

SUGESTÃO DE RECEITA MÉDICA

(para ser utilizada no momento da alta da maternidade)

Nome da criança: _____

Medicamentos:

Uso interno

Zidovudina (AZT), solução oral de 10mg/ml _____ 1 frasco

Dar _____ ml, de 12 em 12h, por 28 dias (4 semanas). Término em ____/____/____

Nevirapina, suspensão oral de 10mg/ml _____ 1 frasco

Primeira dose dada às _____ hs do dia ____/____/____.

Dar _____ ml, no dia ____/____/____, às _____ hs (2ª dose)

e no dia ____/____/____, às _____ hs (3ª dose)

Alimentos:

- Seguir a orientação para o preparo da fórmula infantil e alimentação da criança feita na maternidade (higienização dos instrumentos, volume e concentração indicada, posição da mãe e do bebê durante a alimentação, posição do bebê no berço após ser alimentado)
- Não amamentar e nem permitir que outra mulher amamente o seu filho.
- Não tirar o leite materno e oferecer para a criança, mesmo que ele seja fervido.

Primeira consulta:

- Agendada para dia ____/____/____, às _____ horas. (no máximo, 30 dias após o nascimento).
- Nome, endereço e telefone da unidade de saúde: _____

SUGESTÃO DE RESUMO DE ALTA DA MATERNIDADE

(exemplo para RN expostos ao HIV)

RN de _____ N° prontuário _____

Pré-natal: sim _____ não _____ Número de consultas: _____

Diagnóstico de HIV da mãe:

- Anterior ou durante a gestação _____
- No periparto _____ Quanto tempo antes do parto? _____
- Após o parto _____

Uso de ARV na gestação: sim _____ não _____

Início do ARV: _____ semanas de gestação

Esquema utilizado: _____

Última carga viral materna antes do parto _____ data: ____/____/____

Último LT-CD4+ materno _____ data: ____/____/____

Outras comorbidades maternas _____

AZT injetável para a parturiente: Sim _____ Não _____

Início do AZT injetável: _____ horas antes do parto

Data de nascimento: ____/____/____ Idade gestacional: _____

Peso: _____ Altura: _____

Via de parto: _____

Gemelar: sim _____ não _____

Apgar: 1º min ____ 5º min _____

Manobras de reanimação? sim _____ não _____. Quais? _____

AZT solução oral para o RN: Sim _____ Não _____

Início do AZT solução oral: _____ horas após o parto

Dose do AZT e periodicidade: _____

Nevirapina para o RN: Sim _____ Não _____

Início da Nevirapina: _____ horas após o parto

Dose da Nevirapina e periodicidade: _____

Vacinas realizadas no RN: _____

Diagnósticos do RN na maternidade: _____

condutas: _____

Agendamento em serviço especializado:

Local _____

Data: ____/____/____

ANEXAR OS RESULTADOS DOS EXAMES REALIZADOS NA MATERNIDADE.

2.2 Exposição pós-natal do recém-nascido ao HIV

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

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

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

2.3 Quimioprofilaxia antirretroviral no recém-nascido

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

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

O PACTG 1043 foi um ensaio randomizado aberto e multicêntrico de fase III em que foram incluídos 1.746 recém-nascidos em quatro países. O estudo randomizou os recém-nascidos elegíveis entre três braços de quimioprofilaxia: AZT de 12/12h por 6 semanas; AZT de 12/12h por 6 semanas + nevirapina (NVP) 3 doses; e AZT de 12/12h por 6 semanas + lamivudina (3TC) de 12/12h por 2 semanas + nelfinavir (NFV) de 12/12h por 2 semanas. O risco de transmissão intraparto foi significativamente menor nos braços com 2 ou 3 medicamentos

ARV comparados ao com AZT isoladamente, 2,2% e 2,5% versus 4,9%, respectivamente ($p=0,046$). As taxas de transmissão entre os dois braços de esquemas combinados foram semelhantes, porém neutropenia foi significativamente mais comum no esquema com AZT+3TC+NFV comparado aos demais (27,5% versus 15%, $p<0,0001$).

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

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

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

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

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

Cenários	Indicação	ARV	Posologia	Duração Total
Cenário 1	-Uso de ARV no pré-natal e peri-parto, com carga viral documentada <1.000 cp/mL no 3º trimestre	AZT (VO)	- RN com 35 semanas de idade gestacional ou mais: 4mg/kg/dose, de 12 em 12h - RN entre 30 e 35 semanas de idade gestacional: 2mg/kg/dose, de 12 em 12h por 14 dias e 3mg/kg/dose de 12 em 12h a partir do 15º dia. - RN com menos de 30 semanas de idade gestacional: 2mg/kg/dose, de 12 em 12h	4 semanas
Cenário 2	- Não utilização de ARV durante a gestação, independente do uso de AZT peri-parto - Uso de ARV na gestação, mas carga viral desconhecida ou maior ou igual a 1.000 cópias/mL no 3º trimestre	AZT (VO)	- RN com 35 semanas de idade gestacional ou mais - 4mg/kg/dose, de 12 em 12h - RN entre 30 e 35 semanas de idade gestacional - 2mg/kg/dose, de 12 em 12h nos primeiros 14 dias e 3 mg/kg/dose de 12 em 12h a partir do 15º dia. - RN com menos de 30 semanas de idade gestacional - 2mg/kg/dose, de 12 em 12h	4 semanas

NVP (VO)

- Peso de nascimento > 2 kg: 12mg/dose (1,2ml)

- Peso de nascimento 1,5 a 2 kg: 8mg/dose (0,8ml)

1ª dose: primeiras 48h de vida

2ª dose: 48h após 1ª dose

3ª dose 96h após 2ª dose

- Peso de nascimento < 1,5kg: não usar NVP.

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

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

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

2.4 Profilaxia primária para a pneumonia por *Pneumocystis jiroveci*

A pneumonia por *Pneumocystis jiroveci* (anteriormente denominado *Pneumocystis carinii*) é a mais frequente infecção oportunista em crianças infectadas pelo HIV. A faixa de maior risco é a do primeiro ano de vida, quando o diagnóstico definitivo da infecção pelo HIV, na maioria das crianças expostas, ainda não pode ser feito. A doença pode manifestar-se rapidamente, causando insuficiência respiratória aguda com alta letalidade, justificando a indicação de profilaxia primária. Em crianças menores de 12 meses, a contagem de LT-CD4+ não é marcadora do risco de doença. Recomenda-se que todas as crianças expostas ao HIV recebam profilaxia com sulfametoxazol-trimetoprima (SMX-TMP) a partir de 4 a 6 semanas de idade, até que tenha 2 cargas virais indetectáveis, sendo a segunda após 4 meses de vida. Essa profilaxia é mantida somente para as crianças infectadas, a partir de 4 meses até 1 ano, independente de LT-CD4+. Após os 12 meses, a indicação deste medicamento será orientada pela contagem de LT-CD4+. O quadro 2 sistematiza as recomendações acima descritas.

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

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

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

2.5 Rotina de acompanhamento clínico e laboratorial da criança exposta ao HIV

O acompanhamento deve ser mensal nos primeiros 6 meses e, no mínimo, bimensal a partir do 2º semestre de vida. Em todas as consultas deve-se registrar o peso, o comprimento e os perímetros, em especial o perímetro cefálico. A avaliação sistemática do crescimento e desenvolvimento é extremamente importante, visto que as crianças infectadas podem, já nos primeiros meses de vida, apresentar dificuldade de ganho de peso (1a, A). Os gráficos de crescimento e a tabela de desenvolvimento constam na Caderneta de Saúde da Criança do Ministério da Saúde, que está disponível pelo link: <http://portal.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/secretarias/562-sas-raiz/dapes/saude-da-crianca-e-aleitamento-materno/l4-saude-da-crianca-e-aleitamento-materno/10389-crescimento-e-desenvolvimento>.

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

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

2.5.1 Anamnese

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

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

2.5.2 Exame físico detalhado

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

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

2.5.3 Consultas com outros especialistas

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

2.5.4 Roteiro para acompanhamento laboratorial de crianças expostas verticalmente ao HIV

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

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

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

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

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

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

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

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

Se positivo, repetir aos 12 e 18 meses.

2.5.4.1 Hemograma completo

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

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

2.5.4.2 Provas de função hepática e glicemia

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

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

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

2.6 Acompanhamento da criança exposta às coinfeccções

2.6.1 Acompanhamento da criança exposta ao HIV e à sífilis

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

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

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

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

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

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

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

2.6.2 Acompanhamento da criança exposta ao HIV e à toxoplasmose

O risco de transmissão materno-fetal da toxoplasmose é aumentado quando a infecção materna primária ocorre durante a gestação sendo mais frequente (cerca de 81%) no último trimestre da mesma. Contudo, a toxoplasmose congênita com sequelas graves para o neonato é a que se dá no primeiro trimestre de gestação. A transmissão perinatal em mulheres com infecção crônica por toxoplasma é mais rara, mas pode ocorrer (<4%) em mulheres soropositivas para o HIV e com baixos níveis de LT-CD4+.

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

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

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

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

2.6.3 Acompanhamento da criança exposta ao HIV e ao HTLV-1

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

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

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

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

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

2.6.4.1 Esquema indicado e avaliação dos marcadores sorológicos para VHB

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

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

Interpretação dos resultados dos exames:

- Na criança não infectada e com resposta vacinal, a sorologia depois de 9 meses de idade apresenta-se positiva para o antiHBs, podendo, ainda, haver persistência do antiHBc total devido à passagem transplacentária de anticorpos maternos;
- Na criança infectada, o marcador mais revelador da infecção é o HbsAg positivo. Deve-se, nesses casos, solicitar PCR quantitativo para o vírus da hepatite B.

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

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

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

Podem ser adotadas as seguintes definições:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Quadro 4. Dados clínicos e pré-clínicos relevantes acerca do uso de drogas antirretrovirais durante a gestação e amamentação (Adaptado de: Perinatal HIV Guidelines Working Group 2008 e 2012)

Droga antirretroviral	Categoria FDA na gravidez	Passagem pela placenta (relação RN/mãe)	Passagem pelo leite (relação leite/plasma materno)	Estudos de carcinogênese em longo prazo em animais	Estudos de teratogênese em animais
Inibidores da transcriptase reversa: análogos de nucleosídeos e nucleotídeos					
Abacavir	C	Sim (ratos)	Sim (ratas)	Positivo (tumores malignos ou não em fígado, tireoide em ratas e prepúcio e clitóris em roedores)	Positivo (anasarca e malformações esqueléticas em roedores: dose 35x da humana); não observado em coelhos
Didanosina	B	Sim (humanos) [0,38]	Desconhecido	Negativo (ausência de tumores, observação por toda a vida de roedores)	Negativo

Droga antirretroviral	Categoria FDA na gravidez	Passagem pela placenta (relação RN/mãe)	Passagem pelo leite (relação leite/plasma materno)	Estudos de carcinogênese em longo prazo em animais	Estudos de teratogênese em animais
Entricitabina	B	Sim (coelhos e camundongos) [0,4-0,5] e (humanos) [1,2]	Desconhecido	Negativo (ausência de tumores, observação por toda a vida de roedores)	Negativo
Lamivudina	C	Sim (humanos) 0,86]	Sim (humanos) [2,56]	Negativo (ausência de tumores, observação por toda a vida de roedores)	Negativo(em roedores, redução de cálcio em estérno)
Estavudina	C	Sim (ratos) [0,5 e (primatas) [0,8]	Sim (ratas)	Positivo (tumores de fígado e bexiga em roedores, doses elevadas)	Negativo (em roedores, redução de cálcio em estérno)
Tenofovir	B	Sim (humanos) [0,6-1,03]	Sim (ratos, macacos e humanos)	Positivo (adenoma hepático em altas doses em camundongo fêmea)	Exposição crônica, intrauterina, doses altas: fetos de macacas, redução níveis de IGF-1 e do peso (13%) inferior aos controles. Macacos jovens também uso crônico: osteomalácia, fraturas, hipofosfatemia e nefrotoxicidade.
Zidovudina	C	Sim (humanos) [0,8]	Sim (humanos) [44%]	Positivo (roedores, tumores epiteliais não invasivos em vagina)	Positivo (roedores, dose próxima à letal)
Inibidores não nucleosídicos da transcriptase reversa					

Droga antirretroviral	Categoria FDA na gravidez	Passagem pela placenta (relação RN/mãe)	Passagem pelo leite (relação leite/plasma materno)	Estudos de carcinogênese em longo prazo em animais	Estudos de teratogênese em animais
Efavirenz	D	Sim (símios, ratos e coelhos) [~ 1,0] e (humanos)	Sim (humanos) [0,54]	Positivo (adenomas e carcinomas de fígado e adenoma em pulmão em camundongos fêmeas)	Positivo (em símios, anencefalia, anofthalmia, microftalmia, fenda palatina)
Etravirina	B	Sim* (humanos) [0,33]	Desconhecido	Positivo (adenomas e carcinomas hepato-celulares em camundongos fêmeas)	Negativo
Nevirapina	B	Sim (humanos) [0,9]	Sim (humanos) [0,67]	Positivo (adenomas e carcinomas de fígado em camundongos e ratos)	Negativo
Inibidores de Protease					
Atazanavir	B	Sim (humanos) [sangue de cordão/soro materno: 13% a 21%]	Sim (Ratos) e (humanos) [13%]	Positivo (adenomas de fígado em camundongos fêmeas)	Negativo
Darunavir	C	Sim (humanos) [sangue de cordão/soro materno: 24%]	Sim (ratos)	Positivo (adenomas e carcinomas hepato-celulares em camundongos, adenoma folicular tireóide em machos)	Negativo
Fosamprenavir	C	Sim (humanos) [sangue de cordão/soro materno: 0,27]	Sim (ratos)	Positivo (tumores hepáticos benignos e malignos em roedores machos)	Negativo Positivo (coelhos, aumento da incidência de abortos e alterações esqueléticas menores)

Droga antirretroviral	Categoria FDA na gravidez	Passagem pela placenta (relação RN/mãe)	Passagem pelo leite (relação leite/plasma materno)	Estudos de carcinogênese em longo prazo em animais	Estudos de teratogênese em animais
Indinavir	C	Sim (ratos,cães) (humanos) [sangue de cordão/soro materno: 12%]	Sim (ratos)	Positivo (adenomas de tireoide em ratos machos em doses altas)	hiperbilirrubinemia.
Lopinavir/ritonavir	C	Sim (humanos) [0,2+/- 0,13]	Sim (ratos)	Positivo (adenomas e carcinomas de fígado em roedores)	Negativo
Nelfinavir	B	Mínimo/variável (humanos)	Sim (ratos)	Positivo (adenomas e carcinomas foliculares da tireoide em ratos)	Negativo
Ritonavir	B	Mínimo (humanos)	Sim (ratos)	Positivo (adenomas e carcinomas de fígado em ratos)	Negativo (mas criptoquirdia em roedores)
Saquinavir	B	Mínimo (humanos)	Sim (ratos)	Negativo	Negativo
Tipranavir	C	Sim* (humanos) [0,41]	Desconhecido	Positivo (adenomas e carcinomas hepato-celulares em roedores, adenoma folicular tireóide em fêmeas)	Negativo (altas doses, ossificação diminuída e baixo peso em ratos)
Inibidores da Entrada					
Enfuvirtida	B	Desconhecido	Desconhecido	Não realizados estudos longo prazo	Negativo

Droga antirretroviral	Categoria FDA na gravidez	Passagem pela placenta (relação RN/mãe)	Passagem pelo leite (relação leite/plasma materno)	Estudos de carcinogênese em longo prazo em animais	Estudos de teratogênese em animais
Maraviroque	B	Sim (humanos) [sangue de cordão/soro materno: 0,023]	Sim (ratos)	Negativo	Negativo
Inibidores de Integrase					
Raltegravir	C	Sim (ratos e coelhos) (humanos) [0,98]	Sim (ratos)	Em progresso	Negativo (mas costelas extranumerárias em roedores)

Notas

IGF-1: fator de crescimento insulina-símile, * avaliação de somente uma amostra (concentração placenta/mãe)

Fonte: Public Health Service Task Force. Perinatal HIV Guidelines Working Group. Recommendations for use of antirretroviral in pregnant HIV-1 infected women for maternal health and interventions to reduce perinatal HIV-1 transmission. www.aidsinfo.nih.gov. Acesso em 7 de novembro de 2012

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

Deve-se lembrar ainda que outros medicamentos usados pela mãe podem também ser teratogênicos, como, por exemplo, o fluconazol, que tem sido associado à presença de anomalias crânio-faciais, esqueléticas e cardíacas nas crianças expostas intraútero a essa droga.

Ainda há outros aspectos que merecem destaque e reflexão:

2.7.1 Risco de prematuridade

Revisões sistemáticas demonstraram maior risco de parto prematuro em gestantes que utilizaram antirretrovirais, portanto, essa possibilidade deve ser considerada no manejo da gestante em TARV, visando minimizar a morbidade e mortalidade perinatal relacionada com essa ocorrência.

2.7.2 Toxicidade mitocondrial

O aumento transitório do lactato sérico tem sido observado em crianças expostas aos inibidores nucleosídicos da transcriptase reversa; porém, não se sabe ao certo o seu significado clínico.

Há um relato de crianças expostas ao HIV que não se infectaram, tendo sido expostas intraútero a inibidores nucleosídicos da transcriptase reversa (AZT e/ou lamivudina), e apresentando evidência clínica e laboratorial de disfunção mitocondrial. Oito em 1.754 crianças foram acometidas, sendo que duas delas, com manifestações neurológicas graves, faleceram; três apresentaram sintomas leves a moderados, incluindo miocardiopatia transitória; e nas três restantes, foram encontrados níveis elevados de lactato sem repercussão clínica. Com dados acumulados subsequentes, identificaram-se mais quatro crianças, totalizando doze crianças com disfunção mitocondrial, o que projeta uma incidência do agravo de 0,26% aos 18 meses de idade.

Também houve o relato de um caso de acidose láctica grave em recém-nascido, que se resolveu após a suspensão do AZT. Mais recentemente, foi relatado o nascimento de uma criança com macrosomia, cardiomiopatia, hepatomegalia e alterações laboratoriais graves, como hipoglicemia, aumento das transaminases e de lactato, que faleceu no período neonatal, nascida de mãe em uso de terapia antirretroviral combinada. Os pesquisadores não puderam explicar os achados pela asfixia neonatal, anormalidade cromossômica ou qualquer defeito metabólico conhecido, concluindo que, apesar de não haver comprovação definitiva, pode-se suspeitar de uma relação entre as anormalidades encontradas na criança e o uso de medicamento pela mãe.

Um estudo que avaliou a quantidade de DNA mitocondrial em grupos de crianças expostas e não expostas a AZT verificou uma razão menor nas crianças expostas, demonstrando que a exposição a essa droga causa uma depleção persistente de DNA mitocondrial.

Apesar de a disfunção mitocondrial ainda ser considerada uma questão controversa, descrita por alguns grupos de pesquisadores e não observada em outras séries, recomenda-se, devido à sua gravidade, o seguimento em longo prazo das crianças expostas aos antirretrovirais, com base em diferentes artigos de revisão e de consensos dos Estados Unidos, Canadá, Brasil e do Reino Unido (5, D).

2.7.3 Outros achados possivelmente relacionados

2.7.3.1 Convulsões febris

Foi também observado, em um estudo de coorte francesa, um aumento na taxa de convulsões febris precoces em crianças não infectadas e expostas a antirretrovirais, cujo risco cumulativo foi de 11/1.000 crianças (1,1%), comparado ao risco de 4,1/1.000 (0,4%) nas crianças do grupo sem exposição aos ARV.

2.7.3.2 Alterações cardíacas

As manifestações cardiovasculares representam um desafio para os profissionais que atendem a essa população, e variam desde miocardiopatia assintomática até quadros de grave insuficiência cardíaca. A terapia

antirretroviral constitui-se atualmente em medida que reduz substancialmente a transmissão vertical; todavia, o tratamento antirretroviral combinado em adultos tem sido acompanhado pelo aumento de doença cardíaca e coronariana. As crianças expostas a essas drogas intraútero estão sob risco potencial de sua toxicidade e de alterações cardíacas. Nos estudos que relataram disfunção mitocondrial, algumas das crianças também apresentaram miocardiopatia. Lipshultz et al. (2000), com base no achado experimental de que a exposição intrauterina à zidovudina foi relacionada com a presença de miocardiopatia mitocondrial em fetos de macacos, avaliaram prospectivamente cerca de 400 crianças nascidas de mães infectadas pelo HIV, expostas ou não a antirretrovirais, e não encontraram evidência de alterações cardíacas relacionadas à exposição intrauterina. Adicionalmente, em avaliação da coorte do Grupo de Estudo P2C2HIV - que avalia alterações cardíacas e pulmonares em crianças expostas ou infectadas pelo HIV - verificou-se que crianças nascidas de mães infectadas, independentemente de terem sido ou não infectadas, apresentam anormalidades cardiovasculares persistentes, com pior função ventricular esquerda e cardíaca em relação às crianças do grupo controle. Desse modo, independentemente da exposição a drogas, os autores sugerem o acompanhamento em longo prazo das crianças não infectadas.

2.7.3.3 Redução dos níveis séricos de insulina no RN

Estudos em recém-nascidos expostos à terapia antirretroviral combinada intraútero demonstraram que os níveis de insulina foram inferiores ao do grupo controle; porém, não se verificou diferença na glicemia neonatal. Tais resultados podem ser explicados porque alguns ARV diminuem a tolerância à glicose. Isso se dá pela secreção e/ou ação diminuída da insulina ou pelo efeito tóxico direto desses agentes sobre as células beta-pancreáticas. Ainda, o uso dos inibidores de protease tem sido relacionado com o surgimento de intolerância à glicose e casos de diabetes.

Referências

BHIVA WRITING GROUP. Neonatal management. HIV Medicine (2012), 13 (Supl. 2), 126 – 133.

BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. RESOLUÇÃO - RDC Nº 60, DE 17 DE DEZEMBRO DE 2010. Disponível em <http://www.brasilsus.com.br/legislacoes/rdc/106839-60.html>

BRASIL. Ministério da Saúde. Caderneta de Saúde da Criança. Brasília, DF. disponível em: http://portal.saude.gov.br/portal/saude/visualizar_texto.cfm?idtxt=29889&janela=1

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e Aids. Recomendações para Profilaxia da Transmissão Vertical do HIV e Terapia Antirretroviral em Gestantes. Brasília, 2009.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e Aids. Diretrizes para o Controle da Sífilis Congênita: Manual de bolso. 2 ed. Brasília, 2006.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Guia prático de preparo de alimentos para crianças menores de 12 meses que não podem ser amamentadas. Brasília, 2006.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Manual normativo para profissionais de saúde de maternidades: referência para mulheres que não podem amamentar. Brasília, 2006.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). Guidelines for Prevention and Treatment of Opportunistic Infections among HIV-Exposed and HIV-Infected Children. 20 jun. 2008. Disponível em: <http://AIDSinfo.nih.gov>.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). Public Health Service Task Force. Perinatal HIV Guidelines Working Group. Recommendations for use of antiretroviral in pregnant HIV-1 infected women for maternal health and interventions to reduce perinatal HIV-1 transmission. Disponível em: <<http://aidsinfo.nih.gov/>>. Acesso em: 7 nov. 2012.

FERGUSON W et al. Evaluation of 4 weeks' neonatal antiretroviral prophylaxis as a component of a prevention of mother-to-child transmission program in a resource-rich setting. *Pediatr Infect Dis J* 2011; 30: 408–412.

GAUR, A.H. et al. Practice of Feeding Premasticated Food to Infants: A Potencial Risk Factor for HIV Transmission. Downloaded from pediatrics.aappublications.org by guest on October 26, 2012, p.658 – 296.

GERSCHENSON, M. et al. Fetal mitochondrial heart and skeletal muscle damage in *Erythrocebus patas* monkeys exposed in utero do 3'-azido-3'-deoxythymidine. *AIDS Res. Hum. Retroviruses*, [s.l.], v. 16, p. 635-644, 2000.

HEIDARI S. et al. Antiretroviral Drugs for Preventing Mother-to-Child Transmission of HIV : A Review of Potencial Effects on HIV-Exposed but Uninfected Children. *Acquir Immune Defic Syndr*, Volume 57, Number 4, August 1, 2011.

HINO S. et al. Breaking the cycle of HTLV-I transmission via carrier mothers' milk. *Lancet*, [s.l.] v. 2, p. 158-159, 1987.

HINO, S. et al. Primary prevention of HTLV-I in Japan. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr. Hum. Retrovirol.*, [s.l.], v. 13, suppl.1: S199-S203, 1996.

HIRATA, M. et al. The effects of breast-feeding and presence of antibody to p40tax protein of human T cell lymphotropic virus type-I on mother-to-child transmission. *Int. J. Epidem.*, [s.l.], v. 21, p. 989-994, 1992.

<http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/pediatricguidelines.pdf>. Oct. 2012.

KARIN NIELSEN-SAINES. Phase III Randomized Trial of the Safety and Efficacy of 3 Neonatal ARV Regimens for Prevention of Intrapartum HIV-1 Transmission: NICHD HPTN 040/PACTG 1043. Session 37-Oral Abstracts. 18th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Available at <http://www.retroconference.org/2011/Abstracts/42430.htm>

LAHOZ R et al. Antiretroviral-related hematologic short-term toxicity in healthy infants: implications of the new neonatal 4-week zidovudine regimen. *Pediatr Infect Dis J* 2010; 29: 376–379.

LIPSCHULTZ, S. E. et al. Absence of cardiac toxicity of zidovudine in infants. *Pediatric Pulmonary and Cardiac Complications of Vertically Transmitted HIV Infection Study Group. N. Engl. J. Med.*, [s.l.], v. 343, p. 759-766, 2000.

LIPSCHULTZ, S. E. et al. Cardiovascular status of infants and children of women infected with HIV-1 (P2C2HIV): A cohort study. *Lancet*, [s.l.], v. 360, p. 368-373, 2002.

MENENDEZ, C. et al. Prevalence and mother-to-infant transmission of hepatitis viruses B, C, and E in Southern Tanzania. *J. Med. Virol.*, [s.l.], v. 58, p. 215-20, 1999.

NYAMBI, P. N. et al. Mother-to-child transmission of human T-cell lymphotropic virus types I and II (HTLV-I/II) in Gabon: a prospective follow-up of 4 years. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr. Hum. Retrovirol.*, [s.l.], v. 12, n. 2, p. 187-92, 1996.

OARAC - Office of AIDS Research Advisory Council . Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1-Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States. Sep. 14, 2011; pp 1 – 2007. Available at <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/PerinatalIGL.pdf>

OARAC - Office of AIDS Research Advisory Council. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection.

TAKAHASHI, K. et al. Inhibitory effect of maternal antibody on mother-to-child transmission of human T-lymphotropic virus type I. The Mother-to-Child Transmission Study Group. *Int. J. Cancer*, [s.l.], v. 49, n. 5, p. 673-7, 1991.

THE BHITS Group. Late Postnatal Transmission of HIV-1 in Breast-Fed Children : An Individual Patient Data Meta-Analysis. Available at <http://jid.oxfordjournals.org/> by guest on October 25, 2012, p. 2154 – 2166.

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: 973–981.

WHO Library Cataloguing-in-Publication Data. Technical update on treatment optimization: use of efavirenz during pregnancy: a public health perspective. World Health Organization 2012. Disponível em: <http://www.who.int/hiv/pub/treatment2/efavirenz/en/>

WHO/HIV/2012.6. Use of antiretroviral drugs for treating pregnant women and preventing HIV infection in infants

Programmatic update. World Health Organization 2012. Disponível em: http://www.who.int/hiv/pub/mtct/programmatic_update2012/en/index.html

WIKTOR, S. Z. et al. Mother-to-child transmission of human T-cell lymphotropic virus type I (HTLV-I) in Jamaica: association with antibodies to envelope glycoprotein (gp46) epitopes. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.*, [s.l.], v. 6, p. 1162-1167, 1993.

WIKTOR, S. Z. et al. Mother-to-child transmission of human T-cell lymphotropic virus type I associated with prolonged breast-feeding. *J. Hum. Virol.*, [s.l.], v. 1, n. 1, p. 37-44, 1997.

YOSHINAGA, M. A maternal risk factor for mother-to-child HTLV-I transmission: viral antigen-producing capacities in culture of peripheral blood and breast milk cells. *Jpn. J. Cancer Res.* [s.l.], v. 86, n. 7, p. 649-54, 1995.

YSUJI, Y. et al. Prevention of mother-to-child transmission of human T lymphotropic virus types I. *Pediatrics*, [s.l.], v. 86, p. 11-17, 1990.

Capítulo 3

Imunizações

O capítulo 3 apresenta o calendário de vacinação indicado pelo Programa Nacional de Imunizações (PNI) e pactuado com o Departamento de DST-Aids-Hepatites Virais para as crianças e adolescentes infectados pelo HIV. Os imunobiológicos recomendados estão disponíveis nas salas de vacinação na rotina dos serviços de saúde e nos Centros de Referência de Imunobiológicos Especiais (CRIE), conforme indicação. Este calendário poderá ser modificado em situações de incorporação ou substituição de imunobiológicos pelo PNI.

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

CALENDÁRIO VACINAL DE CRIANÇAS EXPOSTAS OU INFECTADAS PELO HIV

Grupo alvo	Idade	BCG	HEPATITE B	PENTA	VIP	HIB	PNEUMO 10	Rotavírus	MENINGO C	INFLUENZA	FEBRE AMARELA	TRIPLICE VIRAL	VARICELA	HEPATITE A	PNEUMO 23	HPV	dT
Criança	Ao nascer	Dose única	Dose ao Nascer														
	2 meses		1ª dose	1ª dose	1ª dose		1ª dose	1ª dose									
	3 meses								1ª dose								
	4 meses		2ª dose	2ª dose	2ª dose		2ª dose	2ª dose									
	5 meses								2ª dose								
	6 meses		3ª dose	3ª dose	3ª dose		3ª dose		1ª dose								
	7 meses								2ª dose								
	9 meses																
	12 meses						Reforço				Dose inicial	1ª dose	1ª dose	1ª dose			
	15 meses		1º reforço	1º reforço	1º reforço			Reforço				2ª dose (com tetra viral)	2ª dose (com tetra viral)	2ª dose			
	18 meses																
	2 anos														1ª dose		
	4 anos		2º reforço (com DTP)	2º reforço	2º reforço										2ª dose		
	6 anos							2ª dose									
Adolescente	10 a 19 anos		4 doses ⁽¹⁾		2 doses ⁽¹⁾				2 doses ⁽¹⁾		1 dose a cada 10 anos	2 doses ⁽¹⁾	2 doses ⁽¹⁾		2ª dose	3 doses a cada 10 anos	Reforço a cada 10 anos

¹ Se não tiver recebido o esquema completo na infância

Observações importantes:

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

3.1 Vacina BCG - BCG

Vacina com bactéria viva atenuada

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

3.2 Vacina hepatite B (recombinante) – Hepatite B

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

- Deve ser administrada a primeira dose ao nascer, preferencialmente nas primeiras 12 horas.
- Se a mãe for HbsAg positiva: Aplicar simultaneamente, em local diferente da vacina, a imunoglobulina humana hiperimune contra hepatite B ou até o 7º dia de vida
- Conforme as normas vigentes do PNI, o esquema deve seguir com vacina combinada pentavalente (contra difteria, tétano, coqueluche, Haemophilus influenzae tipo b e hepatite B), aplicada aos 2, 4 e 6 meses de idade.
- Aplicar uma dose aos 15 meses com vacina pentavalente (DTP /Hib/Hep B).
- Dosar anti-Hbs das crianças comprovadamente infectadas pelo HIV, 30 a 60 dias após a última dose. Caso

anti-HBs <10UI, repetir esquema com 0, 1, 2 e 6 meses, usando dose dobrada de HepB monovalente.

- Se a criança ou adolescente não foi ainda vacinado ou se tem esquema incompleto: a vacina deve ser iniciada ou completar o esquema vacinal, de acordo com doses que faltarem.

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

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

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

3.4 Vacina *Haemophilus influenza b* - Hib

Vacina com polissacarídeo da bactéria conjugado à proteína

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

3.5 Vacina poliomielite 1, 2 e 3 (inativada) - VIP

Vacina com vírus inativado

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

3.6 Vacina rotavírus humano G1P1[8] (atenuada) - Rotavírus

Vacina com vírus vivo atenuado

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

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

Vacina pneumocócica 10-valente – Pneumo 10:

Vacina com polissacarídeo da bactéria conjugado à proteína

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

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

Vacina pneumocócica 23-valente polissacarídica – Pneumo 23:

Vacina com polissacarídeo da bactéria

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

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

3.8 Vacina meningocócica C – Meningo C

Vacina com polissacarídeo da bactéria conjugado à proteína

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

3.9 Vacina contra influenza - Influenza

Vacina fragmentada com vírus inativado

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

3.10 Vacina sarampo, caxumba, rubéola – Tríplice viral

Vacina com vírus vivo atenuado

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

3.11 Vacina varicela (atenuada) - Varicela

Vacina com vírus vivo atenuado

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

3.12 Vacina adsorvida hepatite A - Hepatite A

Vacina com vírus inativado

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

3.13 Vacina adsorvida difteria e tétano adulto - dT

Vacina com toxóide tetânico e diftérico purificado

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

3.14 Vacina febre amarela (atenuada) – Febre Amarela

Vacina com vírus vivo atenuado

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

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

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

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

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

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

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

3.15 Vacina papilomavírus humano (HPV)

Vacina quadrivalente recombinante

- Não há contraindicação em pessoas vivendo com HIV/aids.
- O Ministério da Saúde adquiriu a vacina quadrivalente, que confere proteção contra os subtipos do HPV 6, 11, 16 e 18.
- A população a ser vacinada serão as adolescentes de 9 a 13 anos, assim distribuídas:
 - ° Em 2014: meninas com 11, 12 e 13 anos de idade;
 - ° Em 2015: meninas com 9, 10 e 11 anos de idade;

° A partir de 2016: meninas com 9 anos de idade.

- O Ministério da Saúde adotou o esquema vacinal estendido, aplicando-se três doses aos 0, 6 e 60 meses, ou seja, o intervalo entre a primeira e a segunda dose é de seis meses e entre a primeira e terceira dose, de 60 meses.

3.16 Outras vacinas combinadas.

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

Referências:

AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS (AAP). Committee on Infectious Diseases. Redbook 2012.

AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS. Poliovirus. PEDIATRICS 2011; 128 ;805

BRASIL. Ministério da Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Coordenação Geral do Programa Nacional de Imunizações. Proposta para a Introdução da vacina pneumocócica 10-valente (conjugada) no calendário básico de vacinação da criança. Incorporação Março de 2010. Brasília, fevereiro de 2010.

BRASIL. Ministério da Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Coordenação Geral do Programa Nacional de Imunizações. INFORME TÉCNICO DA INTRODUÇÃO DA VACINA PENTAVALENTE. Brasília, 2012.

BRASIL. Ministério da Saúde. Manual dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais. 3a edição 2007. Brasília DF.

BRITISH HIV ASSOCIATION, BHIVA Writing Group. British HIV Association guidelines for the treatment of HIV-1-positive adults with antiretroviral therapy 2012HIV Medicine, 13 (Supl.2) , 87 -157, 2012

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION . Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Morbidity and Mortality Weekly Report; Vol. 58 /RR-11 . <http://AIDSinfo.nih.gov>; acessado em 05 de novembro de 2012

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION . Prevention of Pneumococcal Disease Among Infants and Children — Use of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine and 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Morbidity and Mortality Weekly Report , December 10, 2010 / Vol. 59 / No. RR-11

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, THE NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH, THE HIV MEDICINE ASSOCIATION OF THE INFECTIOUS DISEASES SOCIETY OF AMERICA, AND THE PEDIATRIC INFECTIOUS DISEASES SOCIETY. Guidelines for Prevention and Treatment of Opportunistic Infections among HIV-Exposed and HIV-Infected Children. Sept 4, 2009. Available at <http://AIDSinfo.nih.gov>.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Morbidity and Mortality Weekly Report , October 12, 2012; Vol. 61. Nr 40.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). A Comprehensive Immunization Strategy to Eliminate Transmission of Hepatitis B Virus Infection in the United States. MMWR 2005;54 Nr. RR – 16

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Quadrivalent Human Papillomavirus Vaccine. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Morbidity and Mortality Weekly Report March 23, 2007; Vol. 56 ,RR-2.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. The Pink Book: Course Textbook Pneumococcal Disease Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases- 12th Edition (April 2011)

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Updated Recommendations for Use of Meningococcal Conjugate Vaccines — Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Morbidity and Mortality Weekly Report , 2011 2010; Vol. 60 .Nr 03

KOEN A. et al. Immunogenicity of oral live attenuated human rotavirus vaccine given as two doses (10 and 14 weeks) in HIV-infected, HIV exposed uninfected and HIV unexposed uninfected infants in South Africa. Abstract presented at the 19th International AIDS Conference (IAC), Washington DC, USA, 22, 27 July 2012.

MAHDI S. et al. Vaccination with 10-valent pneumococcal non-typeable Haemophilus influenzae protein-D conjugate vaccine [PHiD-CV] according to different schedules in healthy South African children. Abstract presented at the 30th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases (ESPID), Thessaloniki, Greece, 8-12 May 2012

MOSS WJ, CLEMENTS CJ, HALSEY NA. Immunization of children at risk of infection with human immunodeficiency virus. Bulletin of the World Health Organization 2003, 81 (1):61-70.

RODOLFO B. Immunization recommendations for the HIV-infected adolescent. HIV Clinician, Spring 2012, Vol. 24, No. 2, pgs. 15-21 (Special issue on Adolescents and HIV)

WORLD HEALTH ORGANIZATION, WHO weekly Epidemiological Record , Global Advisory Committee on Vaccine Safety, 29 Jan 2010

Nomenclatura RDC No 64/2012 – ANVISA

Capítulo 4

Diagnóstico da infecção pelo HIV

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

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

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

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

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

4.2 Diagnóstico Laboratorial

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

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

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

4.2.1 Crianças com idade inferior ou igual a 18 meses

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

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

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

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

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

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

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

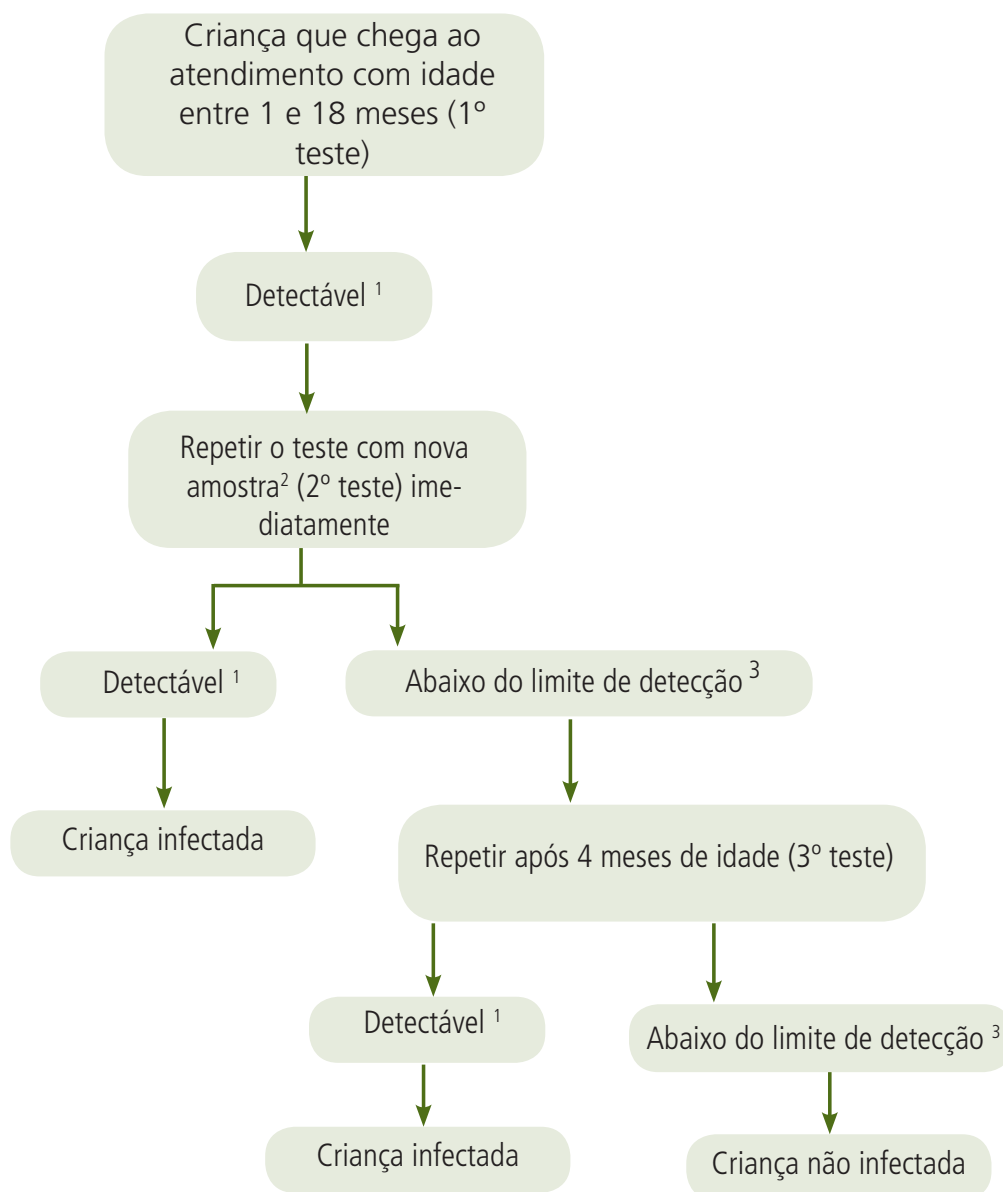
Resultados positivos com carga viral abaixo de 5.000 cópias/mL devem ser cuidadosamente analisados por causa da possibilidade de um resultado falso-positivo (Figura 1).

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

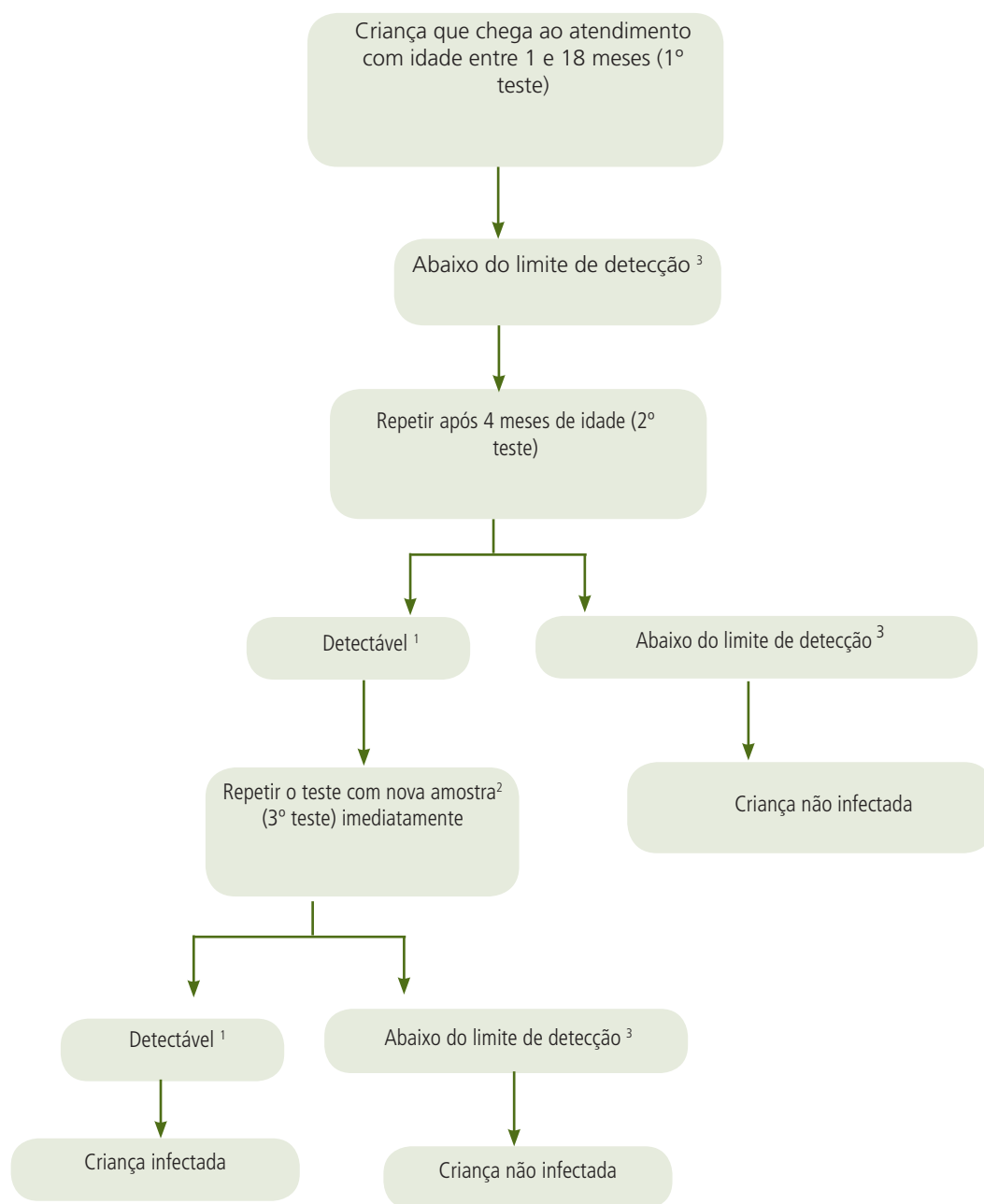
A documentação da sororeversão e da criança não infectada pelo HIV deve ser feita com uma sorologia para HIV não reagente após 12 meses. A proporção de crianças que sororevertem entre 15 e 18 meses de idade é próxima a 100%, e 95% aos 12 meses. Em raras situações, crianças não infectadas pelo HIV podem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

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

Situação 1: CV detectável no 1º teste



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



Notas:

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

4.2.2 Crianças com idade superior a 18 meses

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

4.3 Notificação da criança exposta, da infecção pelo HIV e da criança com aids

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

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

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

Será incluída em breve na Lista Nacional de Notificação Compulsória a notificação da infecção pelo HIV, para permitir melhor dimensionar a magnitude da epidemia de HIV/Aids, identificar e intervir mais precocemente no curso da infecção, caracterizar e monitorar tendências, perfil epidemiológico, riscos e vulnerabilidades na população infectada, com vistas a aprimorar a política pública de enfrentamento da epidemia.

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

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

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

Referências:

ALCANTARA KC, et al. Seroreversion in children born to HIV-positive and AIDS mothers from Central West Brazil. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* Jun 2009;103(6):620-626.

BARNHAT HX, CADWELL MB, THOMAS P et al. Natural history of human immunodeficiency virus disease in perinatally infected children: An analysis from the Pediatric Spectrum on Disease Project. *Ped* 1998, 102:1064-86.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento DST, Aids e Hepatites. Brasília DF. Boletim Epidemiológico DST/Aids ano VIII, no 1, 2012, 164 pg.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento DST, Aids e Hepatites. Brasília DF. Portaria SVS/MS nº 151, disponível na página web: <www.aids.gov.br>.

BRASIL. Ministério da Saúde - Secretaria de Vigilância em Saúde - Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Manual Técnico para Diagnóstico da Infecção pelo HIV, 2013. Disponível em <http://www.aids.gov.br/publicacao/2013/manual-tecnico-para-diagnostico-da-infeccao-pelo-hiv>

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). Premastication of food by caregivers of HIV-exposed children - nine U.S. sites, 2009-2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2011 Mar 11;60(9):273-5.

GAUR AH, DOMINGUEZ KL, KALISH ML, et al. Practice of feeding premasticated food to infants: potential risk factor for HIV transmission. *Pediatrics.* 2009 Aug;124(2):658-66.

GULIA J, et al. HIV seroreversion time in HIV-1-uninfected children born to HIV-1-infected mothers in Malawi. *J Acquir Immune Defic Syndr.* Nov 1 2007;46(3):332-337.

ITALIAN REGISTER FOR HIV INFECTION IN CHILDREN. Features of children perinatally infected with HIV-1 surviving longer than 5 years. Lancet 1994, 343: 191-195.

IVY W 3RD, DOMINGUEZ KL, RAKHMANINA NY et al. Premastication as a route of pediatric HIV transmission: case-control and cross-sectional investigations. J Acquir Immune Defic Syndr. 2012 Feb 1;59(2):207-12.

SOHN AH, et al. Failure of human immunodeficiency virus enzyme immunoassay to rule out infection among polymerase chain reaction-negative Vietnamese infants at 12 months of age. Pediatr Infect Dis J. Apr 2009;28(4):273-276.

STEKETEE RW. et al. Early detection of perinatal human immunodeficiency virus (HIV) type 1 infection using HIV RNA amplification and detection. The Journal of Infectious Diseases, [S.l.], v. 175, p. 707-711, 1997.

SUCCI RCM, Grupo de Estudo da Sociedade Brasileira de Pediatria. Transmissão vertical do HIV no Brasil em 2003-2004. Resultado preliminar de um estudo colaborativo multicêntrico. Jornal Paranaense de Pediatria 2005, 6: 13-13.

TOVO PA, MARTINO M, GABIANO C et al. Prognostic factors and survival in children with perinatal HIV infection. Lancet 1992, 339:1249-52.

Capítulo 5

Revelação Diagnóstica

5.1 Aspectos gerais

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

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

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

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

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

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

Por último, destaque especial deve ser direcionado ao acompanhamento pós-revelação diagnóstica. A divulgação da doença não se encerra no momento em que é nomeado o diagnóstico do HIV à criança ou ao adolescente. Nesse contexto, “acompanhar” significa “fazer companhia” e seguir com atenção os pensamentos e sentimentos desencadeados pelo conhecimento da doença. Para a criança, a compreensão acerca dos mecanismos de ação da infecção pelo HIV são contínuos e paulatinos e, portanto, seu entendimento também ocorre de forma lenta e gradual. Ressalta-se ainda que as intervenções não devem orientar-se somente para a temática da doença, especialmente porque o segredo do diagnóstico pode envolver outros segredos familiares (adoção, morte dos pais em decorrência da aids ou forma como os mesmos adquiriram a infecção) que podem perdurar por diversas gerações. Discussões prévias com os familiares sobre este e outros aspectos do processo de revelação são recomendadas. É importante que os profissionais se coloquem à disposição para esclarecer dúvidas, acolher as angústias das crianças e ajudá-las a verbalizarem com espontaneidade sobre sua enfermidade e outras questões.

5.2 Particularidades da revelação diagnóstica

5.2.1 Na adolescência

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

Vale ressaltar que os jovens que adquiriram o HIV por transmissão horizontal apresentam particularidades que precisam ser reconhecidas pelos profissionais e contempladas na abordagem da revelação diagnóstica. Frequentemente são jovens que possuem vínculos frágeis com os serviços de saúde e apresentam situações de alta vulnerabilidade social, como, por exemplo, uso de drogas, problemas escolares e de inserção profissional, situação de pobreza extrema e falta de perspectiva. O processo da revelação diagnóstica deve ser feito de forma cuidadosa, valorizando a construção do vínculo com a equipe multiprofissional que irá atendê-lo. Caso

o adolescente decida realizar o teste de HIV sozinho, o profissional de saúde deve avaliar se ele é capaz de entender o seu ato, qual a sua motivação para a testagem e se seria capaz de conduzir-se por seus próprios meios após o resultado do teste. É importante estimulá-lo a compartilhar com os seus responsáveis ou com outro(s) adulto(s) em quem confie e que possa servir-lhe de suporte.

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

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

5.2.3 Revelação diagnóstica a terceiros

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

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

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

Lembramos que o Código de Ética Médica, publicado pelo Conselho Federal de Medicina em 1988, veda ao médico: “Deixar de informar ao paciente o diagnóstico, o prognóstico, os riscos e objetivos do tratamento, salvo quando a comunicação direta ao mesmo possa provocar-lhe dano, devendo, nesse caso, a comunicação ser feita ao seu responsável legal” (Cap. V, art. 59), e “Revelar segredo profissional referente a paciente menor de idade,

inclusive a seus pais ou responsáveis legais, desde que o menor tenha capacidade de avaliar seu problema e de conduzir-se por seus próprios meios para solucioná-lo, salvo quando a não revelação possa acarretar danos ao paciente” (Cap. IX, art.103).

5.3 Política de revelação diagnóstica nos serviços

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

Referências

ABADÍA-BARRERO CE, LA RUSSO MD. The disclosure model versus a developmental illness experience model for children and adolescents living with HIV/AIDS in São Paulo, Brazil. AIDS Patient Care and STDs. 2006; 20(1), 36-43.

AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS. Disclosure of illness status to children and adolescents with HIV infection. Pediatrics. 1999; 103:164-66.

ATEKA, GK. HIV status disclosure and partner discordance: a public health dilemma. Public Health. 2006 June; 120(6): 493-496. Published online 2006 May 11. doi: 10.1016/j.puhe.2006.01.010

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e Aids. Guia de tratamento clínico da infecção pelo HIV em pediatria. Secretaria de Vigilância em Saúde, Programa Nacional de DST e Aids. 3ª ed. Brasília: 2009.

CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA (CFM). Novo Código de Ética Médica. Resolução 1.931/2009 em 17 de setembro de 2009. Publicado no Diário oficial da União (DOU) em 24 de setembro de 2009 – Seção 1, página 90. Disponível em: http://portal.cfm.org.br/index.php?option=com_content&view=category&id=9&Itemid=122 . Acesso em: 17 dez. 2012.

ENHANCING CARE INITIATIVE/BRAZIL - ECI/BR. Vulnerabilidade e cuidado: a atenção psicossocial na assistência à saúde de adolescentes vivendo com HIV/aids. 2003. Disponível em: www.eci.harvard.edu. Data do acesso: abril de 2011.

GALANO E, DE MARCO MA, SUCCI RC, SILVA MH, MACHADO DM. Interviews with family members: a fundamental tool for planning the disclosure of a diagnosis of HIV/aids for children and adolescents. Cien Saude Colet. 2012 Oct;17(10):2739-48.

HOSEK, SYBIL G., HARPER, GARY W., DOMANICO, ROCCO. Psychological and Social Difficulties of Adolescents Living With HIV: A Qualitative Analysis. JOURNAL OF SEX EDUCATION AND THERAPY VOL, 25, No, 4-JSET 25:269-276, 2000.

KADOWA, ISAAC; NUWAHA, FRED. Factors influencing disclosure of HIV positive status in Mityana, district of Uganda

African Health Sciences Vol 9 No 1 March 2009.

MARQUES HHS, SILVA NG, GUTIERREZ PL, LACERDA R, AYRES JRCM, DELLANEGRA M, et al. A revelação do diagnóstico na perspectiva dos adolescentes vivendo com HIV/AIDS e seus pais e cuidadores. Cad. Saúde Pública. 2006; 22 (3): 619-29.

PAIVA V, AYRES JR, SEGURADO AC, LACERDA R, SILVA NG, SILVA MH, GALANO E, GUTIERREZ PL, MARQUES HH, NEGRA MD, FRANÇA-JR I.A sexualidade de Adolescentes Vivendo com HIV: direitos e desafios para o cuidado Ciência & Saúde Coletiva, 16(10):4199-4210, 2011.

SÃO PAULO (Estado). Secretaria Estadual de Saúde. Programa Estadual de DST e Aids. Manual para Assistência à Revelação Diagnóstica às Crianças e Jovens que Vivem com o HIV/AIDS. São Paulo, 2008. Disponível em: <http://www.crt.saude.sp.gov.br/resources/crt_aids/pdfs/eliana_galano-_manual_revelao_diagnstica.pdf>

SEIDL EMF, ROSSI WS, VIANA KF, MENESES AKF, MEIRELES E. Crianças e adolescentes vivendo com HIV/aids e suas famílias: aspectos psicossociais e enfrentamentos. Psicologia: Teoria e Pesquisa. 2005; 21 (3): 279-88.

SIU GE, BAKEERA-KITAKA S, KENNEDY CE, DHABANGI A, KAMBUGU A. HIV serostatus disclosure and lived experiences of adolescents at the Transition Clinic of the Infectious Diseases Clinic in Kampala, Uganda: a qualitative study. AIDS Care. 2012;24(5):606-11. Epub 2012 Nov 14

WIENER LS, BATTLES HB, HEILMAN N, SIGELMAN CK, PIZZO PA. Factors associated with disclosure of diagnosis to children with HIV/aids. Pediatr AIDS HIV Infect. 1996; 7(5):310-24.

Capítulo 6

Adesão ao tratamento

6.1 Introdução

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

6.2 Antes do início da TARV

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

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

Na literatura, os fatores mais comumente associados à adesão insuficiente entre crianças e adolescentes são: sensação de gosto ruim e efeitos adversos dos medicamentos; não compreensão sobre a necessidade do tratamento; receio de sofrer preconceito nos grupos de socialização (escola, amigos); atitudes oposicionistas e de revolta, inclusive por não aceitar o fato de ser soropositivo para o HIV, ou mesmo por uma revelação de diagnóstico feita de forma inadequada ou o desconhecimento do diagnóstico. A responsabilização precoce

frente ao tratamento, a dificuldade de comunicação entre pais e filhos, abuso de álcool ou drogas, cuidadores com dificuldade de compreensão, maior nível de estresse, ansiedade, depressão e pior qualidade de vida também costumam interferir na adesão de crianças e adolescentes vivendo com HIV. A baixa frequência à escola e mudança de residência são outros fatores recentemente identificados como preditores de não adesão.

6.3 Medidas de avaliação de adesão

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

A grande dificuldade quando se fala em falta de adesão é a identificação correta da mesma. Estudos utilizando métodos diretos e indiretos para avaliação da adesão são encontrados na literatura. Os métodos diretos utilizam dosagem de droga ativa ou de seus metabólitos no sangue e fluidos, porém, dependem de aparelhagem cara sendo de difícil execução em nosso meio. Os métodos indiretos são mais utilizados e incluem: informação por parte do paciente, informação por parte do cuidador, comparecimento às consultas, frequência de retirada na farmácia; contagem de pílulas dos frascos retornados à farmácia, monitoramento eletrônico da medicação, observação direta da terapia (algumas vezes durante hospitalização), impacto da terapia na carga viral e na contagem de LT-CD4+.

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

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

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

6.4 Estratégias/ recomendações para melhor adesão

Revisão de estudos que avaliaram diferentes intervenções comportamentais para promover adesão à TARV verificou associação com a melhora da adesão ou dos marcadores virológicos, nos três meses após a intervenção. As intervenções que obtiveram sucesso incluíram: incorporação de reforço de adesão na visita regular de farmácia, suporte individual ou em grupo, observação direta da terapia (ODT) por pares, entrevista motivacional pessoalmente ou por telefone.

6.4.1 Algumas estratégias de adesão recomendadas:

- Informação em saúde: acesso objetivo dos usuários às informações sobre sua saúde e tratamento; ações de educação tais como grupos de discussão, jornal-mural, distribuição explicativa de materiais e atividades entre os usuários. O uso de material escrito, figuras, desenhos, gráficos e vídeos são algumas das estratégias que podem se somar às informações e explicações dadas em conversa aberta e franca.
- Grupos de adesão: habitualmente abertos e conduzidos por profissionais da própria equipe. Tem caráter informativo, reflexivo e de suporte.
- Interconsulta e consulta conjunta: estratégias em que dois ou mais profissionais de saúde de áreas distintas discutem e refletem sobre alguns casos particulares.
- Atividades de sala de espera: desenvolvidas pela equipe de saúde em parceria com organizações da sociedade civil e usuários do próprio serviço.
- Rodas de conversa: os participantes recebem estímulos e informações para discutirem temas de interesse, a partir de suas experiências. Podem ser realizados nos serviços ou em outros espaços comunitários.
- Observação direta da terapia: as doses dos medicamentos são tomadas na presença de um observador, seja um profissional de saúde ou não.
- Práticas complementares: colaboram para o aumento do bem-estar e estimulam o auto-cuidado das pessoas. O Ministério da Saúde publicou em 2006, por meio da portaria Nº 971, a Política Nacional de Práticas Integrativas e Complementares no SUS (PNPIC), práticas estas que atuam fundamentalmente no campo da prevenção de agravos e na promoção da saúde.

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

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

A equipe envolvida no cuidado desse grupo deve ter sempre em mente que a adesão é um desafio que sofre oscilações, implica numa grande trajetória e demanda atenção contínua, não apenas nos momentos de interrupção ou falha terapêutica. Não pode ser entendida como uma característica das pessoas, mas sim como um processo em que a pessoa não “é aderente”, mas “está aderente”, exigindo contínuo acompanhamento. Tal acompanhamento cotidiano da adesão cabe a todos os profissionais envolvidos, e tem como principal

ferramenta a abordagem de cada caso por meio do diálogo franco entre crianças, adolescentes, famílias e equipe. Valorizar suas histórias de vida, vivências e incluí-las no próprio cuidado é essencial para uma abordagem mais integral desse processo. Quando há um espaço para escutar as necessidades das pessoas, as experiências vividas por elas complementam o conhecimento técnico dos profissionais de saúde.

Referências

BALIKUDDEMBE R, KAYIWA J, MUSOKE D, NTALE M, BAVEEWO S, WAAKO P, OBUA C. Plasma drug level validates self-reported adherence but predicts limited specificity for nonadherence to antiretroviral therapy. *ISRN Pharmacol.* 2012;2012:274978

BANGSBERG DR, PERRY S, CHARLEBOIS ED, CLARK RA, ROBERSTON M, ZOLOPA AR, MOSS A. Non-adherence to highly active antiretroviral therapy predicts progression to AIDS. *AIDS* 2001;15(9):1181-3.

BRASIL, Ministério da Saúde. Diretrizes para o fortalecimento das ações de adesão ao tratamento para pessoas que vivem com HIV e Aids. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Programa Nacional de DST e Aids. – Brasília : Ministério da Saúde, 2007.

MBUAGBAW L, BONONO-MOMNOUGUI RC, THABANE L. Considerations in using text messages to improve adherence to highly active antiretroviral therapy: a qualitative study among clients in Yaoundé, Cameroon. *HIV/AIDS – Research and Palliative Care* 2012, 4:45-50.

BRASIL, Ministério da Saúde. Manual de adesão ao tratamento para pessoas vivendo com HIV e Aids / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Programa Nacional de DST e Aids. – Brasília: Ministério da Saúde, 2008. 130 p.: il. – (Série A. Normas e Manuais Técnicos) (Série Manuais; n. 84)

FARLEY J, HINES S, MUSK A, FERRUS S, TEPPER V. Assessment of adherence to antiretroviral therapy in HIV-infected children using the Medication Event Monitoring System, pharmacy refill, provider assessment, caregiver self-report, and appointment keeping. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; [s.1]33:211-218.

HABERER JE, COOK A, WALKER AS, NGAMBI M, FERRIER A, MULENGA V, KITYO C, THOMASON M, KABAMBA D, CHINTU C, GIBB DM, BANGSBERG DR. Excellent adherence to antiretrovirals in HIV+ Zambian children is compromised by disrupted routine, HIV nondisclosure and paradoxical income effects. *Plos One* 2011; 6(4):e 18505.

HOGG RS, HEATH K, BANGSBERG DR, et al. Intermittent use of triple-combination therapy is predictive of mortality at baseline and after 1 year of follow-up. *AIDS.* 2002;16:1051–1058.

KHAN M, SONG X, WILLIAMS K, BRIGHT K, SILL A, RAKHMANINA N. Evaluating adherence to medication in children and adolescents with HIV. *Arch Dis Child* 2009; 94(12):970-3.

MARTIN S, ELLIOTT-DESORBO DK, CALABRESE S, WOLTERS PL, ROBY G, BRENNAN T, et al. Departamento de DST, AIDS e Hepatites Virais, da Secretaria de Vigilância em Saúde, do Ministério da Saúde MARTIN S, ELLIOTT-DESORBO DK, WOLTERS PL, TOLEDO-TAMULA MA, ROBY G, ZEICHNER S, WOOD LV. Patient, caregiver and regimen characteristics associated with adherence to highly active antiretroviral therapy among HIV-infected children and adolescents. *Pediatr Infect Dis J.* 2007;26(1):61-7.

NACHEGA JB, HISLOP M, DOWDY D, et al. Adherence to non-nucleoside reverse transcriptase-based HIV therapy and virologic outcomes. *Ann Intern Med.* 2007;146:564–573.

NACHEGA JB, HISLOP M, NGUYEN H, DOWDY DW, CHAISSON RE, REGENSBURG L, COTTON M, MAARTENS G. Antiretroviral therapy adherence, virologic and immunologic outcomes in adolescents compared with adults in southern Africa. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2009;51(1):65-71.

NIEUWKERK PT, OORT FJ. Self-reported adherence to antiretroviral therapy for HIV-1 infection and virologic treatment response: a meta-analysis. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 38:445-448, 2005.

PATERSON DL, SWINDELLS S, MOHR J, BRESTER M, VERGIS EN, SQUIER C, WAGENER MM, SINGH N. Adherence to

protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. *Ann Intern Med.* 2000; 133(1):21-30.

REISNER SL, MIMIAGA MJ, SKEER M, PERKOVICH B, JOHNSON CV, SAFREN SA. A review of HIV antiretroviral adherence and intervention studies among HIV-infected youth. *Top HIV Med.* 2009; 17(1):14-25.

ROCHA JM, MACHADO CJ; ACURCIO FA and GUIMARÃES MDC. Monitoring adherence to antiretroviral treatment in Brazil: an urgent challenge. *Cad. Saúde Pública* [online]. 2011;27(suppl.1):s67-s78.

SAHAY S, REDDY KS, DHAYARKAR S. Optimizing adherence to antiretroviral therapy. *Indian J Med Res.* 2011;134(6):835-49.

SIMONI JM, AMICO KR, SMITH L, NELSON K. Antiretroviral Adherence Interventions: Translating Research Findings to the Real World Clinic. *Curr HIV/AIDS Rep* 2010; 7:44–51.

THOMPSON MA, MUGAVERO MJ, AMICO KR, CARGILL VA, CHANG LW, GROSS R, ORRELL C, ALTICE FL, BANGSBERG DR, BARTLETT JG, BECKWITH CG, DOWSHEN N, GORDON CM, HORN T, KUMAR P, SCOTT JD, STIRRATT MJ, REMIEN RH, SIMONI JM, NACHEGA JB. Guidelines for Improving Entry Into and Retention in Care and Antiretroviral Adherence for Persons With HIV: Evidence-Based Recommendations From an International Association of Physicians in AIDS Care Panel. *Ann Intern Med.* 2012;156(11):817-833.

VITOLINS MZ, RAND CS, RAPP SR, RIBISI PM, SEVICK MA. Measuring adherence to behavioral and medical interventions. *Control Clin Trials.* 2000;21(Suppl 5):188S–94S.

VREEMAN RC, WIEHE SE, PEARCE EC, NYANDIKO WM. A systematic review of pediatric adherence to antiretroviral therapy in low- and middle-income countries. *Pediatr Infect Dis J.* 2008 Aug;27(8):686-91.

WACHHOLZ NI, FERREIRA J. Adherence to antiretroviral therapy in children: a study of prevalence and associated factors. *Cad Saude Publica.* 2007; 23 Suppl 3:S424-34.

Capítulo 7

Acompanhamento de crianças vivendo com HIV e Tratamento antirretroviral

7.1 Introdução

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

7.2 Acompanhamento das crianças que não têm indicação de TARV.

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

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

etc.), propiciar intervenções para o suporte e melhor adesão ao seguimento clínico e preparar o paciente e seus familiares para o momento de introdução da TARV.

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

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

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

7.3 Objetivos da Terapia Antirretroviral:

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

- 1. Reduzir a morbimortalidade e melhorar a qualidade de vida;**
- 2. Propiciar crescimento e desenvolvimento adequados;**
- 3. Preservar, melhorar ou reconstituir o funcionamento do sistema imunológico, reduzindo a ocorrência de complicações infecciosas e não-infecciosas;**
- 4. Proporcionar supressão máxima e prolongada da replicação do HIV, reduzindo o risco de resistência aos antirretrovirais;**
- 5. Minimizar a toxicidade da terapia antirretroviral.**

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

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

7.4 Quando iniciar?

A indicação para início da TARV em crianças e adolescentes deve ser criteriosa e considerar sempre os aspectos especiais destas faixas etárias, ponderando sobre os riscos e benefícios. As principais particularidades incluem as dificuldades adicionais na adesão; o menor arsenal terapêutico, especialmente nas crianças menores; diferenças na farmacocinética e farmacodinâmica dos antirretrovirais e o risco de toxicidade para pacientes em processo de crescimento e desenvolvimento.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

É fundamental que a adesão ao tratamento e a identificação de potenciais problemas sejam abordados antes do início da TARV e monitorados nas visitas subsequentes (ver capítulo 6).

Em adolescentes a prescrição de antirretrovirais, bem como a profilaxia e tratamento de infecções oportunistas, devem ser baseadas no estadiamento da puberdade de Tanner (ver Anexo II) e não na idade cronológica (D). O adolescente nas fases iniciais da puberdade (Tanner I e II) deve ser tratado segundo as recomendações pediátricas, enquanto aquele em fase adiantada de maturação sexual (Tanner V) deve seguir as recomendações estabelecidas para adultos (ver o documento "PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPEUTICAS PARA MANEJO DA INFECÇÃO PELO HIV EM ADULTOS - 2013", do Ministério da Saúde. Nas fases intermediárias (Tanner III e IV), o tratamento deve ser individualizado a critério médico. Ante as rápidas transformações observadas nos adolescentes, recomenda-se a avaliação da adequação posológica em intervalos regulares para monitoramento de toxicidade e eficácia.

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

Idade	Critérios	Recomendação
<12 meses	Independentemente de manifestações clínicas, LT-CD4+ e carga viral	Tratar
1 a 4 anos	Critérios clínicos: - Categoria CDC B* ou C ou	Tratar
	Critérios laboratoriais: - LT-CD4+ : <25% ou	Tratar
	-Carga viral: >100.000 cópias/ml	Tratar
≥5 anos	Critérios clínicos: - Categoria CDC B* ou C ou	Tratar
	Critérios laboratoriais: - LT-CD4+ : <500 células/mm ³ OU	Tratar
	Carga viral: >100.000 cópias/ml	Tratar

* Exceto pacientes com um único episódio de pneumonia bacteriana

7.4.1 Considerações sobre os parâmetros laboratoriais

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

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

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

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

7.5 Como iniciar?

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

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

7.5.1 Primeira linha de tratamento – composição do esquema ARV com ITRNN

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

Esquema de terapia inicial – primeira linha

Crianças e adolescentes <35kg de peso corporal

AZT + 3TC + ITRNN

NVP: crianças <3 anos

EFZ: crianças ≥3 anos

Crianças e adolescentes ≥ 35kg de peso corporal

TDF + 3TC + EFV*

* na apresentação de dose fixa combinada, sempre que disponível

Dupla de ITRN:

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

A associação ABC + 3TC tem se mostrado tão ou até mais potente do que AZT + 3TC, porém, ressalva deve ser feita em relação à hipersensibilidade associada ao ABC, que ocorre numa pequena proporção de pacientes, particularmente associada ao HLA-B*5701. A pesquisa do HLA deve ser feita sempre que possível. Na indisponibilidade do teste, o ABC pode ser utilizado com monitoramento clínico cuidadoso para diagnóstico precoce de reação de hipersensibilidade. Na presença da mesma, o ABC deve ser suspenso e não mais reintroduzido.

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

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

Casos excepcionais

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

Substituir o TDF por:

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

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

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

ITRNN:

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

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

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

7.5.2 Segunda linha de tratamento

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

2 ITRN + IP/r

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

Este esquema pode ser considerado nos casos em que o lactente é gravemente sintomático ou em que a carga viral é muito elevada.

Alternativas ao uso do LPV/r:

	Utilizar	Situação
1ª opção	ATV/r (a partir de 6 anos)	Contraindicação ao LPV/r
2ª opção	FPV/r (a partir de 2 anos)	Contraindicação ao LPV/r e ATV/r

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

A dispensação de ATV/r e FPV/r está condicionada ao fornecimento de justificativas relativas às situações de contraindicação.

IP/r:

Os inibidores de protease têm eficácia clínica, virológica e imunológica bem documentada e elevada barreira genética, em que o desenvolvimento de resistência requer acúmulo de mutações. As desvantagens incluem complicações metabólicas como dislipidemia, lipodistrofia e resistência à insulina; potencial de interação com múltiplas drogas que têm metabolismo hepático; maior número de comprimidos a serem administrados aos pacientes em uso dessa apresentação; e pior palatabilidade (comparada à NVP), o que pode dificultar a adesão.

Para maiores informações sobre o uso de antirretrovirais em crianças e adolescentes, incluindo a dosagem e a posologia, consultar o “Quadro de antirretrovirais para uso em crianças e adolescentes” (Anexo I).

7.6 Interpretação e manejo da resposta terapêutica aos antirretrovirais

7.6.1 Fatores limitantes da resposta à terapia antirretroviral

Alguns fatores estão associados com falhas na terapia antirretroviral e eles devem ser levados em consideração durante o monitoramento da resposta terapêutica e manejo da situação. Tais fatores são:

- **Falha na adesão estrita ao esquema antirretroviral (por ex., erros na administração, atrasos e não administração de doses nos intervalos prescritos, suspensões esporádicas, falta do medicamento);**
- **Toxicidade das drogas e efeitos adversos, imediatos e mediatos;**
- **Uso prévio de antirretrovirais com falha e resistência viral;**
- **Altos níveis de carga viral e baixa contagem de LT-CD4+ antes do tratamento;**
- **Presença de comorbidades que limitem o uso de algumas drogas no esquema (por ex., tuberculose);**
- **Níveis séricos inadequados devido a aspectos de farmacocinética das drogas usadas, mudanças metabólicas (idade) e alterações relacionadas à necessidade de administração com ou sem alimentos.**

7.6.2 Monitoramento da resposta terapêutica aos antirretrovirais

A resposta terapêutica aos antirretrovirais deve ser monitorada desde seu início e ao longo de toda a terapia, tendo em vista que os fatores limitantes acima descritos podem modificar-se com o tempo e a idade dos pacientes. A adesão ao tratamento, por exemplo, é um processo contínuo e passível de variações (ver capítulo 6).

Os objetivos do monitoramento são: avaliar a adesão ao esquema, tolerabilidade das drogas, os efeitos adversos, as afecções associadas à síndrome de recuperação imunológica e a eficácia do tratamento antirretroviral. Inicialmente, e de acordo com as características peculiares de cada paciente/família, a periodicidade para avaliação clínica e laboratorial irá requerer visitas com agendamento a intervalos menores e com maior frequência.

Na visita imediatamente anterior à introdução dos antirretrovirais, devem ser registrados os dados antropométricos (peso, estatura, IMC) dos pacientes e todas as alterações encontradas no exame físico. Estas informações serão muito importantes na avaliação de resposta à terapia antirretroviral nas visitas subsequentes, principalmente, na ausência de resultados de exames que avaliem a efetividade do tratamento (carga viral e contagem de LT-CD4+).

Recomenda-se fortemente que avaliações basais sejam realizadas antes do início do uso dos antirretrovirais. Os exames laboratoriais recomendados em geral são:

- **PT**
- **Quantificação de RNA-HIV (carga viral);**
- **Contagem de LT-CD4+;**
- **Hemograma com plaquetas;**
- **Função hepática (TGO, TGP, FA, GGT* e bilirrubinas) e renal (uréia e creatinina);**
- **Bioquímica (ionograma, glicemia, colesterol e frações, triglicerídios, amilase, lipase*);**
- **Radiografia de tórax; e**
- **Análise do sedimento urinário.**

* de acordo com disponibilidade de cada serviço.

A história clínica a cada visita após o início do esquema antirretroviral deve avaliar mudanças em relação ao quadro basal, ocorrência de efeitos adversos, adesão (dificuldades para administrar o esquema antirretroviral) e identificação de dificuldades para continuar o acompanhamento planejado (p. ex., retorno para consultas, coleta de exames). Ao mesmo tempo, o aumento de apetite, o ganho pêntero-estatural e a melhora de disposição/atividade podem sugerir boa resposta terapêutica logo nas primeiras visitas, e quando identificados, devem ser valorizados como reforço positivo associado à efetividade e adesão ao tratamento. No quadro 2, a seguir, propomos intervenções e periodicidade sugerida para monitoramento do tratamento em cada visita, ao longo do tempo.

Quadro 2. Periodicidade e intervenções sugeridas no monitoramento da efetividade (resposta terapêutica) e segurança (efeitos adversos) do uso de antirretrovirais

Tempo de uso da terapia	Toxicidade	Adesão e Efetividade
Antes do início da terapia	História clínica, hemograma e bioquímica ¹	História clínica, antropometria e exame físico. Avaliação psicológica e social. Carga viral e contagem de LT-CD4+
2-4 semanas	História clínica ²	Avaliação da adesão
8-12 semanas	História clínica, hemograma e bioquímica	História clínica, antropometria e exame físico. Avaliação da adesão. Carga viral e contagem de LT-CD4+
A cada 3-4 meses	História clínica, hemograma e bioquímica	Avaliação da adesão. Carga viral e contagem de LT-CD4+
A cada 6-12 meses	Lipidograma completo	

¹Bioquímica: ionograma, glicemia, testes de função hepática e renal, cálcio e fósforo. Lipase e amilase em caso de drogas com toxicidade pancreática.

²Avaliação de função hepática em crianças em uso de nevirapina: a cada 2 semanas nas primeiras 4 semanas de terapia, a seguir, mensalmente por 3 meses e, posteriormente, a cada 3-4 meses.

7.7 Síndrome inflamatória da reconstituição imune.

A síndrome inflamatória da reconstituição imune (SIR) ocorre em pacientes com infecção pelo HIV que iniciaram terapia antiretroviral (TARV). A SIR resulta do processo de recuperação da imunidade tanto para agentes infecciosos específicos, como para antígenos não infecciosos. A incidência de SIR ainda não é bem definida nem em adultos nem em crianças. Contudo, estima-se a ocorrência em geral de 10-20% de crianças com infecção pelo HIV que iniciaram TARV. Uma revisão sistemática publicada em 2010 revelou que a incidência de SIR variava de acordo com condições definidoras de aids, e.g. SIR ocorreu em 37,7% dos pacientes com retinite por CMV, em 19,5% dos pacientes com meningite por criptococo e 15,7% dos pacientes com tuberculose. Em crianças as causas mais comuns de SIR são infecção por micobactéria, i.e. tuberculose, micobactéria atípica e associada a BCG.

A imunoreconstituição que ocorre após o início da TARV e da supressão máxima da replicação viral geralmente se instala de maneira rápida e a maioria das crianças experimenta uma excelente resposta terapêutica com ganho de peso e recuperação do crescimento e desenvolvimento. Na SIR, em vez deste tipo de resposta, os pacientes apresentam piora clínica apesar do controle viral e elevação da contagem de LT-CD4+. Estes pacientes podem apresentar infecções paradoxais ou processo inflamatório na vigência de recuperação imunológica.

A apresentação clínica da SIR pode ser de dois tipos. A primeira é chamada de SIR desmascarada, por se caracterizar por infecção oportunista oculta e subclínica e com patógeno geralmente detectável. A segunda é chamada de SIR paradoxal e se caracteriza por recrudescência ou relapso de infecção tratada com sucesso anteriormente e marcada ativação imune induzida por antígeno com nenhum ou poucos patógenos detectáveis. Clinicamente pode se expressar por: aparecimento ou aumento de linfonodos, febre, perda de peso, piora de sintomas respiratórios e radiológicos.

A etiopatogenia da SIR ainda não foi totalmente esclarecida. Contudo, se tem como fator de risco a carga viral elevada e contagem LT-CD4+ baixa no início do tratamento. Uma definição de caso de SIR inclui a ocorrência

de resposta virológica e deteriorização clínica por condição infecciosa ou inflamatória após o início de TARV, associado a sintomas que não possam ser explicados por outra infecção ou neoplasia, falha de tratamento para infecção oportunista, reação adversa a drogas ou falta de adesão a TARV ou tratamento para tuberculose.

O manejo da SIR vai depender da apresentação clínica. Na forma desmascarada, o diagnóstico e tratamento da infecção oportunista que se apresenta inicialmente de forma oculta e depois subclínica é o recomendado e suficiente. Nas formas muito graves, ocasionalmente a descontinuação temporária de TARV pode ser necessária. Uma estratégia para diminuir a ocorrência deste tipo de SIR é de se aumentar a triagem para infecções oportunistas no diagnóstico da infecção pelo HIV, especialmente para tuberculose. Na forma paradoxal, o manejo deve ser baseado em medidas anti-inflamatórias e específicas (ex. antibioticoterapia na ocorrência de infecções bacterianas). As opções terapêuticas devem levar em consideração a gravidade clínica. Os casos leves geralmente só requerem observação. Nos casos moderados podem ser usados AINES. Nos casos severos pode ser necessário o uso de corticosteróides, interrupção temporária da TARV e debridamento cirúrgico.

Referências

BOULWARE DR, CALLENS S, PAHWA S. Pediatric HIV immune reconstitution inflammatory syndrome. *Curr Opin HIV AIDS*. 2008 Jul;3(4):461-7.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Boletim epidemiológico ano VIII, no. 01, 2012, 159 p

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Recomendações para a Terapia Antirretroviral em Adultos Infectados pelo HIV. Brasília, 2008.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento DST, Aids e Hepatites. Brasília DF. Manual de Atenção Integral a Adolescentes e Jovens Vivendo com HIV/Aids. Brasília, 2013. Disponível em <http://www.aids.gov.br/publicacao/2013/recomendacoes-para-atencao-integral-adolescentes-e-jovens-vivendo-com-hiv-aids>

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e Aids. PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS PARA MANEJO DA INFECÇÃO PELO HIV EM ADULTOS. Disponível em www.aids.gov.br/pcdt

CHAPARRO AI, MITCHELL CD, ABITBOL CL et al. Proteinuria in children infected with the human immunodeficiency virus. *J Pediatr* 2008; 152: 844-849.

CHIAPPINI E, GALLI L, TOVO PA et al. Antiretroviral use in Italian children with perinatal HIV infection over a 14-years period. *Acta Paediatr* 2012; 287-295

CHIAPPINI E, GALLI L, TOVO PA et al. Five year follow-up of children with perinatal HIV-1 infection receiving highly active antiretroviral therapy. *BMC Infect Dis*. 2009; 26: 140-145.

DEJESUS E, HERRERA G, TEOFILO E, et al. Abacavir versus zidovudine combined with lamivudine and efavirenz, for the treatment of antiretroviral-naïve HIV-infected adults. *Clin Infect Dis*. Oct 1 2004;39(7):1038-1046.

DELAUGERRE C, CHAIX ML, BLANCHE S et al; ANRS French Perinatal Cohort. Perinatal acquisition of drug resistant HIV-infection: mechanisms and long term outcome. *Retrovirology* 2009; 19: 85-98.

GREEN H, GIBB DM, WALKER AS, et al. Lamivudine/abacavir maintains virological superiority over zidovudine/lamivudine and zidovudine/abacavir beyond 5 years in children. *AIDS*. May 11 2007;21(8):947-955.

HIV PEDIATRIC PROGNOSTIC MARKERS COLLABORATIVE STUDY GROUP. Short term risk of disease progression in HIV-1-infected children receiving no antiretroviral therapy or zidovudine monotherapy: estimates according to LT-CD4+ percent, viral load and age. *Lancet* 2003;362;:1605-11

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: 1815-1826.

LOCKMAN S, SHAPIRO RL, SMEATON LM et al. Response to antiretroviral therapy after a single, peripartum dose of nevirapine. *N Engl J Med* 2007; 356: 135-147.

MACLEOD IJ, ROWLEY CF, THIOR J et al. Minor resistant variants in nevirapine exposed infants may predict virological failure on nevirapine-containing ART. *J Clin Virol* 2010; 48: 162-167.

MALLAL S, PHILLIPS E, CAROSI G, et al. HLA-B*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. *N Engl J Med*. Feb 7 2008;358(6):568-579.

MARTIN J, KAUL A, SCHACHT R. Acute poststreptococcal glomerulonephritis: a manifestation of immune reconstitution inflammatory syndrome. *Pediatrics*. 2012 Sep;130(3):e710-3.

MÜLLER M, WANDEL S, COLEBUNDERS R, ATTIA S, FURRER H, EGGER M; IeDEA Southern and Central Africa. Immune reconstitution inflammatory syndrome in patients starting antiretroviral therapy for HIV infection: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2010 Apr;10(4):251-61.

MURDOCH DM, VENTER WD, VAN RIE A, FELDMAN C. Immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS): review of common infectious manifestations and treatment options. *AIDS Res Ther*. 2007 May 8;4:9.

MUSIIME V, SSALI F, KAYIWA J et al. Response to nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-based therapy in HIV-infected children with perinatal exposure to single-dose nevirapine. *AIDS Res Human Retroviruses* 2009;25: 989-996.

ORIKIRIZA J, BAKEERA-KITAKA S, MUSIIME V, MWOROZI EA, MUGYENYI P, BOULWARE DR. The clinical pattern, prevalence, and factors associated with immune reconstitution inflammatory syndrome in Ugandan children. *AIDS*. 2010 Aug 24;24(13):2009-17.

PANEL ON ANTIRETROVIRAL THERAPY AND MEDICAL MANAGEMENT OF HIV-INFECTED CHILDREN .Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. November 1, 2012 ; pp1-268. Disponível em <http://aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/PediatricGuidelines.pdf>. Acessado em 15 de dezembro de 2012.

PERSAUD D, PALUMBO P, ZIEMNIAK C et al. Early archiving and predominance of nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-resistant HIV-1 among recently infected born in the United States. *J Infect Dis* 2007; 195:1402-1410.

PHILLIPS EJ. Genetic screening to prevent abacavir hypersensitivity reaction: are we there yet? *Clin Infect Dis*. Jul 1 2006;43(1):103-105.

ROSS AC, O'RIORDAN MA, STORER N et al. Heightened inflammation is linked to carotid intima-media thickness and endothelial activation in HIV-infected children. *Atherosclerosis* 2010; 211: 492-498.

SHEPHERD BE , JENKINS CA, REBEIRO PF et al. Estimating the optimal LT-CD4+ count for HIV-infected persons to start antiretroviral therapy. *Epidemiology* 2010; 21: 698-705.

STERNE J A, 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* 2009; 373: 1352-1363

VIOLARI, A. COTTON MF, GIBB DM et al. Early antiretroviral therapy and mortality among HIV infected infants. *N. Engl. J. Med* 2008.; 359:. 2233-44

Capítulo 8

Manejo da Falha terapêutica

8.1 Falha terapêutica

Conceitua-se falha terapêutica uma resposta subótima ou falta de resposta sustentada à terapia antirretroviral, sob critérios virológicos, imunológicos e/ou clínicos. Quando o paciente inicialmente respondeu bem ao tratamento, com máxima supressão viral, reconstituição imunológica e ausência de doenças associadas à infecção pelo HIV, geralmente a falha virológica precede as demais.

8.1.1 Falha virológica

Conceitua-se falha virológica a não obtenção da supressão viral (Carga viral > 50 cópias/mL).

Pode ocorrer como uma resposta incompleta a TARV ou um rebote virológico após a supressão viral ter sido alcançada, como será exposto a seguir.

É importante ressaltar que crianças podem demorar mais tempo para alcançar carga viral indetectável, especialmente lactentes que apresentam elevadas cargas virais antes do início do tratamento. Além disto, a ocorrência de infecções transitórias e/ou imunizações, eventos muito comuns na faixa etária pediátrica, pode provocar aumentos temporários da carga viral, não relacionados à falha virológica. Assim, a falha deve ser confirmada por dois testes de carga viral, com intervalo superior a três semanas da coleta.

8.1.1.1 Resposta incompleta:

Considera-se resposta incompleta qualquer das seguintes situações:

- Diminuição $< 1 \log_{10}$ do número de cópias/mL de RNA do HIV após 8 a 12 semanas de tratamento antirretroviral;
- Carga viral > 200 cópias/mL de RNA do HIV após 6 meses de tratamento.

Ocasionalmente, lactentes com CV elevada no início da TARV, podem demorar mais tempo para alcançar a indetecção.

8.1.1.2 Rebote virológico:

Considera-se rebote virológico quando, após a resposta ao tratamento com indetecção de carga viral, ocorre detecção repetida de RNA do HIV no plasma.

Episódios isolados de detecção de cargas virais baixas (< 1.000 cópias/mL) (denominados “blips”), seguidos de indetecção, são relativamente comuns e não refletem necessariamente falha virológica. Por outro lado, cargas virais repetidamente detectadas (≥ 1.000 cópias/mL) geralmente representam rebote e falha virológica.

Sempre que for confirmada a falha virológica, deve-se realizar o teste de genotipagem, para pacientes em que a última carga viral foi maior ou igual a 1.000 cópias/mL, para orientar a escolha do próximo esquema antirretroviral (1a, B).

8.1.2 Falha imunológica

A falha imunológica é definida como uma resposta imunológica incompleta à terapia antirretroviral ou uma deterioração imunológica durante a terapia. Em crianças, a contagem de LT-CD4+ normalmente diminui com a idade e esse fator deve ser considerado na avaliação de crianças menores de 5 anos. Abaixo dessa idade, as variações percentuais devem ser mais valorizadas, enquanto nas crianças maiores de 5 anos podem-se utilizar as variações na contagem absoluta de LT-CD4+.

8.1.2.1 Resposta imunológica incompleta

Ocorre quando não se consegue um aumento $\geq 5\%$ do percentual de LT-CD4+ basal em pacientes menores de 5 anos de idade com imunossupressão grave (LT-CD4+ $< 15\%$), ou um aumento de 50 células/mm³ em maiores de 5 anos com imunossupressão grave (LT-CD4+ < 200 células/mm³), após 12 meses de tratamento.

8.1.2.2 Deterioração imunológica

Considera-se deterioração imunológica a ocorrência de uma queda persistente de 5% na contagem de LT-CD4+ em crianças de qualquer faixa etária e/ou uma redução do número absoluto basal de LT-CD4+ em crianças maiores de 5 anos de idade.

8.1.3 Falha clínica

Caracteriza-se como falha clínica a ocorrência de novas infecções oportunistas (IO) e/ou outra evidência clínica de progressão da doença após a instituição da TARV. A falha clínica representa a categoria mais urgente e mais preocupante de falha terapêutica e necessita de uma avaliação imediata. Contudo, a ocorrência de infecções oportunistas ou outras afecções em pacientes em tratamento com parâmetros virológicos e imunológicos estáveis pode não refletir uma falha clínica, e sim uma disfunção imune ou síndrome da reconstituição imunológica (vide capítulo 7). Eventos clínicos que ocorrem nos primeiros meses do início da TARV também não indicam, necessariamente, falha terapêutica. Por outro lado, a ocorrência de eventos clínicos significantes, mencionados abaixo, é forte indício de falha terapêutica:

- Deterioração neurológica progressiva. Presença de dois ou mais dos seguintes achados documentados em avaliações repetidas: déficit do crescimento cerebral e/ou do desenvolvimento neuropsicomotor.
- Falha no crescimento (declínio persistente na velocidade de ganho de peso)
- Infecção ou doença grave ou recorrente (recorrência ou persistência de condições definidoras de aids ou outras infecções graves).

8.1.4 Discordância entre respostas virológica, imunológica e clínica

Em geral, a TARV que resulta em supressão virológica também resulta em melhora imunológica e prevenção de doenças relacionadas à aids. E o inverso também é verdadeiro: a falência virológica é comumente acompanhada de falência imunológica e clínica. Entretanto, alguns pacientes podem apresentar uma discordância, com falência em apenas uma das categorias, com boa resposta nas outras duas. É essencial considerar causas potenciais de respostas discordantes antes de se concluir a ocorrência de falha terapêutica.

8.1.4.1 Respostas clínica e imunológica apesar de resposta virológica incompleta

Alguns pacientes em TARV podem apresentar respostas clínica e imunológica por até 3 anos, apesar de manter viremia persistente. Uma possível explicação para este tipo de resposta seria a manutenção de CV baixa ou a seleção de cepas de HIV com mutações de resistência que apresentam menor “fitness” (capacidade de replicação).

8.1.4.2 Falha imunológica apesar de resposta virológica e independente de resposta clínica

A falha imunológica apesar de resposta virológica pode ocorrer no contexto de resposta clínica adequada ou não. As primeiras considerações que devem ser feitas neste tipo de resposta são: excluir erro laboratorial no resultado do LT-CD4+ e da CV e assegurar interpretação correta dos valores de LT-CD4+ em relação à diminuição natural que ocorre nos primeiros 5-6 anos de vida.

Outra consideração laboratorial é o fato de que alguns métodos laboratoriais de CV não amplificam todos os grupos de HIV (como os grupos não-M do HIV-1; HIV-2). Entretanto, no Brasil, estes grupos ainda não foram identificados. Uma vez que os resultados laboratoriais sejam confirmados, deve-se avaliar a possibilidade de eventos adversos das drogas, condições médicas associadas e outros fatores que possam resultar em menores valores de LT-CD4+. Alguns antirretrovirais podem estar associados a uma resposta imunológica comprometida, como, por exemplo, a combinação de tenofovir com didanosina. Em adultos, a zidovudina pode comprometer a elevação do LT-CD4+, mas não a porcentagem, talvez pelo seu efeito mielossupressivo. Algumas drogas (corticosteróides, quimioterápicos) e algumas condições clínicas (hepatite C, tuberculose, desnutrição, síndrome de Sjogren, sarcoidose) também são associadas com menores valores de LT-CD4+.

Além disto, é comum que pacientes com imunossupressão grave no início da TARV alcancem supressão virológica semanas a meses antes da resposta imunológica.

8.1.4.3 Falha clínica apesar de resposta virológica e imunológica adequadas

Pacientes que apresentam progressão da doença apesar de resposta virológica e imunológicas favoráveis à TARV devem ser avaliados cuidadosamente, pois a maioria dos casos não representa falência à TARV. Uma das principais razões para ocorrência de infecções oportunistas nesta situação, dentro dos primeiros meses do início da TARV, é a Síndrome da Reconstituição Imunológica (SIR), que não representa falência terapêutica e não requer a descontinuação da TARV.

Crianças que sofreram lesões irreversíveis aos pulmões (bronquiectasias), cérebro ou outros órgãos, especialmente em vigência de imunossupressão grave pré-TARV, podem continuar apresentando infecções e sintomas recorrentes, mesmo com a recuperação imunológica. Estes casos também não representam falha terapêutica e não apresentam indicação de mudança de TARV. Outras condições que devem ser investigadas incluem: tuberculose, neoplasia, desnutrição. Ocasionalmente, alguns pacientes podem apresentar doenças oportunistas relacionadas à aids (como pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* ou candidíase esofágica) mais de 6 meses após alcançar supressão virológica e aumento do LT-CD4+, o que não pode ser explicado por SIR, lesão orgânica pré-existente ou outra razão. Apesar de estes casos serem raros, eles não representam falência da TARV e sugerem que o aumento do LT-CD4+ não necessariamente representou o retorno completo da função imunológica.

8.2 Avaliação do Paciente em Falha Terapêutica

Cada paciente com resposta incompleta à TARV deve ser avaliado individualmente para determinar a causa da falha e o manejo subsequente. Em muitos casos, a falha terapêutica é multifatorial e não requer uma mudança imediata da TARV.

Deve-se primeiramente fazer uma avaliação cuidadosa para entender a etiologia da falha e determinar a intervenção mais adequada. Esta avaliação deve incluir a pesquisa criteriosa da adesão, de intolerância medicamentosa, de farmacocinética e da resistência viral (quadro 1).

Quadro 1. Avaliação das causas de falha virológica

Avaliação	Método	Intervenção
ADESÃO	Rever todo processo (Capítulo 6).	
FARMACOCINÉTICA E DOSE	Recalcular as doses.	Ajustar as doses Se necessário.
	Identificar medicamentos concomitantes.	Suspender ou trocar medicamentos com interações com a TARV
TESTES DE RESISTÊNCIA	Realizar genotipagem.	Se não houver resistência, reforçar adesão.
	Realizar teste de tropismo, se apropriado.	Se houver resistência, avaliar a troca da TARV.

Uma vez que as causas da falha terapêutica tenham sido identificadas e avaliadas, deve-se determinar se há necessidade e possibilidade da troca do esquema, se há urgência nesta troca e probabilidade de alcançar uma CV indetectável. A urgência de um novo esquema depende do grau de imunossupressão e da presença de falha clínica. Para crianças com imunossupressão grave, a troca da TARV, quando possível, é prioritária e urgente, para evitar progressão clínica da doença. Para crianças sem imunossupressão grave, com menor risco de progressão para doença, a troca é menos urgente, porém necessária; uma vez que viremia persistente leva ao acúmulo progressivo de mutações de resistência, limitando opções terapêuticas futuras. A probabilidade de alcançar e manter uma CV indetectável depende do grau de resistência aos antirretrovirais, do número e das classes de antirretrovirais ativos e fundamentalmente da adesão ao novo esquema.

No manejo da falha terapêutica na população pediátrica, os fatores idade, peso corporal e capacidade de deglutição são determinantes na escolha dos antirretrovirais para compor o esquema. As opções terapêuticas para crianças menores de 6 anos de idade são bastante limitadas; além disto, a indicação de TARV para todas as crianças menores de 12 meses de idade infectadas pelo HIV prolonga o tempo de exposição aos medicamentos e aumenta o risco de falha em idade precoce.

O esquema inicial com 2 ITRN + ITRNN permite abordar a primeira falha com a troca por 2 ITRN + lopinavir/r (LPV/r). Da mesma forma, o esquema inicial com 2 ITRN + IP/r permite a troca pra ITRNN. Nas crianças expostas à NVP no período neonatal, que receberam esquema inicial com 2 ITRN + IP/r (LPV/r), pode-se proceder à troca para 2 ITRN + ITRNN, especialmente quando a genotipagem pré-tratamento mostrou sensibilidade a esta classe. Entretanto, este grupo pode apresentar mutações de resistências arquivadas para ITRNN. A reavaliação da CV dentro de 6 a 8 semanas da troca é fundamental e se não houver resposta virológica deve-se realizar nova genotipagem. Se houver resistência para ITRNN, e dependendo da genotipagem, está indicado o uso de IP/r de resgate (tipranavir) ou de inibidor da integrase (raltegravir), quando disponível para esta faixa etária.

A partir de 6 anos de idade, já há mais opções terapêuticas em formulações pediátricas, permitindo aplicar a estratégia de uso sequencial de TARV. As opções disponíveis, em ordem preferencial, são: IP/r de resgate (darunavir/r e tipranavir/r), inibidor da integrase (raltegravir) e inibidor de fusão (enfuvirtida).

A enfuvirtida pode ser utilizada nesta faixa etária, mas em virtude de sua via de administração (subcutânea), da baixa barreira genética e do alto custo, constitui um medicamento de uso reservado para pacientes sem outras opções que permitam estruturar esquemas de resgate.

O Quadro 2 resume as opções atuais para a falha terapêutica, de acordo com a faixa etária.

Quadro 2. Antirretrovirais para troca de esquema após falha terapêutica, de acordo com a faixa etária.

Faixa etária	ITRNN	Inibidor da protease	Inibidor da integrase	Inibidor de fusão
14 dias a 2 anos	NVP	LPV/r	-	-
2 a 6 anos	NVP EFV (> 3 anos)	LPV/r FPV/r TPV/r	Raltegravir*	
> 6 anos	NVP EFV	LPV/r FPV/r TPV/r DRV/r ATV/r	Raltegravir*	Enfuvirtida

* quando a apresentação pediátrica estiver disponível

8.3 Teste de genotipagem

O teste de genotipagem deve ser solicitado para todos os pacientes em falha terapêutica confirmada que estejam em uso de TARV. (1a, B).

O benefício potencial dos testes de genotipagem na prática clínica pode ser resumido abaixo:

- **Possibilita esquemas de resgate mais efetivos, com trocas direcionadas de esquemas antirretrovirais;**
- **Evita trocas desnecessárias de antirretrovirais, propiciando o uso de drogas ativas por períodos mais prolongados;**
- **Evita a manutenção da toxicidade de drogas inativas.**

É relevante ressaltar que a solicitação do teste de genotipagem é importante já na primeira falha. Estudos em adultos mostraram que as diferenças nas respostas frente às trocas de esquemas realizadas com ou sem genotipagem foram mais evidentes em pacientes no primeiro ou segundo resgate.

São critérios para a solicitação do teste de genotipagem em crianças e adolescentes:

- Falha virológica confirmada;
- Carga viral igual ou superior a 1.000 cópias/ml;
- Uso regular de terapia antirretroviral no momento da coleta de material para o exame (há pelo menos seis meses, ou três meses no caso de gestantes adolescentes);
- Para início de terapia antirretroviral.

São contraindicações para solicitação do teste:

- Teste de genotipagem prévio evidenciando ausência de opções terapêuticas por resistência completa, exceto diante da disponibilização de novas drogas;
- Não adesão ao tratamento antirretroviral.

Algumas considerações devem ser feitas para o uso adequado do teste de genotipagem:

- A adesão ao tratamento antirretroviral deve ser **SEMPRE** muito bem avaliada antes da solicitação do teste;
- A presença de cargas virais muito elevadas pode indicar falta de adesão ao tratamento;
- Após 12 meses da coleta do sangue para o teste, o resultado de um teste de genotipagem deve ser considerado desatualizado, uma vez que durante esse período podem ter surgido novas mutações, levando à perda adicional de opções terapêuticas.

8.3.1 Rede Nacional de Genotipagem (RENAGENO) - Novos alvos

Recomenda-se a realização da genotipagem de novos alvos (GP41 e integrase) para avaliação da resistência genotípica à enfuvirtida e/ou raltegravir, caso o paciente esteja em uso de algum desses ARV e em falha virológica.

Genotipagem na Integrase: Indicada para pacientes em falha virológica atual ou pregressa com esquemas estruturados com raltegravir.

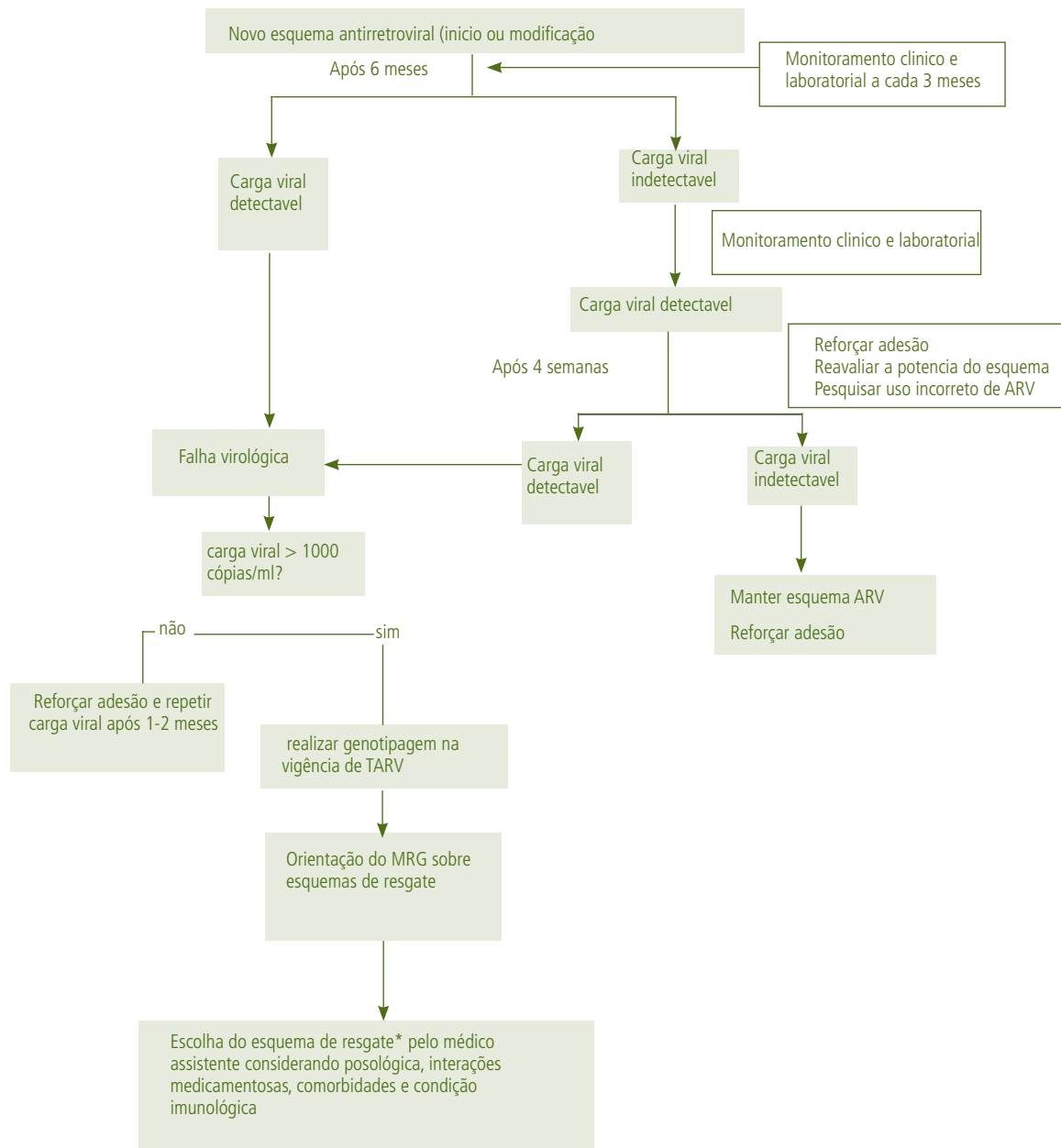
Genotipagem na GP41: Indicada para pacientes em falha virológica atual com esquemas estruturados com enfuvirtida. Ressalta-se que, em razão do “arquivamento” de mutações, não está indicada a realização da genotipagem para este alvo em casos de uso prévio deste ARV.

Teste de genotropismo: indicado para pacientes em que mesmo com a utilização de darunavir/ritonavir e raltegravir, a chance de obtenção de supressão viral a níveis indetectáveis seja considerada baixa. A alça V3 da gp120 é o alvo do exame genotípico para indicação de antagonistas do CCR5

8.4 Manejo da Falha Terapêutica

Existem diferentes situações de falha terapêutica, de acordo com o resultado da genotipagem, a ser

Figura 1: O algoritmo a seguir resume as recomendações para manejo da falha terapêutica.



* Solicitar autorização para câmaras técnicas ou Ministério da Saúde caso o esquema de resgate seja estruturado com medicamentos de terceira linha

consideradas na escolha de um novo esquema antirretroviral:

8.4.1 Viremia persistente na ausência de resistência identificada

A presença de multiplicação viral (viremia persistente) na ausência de resistência do HIV aos antirretrovirais em uso sugere falta de exposição do vírus aos medicamentos. Em geral, isto é resultado de total não adesão ou abandono do tratamento. No entanto, é importante a exclusão de outros fatores, tais como a utilização de doses insuficientes, má absorção ou interações medicamentosas. Neste caso, NÃO está indicada a troca da TARV, mas sim o reforço da adesão.

O teste de resistência (genotipagem) deve ser realizado em vigência do tratamento antirretroviral, uma vez que os vírus selvagens substituem rapidamente os vírus mutantes no plasma, na ausência da pressão seletiva das drogas (1a, B). Há situações em que uma criança ou adolescente apresenta viremia persistente em vigência de um esquema antirretroviral e, em seguida, por algum motivo (mais comumente por abandono), venha a ter o seu tratamento interrompido. Em tais casos, tem sido utilizada a estratégia da reintrodução do mesmo esquema com ênfase na adesão e a realização de genotipagem após 4 semanas de uso contínuo, pois, na presença TARV, as variantes resistentes irão prevalecer após esse período, sendo possível sua identificação no teste.

8.4.2 Viremia persistente com resistência ao esquema atual (confirmada pela genotipagem)

Nestas situações, o objetivo é começar um novo esquema capaz de suprimir a replicação viral e prevenir a emergência de vírus com mutações adicionais de resistência. Para tal, torna-se necessária a utilização de um esquema com dois medicamentos completamente ativos (1b, B).

A escolha do novo esquema antirretroviral deve basear-se na contagem de LT-CD4+, na magnitude da carga viral, nos testes de resistência atual e anteriores, no histórico de antirretrovirais utilizados, potenciais toxicidades e disponibilidade de novos agentes antirretrovirais. (1b, B).

Devido à possibilidade de resistência cruzada entre alguns antirretrovirais de uma mesma classe, a utilização de uma nova droga de uma classe já utilizada não garante de que a mesma seja plenamente ativa; em especial, para os ITRNN.

Aqueles antirretrovirais previamente prescritos e suspensos por questões de intolerância ou baixa adesão podem, em algumas situações, ser reintroduzidos. Isto é particularmente possível quando não houve desenvolvimento de resistência e as dificuldades com tolerância e adesão foram ultrapassadas.

A seguir, serão fornecidas algumas orientações para tomada de decisão na escolha de esquema antirretroviral após falha com resistência detectada:

Quadro 3. Orientações sobre escolha de esquema ARV de resgate

1. Buscar sempre carga viral indetectável.
2. O novo esquema deve conter duas drogas plenamente ativas e de classes diferentes.
3. Basear as escolhas nos dados de resistência (analisar também as mutações dos testes anteriores), na história terapêutica do paciente (esquemas prévios e atuais) e nos dados de estudos clínicos.
4. Considerar nível de carga viral, contagem de LT-CD4+ e perfil de resistência à protease para avaliar a necessidade de adição de novas classes de antirretrovirais.
5. A escolha da nova dupla de ITRN é particularmente importante no esquema de resgate, pois o uso de um ITRN não totalmente ativo pode resultar na seleção de mutações adicionais de resistência, comprometendo este novo esquema. O teste de genotipagem é fundamental para esta escolha (1b, B). Evitar o uso de estavudina.
6. Não usar ITRNN, caso haja ocorrido falha prévia a esquema contendo este medicamento, mesmo que em exames antigos. Neste caso, recomenda-se um novo esquema com IP/r. A resistência à NVP geralmente resulta em resistência cruzada ao EFV e vice-versa. A etravirina, que é um ITRNN de 2ª geração, pode configurar-se em exceção, mantendo-se sensível após o uso de NVP ou EFV, se a genotipagem assim o demonstrar, mas este medicamento ainda não está aprovado para uso em indivíduos menores de 18 anos (1b, B).
7. Usar IP potencializado com ritonavir associado a 2 ITRN, após falha de primeiro esquema contendo ITRNN. LPV/r é a combinação de preferência, por ter em sua formulação os dois fármacos (lopinavir e ritonavir), tanto na forma de solução oral como na forma de comprimidos pediátricos (1b, B).
8. Considerar o efeito residual característico dos ITRN (2b, C). Dados em adultos sugerem que, mesmo havendo resistência ao 3TC (pela emergência da mutação M184V), o uso desta droga pode contribuir para a redução do fitness viral, supressão do HIV e manutenção dessa mutação, sendo capaz de reverter parcialmente o efeito de algumas outras mutações (TAM – mutações para os análogos de timidina), que conferem resistência ao AZT, d4T e TDF. Esta estratégia pode não ser útil se o esquema de resgate incluir ABC e/ou ddl (2b, C).
9. Se houver evidência de baixa adesão ao esquema vigente em falha, o foco deve ser a superação das barreiras à boa adesão (3a, B).
10. Para pacientes com indicação de troca de TARV devido à ocorrência ou progressão de quadro neurológico, o novo esquema deve incluir antirretrovirais que alcancem altas concentrações no sistema nervoso central (Quadro 4).
11. Discutir casos de multifalha ou resistência ampla.

Quadro 4. Escala de penetração dos antirretrovirais no Sistema Nervoso Central

1 (baixa penetração)	2 (média penetração)	3 (alta penetração)
Didanosina (ddl)	Emtricitabina (FTC)	Abacavir (ABC)
Tenofovir (TDF)	Lamivudina (3TC)	Zidovudina (AZT)
Nelfinavir (NFV)	Estavudina (d4T)	Nevirapina (NVP)
Ritonavir (RTV)	Efavirenz (EFZ)	Amprenavir/r (APV/r)
Saquinavir (SQV)	Amprenavir (APV)	Atazanavir/r (ATV/r)
Saquinavir/r (SQV/r)	Atazanavir (ATV)	Fosamprenavir/r (FPV/r)
Tipranavir/r (TPV/r)	Fosamprenavir (FPV)	Indinavir/r (IDV/r)
Enfuvirtida (T-20)	Indinavir (IDV)	Lopinavir/r (LPV/r)

8.4.3 Viremia persistente com multirresistência aos antirretrovirais em pacientes com poucas opções terapêuticas

Na impossibilidade de compor um esquema com duas ou mais drogas totalmente ativas, o foco volta a ser não tanto a detecção da carga viral, difícil de ser atingida nesse contexto, mas a manutenção da função imune e prevenção da progressão da doença e de aparecimento de infecções oportunistas. Em tais circunstâncias, a estratégia muitas vezes utilizada é a manutenção de um esquema não supressor como “esquema de espera”, ou seja, utilizado enquanto se aguarda a disponibilidade de novos medicamentos ativos para composição do novo esquema. Essa escolha não é a ideal, sendo apenas aceitável como estratégia de curto prazo, seguida de acompanhamento mais frequente, visando iniciar um esquema ativo na primeira oportunidade (2 b, C).

Se o paciente apresenta resistência as 3 principais classes de antirretrovirais (ITRN, ITRNN e IP), deve-se utilizar uma nova classe, sempre que possível (inibidor de entrada e/ou inibidor de integrase).

O uso contínuo de IP/r, na presença de viremia persistente, pode levar ao acúmulo de mutações adicionais, comprometendo a ação de novos IP/r. Este acúmulo de mutações é lento e gradativo, especialmente se a CV não for muito alta. Como a presença de mutações de resistência pode limitar a replicação viral, a manutenção do IP/r nesses casos pode ser benéfica para alguns pacientes. Por outro lado, a interrupção completa de um esquema não supressor pode levar ao aumento súbito da carga viral, redução do LT-CD4+ e maior risco de progressão clínica da doença.

Em casos de piora clínica ou imunológica, em situações como as descritas anteriormente, pode ser necessário o uso de novas drogas em investigação para crianças, já aprovadas para maiores de 16-18 anos, como uma segunda droga ativa no novo esquema. Quando isso for necessário, seu uso deve ser feito, de preferência, como parte de estudos clínicos que possam gerar dados para sua aprovação (5, D).

O uso off-label de um medicamento é o uso em uma indicação ou faixa etária não registrada no país. Quando esta for a opção do médico prescritor, é de extrema importância que os riscos e benefícios do medicamento sejam discutidos com os familiares e equipe de saúde e, caso o medicamento venha a ser empregado, que seja documentada a anuência dos responsáveis pelo paciente, preferencialmente com assinatura de termo de consentimento (5, D).

A indicação de medicamentos de terceira linha, darunavir (DRV/r), tipranavir (TPV/r), raltegravir (RAL), e enfuvirtida (ENF) está recomendada para pacientes que preencham TODOS os critérios apontados no quadro 5.

Quadro 5. Critérios gerais de indicação de ARV de 3ª linha.

- Falha virológica confirmada
- Teste de genotipagem realizado há menos de 12 meses.
- Resistência a pelo menos um antirretroviral de cada uma das três classes (ITRN, ITRNN e IP). Ressalta-se que mesmo não tendo sido detectadas mutações para ITRNN, caso tenha havido falha prévia com medicamento dessa classe deve-se considerar que há resistência, no mínimo, para EFV e NVP.

O esquema de resgate deve incluir pelo menos um ARV ativo, preferencialmente com atividade plena, no teste de genotipagem, para acompanhar o medicamento de terceira linha. Ressalta-se que não devem ser considerados como medicamentos ativos 3TC, NVP, EFV e ENF e se já houve falha virológica prévia com o uso desses ARV, mesmo que ativos (S) no teste de genotipagem. O quadro 6 mostra os ARV de 3ª linha e suas características.

Quadro 6: Critérios de indicação e algumas características de cada ARV de 3ª linha

IP/r

Tipranavir (TPV/r): considerado um inibidor da protease de uso restrito para resgate, em pacientes em falha virológica, a partir de 2 anos de idade, segundo os critérios a seguir (1b, A):

Teste de genotipagem recente com o perfil:

TPV/r: atividade plena (S) e LPV/r e FPV/r com resistência intermediária (I) ou completa (R).

Darunavir (DRV/r): considerado um inibidor da protease de uso restrito para resgate, em pacientes em falha virológica a partir de 6 anos de idade, segundo os critérios a seguir (1b, B):

Teste de genotipagem recente com o perfil:

DRV/r: atividade plena (S) e LPV/r e FPV/r com resistência intermediária (I) ou completa (R).

DRV/r: resistência intermediária (I) e ausência de outro IP/r com atividade plena (S).

Se o TPV/r e o DRV/r apresentarem o mesmo perfil de resistência, com atividade plena (S) ou com resistência intermediária (I), a escolha entre ambos na estruturação do esquema de resgate dependerá do número de mutações para cada um deles, da faixa etária da criança e da capacidade de deglutir comprimidos.

Raltegravir (RAL): Está indicado nos casos em que é necessário utilizar uma nova classe ARV para estruturar um esquema com potência para suprimir a replicação viral.

Etravirina (ETR): É recomendada para situações em que mesmo com a utilização de DRV/r e RAL, a chance de obtenção de supressão viral seja considerada baixa. Além disso, só poderá ser indicada caso se demonstre sensibilidade plena (S) à ETR e resistência documentada ou falha prévia aos outros ITRNN (EFV e NVP).

Ressalta-se que a genotipagem pode subestimar a resistência à ETR e que este ARV apresenta interações medicamentosas frequentes, sendo incompatível com TPV, FPV e ATV. No Brasil, este medicamento só está aprovado para maiores de 18 anos. Seu uso em crianças e adolescentes está indicado apenas em casos excepcionais, sendo considerado “off-label”.

Enfuvirtida (ENF): Permanece como antirretroviral “reservado” para pacientes sem outras opções que permitam estruturar esquemas potentes de resgate.

OBSERVAÇÕES DO USO DA ENFUVIRTIDA:

- Recomenda-se a realização de genotipagem de novos alvos para pacientes em uso de ENF que estejam em falha virológica. Caso a genotipagem mostre resistência à ENF, esse medicamento deve ser retirado do esquema, uma vez que não apresenta atividade residual.
- Recomenda-se a substituição da enfuvirtida em esquemas de resgate em razão de sua toxicidade, dificuldades na aplicação e eventos adversos relacionados.

Maraviroque (MVQ): É recomendado para situações em que, mesmo com a utilização de DRV/r e RAL, a chance de obtenção de supressão viral seja considerada baixa. Além disso, só poderá ser indicado se houver teste de tropismo viral evidenciando presença exclusiva de vírus R5, realizado no máximo 6 meses antes da início do novo esquema. O MVQ está registrado no país para uso em maiores de 18 anos.

Quadro 7. Critérios para substituição da enfuvirtida por raltegravir:

- Pacientes em uso de ENF há mais de 4 meses, com sucesso virológico (carga viral indetectável).
- Pacientes virgens de RAL ou naqueles com uso prévio desse medicamento, com teste de resistência na integrase demonstrando sensibilidade.
- Última carga viral realizada no máximo há 60 dias.

Destaca-se que os antirretrovirais de terceira linha são de uso exclusivo em situações de falha virológica e, para serem dispensados, necessitam de liberação de médico autorizador do estado ou do Ministério da Saúde, a partir de preenchimento e envio de formulário específico e de laudo de teste de genotipagem recente. O formulário de solicitação e o fluxo de autorização de antirretrovirais de uso restrito constituem os Anexos IV e V deste documento.

8.4.4 Pacientes com problema de adesão como causa principal da falha virológica

Quando houver evidência de má adesão à TARV e de que uma boa adesão a um novo esquema não será possível, deve-se iniciar um trabalho na melhora da adesão antes da troca do esquema (ver capítulo 6). Quando este trabalho precisar de um tempo maior (semanas a meses), pode-se e manter o esquema não supressivo em uso ou um esquema simplificado com ITRN, alternativa considerada aceitável enquanto se trabalha na adesão, mas não ideal para prevenir deterioração clínica e imunológica. Estes pacientes devem seguidos com mais atenção e assim que houver a possibilidade da melhora da adesão o esquema deve ser modificado. A interrupção completa da TARV por não adesão persistente poderia prevenir o acúmulo de mutações adicionais de resistência, mas não oferece benefício clínico ou imunológico e tem sido associada com piora clínica e imunológica, não sendo recomendada até o momento.

Referências:

- BAXTER, J. D. et al. A randomized study of antiretroviral management based on plasma genotypic antiretroviral resistance testing in patients failing therapy. CPCRA 046 Study Team for the Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS. AIDS, [S.l.], v. 14, n. 9, p. F83-93, 2000.
- BLANCHE, S. et al. Pharmacokinetics, safety and efficacy of darunavir/ritonavir in treatment-experienced children and adolescents. AIDS, [S.l.], v.23, n. 15, p. 2005-13, 2009.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Recomendações para Terapia Antirretroviral em Adultos Infectados pelo HIV - 2008, Suplemento IV: Manejo da Falha Terapêutica - Critérios de Indicação de Etravirina para Pacientes Experimentados em Terapia Antirretroviral. Brasília: Ministério da Saúde, 2010.
- CASTAGNA, A. et al. Lamivudine monotherapy in HIV-1-infected patients harbouring a lamivudine-resistant virus: a randomized pilot study (E-184V study). AIDS, [S.l.], v. 20, n. 6, p. 795-803, 2006.
- CHADWICK EG, CAPPARELLI EV, YOGEV R, et al. Pharmacokinetics, safety and efficacy of lopinavir/ritonavir in infants less than 6 months of age: 24 week results. AIDS. 2008;22(2):249-255.
- CLOTET, B. et al. POWER 1 and 2 study groups. 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, [S.l.], v. 369, n. 9568, p. 1169-78, 2007.
- DE MARTINO M, GALLI L, MORIONDO M, et al. Dissociation of responses to highly active antiretroviral therapy: Notwithstanding virologic failure and virus drug resistance, both LT-CD4++ and CD8+ T lymphocytes recover in HIV-1 perinatally infected children. J Acquir Immune Defic Syndr. 2001;26(2):196-197.
- DEEKS SG, BARBOUR JD, MARTIN JN, et al. Sustained LT-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.
- DEEKS, S. G. et al. Interruption of treatment with individual therapeutic drug classes in adults with multidrug-resistant HIV-

1 infection. J. Infect. Dis., [S.I.], v. 192, n. 9, p. 1537-1544, 2005.

FLYNN PM, RUDY BJ, DOUGLAS SD, et al. Virologic and immunologic outcomes after 24 weeks in HIV type 1-infected adolescents receiving highly active antiretroviral therapy. J Infect Dis. 2004;190(2):271-279.

GALAN, I. et al. Virological phenotype switches under salvage therapy with lopinavir-ritonavir in heavily pretreated HIV-1 vertically infected children. AIDS, [S.I.], v. 18, n. 2, p. 247-255, 2004.

GREGORY, M. Antiretroviral adherence, drug resistance, viral fitness and HIV disease progression: a tangled web is woven. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, [S.I.], v. 55, p. 413-416, 2005.

HILL, A. et al. Effects of First-Line Use of Nucleoside Analogues, Efavirenz, and Ritonavir-Boosted Protease Inhibitors on Lipid Levels. HIV Clin. Trials,[S.I.], v. 10, n. 1, p. 1-12, 2009.

HUTTNER AC, KAUFMANN GR, BATTEGAY M, et al. Treatment initiation with zidovudine-containing potent antiretroviral therapy impairs LT-CD4+ cell count recovery but not clinical efficacy. AIDS. 2007;21(8):939-946.

KOVACS A, MONTEPIEDRA G, CAREY V, et al. Immune reconstitution after receipt of highly active antiretroviral therapy in children with advanced or progressive HIV disease and complete or partial viral load response. J Infect Dis. 2005;192(2):296-302.

McKEAGE, K.; PERRY, C. M.; KEAM, S. J. Darunavir: a review of its use in the management of HIV infection in adults. Drugs, [S.I.], v. 69, n. 4, p. 477-503, 2009.

MEINTJES G, LYNEN L. Prevention and treatment of the immune reconstitution inflammatory syndrome. Curr Opin HIV AIDS. 2008;3(4):468-476.

MOORE DM, HOGG RS, CHAN K, et al. Disease progression in patients with virological suppression in response to HAART is associated with the degree of immunological response. AIDS. 2006;20(3):371-377.

MOORE RD, KERULY JC. LT-CD4+ cell count 6 years after commencement of highly active antiretroviral therapy in persons with sustained virologic suppression. Clin Infect Dis. 2007;44(3):441-446.

NAPRAVNIK, S. et al. HIV-1 drug resistance evolution among patients on potent combination antiretroviral therapy with detectable viremia. J. Acquir. Immune. Defic. Syndr., [S.I.], v. 40, n. 1, p. 34-40, 2005.

NEGREDO E, BONJOCH A, PAREDES R, et al. Compromised immunologic recovery in treatment-experienced patients with HIV infection receiving both tenofovir disoproxil fumarate and didanosine in the TORO studies. Clin Infect Dis. 2005;41(6):901-905.

NEWELL ML, PATEL D, GOETGHEBUER T, et al. LT-CD4+ cell response to antiretroviral therapy in children with vertically acquired HIV infection: is it associated with age at initiation? J Infect Dis. 2006;193(7):954-962.

PACTG 1051; BI Study Team. Efficacy, safety and tolerability of tipranavir coadministered with ritonavir in HIV-1-infected children and adolescents. AIDS, [S.I.], v. 22, p. 1789-1798, 2008.

PALLADINO, C. Long-term efficacy and safety of fosamprenavir in human immunodeficiency virus-infected pediatric patients. Pediatr. Infect. Dis. J.,[S.I.], v. 29, n. 6, p. 563-6, Jun. 2010.

PANEL on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV Infected Children. Guidelines for the use of antiretroviral agents in pediatric HIV infection. Bethesda: U.S. Department of Health and Human Services, August 11, 2011. Disponível em: <http://www.aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/pediatricguidelines.pdf>

Patel K, Ming X, Williams PL, et al. Impact of HAART and CNS penetrating antiretroviral regimens on HIV encephalopathy amongperinatally infected children and adolescents. AIDS. 2009;23(14):1893-901.

PIKETTY C, WEISS L, THOMAS F, et al. Long-term clinical outcome of human immunodeficiency virus-infected patients with discordant immunologic and virologic responses to a protease inhibitor-containing regimen. J Infect Dis. 2001;183(9):1328-1335.

RAMOS, J. T. et al. Safety and antiviral response at 12 months of lopinavir/ritonavir therapy in human immunodeficiency virus-1-infected children experienced with three classes of antiretrovirals. Pediatr. Infect. Dis. J., [S.I.], v. 24, n. 10, p. 867-873, 2005.

RESINO S, ALVARO-MECA A, DE JOSE MI, et al. Low immunologic response to highly active antiretroviral therapy in

naive vertically human immunodeficiency virus type 1-infected children with severe immunodeficiency. *Pediatr Infect Dis J*. 2006;25(4):365-368.

RESINO, S.; BELLON, J. M.; MUNOZ-FERNANDEZ, M. A. Antiretroviral activity and safety of lopinavir/ritonavir in protease inhibitor-experienced HIV-infected children with severe-moderate immunodeficiency. *J. Antimicrob. Chemother.*, [S.l.], v. 57, n. 3, p. 579-582, 2006.

RESIST investigator group. Durable efficacy of tipranavir-ritonavir in combination with an optimised background regimen of antiretroviral drugs for treatment-experienced HIV-1-infected patients at 48 weeks in the Randomized Evaluation of Strategic Intervention in multi-drug resistant patients with Tipranavir (RESIST) studies: an analysis of combined data from two randomised open-label trials. *Lancet*, [S.l.], v. 368, p. 466-75, 2006.

RIBAUDO HJ, LENNOX, J., CURRIER J. et al. . Virologic failure endpoint definition in clinical trials: is using HIV-1 RNA threshold <200 copies/mL better than <50 copies/mL? an analysis of ACTG Studies. Paper presented at: 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI); February 8-11, 2009. Montreal, Canada. Abstract 580.

RUTSTEIN RM, GEBO KA, FLYNN PM, et al. Immunologic function and virologic suppression among children with perinatally acquired HIV infection on highly active antiretroviral therapy. *Med Care*. 2005;43(9 Suppl):III15-22.

SAITOH A, FOCA M, VIANI RM, et al. Clinical outcomes after an unstructured treatment interruption in children and adolescents with perinatally acquired HIV infection. *Pediatrics*. 2008;121(3):e513-521.

SMITH DK, NEAL JJ, HOLMBERG SD. Unexplained opportunistic infections and LT-CD4++ T-lymphocytopenia without HIV infection. An investigation of cases in the United States. The Centers for Disease Control Idiopathic LT-CD4++ T-lymphocytopenia Task Force. *N Engl J Med*. 1993;328(6):373-379.

SMITH K, KUHN L, COOVADIA A, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome among HIV-infected South African infants initiating antiretroviral therapy. *AIDS*. 2009;23(9):1097-1107.

SOH CH, OLESKE JM, BRADY MT, et al. Long-term effects of protease-inhibitor-based combination therapy on LT-CD4+ T-cell recovery in HIV-1-infected children and adolescents. *Lancet*. 2003;362(9401):2045-2051.

SUFKA SA, FERRARI G, GRYSZOWKA VE, et al. Prolonged LT-CD4++ cell/virus load discordance during treatment with protease inhibitor-based highly active antiretroviral therapy: immune response and viral control. *J Infect Dis*. 2003;187(7):1027-1037.

TEMESGEN, Z. et al. Approach to salvage antiretroviral therapy in heavily antiretroviral-experienced HIV-positive adults. *Lancet Infect. Dis.*, [S.l.], v.6, n. 8, p. 496-507, 2006.

TORRES, H. A. et al. Fosamprenavir Calcium Plus Ritonavir for HIV Infection. *Expert Rev. Anti Infect. Ther.*, [S.l.], v. 5, p. 349-63, Jun. 2007.

Capítulo 9

Manejo dos efeitos adversos da terapia antirretroviral

A morbimortalidade relacionada à infecção pelo HIV foi significativamente reduzida com o uso da terapia antirretroviral combinada (TARV). Porém, a necessidade de uso contínuo destes medicamentos está associada ao surgimento de complicações, incluindo alterações hepáticas, renais, cardiovasculares, ósseas, no metabolismo da glicose e dos lipídeos. Isto requer monitoramento a cada 3-6 meses e após cada troca de esquema ARV. Cada classe de medicamentos tem efeitos colaterais próprios, embora algumas alterações possam ser causadas por mais de uma droga antirretroviral.

9.1 Toxicidade Mitocondrial

A disfunção ou toxicidade mitocondrial é considerada um dos principais efeitos adversos do uso dos antirretrovirais, podendo causar miopatia, neuropatia periférica, pancreatite, acidose láctica, esteatose hepática e lipodistrofia.

A principal função das mitocôndrias é a produção de energia em forma de trifosfato de adenosina (ATP) via fosforilação oxidativa, que usa ácidos graxos e piruvato como substrato, sendo que a DNA polimerase gama mitocondrial é a enzima mais importante nesse processo.

Os inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeo (ITRN) têm alta afinidade por enzimas DNA polimerase, inibindo, assim, a replicação do HIV mediante sua ligação com a enzima viral transcriptase reversa, que é uma DNA polimerase. Entretanto, essas drogas também inibem DNA polimerases humanas, como a DNA polimerase gama mitocondrial, levando à depleção dos níveis de energia (ATP), o que causa respiração anaeróbica, aumento da produção de lactato e de íons hidrogênio no citoplasma, com consequente acidose

metabólica. A enzima desidrogenase láctica (LDH) catalisa a produção de lactato e tem-se verificado o aumento da LDH quando há aumento do metabolismo anaeróbico.

A afinidade dos ITRN pela enzima gama DNA polimerase é variável, o que explica, em parte, os diferentes graus de toxicidade de tais drogas. Estudos in vitro mostram maior toxicidade do ddl, seguido pelo d4T e pelo AZT. O 3TC, o ABC e o TDF têm baixa afinidade pela polimerase mitocondrial. Estudo recente mostrou que os ITRN de 1ª geração (AZT, DDI, d4T) causam maior dano mitocondrial que os de 2ª geração (ABC, 3TC/FTC, TDF) em crianças usando TARV e também evidenciou que o próprio vírus causa depleção mitocondrial. Estudos anteriores já haviam mostrado a associação do HIV na patogênese da disfunção mitocondrial.

A apresentação clínica da toxicidade mitocondrial é variável e depende do órgão envolvido. O início dos sintomas costuma ocorrer entre 1 e 20 meses após o início da TARV, com apresentação aguda ou subaguda.

Quadro 1. Manifestações clínicas de toxicidade mitocondrial:

- **Miopatia: fadiga, fraqueza muscular e mialgia, mais comumente relacionada ao AZT.**
- **Neuropatia periférica: parestesia e dor em mãos e pés, geralmente relacionada ao d4T e ao ddl.**
- **Pancreatite: não está bem claro se está relacionada com toxicidade mitocondrial, mas quando ocorre concomitantemente com acidose láctica, sugere uma etiologia comum. Geralmente associada ao uso de ddl. Os sintomas são dor abdominal e vômitos associados ao aumento da amilase e lipase sérica.**
- **Hiperlactatemia e acidose láctica: ocorrem sem hipoperfusão sistêmica e com disfunção hepática, já que o fígado é o órgão mais importante na depuração do lactato. Há um aumento na produção e diminuição da sua eliminação. Os sintomas são inespecíficos, com apresentação insidiosa, incluindo náuseas, vômitos, perda de peso, dor abdominal, fadiga, dispneia ou taquipneia.**
- **Esteatose hepática: ocorre por inibição da oxidação dos ácidos graxos e acúmulo destes nos hepatócitos.**
- **Lipodistrofia: inclui lipoatrofia, perda da gordura subcutânea na face e nas extremidades e lipohipertrofia, acúmulo de gordura dorso cervical e abdominal (ver sessão 9.4).**

Os pacientes com esses sintomas em uso de ITRN devem ser avaliados, pois a progressão da acidose leva à falência hepática e renal, arritmia cardíaca e óbito. As alterações metabólicas associadas à acidose láctica incluem, além da hiperlactatemia, queda do bicarbonato, acidose sistêmica e aumento do anion gap, das enzimas hepáticas, da creatininafosfoquinase, da desidrogenase láctica, da lipase e da amilase.

O nível sérico de lactato deve ser avaliado apenas quando houver sintomatologia compatível com acidose láctica e não rotineiramente. Os procedimentos relacionados à coleta são muito importantes, pois exercício físico, choro forte, torniquete e desidratação estão associados a resultados falso-positivos e qualquer resultado elevado (>2 mmol/L) deve ser confirmado em uma segunda dosagem.

Se o nível sérico do lactato situar-se entre 2,1 e 5mmol/L, o tratamento antirretroviral (TARV) deve ser mantido; considerar a troca de ddl ou d4T, se presentes no esquema, preferencialmente por drogas de menor toxicidade mitocondrial, como o ABC e o TDF (4, C).

Se o mesmo nível estiver maior que 5 mmol/L, a TARV deve ser suspensa e reiniciada somente após a resolução do quadro, preferencialmente com drogas de menor toxicidade mitocondrial, como o ABC e o TDF (4, C).

O tratamento para acidose láctica sintomática é de suporte, com hidratação endovenosa e oxigênio, se necessário (4, C).

A TARV durante a gestação tem-se mostrado eficaz na prevenção da transmissão vertical do HIV, e a possibilidade de disfunção mitocondrial em recém-nascidos expostos aos antirretrovirais (ARV) foi pela primeira vez apontada em 1999. Desde então, outros relatos de toxicidade mitocondrial, variando de sintomas neurológicos graves a hiperlactatemia assintomática, associada ou não a anemia e leucopenia, têm sido encontrados. Outros estudos não têm identificado associação entre o uso de TARV na gestação e sintomas atribuídos à toxicidade mitocondrial no lactente.

Mais informações sobre toxicidade dos antirretrovirais podem ser verificadas no “Quadro de antirretrovirais para uso em crianças e adolescentes” (Anexo I).

9.2 Neurotoxicidade

Os inibidores da transcriptase reversa não análogos de nucleosídeo (ITRNN), principalmente o efavirenz (EFZ) estão associados a sintomas neuropsiquiátricos, que incluem tontura, sonolência, insônia, pesadelos, dificuldade de concentração, alucinação, psicose, ideação suicida e convulsões. Estas alterações têm duração de 2-4 semanas e os pacientes devem ser orientados a tomar o medicamento na hora de deitar, à noite. Em um pequeno número, os efeitos no SNC são persistentes e a droga precisa ser trocada.

A combinação de lopinavir/ritonavir pode se acompanhar de depressão do SNC, principalmente em recém-nascidos e crianças prematuras. A descontinuação da droga se associa à resolução dos sintomas em 1 a 5 dias.

Tabela 1: Neutotoxicidade dos ARV (Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. Downloaded from <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines> on 3/8/2013)

Efeitos adversos	ARV associados	Início/manifestações clínicas	Frequência estimada	Prevenção/monitoramento	Manejo
Depressão do SNC	LPV/r solução oral (contém etanol e propileno glicol como excepietes)	1 a 6 dias após início do LPV/r. Em neonatos e lactentes prematuros: depressão do SNC, toxicidade cardíaca e complicações respiratórias.	Desconhecida. Relatos em prematuros na dose terapêutica de LPV/r.	Evitar uso até a idade pós-menstrual de 42 semanas e idade pós-natal de pelo menos 14 dias.	Descontinuar. Sintomas devem resolver em até 1 a 5 dias. Reintrodução do LPV/r pode ser considerada após o período vulnerável.
Sintomas neuropsiquiátricos e outras manifestações do SNC	EFV	1 a 2 dias após o início do EFV. A maior parte dos sintomas resolve ou diminuem após 2 a 4 semanas. Apresenta-se com um ou mais dos sintomas: tonteira, sonolência, insônia, pesadelos, dificuldade de concentração, psicose, idéias suicidas, convulsões.	Variável. Crianças: 24% para manifestações do SNC em uma série de casos, com 18% de descontinuação. Adultos: 50% de qualquer gravidade e 2% graves.	Administrar o EFV com estômago vazio, antes de dormir.	Reafirmar ao paciente a característica provável de ser autolimitado. Se persistir, considerar reduzir a dose ou descontinuar.
	RAL	Aumento da atividade psicomotora, cefaleia, insônia e depressão.	Crianças: muito raro. Adultos: cefaleia e insônia <5%.	Usar com cuidado quando associado a medicamentos que aumentam a concentração de RAL.	Considerar descontinuação se ocorrer insônia persistente.
Hemorragia intracraniana	TPV	De 7 a 513 dias após início do TPV	Crianças: nenhum caso relatado. Adultos: 0,04 a 0,23/100 pacientes-ano.	Usar com cuidado se o paciente tiver história de sangramentos, lesões intracranianas ou neurocirurgia recente.	Descontinuar se suspeita ou confirmação de hemorragia intracraniana.
Ataxia cerebelar	RAL	Em torno de 3 dias após o início. Tremor, dismetria e ataxia.	2 casos em adultos.	Usar com cuidado com ATV e outros medicamentos que inibem fortemente a enzima UGT1A1.	Considerar descontinuação. A reintrodução pode ser considerada se o fator predisponente for identificado e removido.

Neuropatia periférica	d4T, ddl	Início variável, de semanas a meses. Apresenta-se como redução da sensibilidade, dor, queimação, dormência dolorosa. Hiperálgia (diminuição do limiar de dor), alodínia (sensação dolorosa causada por estímulos que habitualmente não causam dor), hiporreflexia do tornozelo. Distribuição ascendente (das plantas dos pés às pontas dos dedos).	Crianças: 1,13% a 0,07% a 0,26% em duas grandes coortes africanas, em seguimento médio de 1,8 a 3,2 anos. Adultos: 17% a 57% usando d4T.	Limitar o uso de d4T e ddl. Na rotina clínica, monitorar sinais e sintomas de neuropatia periférica.	Descontinuar o ARV. Capsaicina tópica 8% pode ser útil na dor persistente. Sem evidências para indicar outros medicamentos em crianças (tricíclicos, gabapentina ou lamotrigina).
-----------------------	----------	--	--	--	---

9.3 Alterações lipídicas

As anormalidades metabólicas associadas ao uso de drogas ARV têm sido observadas tanto em adultos como em crianças. As anormalidades da distribuição de gordura regional determinam a perda de gordura nos braços, pernas e face e acúmulo de gordura cervical dorsal, no pescoço e no tronco, além de gordura visceral. São mudanças potencialmente estigmatizantes do modelamento corporal, acompanhadas com frequência por alterações dos níveis de lipídios e resistência à insulina. Estas alterações estão associadas a risco elevado de doença coronariana em população de pessoas não infectadas pelo HIV. Deve-se destacar que as alterações lipídicas e glicídicas podem ocorrer na ausência das alterações físicas.

9.3.1 Dislipidemia

A dislipidemia é caracterizada por baixos níveis da lipoproteína do colesterol de densidade alta (HDL-C) e pelo aumento dos níveis de colesterol total (CT), triglicérides (TG) e lipoproteína do colesterol de baixa densidade (LDL-C). A dislipidemia em indivíduos infectados pelo HIV é resultado da combinação entre a infecção pelo vírus, a ação das drogas antirretrovirais e fatores genéticos. A própria infecção pelo HIV é associada a um perfil lipídico pró-aterogênico.

As alterações nos níveis de lipídios estão associadas especialmente aos inibidores da protease (IP), mas também com os ITRNN e ITRN. Em geral, os IP estão relacionados com o aumento dos níveis das triglicérides (TG) e colesterol total (CT). Entre eles, o atazanavir (ATV) isolado tem o menor efeito sobre os lipídios; contudo, a adição do ritonavir ao ATV pode resultar em aumento significativo desses níveis. Dos ITRN, a estavudina (d4T) tem o maior efeito sobre o CT, enquanto o tenofovir (TDF) tem pouco ou nenhum efeito nos níveis de lipídios.

Estima-se que até 50% das crianças recebendo TARV apresentarão anormalidades nos lipídios, particularmente no colesterol total (CT) e no LDL-C. O European Paediatric Lipodystrophy Group avaliou 280 crianças de 18 centros europeus, constatando que 27% tinham hipercolesterolemia e 21%, hipertrigliceridemia, com uma prevalência global de dislipidemia de 38%. No Brasil, em estudo publicado com crianças infectadas pelo HIV, foram observadas lipodistrofia e dislipidemia em 53,3 e 60% dos pacientes, respectivamente.

A Sociedade Brasileira de Cardiologia publicou, em 2005, a 1ª Diretriz Brasileira para a Prevenção da Aterosclerose na Infância e na Adolescência, cujos valores de referência para lipídios em crianças e adolescentes estão na Tabela 1.

Tabela 1. Valores de referência para lipídios em crianças e adolescentes segundo a 1ª Diretriz Brasileira para a Prevenção da Aterosclerose na Infância e na Adolescência, Brasil, 2005.

Valores de referência para lipídios em crianças e adolescentes			
Lipídios	Desejável (mg/dL)	Limítrofe (mg/dL)	Aumentado (mg/dL)
CT	<150	150 a 169	>170
LDL-C	<100	100 a 129	>130
HDL-C	>45	--	--
TG	<100	100 a 129	>130

Legenda: CT = colesterol total; HDL-C = HDL-colesterol; LDL-C = LDL-colesterol; TG = triglicérides.

9.3.1.1 Manejo da dislipidemia

As crianças sob tratamento antirretroviral devem ser submetidas a controle dos lipídios no momento inicial, sempre que uma nova droga seja introduzida e pelo menos a cada 6 meses (5, D).

A conduta inicial frente à dislipidemia deve ser a orientação de dietas especiais e um programa de atividade física e exercícios. Para os pacientes que não respondem em seis a 12 meses, pode-se indicar o uso de agentes hipolipemiantes ou mudanças nos esquemas antirretrovirais para regimes com menor risco de causar anormalidades nos lipídios.

Dieta

A profilaxia da hiperlipidemia deve ter início desde o nascimento. Deve haver orientação aos lactentes; entretanto, não se recomenda restrição dietética nos dois primeiros anos de vida, pois a ingestão de gorduras nessa fase é fundamental para a mielinização do sistema nervoso central (5, D).

A partir dos 2 anos de idade, os hiperlipêmicos devem receber orientação alimentar com restrição moderada de gorduras, o que pode determinar a diminuição dos níveis de colesterol sérico, sem prejuízo do crescimento e do desenvolvimento da criança (1b, A).

A quantidade diária de gordura total na dieta das crianças deve estar entre 25 e 35% do total calórico consumido, sendo até 10% do tipo saturada, até 10% poliinsaturada e até 20% monoinsaturada.

Nos casos de hipercolesterolemia com CT superior a 150mg/dL e LDL-C superior a 100mg/dL, são recomendadas dietas mais restritivas.

Existem duas opções de dieta, denominadas dietas tipo I e tipo II.

A dieta tipo I deve fornecer diariamente até 30% das calorias na forma de gorduras, até 10% de gorduras saturadas e colesterol até 100mg/1.000 calorias (máximo: 300mg/dia). É recomendada quando o colesterol total estiver acima de 150mg/dL e o LDL-C entre 100 e 130mg/dL.

A dieta tipo II é mais restritiva: fornece até 20% das calorias na forma de gorduras, contendo até 7% de gorduras saturadas e colesterol até 60mg/1.000 calorias (máximo: 200mg/dia), sendo indicada quando o CT estiver acima de 150mg/dL e o LDL-C acima de 130mg/dL.

Atividade física

Não há consenso sobre a diminuição dos níveis de CT e LDL-C com a prática esportiva, mas, à semelhança das recomendações para adultos, é indicada tanto na prevenção quanto no tratamento coadjuvante das dislipidemias na criança e no adolescente (2c, B).

Atualmente, recomenda-se uma hora por dia de atividade física moderada a intensa para a criança hiperlipêmica, devendo haver redução para, no máximo, duas horas/dia de atividades sedentárias, como televisão, jogos eletrônicos e computador.

Tratamento farmacológico nas dislipidemias na infância

O uso de drogas hipolipemiantes é preconizado para casos com LDL-C acima de 190mg/dL OU com níveis superiores a 160mg/dL e presença de fatores de risco.

Na 1ª Diretriz Brasileira de Prevenção da Aterosclerose na Infância e na Adolescência recomenda-se o tratamento medicamentoso das dislipidemias em algumas situações clínicas, incluindo, entre essas, as crianças e adolescentes com infecção pelo HIV, diabetes melito, síndrome nefrótica e lúpus eritematoso sistêmico. Nessas circunstâncias e frente a níveis de LDL-C acima de 160mg/dL, segundo alguns autores, podem ser utilizados hipolipemiantes em crianças (2c, B).

Os hipolipemiantes mais utilizados são: a) estatinas: inibidoras da HMG-CoA redutase, inibem a síntese do colesterol (diminuição LDL-C e TG, aumento HDL-C); b) fibratos: inibem a síntese de VLDL-C (diminuição LDL-C

e TG, aumento HDL-C) e c) inibidores da absorção do colesterol: ezetimibe (diminuição LDL-C).

São duas as estatinas que podem ser recomendadas nos pacientes pediátricos em tratamento antirretroviral: a pravastatina (preferencial) e a atorvastatina (alternativa). Dá-se preferência à pravastatina por esta apresentar menor interação medicamentosa com as outras drogas.

A dose de início de tratamento é baixa, devendo ser aumentada gradativamente. As reações adversas a curto prazo incluem aumento das enzimas hepáticas (TGO/TGP) sem hepatotoxicidade clínica em 1 a 5% das crianças recebendo a atorvastatina, o que é muito menos comum com a pravastatina. O quadro geralmente é leve, assintomático e reversível. Pode também ocorrer rabdomiólise. Importante na orientação do tratamento com as estatinas é esclarecer que são teratogênicas e não devem ser utilizadas em mulheres que possam engravidar: é necessário garantir adequado aconselhamento e método contraceptivo eficaz.

Quando são preenchidos os critérios para uso de hipolipemiantes, há preferência pelo uso de estatinas, devido à sua facilidade e eficiência. Os fibratos são indicados quando há níveis persistentemente elevados de triglicérides acima de 350mg/dL ou valores isolados acima de 700mg/dL. Os efeitos adversos dos fibratos incluem depressão da medula óssea e miosite, bem como sintomas gastrointestinais e risco aumentado de coledolitíase. A combinação dos fibratos com as estatinas pode resultar em miopatia e rabdomiólise, devendo ser evitada sempre que possível. O ezetimibe pode ser utilizado como coadjuvante das estatinas. Algumas das drogas disponíveis para utilização na dislipidemia da criança e do adolescente estão contidas na Tabela 2.

Tabela 2: Medicações hipolipemiantes para crianças e adolescentes com infecção pelo HIV

Droga	Dose	Comentários
Pravastatina	8-13 anos: 20mg, 1x/dia 14-18 anos: 40mg, 1x/dia	Iniciar tratamento com a dose de 5 a 10mg e aumentá-la lentamente. Avaliar resposta em quatro semanas.
Atorvastatina	>10 anos: 10-20mg, 1x/dia	Não aprovado para menores de 10 anos.
Fenofibrato, bezafibrato	Crianças maiores e adolescentes: 150-300mg, 2x/dia. Adulto: 600mg duas vezes ao dia.	Não aprovado para uso em crianças.

Modificação da terapia antirretroviral em pacientes com dislipidemia

É uma abordagem possível, mas deve ser avaliada cuidadosamente (4, C). Em adultos, essa estratégia apresentou resultados variáveis. Os resultados de um pequeno estudo em crianças que recebiam esquema com IP, depois alterado para o efavirenz, mostrou a redução dos níveis dos lipídios; porém, são feitas ressalvas, pois o número de pacientes estudados foi pequeno e as alterações lipídicas não se apresentavam muito intensas. Vigano et al. avaliaram 28 crianças com infecção pelo HIV que recebiam estavudina, lamivudina e um IP. O IP foi trocado pelo efavirenz e a estavudina pelo tenofovir. Houve redução significativa do CT (20%) e do TG (57%). Outra estratégia seria trocar o IP pelo ATV/r, o que contribui para a diminuição da lipodistrofia em alguns pacientes adultos, assim como dos níveis de lipídios. As limitações para essa conduta são que o ATV em crianças e adolescentes deve sempre ser prescrito com booster de RTV, o que propicia alterações lipídicas.

9.3.2 Síndrome lipodistrófica

A síndrome lipodistrófica (SL) é caracterizada pela alteração da distribuição de gordura pelo corpo, normalmente acompanhada de alterações metabólicas.

Estudos recentes indicam 25% a 30% de prevalência da SL entre a população pediátrica. Alguns fatores parecem estar relacionados com a lipodistrofia, como: terapia antirretroviral, idade, gênero e classificação C do CDC.

A síndrome lipodistrófica pode manifestar-se de três diferentes formas (Manual de Tratamento da Lipoatrofia Facial e o síndrome lipodistrófica em HIV):

- a- Lipo-hipertrofia central: acúmulo de gordura na parte central do corpo, abdome e parte posterior do pescoço (giba).
- b- Lipoatrofia periférica: perda de gordura nas extremidades (pernas, braços), face e nádegas.
- c- Mista: alterações lipo-hipertróficas e lipoatróficas.

Terapia antirretroviral

As classes de antirretrovirais (nucleosídeos, não nucleosídeos, inibidores da protease) estão relacionadas com a síndrome lipodistrófica; porém, são os inibidores da protease a classe mais diretamente responsabilizada pela indução dessa síndrome.

Em uma análise univariada, um estudo conduzido pelo Grupo Europeu de Estudo de Lipodistrofia em crianças mostrou que o uso de estavudina é um forte preditor independente na redistribuição de gordura. Não só a classe de antirretrovirais, mas o tempo de uso dos mesmos parece estar relacionado com o quadro.

Idade e gênero

Os adolescentes apresentam quadro clínico mais grave que as crianças e pré-adolescentes; além do tempo de uso da terapia e da dosagem adulta, esse fato também parece estar relacionado com as alterações hormonais que ocorrem nessa faixa etária.

O efeito psicológico de tais alterações corporais exerce um impacto social negativo que pode afetar a qualidade de vida e contribuir para a baixa adesão ao tratamento em adolescentes e pré-adolescentes.

O grupo europeu refere que as meninas têm maior risco de desenvolver a síndrome lipodistrófica que os meninos. Outros grupos não tiveram o mesmo resultado e referem não haver diferenças entre meninas e meninos.

Quanto à relação entre a lipodistrofia e a classificação clínica do CDC, parece haver um risco duas vezes maior de ocorrência da síndrome nas crianças classificadas na classe C. Essa relação não se verifica quanto à carga viral e a classificação imunológica.

No tocante à história familiar e à relação com o aparecimento da lipodistrofia na criança, apenas um estudo com poucos pacientes mostrou relação da síndrome lipodistrófica entre mãe e criança, da ordem de 35,7%, indicando um possível fator genético.

Alterações metabólicas

As alterações metabólicas mais frequentes na SL são: dislipidemia, resistência à insulina e acidose láctica.

Dados mostram que 38% a 51% das crianças com SL apresentam dislipidemia. Segundo o maior estudo realizado, com 477 crianças, 37% apresentaram hipercolesterolemia e 34%, hipertrigliceridemia. Por outro lado, na literatura, outros dados mostram 71,4% de crianças com hipertrigliceridemia e 57% com hipercolesterolemia.

Não houve diferença quanto à presença de hipercolesterolemia entre crianças com ou sem lipodistrofia; porém, a hipertrigliceridemia esteve mais presente entre as crianças lipodistróficas.

Existe uma forte associação entre hipertrigliceridemia e lipoatrofia periférica, porém não com lipo-hipertrofia. Dados mostram um risco duplo de hipercolesterolemia em meninas.

Diagnóstico

Apesar de alguns exames (como ressonância magnética, RX, espessura de prega cutânea) serem auxiliares ao diagnóstico, o mesmo é eminentemente clínico.

Tratamento

O manejo da SL envolve basicamente a troca dos antirretrovirais (IP) para medicamentos menos relacionados à lipodistrofia (4,C). A utilização de recursos medicamentosos ainda não está bem estabelecida no grupo pediátrico.

A prática de exercícios físicos e dietas são de fundamental importância para esses pacientes, além do diagnóstico precoce (4, C).

O preenchimento facial e o recurso da cirurgia plástica podem ser utilizados em pacientes Tanner IV e V com boa função imune (2c, B). (Manual de Tratamento da Lipoatrofia Facial e o síndrome lipodistrófica em HIV)

9 4 Alterações no metabolismo da glicose

As desordens no metabolismo da glicose relacionadas à TARV apresentam um espectro variável, da redução da sensibilidade à insulina à redução da tolerância à glicose e ao diabetes. Essas alterações parecem ser multifatoriais, envolvendo a TARV, fatores virais, fatores imunológicos, herança genética, inatividade física e dieta.

A resistência à insulina é um efeito adverso da TARV bem conhecido em adultos, principalmente naqueles em uso de inibidor de protease, nos quais a prevalência dessa alteração é descrita na faixa de 13% a 35%. O aumento da resistência à insulina pode levar ao diabetes e aumentar a morbidade por eventos cardiovasculares prematuros, devido à aceleração do processo de aterosclerose.

Os efeitos dos antirretrovirais no desenvolvimento da resistência à insulina em crianças também estão descritos; entretanto, são menos compreendidos. Vários fatores podem interferir nesse processo, destacando-se o aumento fisiológico da resistência à insulina e modificações corporais que ocorrem na puberdade, bem como os efeitos da própria infecção pelo HIV no crescimento e desenvolvimento. Estudos em pacientes pediátricos demonstraram resultados variáveis, com uma prevalência de resistência à insulina entre 6,5% e 13%, ocorrendo com maior frequência nos pacientes em uso de esquemas contendo inibidor de protease.

A prevalência estimada de lipodistrofia em crianças sob tratamento varia de 25% a 65%. Em adultos, relata-se uma associação entre a lipodistrofia e a resistência à insulina. Em crianças, sabe-se que a obesidade está significativamente relacionada ao desenvolvimento de resistência à insulina; contudo, não se conhece se a lipodistrofia pode exercer o mesmo efeito.

Alguns medicamentos utilizados no manejo de complicações da infecção pelo HIV podem aumentar o risco de resistência à insulina e de diabetes. Tais medicamentos incluem a niacina, utilizada no tratamento de hiperlipidemia; os corticosteróides, empregados no manejo de algumas comorbidades e da síndrome de reconstituição imune; e os diuréticos tiazídicos, utilizados no tratamento da hipertensão arterial. Essas drogas devem ser utilizadas com cautela em pacientes com infecção pelo HIV com alto risco para o desenvolvimento de diabetes.

9.4.1 Diabetes mellitus

A infecção pelo HIV confere um risco três vezes maior de diabetes mellitus tipo 2 em adultos. Behrens et al. descreveram alterações na tolerância a carboidratos em 47% de pacientes adultos em uso de TARV contendo IP. Independentemente do uso de antirretrovirais, os adultos com infecção pelo HIV sem uso de TARV apresentam características que predispõem à resistência à insulina, o que explica o alto risco de diabetes tipo 2. Essas características incluem elevação de ácidos graxos não esterificados, hipertrigliceridemia, redução do HDL-colesterol, aumento do VLDL-colesterol e competição de ácidos graxos com a utilização de glicose no músculo e tecido adiposo. Não existem estudos avaliando o risco de diabetes em pacientes pediátricos com infecção pelo HIV.

9.4.2 Manejo da resistência à insulina e diabetes na infecção pelo HIV

Existem poucos estudos sobre o manejo da resistência à insulina em pacientes com infecção pelo HIV. Em crianças não infectadas pelo HIV com resistência à insulina, a abordagem de primeira linha é a modificação da dieta e o controle do peso. Os exercícios e atividades físicas melhoram a sensibilidade à insulina, reduzem a glicemia e têm um papel importante na manutenção do peso. Infelizmente, os dados com relação à eficácia dessas intervenções em crianças e adolescentes com infecção pelo HIV são escassos e inconclusivos.

A modificação para um esquema antirretroviral poupador de IP ou a inclusão de um IP com menor potencial de interferência no metabolismo da glicose pode ser considerada, caso as intervenções relacionadas a mudanças no estilo de vida (dieta e exercício) não se mostrem efetivas e caso haja a possibilidade de esquema alternativo com potencial de efetiva supressão viral e menor associação com alterações no metabolismo da glicose (5, D). Entretanto, não existem estudos conclusivos que fundamentem ou preconizem a troca de esquema antirretroviral em pacientes pediátricos com alterações no metabolismo da glicose.

No campo farmacológico, a primeira escolha no tratamento da resistência à insulina e do diabetes é a metformina (1a, A).

Vários estudos demonstraram o efeito positivo da metformina na homeostase da glicose em adultos infectados pelo HIV. Os principais efeitos adversos da metformina são náuseas, diarreia e dor abdominal. Esse fármaco também está associado a acidose láctica em pacientes não infectados pelo HIV com insuficiência renal. Foi descrito um caso de acidose láctica fatal em paciente infectado pelo HIV em uso de ITRNN. Um estudo recente realizado em população adulta sugere que a metformina deve ser utilizada somente em pacientes com infecção pelo HIV que apresentem adequada distribuição de gordura periférica e acentuada resistência à insulina. A metformina está licenciada para uso a partir de 10 anos de idade no diabetes do tipo 2.

Em síntese, a melhor abordagem para a prevenção e o tratamento da resistência à insulina em crianças e adolescentes com infecção pelo HIV é o emprego de estratégias não farmacológicas, incluindo a atividade física regular, a redução de gordura saturada e de carboidratos simples na dieta e o controle do peso e a suspensão do tabagismo para os adolescentes (1a, A).

Finalmente, é importante destacar a necessidade do monitoramento do status metabólico de crianças e adolescentes infectados pelo HIV antes do início da TARV e continuamente ao longo da terapia (4, C).

O monitoramento laboratorial ideal desses pacientes deve incluir, além da glicemia de jejum, a insulinemia de jejum e o HOMA-IR(9) (4, C).

9.5 Alterações no metabolismo ósseo

O esqueleto tem função estrutural e metabólica. O processo de diferenciação celular que dá origem ao esqueleto é regulado por genes que inicialmente estabelecem o padrão estrutural na forma de cartilagem e mesênquima, os quais são depois substituídos por tecido ósseo a partir da diferenciação de osteoblastos.

A homeostase do tecido ósseo depende do equilíbrio entre a atividade dos dois principais tipos de células: as formadoras de tecido ósseo (osteoblastos) e as que reabsorvem esse tecido (osteoclastos). Os principais reguladores da atividade de tais células são os hormônios que comandam o metabolismo do cálcio (paratormônio, calcitriol e calcitonina), o hormônio do crescimento, os glicocorticoides, os hormônios tireoidianos e sexuais, as citocinas e os fatores de crescimento fibroblástico.

Os osteoblastos derivam das células mesenquimais da medula óssea. Alguns estudos experimentais indicam que essas células podem ser suscetíveis à infecção pelo HIV-1, o que provocaria prejuízo na diferenciação e atividade celular e aumento de apoptose, com consequente perda de densidade óssea por ação viral direta.

A puberdade é uma época de grande importância para a aquisição da massa óssea adequada. Os fatores que afetam a mineralização óssea normal são a ingestão de cálcio, os níveis de vitamina D, a atividade física, os hormônios, os fatores genéticos e o estado nutricional. O “estirão” de crescimento é uma fase de grande acúmulo de massa óssea. A alta incidência de fraturas ósseas em adolescentes na população geral pode estar relacionada à relativa fragilidade óssea resultante da dissociação entre expansão óssea e mineralização. O pico de mineralização óssea corresponde ao acúmulo de cálcio nesse tecido. A densidade óssea diminui antes do estirão de crescimento para depois aumentar durante os próximos quatro anos. A idade mediana em que ocorre o pico da deposição de cálcio no esqueleto é 12,5 anos para as meninas e 14 anos para os meninos.

A diminuição da densidade óssea é reconhecida como uma complicação metabólica durante o curso da infecção pelo HIV-1 em adultos e crianças. A densidade óssea é fator preditor de risco de fratura. Não se dispõe de dados sobre a frequência dessa alteração na população pediátrica brasileira. Entre crianças e adolescentes infectados por via vertical nos Estados Unidos, essa alteração tem sido relatada em até 11% dos pacientes em acompanhamento.

A diminuição da densidade óssea em portadores do HIV é multifatorial, relacionada ao próprio HIV-1 e a seu tratamento, comorbidades e outros fatores não ligados à infecção pelo HIV. Na população geral, os fatores mais relevantes associados à diminuição da densidade óssea são: idade avançada, tabagismo, uso de esteroides e baixo índice de massa corpórea. Entre crianças portadoras de HIV-1, os principais fatores associados à diminuição da densidade óssea são: atraso no crescimento e na maturação sexual, etnia, duração e gravidade da doença, baixo índice de massa corpórea, história de perda de peso, uso prévio de esteroides, presença de lipodistrofia e uso de tenofovir.

O uso de TARV tem sido associado à diminuição da densidade óssea, mas esta também ocorre em pacientes infectados pelo HIV que nunca fizeram uso de antirretrovirais.

Em adultos portadores de infecção pelo HIV-1, o início da terapia antirretroviral mostrou-se associado a significativa perda de massa óssea, que foi maior em pacientes com contagens mais baixas de LT-CD4+ e com regimes contendo tenofovir. Estudos em adultos e crianças encontraram evidências de diminuição da formação óssea e aumento da reabsorção, principalmente entre pacientes em uso de inibidores da protease. Acredita-se que o uso dessa classe de medicamentos esteja associado à diminuição da densidade óssea em virtude da inibição da enzima CYP450, que atua no metabolismo da vitamina D. Pacientes em uso de esquemas

terapêuticos sem inibidores de protease, contendo tenofovir ou estavudina em associação com lamivudina e efavirenz, também apresentam, muitas vezes, alteração da densidade óssea associada a um aumento de níveis séricos de lactato, o que sugere toxicidade mitocondrial. Entre pacientes pediátricos, os resultados de alguns estudos longitudinais mostram melhora da densidade óssea com o uso de TARV.

9.5.1 Diagnóstico

A avaliação da densidade óssea é realizada por meio da densitometria óssea (dual energy X-ray absorptiometry ou DEXA). Os padrões de normalidade encontram-se bem estabelecidos para adultos; para crianças e adolescentes, todavia, ainda estão em desenvolvimento. Também se encontram em discussão as indicações precisas para realização do exame nessa população. À medida que no Brasil, assim como no resto do mundo, aumenta a idade da população de indivíduos que adquiriram a infecção nos primeiros anos de vida e que fazem uso de antirretrovirais desde a infância, cresce a necessidade de conhecer e monitorar a densidade óssea dessas pessoas para garantir-lhes melhor saúde óssea na idade adulta.

Nessa situação, a realização de densitometria óssea está indicada em todo adolescente portador de infecção pelo HIV comprovada ou provavelmente adquirida por via vertical, principalmente naqueles que apresentem baixo índice de massa corpórea, história de perda de peso, uso prévio de esteroides, presença de lipodistrofia e uso de tenofovir (5, D).

Os resultados dos exames de densidade óssea devem ser relatados em z-score, o qual representa o desvio em relação à mediana encontrada na população geral ajustado para idade, sexo e etnia.

São considerados normais os valores de z-score acima de -1. Valores inferiores a -2 devem ser considerados como “baixos para a idade” e não como indicadores de osteoporose, termo cuja utilização não está indicada na população pediátrica (1b, A).

9.5.2 Tratamento

Alguns estudos estão sendo realizados para averiguar o efeito das medidas terapêuticas na perda óssea associada à infecção pelo HIV em crianças e adolescentes. A maioria dos resultados disponíveis mostra que as seguintes medidas estão associadas à melhora da densidade óssea; porém, não há dados sobre a duração do efeito terapêutico a longo prazo, principalmente após sua suspensão.

Cálcio e vitamina D: 1.000mg de cálcio e 200UI de vitamina D/dia.

Exercícios com peso ou de impacto: 20 a 30 minutos 3x/semana (exemplos: correr, pular corda, dançar, subir degraus, fazer caminhadas, patinar e jogar futebol, voleibol, basquete ou tênis) (5, D).

9.6 Toxicidade renal

Apesar da significativa frequência de doença renal em adultos portadores de HIV, a nefrotoxicidade relacionada aos ARV é ainda considerada rara, mas em ascensão à medida que a exposição a estas drogas se torna cada vez mais longa. As manifestações clínicas da nefrotoxicidade da TARV são os distúrbios eletrolíticos, a insuficiência renal aguda, acidose láctica e doença renal crônica. Estas alterações decorrem de diferentes mecanismos que incluem rabdomiólise (associada ao uso de AZT, ddI e inibidores da integrase), toxicidade tubular, reações alérgicas e precipitações de cristais na luz tubular.

Relatos isolados de nefrotoxicidade têm ocorrido em associação a mais de vinte drogas atualmente disponíveis e a verdadeira relação de causa e efeito destas manifestações são muito raramente confirmadas. Podemos dizer que apenas três destas drogas apresentam comprovadamente ação nefrotóxica: o indinavir, o atazanavir (ATV) e o tenofovir (TDF). Como o indinavir é atualmente uma droga obsoleta, discutiremos apenas as duas outras.

Cerca de 8% do atazanavir é excretado sem metabolismo prévio por via renal e sendo pouco solúvel na urina, é passível de precipitação em pH alcalino. Ainda são raros os relatos de nefrolitíase associada ao uso de ATV e seu manejo tem sido a descontinuação da droga que em muitos casos é reintroduzida juntamente com medidas de acidificação urinária. A experiência em população pediátrica ainda é limitada.

Entre adultos, a nefrotoxicidade associada ao TDF é mais frequente em pacientes com doença renal prévia, doença avançada pelo HIV e em TARV por de longa duração e em uso concomitante de inibidor de protease, principalmente o ritonavir. O crescente uso de TDF tem sido acompanhado de tubulopatia renal proximal, manifesta por glicosúria, proteinúria e queda do fósforo sérico. Alguns pacientes apresentam Síndrome de Fanconi e/ou diminuição da densidade óssea e comprometimento da filtração glomerular com aumento da creatinina. Este efeito do TDF nas células de túbulos proximais é provavelmente consequência de alteração em sua função mitocondrial. Cerca de 4% das crianças tratadas com TDF apresentam hipofosfatemia e 25% tem proteinúria.

O monitoramento de pacientes em uso de TDF deve ser realizado com exames periódicos de sedimento urinário a cada 3 a 6 meses. O manejo desta intercorrência é a descontinuação do TDF. Entre adultos, uma estratégia importante nos casos em que o TDF esteja indicado e o paciente apresente disfunção renal prévia a seu uso, é o ajuste da dose de acordo com a taxa de filtração glomerular. Ainda não dispomos de dados na população pediátrica.

Tabela 3: Nefrotoxicidade dos ARV: (Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. Downloaded from <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines> on 3/8/2013)

Efeitos adversos	ARV associados	Início/ manifestações clínicas	Frequência estimada	Prevenção/ monitoramento	Manejo
Urolitíase e nefrolitíase	IDV, ATV	Surge semanas a meses do início da terapia. Cristalúria, hematuria, piúria, dor no flanco e aumento de creatinina.	Nefrolitíase associada ao IDV é mais comum em adultos (4% a 43%) que em crianças (0 a 20%). Causada pelo ATV é rara.	Manter hidratação adequada. Solicitar urinálise a cada 6-12 meses.	Manter hidratação e controle da dor. Considerar trocar o ARV.
Disfunção renal	TDF	Em adultos surge de semanas a meses do início do tratamento. Hipofosfatemia surge em média após 18 meses. Apresentações clínicas: insuficiência renal, necrose tubular aguda, síndrome de Fanconi, tubulopatia renal proximal, nefrite intersticial, diabetes insipidus nefrogênica, aumento de creatinina, proteinúria e poliúria.	Adultos: 2% com aumento de creatinina e 0,5% com complicações renais graves. Crianças: 4% com hipofosfatemia ou tubulopatia renal proximal. 25% a 78% com proteinúria intensa (pode ter havido confusão com infecção avançada pelo HIV e uso concomitante de ddl nas crianças estudadas).	Monitorar ao menos a cada 6-12 meses: urinálise, creatinina e fosfato séricos, relação proteína/creatinina urinária.	Se o TDF for a causa provável, substituir.

9.7 Toxicidade Hepática

Todos os ARV disponíveis podem se associar à toxicidade hepática, mas a nevirapina (NVP) e o tipranavir (TPV) são os mais frequentes. Em crianças esta toxicidade é menos frequente que em adultos. Devemos lembrar ainda a possibilidade de acometimento hepático no curso da Síndrome Inflamatória de Reconstituição Imune (SIR) e acompanhando reação de hipersensibilidade à nevirapina, abacavir e raltegravir. Pacientes em uso de ITRN podem apresentar esteatose hepática associada à acidose láctica.

A apresentação da lesão hepática vai desde elevação assintomática das enzimas ALT e AST até quadro de hepatite aguda.

O monitoramento de enzimas hepáticas deve ser feito a cada 3 a 6 meses em pacientes em uso de qualquer esquema ARV. Pacientes assintomáticos com valores de transaminase 5 a 10 vezes acima do limite

de normalidade indicam suspensão da TARV ou seu acompanhamento mais frequente. Pacientes sintomáticos devem ter as drogas descontinuadas.

O uso do ATV pode se acompanhar de hiperbilirrubinemia indireta com dosagens normais de bilirrubina direta, ALT e AST. Esta situação não tem sido associada a outras manifestações e não configuram indicação para suspender a droga.

Tabela 4: ARV que precisam de ajuste de dose em pacientes com disfunção renal ou hepática:

ARV	Insuficiência renal	Insuficiência hepática
ABC	Não ajustar	Ajustar
ddl	Ajustar	Não ajustar
3TC	Ajustar	Não ajustar
d4T	Ajustar	Sem recomendação de dose
TDF	Ajustar	Não ajustar
AZT	Ajustar	Ajustar
EFV	Não ajustar	Sem recomendação de dose. Usar com cuidado
ETR	Não ajustar	Não ajustar (sem recomendação para insuficiência grave)
NVP	Sem recomendação de dose	Não ajustar (na insuficiência leve) e Contraindicada na moderada ou grave.
ATV	Não em pacientes sem hemodiálise	Usar com cuidado na insuficiência leve ou moderada. Não usar na grave.
DRV	Não ajustar em pacientes com insuficiência moderada	Sem dados. Não usar na insuficiência grave.
FPV	Não ajustar	Ajustar
IDV	Não ajustar	Sem recomendação de dose
LPV/r	Não ajustar	Usar com cuidado. Sem recomendação de dose
TPV	Não ajustar	Não ajustar (na insuficiência leve) e Contraindicada na moderada ou grave.
ENF	Não ajustar	Não ajustar
RAL	Não ajustar	Não ajustar (na insuficiência leve ou moderada) e sem recomendação de dose para insuficiência grave.

Cálculo do clearance de creatinina

Homens: $(140 - \text{idade em anos}) \times (\text{peso em kg}) / 72 \times (\text{creatinina sérica})$

Mulheres: $(140 - \text{idade em anos}) \times (\text{peso em kg}) \times 0,85 / 72 \times (\text{creatinina sérica})$

Crianças (Hogg): $k \times (\text{altura em cm}) / (\text{creatinina sérica})$

Valores de k: $< 1 \text{ ano} = 0,45$

Adolescentes masculinos = 0,7

Todas as outras idades = 0,55

Escore Child-Pugh

Componente	Pontos		
	1	2	3
Encefalopatia	Nenhuma	Grau 1 ou 2	Grau 3 ou 4
Ascite	Nenhuma	Leve ou controlada com diurético	Moderada ou refratária a diurético
Bilirrubina sérica $\mu\text{mol/l}$ (mg/dl)	< 34 (<2,0)	34-51 (2,0-3,0)	> 51 (> 3,0)
Albumina sérica, g/l (g/dl)	> 35 (> 3,5)	30-35 (3,0-3,5)	< 30 (< 3,0)
Tempo de protrombina (Segundos de prolongamento) OU INR	0-4 <1,7	4-6 1,7 – 2,3	>6 >2,3

O escore de Child-Pugh é calculado somando os pontos dos cinco fatores, e varia de 5 a 15. A classe de Child-Pugh é A (escore de 5 a 6), B (7 a 9), ou C (acima de 9).

9.8 Avaliação e Manejo da Toxicidade

O estadiamento da toxicidade, segundo a gravidade das principais alterações clínicas e bioquímicas esta definido na tabela 5, a seguir (5, D). Para verificar outros parâmetros de toxicidade consultar a tabela DAIDS completa

- Toxicidade de grau 2 (moderado): considerar redução da dose dentro da margem terapêutica, com monitoramento mais frequente.
- Toxicidade de grau 3 (grave): reduzir a dose dentro da margem terapêutica, ou suspender a droga até normalização. Se o efeito adverso persiste ou recorrer após o retorno de dose plena, considerar interrupção por até 28 dias. Se persistirem os sinais de toxicidade, suspender a droga.
- Toxicidade de grau 4 (grave e potencialmente fatal): considerar suspensão e troca do medicamento, bem como medidas terapêuticas específicas.

Tabela 5: Graus de toxicidade clínica e laboratorial mais comumente associados ao uso de drogas antirretrovirais em crianças e adolescentes

PARÂMETRO	LEVE	MODERADO	GRAVE	GRAVE E POTENCIALMENTE FATAL
RECOMENDAÇÕES GERAIS PARA ESTIMATIVA DO GRAU DE GRAVIDADE				
Caracterização de sintomas e Recomendações gerais de manejo	Sintomas causam interferência mínima ou ausente nas atividades sociais ou funcionais usuais (1): nenhuma intervenção necessária, monitorar	Sintomas causam interferência maior que mínima nas atividades sociais ou funcionais usuais: pode requerer intervenção mínima e monitoramento	Sintomas impedem a realização das atividades sociais e funcionais: requer cuidados médicos e possível hospitalização	Sintomas impedem a realização das atividades básicas de autocuidado (2): requer intervenção médica para prevenção de danos permanentes ou morte
HEMATOLOGIA				
Contagem absoluta de neutrófilos (acima de 7 dias de vida)	1.000 – 1.300/mm ³	750 – 999/mm ³	500 – 749/mm ³	500 – 749/mm ³
Hemoglobina (criança >60 dias de vida)	8,5 – 10,0 g/dl 1,32 – 1,55mmol/l	7,5 – <8,5 g/dl 1,16 – <1,32mmol/l	6,5 – <7,5 g/dl 1,01 – <1,16mmol/l	<6,5 g/dl <1,01mmol/l ou sintomas clínicos graves atribuídos a anemia (p.ex., insuficiência cardíaca), refratários a terapia
Plaquetas	100.000 – <125.000/mm ³	50.000 – <100.000/mm ³	25.000 – <50.000/mm ³	<25.000/mm ³ ou sangramentos
Contagem absoluta de leucócitos	2.000 – 2.500/mm ³	1.500 – 1.999/mm ³	1.000 – 1.499/mm ³	< 1.000/mm ³
GASTROINTESTINAL				
Laboratorial				
ALT (TGP)	1,25 – 2,5 x LSN	2,6 – 5,0 x LSN	5,1 – 10,0 x LSN	>10,0 x LSN
AST (TGO)	1,25 – 2,5 x LSN	2,6 – 5,0 x LSN	5,1 – 10,0 x LSN	>10,0 x LSN
Fosfatase alcalina	1,25 – 2,5 x LSN	2,6 – 5,0 x LSN	5,1 – 10,0 x LSN	>10,0 x LSN
Bilirrubina (>14 dias vida)	1,1 – 1,5 x LSN	1,6 – 2,5 x LSN	2,6 – 5,0 x LSN	>5,0 x LSN
Lipase	1,1 – 1,5 x LSN	1,6 – 3,0 x LSN	3,1 – 5,0 x LSN	>5,0 x LSN
Amilase pancreática	1,1 – 1,5 x LSN	1,6 – 2,0 x LSN	2,1 – 5,0 x LSN	>5,0 x LSN
Clínico				
Diarreia ≥1 ano de idade	Episódios transitórios ou intermitentes de evacuações líquidas OU aumento ≤3 evacuações /dia em relação à frequência basal	Episódios persistentes de evacuações líquidas OU aumento de 4–6 evacuações /dia em relação à frequência basal	Diarreia com sangue OU aumento ≥7 evacuações /dia em relação à frequência basal OU indicação de hidratação venosa	Desidratação+choque hipovolêmico

PARÂMETRO	LEVE	MODERADO	GRAVE	GRAVE E POTENCIALMENTE FATAL
<1 ano de idade	Evacuações líquidas, sem aumento da frequência basal	Evacuações líquidas e frequência aumentada OU desidratação leve	Evacuações líquidas com desidratação moderada	Evacuações líquidas com desidratação grave e choque hipovolêmico
Disfagia/odinofagia	Sintomático, mas capaz de ingerir dieta habitual	Sintomas causam mudança da dieta usual, mas sem intervenção médica indicada	Sintomas causam alterações importantes da dieta, com intervenção médica indicada	Redução potencialmente fatal da ingestão oral.
Náusea	Náusea temporária (<24 horas) ou intermitente com interferência mínima ou ausente na ingestão oral	Náusea persistente resultando em redução da ingestão oral por 24–48 horas	Náusea persistente resultando em ingestão oral mínima por >48 horas OU indicação de hidratação venosa	Náusea persistente com ingestão oral mínima resultando em desidratação e indicação de hidratação venosa vigorosa
Vômitos	Vômitos temporários ou intermitentes com interferência mínima ou ausente na ingestão oral	Vômitos frequentes, desidratação ausente ou leve	Vômitos persistentes resultando em hipotensão ortostática OU indicação de hidratação venosa	Risco de vida (p. ex., choque hipovolêmico)

ALÉRGICO/DERMATOLÓGICO

Reação alérgica sistêmica aguda	Urticária localizada com duração <12 horas	Urticária localizada com indicação de tratamento OU angioedema leve	Urticária generalizada OU angioedema com indicação de tratamento OU broncoespasmo leve	Anafilaxia aguda OU broncoespasmo grave ou edema laríngeo
Reação cutânea – exantema	Exantema macular localizado	Exantema maculopapular ou morbiliforme difuso, OU lesões em alvo	Exantema maculopapular ou morbiliforme difuso com vesículas ou poucas bolhas OU ulcerações superficiais de mucosa, restritas a um único sítio	Lesões bolhosas extensas ou generalizadas OU síndrome de Stevens- Johnson OU ulcerações de mucosa, acometendo dois ou mais sítios OU necrólise epidérmica tóxica (NET)

NEUROLÓGICO

Alterações de personalidade, comportamento ou humor	Alteração causando interferência mínima ou ausente nas atividades sociais ou funcionais usuais (3)	Alteração causando interferência maior que mínima nas atividades sociais ou funcionais usuais (3)	Alteração impede a realização das atividades sociais e funcionais usuais (3) e requer cuidados médicos	Comportamento potencialmente danoso para si mesmo e/ou outros OU risco de vida
---	--	---	--	--

PARÂMETRO	LEVE	MODERADO	GRAVE	GRAVE E POTENCIALMENTE FATAL
Estado mental alterado	Alteração causando interferência mínima ou ausente nas atividades sociais ou funcionais usuais (3)	Letargia leve ou sonolência causando interferência maior que mínima nas atividades sociais ou funcionais usuais (3)	Confusão, deficits de memória, letargia ou sonolência que impedem a realização das atividades sociais e funcionais usuais (3)	Delírio, obnubilação ou coma
Fraqueza neuromuscular (inclusive miopatia e neuropatia)	Assintomático com diminuição de força ao exame OU fraqueza muscular mínima causando interferência mínima ou ausente nas atividades sociais ou funcionais usuais (3)	Fraqueza muscular causando interferência maior que mínima nas atividades sociais ou funcionais usuais (3)	Fraqueza muscular que impede a realização das atividades sociais e funcionais usuais (3)	Fraqueza muscular debilitante que impede a realização das atividades básicas de autocuidado(2) OU fraqueza de musculatura respiratória que repercute na ventilação
Alterações neurosensoriais (inclusive neuropatia dolorosa)	Assintomático com alteração sensorial ao exame OU parestesia mínima causando interferência mínima ou ausente nas atividades sociais ou funcionais usuais (3)	Alteração sensorial ou parestesia causando interferência maior que mínima nas atividades sociais ou funcionais usuais (3)	Alteração sensorial que impede a realização das atividades sociais e funcionais usuais (3)	Alteração sensorial debilitante que impede a realização das atividades básicas de autocuidado (2)
OUTROS PARÂMETROS LABORATORIAIS				
Glicose, soro, valores elevados: sem jejum	116 – <161mg/dl 6,44 – <8,89mmol/l	161 – <251mg/dl 8,89 – <13,89mmol/l	251 – 500mg/dl 13,89 – 27,75mmol/l	>500mg/dl >27,75mmol/l
Glicose, soro, valores elevados: jejum	110 – <126mg/dl 6,11 – <6,95mmol/l	126 – <251mg/dl 6,95 – <13,89mmol/l	251 – 500mg/dl 13,89 – 27,75mmol/l	>500mg/dl >27,75mmol/l
Glicose, soro, valor baixo (maiores de 1 mês):	55 – 64 mg/dL 3.05 – 3.55 mmol/L	40 – 54 mg/dL 2.22 – 3.06 mmol/L	30 – 39 mg/dL 1.67 – 2.23 mmol/L	< 30 mg/dL < 1.67 mmol/L
Lactato	<2,0 x LSN sem acidose	≥2,0 x LSN sem acidose	Lactato aumentado com pH <7,3 sem risco de vida ou presença de condições relacionadas	Lactato aumentado com pH <7,3 com risco de vida (p. ex., sintomas neurológicos, coma) ou presença de condições relacionadas
Colesterol (jejum, <18 anos de idade)	170 – <200mg/dl 4,40 – 5,15mmol/l	200 – 300mg/dl 5,16 – 7,77mmol/l	>300mg/dl >7,77mmol/l	Não aplicável
LDL (jejum) >2 a <18 anos de idade	110 – 129 mg/dL 2.85 – 3.34 mmol/L	130 – 189 mg/dL 3.35 – 4.90 mmol/L	≥ 190 mg/dL ≥ 4.91 mmol/L	Não aplicável
Triglicerídeos (jejum)	Não aplicável	500 – <751mg/dl 5,65 – <8,49mmol/l	751 – 1.200mg/dl 8,49 – 13,56mmol/l	>1.200mg/dl >13,56mmol/l

LSN: limite superior normal

Fonte: Adaptado da Divisão de Aids do Instituto Nacional de Alergia e Doenças Infecciosas: Quadro de classificação da severidade dos eventos adversos em adultos e crianças, Bethesda, Maryland, EUA; agosto de 2009.

1. Os valores são dados para crianças em geral, exceto quando os grupos etários são especificamente indicados.
2. Atividades apropriadas para a respectiva idade e cultura (p. ex., alimentar-se com os utensílios culturalmente utilizados, caminhar ou usar as mãos).
3. Atividades sociais e funcionais usuais em crianças pequenas referem-se àquelas que são apropriadas para a respectiva idade e cultura (p. ex. interação social, atividades lúdicas, tarefas de aprendizagem).

Referências

- AMAYA, R. A.; KOZINETZ, C. A.; McMEANS, A. et al. Lipodystrophy syndrome in human immunodeficiency virus-infected children. *Pediatric Infect. Dis. J.*, [S.l.], v. 21, p. 405-10, 2002.
- AUKRUST, P.; HAUG, C. J.; UELAND, T. et al. Decreased bone formative and enhanced resorptive markers in human immunodeficiency virus infection: indication of normalization of the bone-remodeling process during highly active antiretroviral therapy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, [S.l.], v. 84, n. 1, p. 145-50, 1999.
- BACK, G. I.; CARAMELLI, B.; PELLANDA, L. et al. 1ª Diretriz brasileira para a prevenção da aterosclerose na infância e na adolescência. *Arq. Bras. Cardiol.*, [S.l.], v. 85, Suppl. 6, p. 4-36, 2005.
- BAILEY, D. A.; MARTIN, A. D.; McKAY, H. A. et al. Calcium accretion in girls and boys during puberty: a longitudinal analysis. *J. Bone Miner. Res.*, [S.l.], v. 15, n. 11, p. 2245-2250, 2000.
- BEHRENS, G.; DEJAN, A.; SCHMIDT, H. et al. Impaired glucose tolerance, beta cell function and lipid metabolism in HIV patients under treatment with protease inhibitor. *AIDS*, [S.l.], v. 13, p. F63-F70, 1999.
- BEVILACQUA, M.; DOMINGUEZ, L. J.; BARBAGALLO, M. et al. Insulin resistance and the cardiometabolic syndrome in HIV infection. *J. Cardiometab. Syndr.* [S.l.], v. 4, p. 40-43, 2009.
- BISHOP, N.; BRAILLON, P.; BURNHAM, J. et al. Dual-Energy X-ray Absorptiometry Assessment in Children and Adolescents with Diseases that May Affect the Skeleton: The 2007 ISCD Pediatric Official Positions. *J. Clin. Densitometry*, [S.l.], v. 11, n. 1, p. 29-42, 2008.
- BITNUN, A.; SOCHETT, E.; DICK, P. T. et al. Insulin sensitivity and beta-cell function in protease inhibitor-treated and -naive human immunodeficiency virus-infected children. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, [S.l.], v. 90, n. 1, p. 168-74, jan. 2005.
- BORDERI, M.; GIBELLINI, D.; VESCINI, F. et al. Metabolic bone disease in HIV-infection. *AIDS*, [S.l.], v. 23, p. 1297-1310, 2009.
- BRETT-MAJOR, D. M.; GANESAN, A. Dyslipidemia management in patients with human immunodeficiency virus. *Infect. Dis. Clin. Pract.*, [S.l.], v. 15, p. 7-16, 2007.
- CARON, M.; AUCLAIR, R.; VIGOUROUX, C. et al. The HIV protease indinavir impairs sterol regulatory element-binding protein-1 intranuclear localization, inhibits preadipocyte differentiation, and induces insulin resistance. *Diabetes*, [S.l.], v. 50, p. 1378-1388, 2001.
- CARR, A.; MILLER, J.; EISMAN, J. A. et al. Osteopenia in HIV-infected men: association with asymptomatic lactic acidemia and lower weight pre-antiretroviral therapy. *AIDS*, [S.l.], v. 15, n. 6, p. 703-9, 2001.
- CARR, A.; SAMARAS, K.; THORISDOTTIR, A. Diagnosis, prediction, and natural course of HIV-1 protease-inhibitor-associated lipodystrophy, hyperlipidaemia, and diabetes mellitus: a cohort study. *Lancet*, [S.l.], v. 353, p. 2093-9, 1999.
- CHANTRY, C. J.; HUGHES, M. D.; ALVERO, C. et al. Lipid and glucose alterations in HIV-infected children beginning or changing antiretroviral therapy. *Pediatrics*, [S.l.], v. 122, p. 129-138, 2008.
- CHANTRY, C.; FREDERIC, M.; MEYER, W. A. et al. Endocrine abnormalities and impaired growth in virus-infected children. *Ped. Infect. Dis. J.*, [S.l.], v. 26, p. 53-60, 2007.
- CHESEAUX, J. J.; JOTTERAND, V.; AEBI, C. et al. Hyperlipidemia in HIV-infected children treated with protease inhibitors:

relevance for cardiovascular diseases. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.*, [S.l.], v. 30, n. 3, p. 288-93, 2002.

COOPER RD, TONELLI M Renal Disease Associated with Antiretroviral Therapy in the Treatment of HIV. *Nephron Clin Pract* 2011;118:c262–c268

ERON JR., J.; YENI, P.; GATHE JR., J. et al. The KLEAN Study of fosamprenavir-ritonavir versus lopinavir-ritonavir, each in combination with abacavir-lamivudina, for the initial treatment of HIV infection over 48 weeks: a randomized non-inferiority trial. *Lancet*, [S.l.], v. 368, p. 476-482, 2006.

EUROPEAN PAEDIATRIC LIPODYSTROPHY GROUP. Antiretroviral therapy, fat redistribution and hyperlipidaemia in HIV-infected children in Europe. *AIDS*, [S.l.], v. 18, p. 1443-1451, 2004.

FAULKNER, R. A.; DAVISON, K. S.; BAILEY, D. A. et al. Size-corrected BMD decreases during peak linear growth: implications for fracture incidence during adolescence. *J. Bone Miner. Res.* [S.l.], v. 21, n. 12, p. 1864-1870, 2006.

FLEISCHMAN, A.; JOHNSEN, S.; JONHSEN, S. et al. Effects of a NRTI, stavudine, on insulin sensitivity and mitochondrial function in muscle of healthy adults. In: CROI: Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 14. Los Angeles. Abstracts... Los Angeles: CROI, 2007.

FRANKLIN, F. A.; FRANKLIN, C. C. Dyslipidemia in children. *Clin. Rev.*, [S.l.], p. 58-61, 2000.

GALLANT, J. E.; STASZEWSKI, S. Efficacy and safety of tenofovir DF vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naïve patients: a 3-year randomized trial. *JAMA*, [S.l.], v. 292, n. 2, p. 191-201, 2004.

GIULIANO, I. C. B.; CARAMELLI, B. Dislipidemias na infância e na adolescência. *Pediatria, São Paulo*, v. 29, n. 4, p. 275-285, 2008. Disponível em:

GRUNFELD, C. Insulin resistance in HIV infection: drugs, host response or restoration to health? *Topics in Medicine*, [S.l.], v. 16, p. 89-93, 2008.

HADIGAN, C. Diabetes, insulin resistance, and HIV. *Curr. Infect. Dis. Rep.*, [S.l.], v. 8, p. 69-75, 2006.

HARTMAN, K.; VERWEEL, G.; DE GROOT, R. et al. Detection of Lipodystrophy in Human Immunodeficiency Virus-1 Children Treated With Highly Active Antiretroviral Therapy. *Pediatric Infect. Dis. J.*, [S.l.], v. 25, n. 5, p. 427-4:31, may 2006.

HOGG RJ, FURTH S, LEMLEY KV, PORTMAN R, SCHWARTZ GJ et al. National Kidney Foundation's - Kidney Disease Outcomes Quality Initiative, Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease in Children and Adolescents: evaluation and stratification. *Pediatrics* 2003, 111(6): 1416-21.

JAQUET, D.; LÉVINE, M.; ORTEGA-RODRIGUEZ, E. et al. Clinical and metabolic presentation of the lipodystrophic syndrome in HIV-infected children. *AIDS*, [S.l.], v. 14, p. 2123-8, 2000.

JAQUET, O.; LÉVINE, M.; ORTEGA-RODRIGUEZ, E. et al. Clinical and metabolic presentation of the lipodystrophic syndrome in HIV-infected children. *AIDS*, [S.l.], v. 14, p. 2123-8, 2000.

KALKWARF, H. J.; ZEMEL, B. S.; GILSANZ, V. et al. The bone mineral density in childhood study: bone mineral content and density according to age, sex, and race. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, [S.l.], v. 92, n. 6, p. 2087-2099, 2007.

KALYESUBULA R, PERAZELLA MA. Nephrotoxicity of HAART. *AIDS Research and Treatment* 2011;2011:562790 doi: 10.1155/2011/562790

LEE, B.; AURPIBUL, L.; SIRISANTHANA, V. et al. Low prevalence of insulin resistance among HIV-infected children receiving non-nucleoside reverse-based highly active antiretroviral therapy in Thailand. *HIV Medicine*, [S.l.], v. 10, n. 2, p. 72-78(7), feb. 2009.

LOUD, K. J.; GORDON, C. M. Adolescent bone health. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.*, [S.l.], v. 160, n. 10, p. 1026-1032, 2006.

MARTÍNEZ, E.; MOCROFT, A.; GARCÍA-VIEJO, M. A. et al. Risk of lipodystrophy in HIV-1-infected patients treated with protease inhibitors: a prospective cohort study. *Lancet*, [S.l.], v. 357, p. 592-298, 2001.

McCOMSEY, G. A.; LEONARD, E. Metabolic complications of HIV therapy in children. *AIDS*, [S.l.], v. 18, p. 1753-1768, 2004.

McCOMSEY, G.; BHUMBRA, N.; MA, J. F. et al. Impact of protease inhibitor substitution with efavirenz in HIV-infected children: results of the First Pediatric Switch Study. *Pediatrics*, [S.l.], v. 111, n. 3, p. e275-81, 2003.

McCRINDLE, B. W.; URBINA, E. M.; DENNISON, B. A. et al. Drug therapy of high-risk lipid abnormalities in children and

adolescents: a scientific statement from the American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in Youth Committee, Council of Cardiovascular Disease in the Young, with the Council on Cardiovascular Nursing. *Circulation*, [S.l.], v. 115, n. 14, p. 1948-67, 2007.

MONDY, K.; YARASHESKI, K.; POWDERLY, W. G. et al. Longitudinal evolution of bone mineral density and bone markers in human immunodeficiency virus-infected individuals. *Clin. Infect. Dis.*, [S.l.], v. 36, n. 4, p. 482-90, 2003.

MORA, S.; ZAMPRONI, I.; BECCIO, S. et al. Longitudinal changes of bone mineral density and metabolism in antiretroviral-treated human immunodeficiency virus-infected children. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, [S.l.], v. 89, n. 1, p. 24-28, 2004.

MURATA, H.; HRUZ, P. W.; MUECKLER, M. The mechanism of insulin resistance caused by protease inhibitor therapy. *J. Biol. Chem.*, [S.l.], v. 275, p. 20251-20254, 2000.

NATIONAL INSTITUTE of Allergy and Infectious Diseases. Division of AIDS. Table for grading the severity of adult and paediatric adverse events. Bethesda: August, 2009. Disponível em http://rsc.tech-res.com/Document/safetyandpharmacovigilance/Table_for_Grading_Severity_of_Adult_Pediatric_Adverse_Events.pdf

NOOR, M. A.; FLINT, O. P.; MAN, J. F. et al. Effects of atazanavir/ritonavir and lopinavir/ritonavir on glucose uptake and insulin sensitivity: demonstrable differences in vitro and clinically. *AIDS*, [S.l.], v. 20, p. 1813-1821, 2006.

NOOR, M. A.; SENEVIRATNE, T.; AWEEKA, F. T. et al. Indinavir acutely inhibits insulin-stimulated glucose disposal in humans: a randomized, placebo controlled study. *AIDS*, [S.l.], v. 16, p. F1-F8, 2002.

PANEL on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. Available at <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/pediatricguidelines.pdf>. Último acesso em 13 de fevereiro de 2013.

PAO, V. Y.; LEE, G. A.; TAYLOR, S. et al. The protease inhibitor combination lopinavir/ritonavir does not decrease insulin secretion in healthy HIV-seronegative volunteers. *AIDS*, [S.l.], v. 24, p. 265-270, 2010.

RAISZ, L. G.; DREZNER, M. K.; MULDER, J. E. Normal skeletal development and regulation of bone formation and resorption. Disponível em: <www.uptodate.com>. Acesso em: 2 dez. 2009.

RIDDLE, T. M.; KUBEL, D. G.; WOOLLET, L. A. et al. HIV protease inhibitor induces fatty acid and sterol biosynthesis in liver and adipose tissues due to the accumulation of activated sterol regulatory element-binding protein-1 in the nucleus. *J. Biol. Chem.*, [S.l.], v. 276, p. 37514-37519, 2001.

RONDANELLI, M.; CASELLI, D.; TROTTI, R. et al. Endocrine pancreatic dysfunction in HIV-infected children: association with growth alterations. *J. Infect. Dis.*, [S.l.], v. 190, p. 908-912, 2004.

ROSSO, R.; PARODI, A.; D'ANNUNZIO, G. et al. Evaluation of insulin resistance in a cohort of HIV-infected youth. *Eur. J. Endocrinol.*, [S.l.], v. 157, p. 655-659, 2007.

SANTOS, F. S.; RANGEL, L. G.; SAUCEDO, G. P. et al. Hypertriglyceridemia and hypercholesterolemia in human immunodeficiency virus-1 infected children treated with protease inhibitors. *Arch. Med. Res.*, [S.l.], v. 37, p. 129-32, 2006.

SARNI, R. O. S.; SOUZA, F. I. S.; BATTISTINI, T. R. B. et al. Lipodistrofia em crianças e adolescentes com síndrome da imunodeficiência adquirida e sua relação com a terapia antirretroviral empregada. *J. Pediatr.*, Rio de Janeiro, v. 85, n. 4, p. 329-334, 2009.

SHLAY, J. C.; BARTSCH, G.; PENG, G. et al. Long-term body composition and metabolic changes in antiretroviral naive persons randomized to protease inhibitor, nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor, or protease inhibitor plus nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-based strategy. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.*, [S.l.], v. 44, p. 506-517, 2007.

SIBERRY, G. K.; RUDY, B. J.; SATO, P. et al. Impact of Oral Alendronate Therapy on Bone Mineral Density in HIV-Infected Children and Adolescents with Low Bone Mineral Density. In: IMPAACT (International Maternal Pediatric Adolescent AIDS Clinical Trials Group), 2008. Annual Report... [S.l.], 2008. Disponível em: <<http://www.impactgroup.org/files/Annual%20Report%202008.pdf>>. Protocol 1076.

TEBAS, P. Insulin resistance and diabetes mellitus associated with antiretroviral use in HIV-infected patients: pathogenesis, prevention, and treatment options. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.*, [S.l.], v. 49, p. S86-S92, 2008.

TOMAKA, F.; LEFEBVRE, E.; SEKAR, V. et al. Similar changes in metabolic parameters of darunavir and atazanavir, each coadministered with low dose ritonavir in healthy volunteers. In: HIV DART: Frontiers in Drug Development for Antiretroviral

Therapies, Cancún. Presentations... Cancún: HIV DART, 2006.

TORRES, A. M. S.; MADERO, R. M.; BORQUE, C. et al. Prevalence of fat redistribution and metabolic disorders in human immunodeficiency virus-infected children. *Eur. J. Pediatr.*, [S.l.], v. 164, p. 271-276, 2005.

VIGANO, A.; ALDROVANDI, G. M.; GIACOMET, V. et al. Improvement in dyslipidaemia after switching stavudine to tenofovir and replacing protease inhibitors with efavirenz in HIV-infected children. *Antivir. Ther.*, [S.l.], v. 10, n. 8, p. 917-24, 2005.

VIGANO, A.; MORA, S.; BRAMBILLA, P. et al. Impaired growth hormone secretion correlates with visceral adiposity in highly active antiretroviral treated HIV-infected adolescents. *AIDS*, [S.l.], v. 17, p. 1435-41, 2003.

WERNER, M. L. F. Alterações metabólicas e de distribuição da gordura corporal em crianças e adolescentes infectados pelo HIV/aids em uso de drogas antirretrovirais de alta potência. 2005. Dissertação (Master of Science)— Instituto Fernandes Figueira, Rio de Janeiro, 2005.

WORKING GROUP on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. 23 feb. 2009, p. 1-139. Disponível em: <<http://aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/PediatricGuidelines.pdf>>.

WORKING GROUP on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. 23 feb. 2009. Supplement III: Pediatric Adverse Drug Events: p. 40-47. Disponível em: <<http://aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/PediatricGuidelines.pdf>>.

Capítulo 10

Adolescentes vivendo com HIV e Aids

10.1 Introdução

O acesso à terapia antirretroviral (TARV) transformou a história natural da infecção pelo HIV. A aids passou de uma doença letal a uma condição crônica passível de controle, o que possibilita maior perspectiva de um futuro com qualidade de vida.

Entretanto, a epidemia de aids entre adolescentes e jovens, ao longo dos últimos 30 anos, mantém-se como um desafio para os profissionais de saúde, tanto no campo da prevenção de novos casos, como no campo do tratamento, especialmente em função da tendência ao aumento da prevalência da infecção pelo HIV na população jovem.

A necessidade de um olhar apropriado dos profissionais de saúde visando à atenção integral para esse grupo etário deve considerar as características e necessidades subjetivas, socioculturais e demográficas específicas, confirmando que, o cuidado ultrapassa indicação adequada de regimes terapêuticos e acesso a exames laboratoriais. Estes aspectos serão abordados neste capítulo e são apresentados nas Recomendações para a Atenção Integral a Adolescentes e Jovens Vivendo com HIV/Aids, publicadas em 2013 pelo Ministério da Saúde.

10.2 Adolescência

Não existe uma padronização universal da faixa etária que compreende a adolescência. Para o Estatuto da Criança e do Adolescente a adolescência vai dos 12 aos 18 anos. O Ministério da Saúde segue a Organização Mundial da Saúde (OMS) que demarca o período entre 10 e 19 anos, 11 meses e 29 dias de idade como adolescência, e o situado entre 15 e 24 anos como juventude. Restringir a adolescência como uma faixa etária, embora não permita uma compreensão mais abrangente do processo, torna possível delimitar um grupo populacional para a elaboração de políticas de saúde.

A puberdade, componente biológico da adolescência, é universal, e pode se caracterizar por um conjunto de sinais específicos denominados de Síndrome da Adolescência Normal e descritos por Aberastury, como: busca de si mesmo e de sua identidade, tendência grupal, necessidade de intelectualizar e fantasiar, crises religiosas, deslocação temporal, evolução da sexualidade, atitude social reivindicatória, contradições sucessivas em todas as manifestações da conduta, separação progressiva dos pais e constantes flutuações de humor.

10.3 Desenvolvimento Puberal

10.3.1 Crescimento pônderoestatural

O adolescente cresce em média 8 a 10 cm/ano durante o estirão, sendo que o ganho estatural, em torno de 30 cm, e é responsável por cerca de 20 % da estatura final. O peso também sofre um grande acréscimo na puberdade, quando o adolescente ganha cerca de 50% do peso do adulto.

10.3.2 Maturação sexual

A sequência das transformações corporais que constituem a maturação sexual abrange o desenvolvimento das gônadas, dos órgãos da reprodução e dos caracteres sexuais secundários. Denomina-se: telarca o aparecimento do broto mamário, ginecomastia ao aumento da glândula mamária em meninos, pubarca o aparecimento dos pêlos pubianos, menarca a primeira menstruação, semenarca primeira ejaculação e sexarca a primeira relação sexual. A avaliação do desenvolvimento puberal deve ser feito através da Classificação de Tanner de estágios da puberdade. (Anexo II)

Nas meninas o estirão inicia-se geralmente, no estágio 2 de desenvolvimento mamário, atinge a velocidade máxima em M3 e a menarca geralmente ocorre entre M3 e M4, quando o crescimento já está desacelerando.

Nos meninos o estirão inicia-se geralmente em G3 e atinge o pico de velocidade máxima em G4, desacelerando em G5.

10.4 Ser adolescente vivendo com HIV/aids

Algumas diferenças precisam ser consideradas em relação aos adolescentes vivendo com o HIV/aids, no que diz respeito à forma e idade em que ocorreu a transmissão, em função das possíveis consequências para suas

condições clínicas, imunológicas, psicossociais, culturais e histórico de tratamento.

Os adolescentes que se infectaram por transmissão vertical do HIV podem ter diagnóstico na infância ou na adolescência. Constituem um grupo que apresenta variações no comprometimento imunológico e na exposição aos ARV. Usualmente, encontram-se nos estágios iniciais da puberdade, podendo ocorrer retardo puberal e alterações de desenvolvimento neurocognitivo, o que acarreta importantes repercussões no desenvolvimento somático e emocional. Os que tiveram diagnóstico durante a infância caracterizam-se por apresentar vínculos sólidos com o serviço de saúde e cuidadores, uma vez que, geralmente, estão em tratamento há muitos anos.

As principais dificuldades encontradas no cuidado a esse grupo são: revelação do diagnóstico, orfandade, desestruturação familiar e início da atividade sexual. Parte desse grupo atinge a adolescência exposto a múltiplos regimes ARV, apresentando vários efeitos adversos, com reduzidas opções terapêuticas, necessitando acesso a novas drogas.

Os adolescentes que adquiriram o HIV por transmissão horizontal são mais velhos, usualmente estão nos estágios finais da puberdade e foram recentemente infectados, com pouca ou nenhuma exposição a ARV; costumam apresentar vínculos frágeis com o serviço de saúde e cuidadores. Os indivíduos desse grupo, frequentemente, apresentam agravos sociais diversos, dificuldade em buscar os serviços de saúde, problemas escolares e de inserção profissional.

Muitos deles são identificados a partir de exames anti-HIV realizados no pré-natal, agravando a situação da maternidade/ paternidade na adolescência. Grupos marginalizados, como a população de rua, os profissionais do sexo e os usuários de drogas tem ainda maiores dificuldades de acesso aos serviços e frequentemente chegam aos mesmos em estados mais avançados da infecção.

Existe ainda um grupo de adolescentes cuja origem da infecção não é clara, o que pode sinalizar dificuldade especial na abordagem e acompanhamento desses jovens e de seus familiares.

Para oferecer uma assistência qualificada ao adolescente vivendo com HIV/aids é importante considerar que:

- **Pode haver atraso no desenvolvimento ponderoestatural e na maturação sexual;**
- **A fantasia de invulnerabilidade, própria do adolescente, pode dificultar a assimilação do viver com HIV/aids como: seguir um esquema terapêutico, comparecer ao serviço de saúde, realizar exames laboratoriais, principalmente se ainda não houver sintomas marcantes de doença. Tudo isto, vai de encontro à sua maneira mágica de se relacionar com o tempo e com a ideia de indestrutibilidade e cura;**
- **A atitude contestadora e transgressora e a busca de independência podem dificultar ou mesmo impedir uma boa adesão ao tratamento. Depender de médicos, medicamentos, controles rigorosos de saúde estão na contramão de todo o esforço para a conquista da independência e da autonomia; e esta sempre deve ser proporcionada conforme as capacidades do adolescente;**
- **A necessidade de independência em relação aos pais ou responsáveis pode ser dificultada devido a sua situação de saúde e necessidade de cuidados;**
- **O desconhecimento do diagnóstico ou o acordo tácito entre adolescentes e pais**

de não falar sobre a questão pode prolongar ainda mais a dependência, adiando a autonomia e o autocuidado;

- **A identificação com o grupo de pares, tão importante nesse período de vida, pode ser prejudicada se o adolescente sente-se ou é visto como diferente;**
- **O uso de drogas lícitas e ilícitas, inclusive anabolizantes, que podem comprometer à saúde do adolescente;**
- **O interesse ou início de vida sexual requer orientação adequada quanto à prática de sexo seguro;**
- **A autoestima pode estar fragilizada pela doença, pela imagem corporal, ou pelos efeitos adversos dos antirretrovirais.**

Dessa forma, é importante que os profissionais de saúde estejam atentos e atuem auxiliando os adolescentes a compreenderem e aceitarem seu diagnóstico e o tratamento. O adolescente, de acordo com sua faixa etária e entendimento, deve ser esclarecido e informado através de linguagem acessível e apropriada, sobre a infecção pelo HIV, objetivos do tratamento, e de como levar uma vida saudável.

Para proporcionar a adesão e o não comprometimento da rotina escolar e social do adolescente, o esquema antirretroviral, na medida do possível, deve ser o mais simples e com menor quantidade vezes de ingestão dos medicamentos ao dia.

A compreensão do que se passa com o adolescente e o acolhimento das suas dificuldades são extremamente importantes para uma atenção integral à sua saúde. Para tanto, é preciso observar se sentimento de solidão, o preconceito, a discriminação e o sofrimento moral não estão interferindo na adesão ao tratamento, no bem-estar emocional e na qualidade de vida do adolescente.

10.5 Avaliação Clínica do Adolescente Vivendo com HIV/Aids

No acompanhamento clínico de adolescentes, é necessário considerar as diversidades entre o grupo de aquisição vertical e o de aquisição horizontal do HIV. A consulta pode ocorrer com a presença de acompanhantes/cuidadores. Porém, é importante que seja propiciado momento exclusivo com o adolescente que permita a abordagem de assuntos pessoais como condições sociais, uso de drogas, vida sexual entre outros.

Uma vez que a infecção pelo HIV/aids pode acometer qualquer órgão, o exame físico deve ser minucioso, com revisão de todos os sistemas e deve incluir:

- **Avaliação de estado nutricional;**
- **Exame de pele e anexos, buscando dermatite seborréica, molusco contagioso, verrugas, piodermites, lesões herpéticas ativas ou cicatriciais, psoríase e lesões pápulo-pruriginosas;**
- **Exame de cadeias ganglionares, caracterizando volume, número, sensibilidade e mobilidade, considerando a possibilidade de tuberculose ganglionar e neoplasias;**

- Exame de cavidade oral e orofaringe, avaliando as condições das gengivas e lesões sugestivas de candidose e leucoplasia pilosa;
- Exame de genitália e região perianal, com atenção para lesões ulceradas, vegetações, vesículas e presença de secreções;
- Exame de sistema nervoso, incluindo sinais de neuropatia periférica, de irritação meníngea e de lesões expansivas do SNC;
- Exame de fundo de olho, especialmente em pacientes com contagens de LT-CD4+ inferiores a 100 cél./mm³, pelo maior risco de retinite por citomegalovírus.

Os adolescentes devem ser reavaliados a cada dois ou três meses, dependendo de suas condições clínicas e rotina dos serviços. A cada consulta, as condições de vida devem ser reavaliadas, pois nessa fase podem mudar rapidamente. Sugerimos a utilização de ficha padronizada para a entrevista de admissão no programa e outra para as consultas de seguimento (quadros 1 e 2).

Quadro 1: Avaliação clínica e laboratorial inicial de adolescentes vivendo com HIV

Identificação e dados sociais:

Nome

Data de nasc.:

Idade:

Sexo:

Procedência:

Endereço:

Profissão, escolaridade, horário do colégio ou do trabalho, atividades extra-classe

Pessoas com quem reside, quem é a pessoa mais próxima ao adolescente, o responsável legal, endereço e telefone para contato (perguntar se permite contactá-lo por telefone; freqüentemente adolescentes perdem consultas agendadas, mas costumam responder bem a um telefonema por parte da equipe).

Possíveis fontes de suporte social, pessoas que sabem do diagnóstico

História de violência (física, emocional ou sexual)

Situação legal (se é dependente dos pais ou emancipado)

Problemas com a lei

Dados referentes à infecção pelo HIV e outros problemas de saúde:

Razão para fazer o anti-HIV (se pertinente)

Forma de aquisição do HIV

Idade ao diagnóstico, classificação CDC (anexo III) na época do diagnóstico (se disponível)

Histórico de infecções oportunistas, uso de profilaxias primárias e secundárias

História do uso prévio de antirretrovirais

Classificação CDC atual (anexo III)

Sintomas presentes no momento da primeira consulta

Tabela com resultados de exames de avaliação de imunidade (LT-CD4+/CD8) e carga viral

História de internações, doenças comuns da infância, alergias, problemas psiquiátricos (inclusive tentativas ou pensamentos em suicídio), contato ou história de tuberculose, vacinas (trazer cartão da infância, se não tiver encaminhar para vacinas dT, tríplice viral e hepatite B, dependendo da sorologia – ver capítulo 3)

Os pacientes provenientes de serviços de aids pediátrica devem ser encaminhados com resumo de seu acompanhamento.

História de maturação e desenvolvimento sexual

Data da pubarca, semenarca e menarca, periodicidade dos ciclos menstruais, data da última menstruação

Idade do início da vida sexual, padrão de relacionamentos sexuais, número e gênero de parceiros, se o(s) parceiro(s) conhecem seu status para HIV, uso de anticoncepcionais, uso e frequência de preservativos, conhecimento sobre práticas de sexo seguro, e formas de transmissão do HIV, história gestacional, número de filhos, estado sorológico dos filhos em relação ao HIV, DST e abuso sexual.

História de uso de substâncias psicoativas

Uso e abuso de álcool, tabaco, maconha, ecstasy, cocaína, crack, opiáceos, esteróides anabolizantes ou outras drogas inalantes ou injetáveis. Especificar o tipo de droga, avaliar existência de dependência perguntando se têm ocorrido problemas relacionados ao uso da droga (escola, trabalho, família ou Lei), a via de uso, a quantidade, frequência e história de tratamento.

História familiar

Heredopatias, uso de drogas, infecção pelo HIV entre familiares

História alimentar

Avaliação nutricional

Exame físico

Exame físico completo

Cálculo do Índice de Massa Corporal (IMC) e superfície corporal

Estadiamento de Tanner

Exames laboratoriais

Teste anti-HIV com confirmatório

Hemograma completo

Contagem de LT-CD4+ e CD8

Quantificação de carga viral plasmática

Dosagem de uréia, creatinina, ALT, AST, fosfatase alcalina, proteína total e frações, glicemia, amilase, lipase, colesterol, triglicerídeos

Sorologia para sífilis, hepatites A, B e C, HTLV, Toxoplasmose, CMV

Parasitológico de fezes

Exame de urina

Radiografia de tórax

Teste tuberculínico (PT)

Para adolescentes com vida sexual ativa: exame Papanicolaou, colposcopia, pesquisa para clamídia, gonorréia e tricomonas

Quadro 2: Acompanhamento Clínico e Laboratorial de Adolescentes vivendo com HIV/aids

A cada 3 ou 4 meses

História clínica: atualização das condições sociais, história sexual, saúde mental e história alimentar, intercorrências clínicas, verificação de adesão aos ARV e medicamentos profiláticos.

Exame clínico: peso, altura, IMC, estadiamento de Tanner, pesquisa de sinais de lipodistrofia

Exames laboratoriais: Hemograma completo, contagem de LT-CD4+ e CD8, quantificação de carga viral plasmática, dosagem de uréia, creatinina, ALT, AST, glicemia, amilase e lipase (se em uso de ddl), colesterol e triglicerídeos (se em uso de antirretrovirais)

Avaliações adicionais conforme indicação clínica:

- Estudo de hemoglobina
- Exame de urina e urinocultura
- Teste de gravidez, quando indicado
- Sorologia para Epstein-Barr, rubéola, varicela e herpes
- Genotipagem do HIV

10.6 A transição da pediatria para a clínica de adultos

A transição de adolescentes e jovens vivendo com HIV/Aids das clínicas pediátricas para as de adultos deve ser entendida como um processo intencional e planejado pelas equipes dos serviços pediátricos e de adultos, adolescentes e familiares /cuidadores.

Seu objetivo é promover um atendimento à saúde ininterrupto, coordenado e adaptado do ponto de vista do desenvolvimento psicológico e comportamental, antes da transferência para o atendimento de adultos.

Uma transição mal planejada pode associar-se ao aumento do risco de não aderência ao tratamento e seguimento nos serviços de saúde. Esse fato pode trazer consequências desastrosas, tais como, aumento das intercorrências clínicas, progressão da doença e consequente aumento da mortalidade, assim como repercussões sociais e educacionais.

Por isso, o momento da transição deve ser planejado de maneira individualizada, levando em consideração as particularidades de cada adolescente e sua família estendida, não determinado apenas pela idade cronológica. Depende de fatores como a “prontidão” ou preparo dos adolescentes, da dinâmica familiar, e pode ser mais complexo naqueles com condições de saúde menos favoráveis.

Alguns aspectos devem ser avaliados para uma transição adequada, destacando-se a capacidade de o jovem assumir a responsabilidade sobre seu próprio tratamento, o envolvimento prévio no manejo de sua doença, demonstração de responsabilidade e independência. É importante avaliar e discutir com o jovem se ele está vivenciando sua sexualidade de maneira segura, se tem planos de estudo e trabalho futuros, e se tem apoio financeiro familiar.

Outros aspectos também precisam ser considerados na avaliação do adolescente:

- Se ele consegue identificar sinais ou sintomas e descrevê-los à equipe de saúde;
- Se sabe quando procurar o serviço médico de rotina ou emergencial;
- Se é capaz de marcar suas próprias consultas e reagendá-las quando necessário;
- Se comparece sozinho às consultas no horário marcado;
- Se solicita prescrições corretamente e antes do término dos medicamentos;
- Se compreende o significado de seus exames para acompanhamento;
- Se compreende a importância de uma boa adesão em todas as suas dimensões;

Como deve ser feita a transição?

Não há modelo único para o estabelecimento de um programa de transição, aliás, esse tema tem sido bastante discutido por diversas especialidades que cuidam de doenças crônicas. Respeitando-se as características de cada serviço, tal programa deve ser estruturado segundo algumas recomendações básicas:

- Os serviços devem ter flexibilidade e foco voltado para as necessidades dos jovens;
- As equipes envolvidas devem discutir políticas específicas para a transição, com avaliações sistemáticas sobre as condutas e flexibilidade para mudanças;
- Os jovens não devem mudar de serviço a menos que tenham condições de frequentarem o serviço de adultos e tenham passado da fase de crescimento e puberdade;
- Um profissional da equipe pediátrica e da equipe que atende adultos deve ser responsável pelo manejo da transição;
- É necessária boa comunicação e integração entre os serviços;
- É aconselhável que o adolescente estabeleça contato com a equipe de saúde que vai recebê-lo com antecedência;
- É recomendável ao serviço pediátrico manter uma ficha de avaliação da prontidão para a transição de cada adolescente, levando em consideração aspectos como: vivência da sexualidade, situação escolar, situação empregatícia, capacidade de autocuidado, adesão ao tratamento e acompanhamento, suporte familiar, inclusão em redes de apoio social, como a Rede Nacional de Jovens Vivendo com HIV/Aids. Essa ficha deve ser encaminhada ao serviço de adultos, assim como o resumo dos dados clínicos e laboratoriais desde o início do seguimento;
- É importante ressaltar que o planejamento da transição deve ser visto como um componente essencial para a qualidade dos serviços de saúde na adolescência.

As dificuldades da transição são compartilhadas pelos adolescentes, seus pais ou cuidadores, assim como por membros das equipes pediátricas. Dessa forma, a equipe de saúde tem um papel de suporte extremamente importante para os jovens e suas famílias, oferecendo meios para que essa transição ocorra de forma gradativa e consciente.

Referências

- ABERASTURY, A. Adolescência Normal. Porto Alegre: Artes Médicas, 1991.
- BETZ C. L. Adolescent transitions: a nursing concern. *Pediatric Nursing Journal*, [S.l.], v.24, p.23-28, 1998.
- BLUM, R. W. et al. Transition from child-centered to adult health-care systems for adolescents with chronic conditions. A position paper of the Society for Adolescent Medicine. *Journal of Adolescent Health*. [S.l.], v. 14, p. 570-576, 1993.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção em Saúde. Departamento de Ações Programáticas Estratégicas. Diretrizes nacionais para a atenção integral à saúde de adolescentes e jovens na promoção, proteção e recuperação da saúde. Brasília, 2010, p.46.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Boletim Epidemiológico: Aids e DST, ano 8, n. 1, 2011.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Recomendações para a Atenção Integral a Adolescentes e Jovens Vivendo com HIV/Aids / Ministério da Saúde, 2013.
- BRASIL. Presidência da República. Casa Civil. Subchefia para Assuntos Jurídicos. Lei nº 8.069, de 13 de julho de 1990. Dispõe sobre o Estatuto da Criança e do Adolescente e dá outras providências. Disponível em: <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l8069.htm>. Acesso em: 11 dez. 2012.
- FAIR CD, SULLIVAN K, DIZNEY R, STACKPOLE A. "It's like losing a part of my family": transition expectations of adolescents living with perinatally acquired HIV and their guardians. *AIDS Patient Care STDS*. 2012 Jul; 26(7):423-9
- GILLIAM PP, ELLEN JM, LEONARD L, KINSMAN S, JEVITT CM, STRAUB DM. Transition of Adolescents With HIV to Adult Care: Characteristics and Current Practices of the Adolescent Trials Network for HIV/AIDS Interventions. *Journal of the Association of Nurses in AIDS Care*. [S.l.], v. 22, n. 4, p. 283-294, 2011.
- MACHADO, D. M. et al. Transitioning adolescents living with HIV/AIDS to adult-oriented health care: an emerging challenge. *J Pediatr (Rio J)*. 2010;86(6):465-472.
- MATURO, D. Development of a Protocol for transitioning Adolescents with HIV Infection to Adult Care. *Journal of Pediatric Health Care*, [S.l.], v. 25, n. 1, p. 16-23.
- NEW YORK STATE DEPARTMENT OF HEALTH AIDS INSTITUTE . Transitioning HIVinfected adolescents into adult care. HIV Clinical Resouce. New York, 2011. Disponível em: <<http://www.hivguidelines.org/clinical-guidelines/adolescents/transitioning-hivinfected-adolescents-into-adult-care/>>. Acesso em: 18 dez. 2012.
- SZWARCWALD, C. L. et al. HIV-related risky practices among Brazilian Young men, 2007. *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro, v. 27, Sup 1, S19-S26, 2011.
- VINER R. Transition from paediatric to adult care. Bridging the gaps or passing the buck? *Archives of Disease in Childhood*, [S.l.], v. 81, p. 271-275, 1999.
- YEHA BR, KANGОВI S, FRANK I. Patients in transition: avoiding detours on the road to HIV treatment success. *AIDS*. 2013 Feb 21. [Epub ahead of print]

Capítulo 11

Coinfecção Tuberculose-HIV em crianças e adolescentes

11.1 Introdução

A Tuberculose (TB) continua a ser uma das doenças mais frequentes no mundo e uma das principais causas de mortalidade. É um dos problemas de saúde prioritário no mundo e o Brasil, juntamente com outros 21 países, são responsáveis por 80% dos casos mundiais da doença. A taxa de incidência no Brasil vem se reduzindo gradativamente nos últimos 20 anos, com queda de cerca de 30% na incidência e mortalidade quando comparados a década de 90, no entanto, a TB continua a ser uma das principais endemias brasileiras. Os dados de 2011 revelam a ocorrência de 70.000 novos casos por ano e de 4.600 óbitos anuais. A doença persiste como a 4ª causa de morte por doenças infecciosas e a 1ª causa de morte como causa definida dos pacientes com aids.

A infecção pelo HIV aumenta a susceptibilidade à infecção pela *M. tuberculosis*, o risco de rápida progressão para TB doença e também a reativação da tuberculose-latente em crianças maiores e adolescentes. Os níveis de coinfecção TB-HIV são elevados em crianças que vivem em países de baixa renda onde a prevalência de infecção pelo HIV entre crianças com tuberculose varia entre 10 e 50% e estudos brasileiros verificaram prevalência de 6% e 7%.

11.2 Transmissão e patogenia

A doença é transmitida por via aérea, por meio de aerossóis ou núcleos secos de partículas contendo a *M. tuberculosis* que são expelidos durante fala, tosse, espirro ou canto de pessoas com TB pulmonar ou laríngea. O contato domiciliar é a principal fonte de infecção da criança e pode ser identificada em até 90%, quando pesquisada ativamente. As fontes de infecção para as crianças, em um estudo, foram mães (25%), pais (15% a 25%), tios e tias (24% a 30%), avós ou outros parentes (7% a 20%).

A tuberculose na infância pode ser distinguida em 3 estágios: exposição, infecção e doença. O risco de desenvolvimento da doença é idade-dependente. Estima-se que, sem tratamento, cerca de 30% a 40% das crianças menores de um ano de idade; 5% a 20% das crianças entre 1 e 5 anos e 10% a 20% dos jovens com 10 a 15 anos progridem para doença pulmonar ativa nos primeiros dois anos após a infecção primária. Os quadros de doença mais grave como meningite e tuberculose miliar são mais frequentes (2% a 20%) nas crianças menores de dois anos de idade.

Condições clínicas que determinam alteração da resposta imune celular como em crianças com infecção pelo HIV, sob tratamento quimioterápico, corticoterapia ou outras drogas ou imunobiológicos que causam imunossupressão também estão relacionadas com risco aumentado de doença ativa e de maior gravidade.

11.3 Manifestações clínicas da Tuberculose Pulmonar

Os sintomas clínicos são relativamente pobres, existindo um contraste com os achados radiológicos que, às vezes são bastante pronunciados. Cerca de metade das crianças com alterações radiológicas consideráveis são assintomáticas ou então oligossintomáticas. Quando existem queixas, as mais comuns são a tosse seca, febre baixa, irritabilidade, falta de apetite, perda ou redução do ganho pondero-estatural e ocasionalmente sudorese vespertina. As crianças menores podem ter sintomas mais exuberantes, incluindo tosse mais intensa, febre mais elevada, chiado no peito, anorexia e emagrecimento. O exame torácico é quase sempre inocente. O principal quesito para o diagnóstico da tuberculose na criança reside em pensar em tuberculose em primeiro lugar.

Para alcançar o diagnóstico recomenda-se seguir um roteiro organizado visando à investigação de casos com suspeita de TB tomando como base os seguintes elementos:

- História clínica cuidadosa, incluindo história de contato e sintomas sugestivos de TB;
- Exame clínico, inclusive avaliação do crescimento e desenvolvimento;
- Prova tuberculínica;
- Radiografia de tórax
- Confirmação bacteriológica, sempre que possível;
- Outros exames quando disponíveis.

O Ministério da Saúde do Brasil preconiza o quadro de pontuação (Quadro 1) para a abordagem diagnóstica inicial nos casos de suspeita clínica de TB. Tomando-se por base os estudos que permitiram a validação do sistema de pontuação do Ministério da Saúde é possível adotar o ponto de corte de 30 pontos, a critério médico, para se iniciar o tratamento do paciente.

Quadro 1 . Escore clínico-epidemiológico para o diagnóstico de crianças menores de 10 anos e adolescentes com baciloscopia negativa, infectados ou não por HIV

Quadro clínico radiológico		Contato com adulto com TB	Teste tuberculínico	Estado nutricional
Febre ou sintomas como tosse, adinamia, expectoração, emagrecimento e sudorese > 2 semanas	Adenomegalia ou padrão miliar e/ou Condensação ou infiltrado com ou sem escavação, inalterado por > 2 semanas, e/ou Condensação ou infiltrado com ou sem escavação, inalterado por > 2 semanas evoluindo com piora ou sem melhora com antibióticos comuns.	Próximo, nos últimos dois anos	> 10 mm em vacinados com BCG há menos de dois anos Ou > 5 mm em vacinados há mais de dois anos ou não vacinados	Desnutrição grave
(15 pontos)	(15 pontos)	(10 pontos)	(15 pontos)	(5 pontos)
Assintomático ou com sintomas < 2 semanas	Condensação ou infiltrado de qualquer tipo < 2 semanas			Eutrofia ou desnutrição não grave
(0 ponto)	(5 pontos)			(0 ponto)
Infecção respiratória com melhora após uso de antibióticos para germes comuns ou sem antibióticos	Radiografia normal	Ocasional ou negativo	< 5mm	
(subtrair 10 pontos)	(subtrair 5 pontos)	(0 ponto)	(0 ponto)	

Interpretação da pontuação:

- maior ou igual a 40 pontos: diagnóstico muito provável
- 30 a 39 pontos: diagnóstico possível
- igual ou inferior a 30 pontos: diagnóstico pouco provável

11.4 Diagnóstico

O estabelecimento definitivo do diagnóstico em Pediatria é difícil, na maioria das crianças a tuberculose é paucibacilar. Os principais exames complementares empregados na prática são:

11.4.1 Prova tuberculínica

Desde 1939 a prova tuberculínica tem sido utilizada para o teste de infecção latente pelo bacilo de Kock (BK), Charles Mantoux introduziu e desenvolveu um método intracutâneo denominado de intradermo-reação de Mantoux empregando 2UT de PPD– RT23 com leitura em 72 horas (48-96h), cuja aferição é realizada pelo maior diâmetro transversal da endureção da lesão e não pelo eritema. A positividade do teste indica infecção pelo complexo *M. tuberculosis* (*M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*, *M. canetti*, *M. microti*, *M. pinnipedi* e *M. caprae*) e aparece 2 a 12 semanas após o contato.

A prova tuberculínica pode ser indicativa de infecção por *M. tuberculosis*, mesmo nas crianças vacinadas com BCG. Nas crianças infectadas pelo HIV considera-se endureção $\geq 5\text{mm}$ como indicativa de infecção por *M. tuberculosis*.

11.4.2 Radiografia de tórax

O quadro mais sugestivo é o complexo bipolar (foco de condensação pulmonar e aumento ganglionar hilar). As adenopatias hilares e/ou paratraqueais são importantes achados de suspeição e podem ser responsáveis por atelectasias ou hiperinsuflação localizadas. Outros achados são: pneumonia e derrame pleural. Nas formas de disseminação hematogênica, encontra-se a imagem característica denominada miliar (infiltrado intersticial reticular ou micronodular). Deve-se valorizar, também, a dissociação clínico-radiológica, quando se observa extenso comprometimento pulmonar sem a devida repercussão clínica. A tomografia computadorizada permite melhor identificação de adenomegalias pouco evidenciadas à radiografia simples de tórax, TB endobrônquica, pericardite e cavitações iniciais ou bronquiectasias.

11.4.3 Diagnóstico Microbiológico

Apesar da baixa positividade da baciloscopia do escarro em crianças com provável tuberculose, bem como a cultura, devem ser solicitados sempre que possível. A pesquisa do bacilo da tuberculose é feita no lavado gástrico, secreção respiratória, escarro, urina, espécimes obtidos pela broncoscopia, líquido pleural e punção líquórica, sangue, medula óssea, material de biópsia. O lavado gástrico, método mais utilizado para a pesquisa em Pediatria, deve ser feita por três manhãs consecutivas. A pesquisa do lavado broncoalveolar (LBA) em crianças não parece oferecer melhores resultados do que os do suco gástrico, com a desvantagem do LBA ser um procedimento invasivo.

A cultura é feita tradicionalmente no meio sólidos, o Lowenstein-Jensen e o Ogawa-Kudoh (6 a 8 semanas de incubação) ou pode-se utilizar meio líquido (Middlebrook 7H12) com a adição de ácido palmítico marcado com carbono 14 radioativo, o crescimento do bacilo liberará CO₂ que será detectado através da câmara de leitura radiométrica (BACTEC®). As suas vantagens são rapidez do diagnóstico (5 a 10 dias) e maior sensibilidade, mas é um método caro.

11.4.4 Outros métodos complementares de diagnóstico

Métodos como PCR (reação em cadeia da polimerase) para sequências do *M. tuberculosis* também são disponíveis para diagnóstico, mas os dados de estudos em crianças ainda são escassos. Mais recentemente foi lançado comercialmente um PCR real time denominado Teste Molecular Rápido para tuberculose (Xpert MTB/RIF®) o qual detecta sequências específicas do DNA do *Mycobacterium tuberculosis* e simultaneamente a resistência à rifampicina. Ambos têm boa sensibilidade e especificidade, porém de custo ainda elevado.

Outra técnica como o ensaio imunoenzimático (ELISA), utilizando antígenos recombinantes específicos para o *M. tuberculosis*, ainda apresenta baixa sensibilidade para o diagnóstico da infecção latente da tuberculose.

Uma nova geração de testes rápidos denominados IGRAs (interferon releases assays), mede a produção de interferon-gama (INF γ) produzida pela resposta de células T aos antígenos específicos do *M. tuberculosis*, como o ESAT-6 e o CFP 10. Eles são transcritos de regiões específicas do genoma da bactéria, na qual há ausência dos antígenos das cepas de BCG e de outras micobactérias. Existem dois kits comerciais, recentemente aprovados pelo FDA (Food and Drug Administration): o Quantiferon TB GOLD e sua variável, e o Elispot –TB. As suas principais vantagens seriam a obtenção do diagnóstico da infecção latente da tuberculose, no máximo, em 24 horas, com uma única coleta de sangue, não interferência do tempo de aplicação da vacina BCG e melhor sensibilidade que a prova tuberculínica. A sensibilidade média do Quantiferon situa-se ao redor de 70% e do Elispot, de 90%, com especificidades de 96% e 93%, respectivamente no diagnóstico de TB doença em adultos. Esses testes parecem promissores e os estudos para verificar o seu papel no diagnóstico de TB na criança estão em curso.

A dosagem de atividade da enzima adenosina deaminase (ADA), que é sintetizada pelos linfócitos T e monócitos ativados e se encontra elevada em tuberculose de pleura (>40 U/L), pericárdica, peritoneal e de sistema nervoso central (>9 U/L), pode ser útil em um caso suspeito de TB extrapulmonar (pleural, peritoneal e meníngea) e, apesar de não ser método específico, apresenta boa sensibilidade.

11.5 Manifestações clínicas e diagnóstico da Tuberculose extrapulmonar

As manifestações extrapulmonares da TB na criança ocorrem em cerca de 25% do total de casos. Algumas localizações são mais frequentes, como gânglios periféricos (67%), envolvimento do sistema nervoso central (13%), pleura (6%), miliar (5%) e ossos (4%). A TB do aparelho digestivo (peritoneal e intestinal), pericardite, gênito-urinária e cutânea são mais raras. Em geral a positividade bacteriológica da TB extrapulmonar é ainda mais baixa do que na forma pulmonar. Crianças infectadas pelo HIV têm risco maior tanto de apresentações pulmonares atípicas quanto de manifestações extrapulmonares, as quais acometem 60% desse grupo.

No Quadro 2 está a descrição de alguns aspectos que podem auxiliar no diagnóstico da TB extrapulmonar.

Quadro 2. Tuberculose Extrapulmonar na Criança. Aspectos clínicos e diagnósticos.

Forma	Manifestações clínicas	Imagemologia/ Rx	Diagnóstico *
Meningoencefalite	Vômitos, irritabilidade, febre, inapetência, fontanela abaulada, convulsões, rigidez de nuca, envolvimento dos nervos cranianos, sinais de localização, coma.	Radiologia pulmonar alterada em 50 a 70% dos casos: padrão miliar ou outro. TAC de crânio: dilatação ventricular, realce na base, áreas de infarto, tuberculomas	Líquor: pleocitose moderada (até 500 células/ mm ³), predomínio de mononucleares, proteínas aumentadas, glicose reduzida. Solicitar baciloscopia e cultura. ADA > 9 U/L.
Ganglionar	Adenomegalia cervical unilateral volumosa, com ou sem fistulização escrófula	O ultrassom pode demonstrar a presença de gânglios com conteúdo caseoso	A biópsia ou estudo AP dos gânglios revela: granulomas com necrose caseosa, baciloscopia positiva.
Pleural	Tosse, dor pleural, dificuldade respiratória, decúbito antálgico	Derrame pleural, unilateral	Líquido pleural de aspecto amarelo citrino, predomínio linfocitário, proteínas aumentadas. ADA > 40 U/L.

Forma	Manifestações clínicas	Imagemologia/ Rx	Diagnóstico *
Ósteo-articular	Choro persistente, dificuldade para deambular, presença de giba, tumoração na coluna. Artralgia ou artrite, impotência funcional.	Na radiografia de coluna: destruição de vértebras (Mal de Pott). A RNM de coluna revela além da destruição de vértebras também abscessos paravertebrais.	Em geral os dados clínicos e de imagem são suficientes para o diagnóstico. Se realizar a biópsia dos abscessos paravertebrais - solicitar baciloscopia e cultura.

Notas: * Solicitar nas amostras a realização de baciloscopia e cultura e sempre que disponível a reação de polimerase em cadeia (PCR) para TB e/ou métodos imunoenzimáticos.

Abreviaturas: AP- anatomopatológico; TAC- tomografia axial computadorizada; RNM- ressonância nuclear magnética; ADA- dosagem de adenosina deaminase

11.6 Tratamento de TB em crianças e adolescentes infectados pelo HIV

Os princípios gerais que norteiam o tratamento são os mesmos para crianças infectadas ou não infectadas pelo HIV. No entanto, o manejo do tratamento nas pessoas coinfectadas TB-HIV é mais complexo devido a interações de drogas, particularmente entre a rifampicina e os inibidores não nucleosídicos da transcriptase reversa (ITRNN) e os inibidores da protease (IP). Essas drogas têm vias metabólicas similares e a coadministração pode resultar em níveis subterapêuticos dos antirretrovirais.

Se o paciente já estiver recebendo TARV, a mesma não deve ser interrompida, mas serão necessários ajustes de doses quando o esquema de tuberculose incluir a rifampicina. Desde outubro de 2012, o Ministério da Saúde recomenda a rifabutina quando for necessário associar ou manter inibidor de protease associado ao ritonavir (IP/r) no esquema antirretroviral, em adolescentes com mais de 10 anos de idade e adultos. Ainda, a escolha do esquema de TARV para crianças coinfectadas torna-se difícil devido à escassez de formulações pediátricas de ARV, ausência de doses definidas, especialmente para as crianças menores de 3 anos de idade.

A Organização Mundial de Saúde publicou em 2010 novas recomendações de tratamento para crianças infectadas pelo HIV e dedica um item para o manejo da tuberculose nesse grupo etário.

Dois princípios devem ser destacados:

- Crianças com diagnóstico recente e/ou simultâneo de TB e HIV:
 - Qualquer criança com diagnóstico de TB-doença deve iniciar o tratamento de TB imediatamente e iniciar a TARV logo após, entre 2 e 8 semanas do início do tratamento de TB, independente da contagem de LT-CD4+ e classificação clínica. Em pacientes com LT-CD4+ < 200 a TARV deve ser iniciada na 2ª semana após o início do tratamento para TB. Se o LT-CD4+ >200, a TARV deve ser iniciada após a fase intensiva (8ª semana) de tratamento para TB.
- Crianças infectadas pelo HIV que desenvolvem TB e já estão sob TARV:
 - O tratamento de TB deve ser iniciado imediatamente, continuar a TARV, realizar ajustes do esquema ARV para diminuir o risco potencial de toxicidade devido às interações das drogas.

Nos quadros a seguir são apresentados detalhes do tratamento da coinfeção TB em crianças infectadas pelo HIV, adaptados para o cenário nacional.

Quadro 3. Recomendação do momento do início da TARV e esquemas sugeridos de TARV em crianças sob tratamento de tuberculose com esquema contendo rifampicina

Estágio Clínico da criança com tuberculose	Momento do início de TARV seguindo ao início do tratamento de TB	Esquema de TARV recomendado
Qualquer contagem de LT-CD4+ e qualquer estágio clínico de HIV em lactentes e crianças	Iniciar TARV entre 2 a 8 semanas após início do tratamento de TB	Em crianças menores de 3 anos: Regime preferido: 2ITRN + NVP a (Exceto se < 2 anos e previamente exposta a NVP) Ou Esquema com 3ITRN (AZT+3TC+ABC) ^b Em crianças maiores de 3 anos: Regime preferido: 2ITRN +EFVc (Exceto previamente exposta a NVP) Ou Esquema com 3ITRN (AZT+3TC+ABC) ^b

Notas: a) Não se deve usar dose escalonada da NVP no início. Recomenda-se dose próxima ao máximo de 200mg/m² e cuidadosa monitorização clínico laboratorial.

b) Se esse esquema foi indicado em virtude do tratamento de coinfeção TB/HIV, assim que terminar o tratamento de TB, trocar para o esquema de escolha segundo indicação vigente.

c) Não há estudos que definam com precisão a dose de EFV para crianças menores de 3 anos. Continua a recomendação de cuidado na prescrição para adolescentes sexualmente ativas e gestantes.

Quadro 4. Recomendação para o tratamento de TB em crianças que já estejam recebendo TARV

Época do diagnóstico de TB em relação ao esquema de TARV em uso	Causa de base da TB	Considerações acerca da TARV quando o tratamento da TB incluir a rifampicina	TARV
Crianças que estejam recebendo primeiro esquema de TARV composto por 2 ITRN + ITRNN quando é feito o diagnóstico de TB	TB devido à infecção primária	Continuar com a TARV e avaliar a necessidade de modificações, seguindo a evolução clínica e resposta ao tratamento de TB.	Continuar com o mesmo esquema de primeira linha; Se estiver recebendo NVP e a criança for > 3 anos, avaliar a modificação para EFV; Se a criança for < 3 anos, manter a NVP mas ajustar a dose de NVP para a dose máxima possível Ou Modificar o regime com 3 ITRN (AZT+3TC+ABC)
	TB como manifestação de SIR (considerar nos primeiros 6 meses de TARV)	Avaliar a necessidade de modificação do regime, iniciar o tratamento de TB – a resposta ao tratamento de TB e a evolução clínica podem ser usados para decidir se o esquema de TARV deve ser mantido ou modificado.	Nessas circunstâncias a modificação para um esquema com IP deve ser considerada, avaliar a possibilidade segundo as informações da situação descrita abaixo nesse quadro.
	TB como sinal de falha terapêutica e progressão da doença ao primeiro esquema de TARV (considerar somente depois de 24 semanas do início do tratamento)		
Crianças recebendo esquema com IP (2 ITRN+ LPV/r) quando é feito o diagnóstico de TB	TB devido à infecção primária		Manter o esquema, e considerar aumentar a dose de RTV para alcançar a dose máxima terapêutica possível (aumentar a dose de RTV para a mesma dose de LPV em mg, na proporção de 1:1).
	TB como sinal de falha terapêutica ao esquema de TARV e progressão da doença (considerar somente depois de 24 semanas do início do tratamento)	Continuar com a TARV e avaliar a necessidade de modificações, seguindo a evolução clínica e resposta ao tratamento de TB.	Caso a criança nunca tenha recebido regime com ITRNN, considerar na troca o uso de EFV para as > 3 anos e NVP para as < 3 anos (lembrar de usar dose máxima possível de NVP). A mudança e outras opções de drogas ARV devem ser avaliadas segundo resultado de genotipagem.

11.6.1 Algumas considerações acerca do uso de ARV em crianças coinfectadas TB-HIV

O regime com dose ajustada de LPV/r (LPV/r na proporção de 1:1) alcançou níveis adequados de concentração mínima na maioria das crianças coinfectadas recebendo regime de TB contendo rifampicina. McIlleron et al em 2011 avaliaram a dose dobrada de LPV/r a cada 12 horas em crianças sob tratamento de TB com rifampicina e demonstraram que essa alternativa não deve ser usada em crianças pequenas porque as concentrações de lopinavir não alcançaram o mínimo recomendado. Em seguida o mesmo grupo avaliou um modelo farmacocinético em um pequeno grupo de crianças recebendo Lopinavir/r sob tratamento para TB com rifampicina e concluíram pela viabilidade da utilização de doses a cada 8 horas LPV/r visto que no modelo mais de 95% das crianças com pesos variando entre 3Kg a 19,9 Kg alcançariam concentrações de lopinavir em níveis terapêuticos ($>1\text{mg/l}$ de LPV). Essas informações podem ser úteis para o manejo do esquema de TARV especialmente para as crianças que não tolerarem o uso da dose ajustada de LPV/r na proporção de 1:1.

Estudo recém-publicado, em janeiro de 2013, avaliou a efetividade de esquema contendo Efavirenz (EFV) em crianças pequenas, menores de 3 anos de idade, sob tratamento para TB. O esquema de TARV era composto por dois ITRN e EFV, esse último em uma dose fixa de 300mg para crianças com peso variando entre 4kg e 20kg. Os autores concluíram que a evolução clínica foi satisfatória e comparável a de crianças recebendo NVP (a maioria dessas não eram coinfectadas TB-HIV), e que apesar do risco de convulsão ter sido superior no grupo que recebeu EFV ($p=0,04$), consideram que o regime com EFV pode ser uma alternativa para crianças pequenas coinfectadas por TB/HIV em países com recursos limitados. Destaca-se que o Efavirenz ainda não tem registro no Brasil para crianças com menos de 3 anos de idade.

11.6.2 Esquemas de tratamento para TB

Os esquemas de tratamento de TB para crianças até os 10 anos, segundo as normas do Ministério da Saúde do Brasil, estão descritos nos Quadros 5 e 6.

Para as crianças até 10 anos de idade o Programa Nacional de Controle da Tuberculose (PNCT) mantém a recomendação do esquema básico com três drogas inclusive para as infectadas pelo HIV. Entretanto deve-se destacar que em uma revisão sistemática publicada em 2010 por autores brasileiros acerca da resistência a drogas anti-TB entre pacientes coinfectados TB-HIV foi identificada que a taxa global de resistência (tanto primária como adquirida) à isoniazida variou entre 3,6% a 18,7%, enquanto que a resistência isolada à rifampicina foi de 0,2% a 9,1%. A resistência combinada (MDR) variou entre 2% a 11%.

Em virtude das crianças infectadas pelo HIV poderem apresentar quadro e curso clínico mais grave de TB, pelo fato dessas crianças viverem em domicílios onde o risco de exposição à TB é aumentado e da crescente descrição de resistência aos tuberculostáticos em nosso meio, deve-se avaliar cuidadosamente a resposta ao tratamento e iniciar esquema reforçado sempre que indicado.

A Organização Mundial de Saúde e outros órgãos internacionais destacam que crianças com TB podem receber uma quarta droga, o etambutol (E) que é considerado seguro na dose indicada de 20 mg/kg (15–25 mg/kg) para crianças de todas as idades durante os dois meses iniciais de fase intensiva do tratamento de TB.

Convém destacar que, no Brasil, a recomendação vigente do Ministério da Saúde para tratamento de todas as formas de TB em crianças de até 10 anos de idade permanece com o esquema RIP, conforme explicitado no quadro 6.

A tolerância dos esquemas é muito boa na infância. Pode haver ocorrência de efeitos adversos leves, como diarreia e vômitos que podem ser contornados com a suspensão por dois ou três dias do esquema terapêutico. Quando este é reiniciado, geralmente os efeitos não tornam a aparecer. Os efeitos adversos graves, como icterícia acompanhada de elevação acentuada de transaminases, obrigam à suspensão dos medicamentos por alguns dias até que haja melhora clínica. A seguir, as drogas podem ser reiniciadas uma a uma, começando-se pela pirazinamida, seguida pela isoniazida e por último a rifampicina.

Quadro 5. Esquema básico para crianças. Indicado nos casos novos de todas as formas de TB pulmonar e extrapulmonar, inclusive infectados pelo HIV (crianças até 10 anos)

Fases do Tratamento	Drogas	Peso			
		Até 20 kg mg/kg/dia	Mais de 20 kg e até 35 kg mg/dia	Mais de 35 kg e até 45 kg mg/dia	Mais de 45 kg mg/dia
1ª fase (2 meses – RHZ)	R	10	300	450	600
	H	10	200	300	400
	Z	35	1000	1500	2000
2ª fase (4 meses – RH)	R	10	300	450	600
	H	10	200	300	400

Abreviaturas: R (Rifampicina), H (Isoniazida), Z (Pirazinamida)-

Quadro 6. Esquema indicado para a forma meningoencefálica da tuberculose em crianças até 10 anos.

Fases Do Tratamento	Drogas	Doses para Todas as Idades mg/kg/dia	Peso		
			Mais de 20 kg até 35 kg mg/dia	Mais de 35 kg até 45 kg mg/dia	Mais de 45 kg mg/dia
1ª fase (2 meses) RHZ	R	10 a 20	300	450	600
	H	10 a 20	200	300	400
	Z	35	1000	1500	2000
2ª fase (7 meses) RH	R	10 a 20	300	450	600
	H	10 a 20	200	300	400

Observações:

- 1) Nos casos de concomitância entre TB meningoencefálica e qualquer outra localização, usar esquema específico com 2ª fase de 7 meses
- 2) Na meningoencefalite tuberculosa deve ser associado corticosteróide ao esquema anti-TB: prednisona oral (1 -2 mg/kg /dia) por quatro semanas ou dexametasona intravenoso nos casos graves (0,3 a 0,4 mg /kg /dia), por 4-8 semanas, com redução gradual da dose nas quatro semanas subseqüentes.
- 3) A fisioterapia na tuberculose meningoencefálica deverá ser iniciada o mais cedo possível.

A partir dos 10 anos, em adolescentes o esquema de tratamento foi recentemente modificado com o acréscimo de etambutol como quarta droga ao esquema tríplice anteriormente preconizado. O esquema de tratamento em nosso país para pessoas com mais de 10 anos de idade conta com comprimidos dispersíveis com os fármacos associados. É a formulação 4 em 1, conhecida como dose fixa combinada (DFC) que visa melhorar a adesão dos pacientes, com a vantagem de serem solúveis em pequena quantidade de água. Assim, o início de tratamento em adolescentes preconizado pelo MS deve ser feito com rifampicina (R), isoniazida (H), pirazinamida (Z) e etambutol (E) (Quadros 7 e 8).

Quadro 7. Esquema básico para o tratamento de tuberculose para adultos e adolescentes (> 10 anos de idade):

Regime	Fármacos	Faixa de peso	Unidade/dose	Meses
2 RHZE Fase intensiva	RHZE 150/75/400/275 comprimido em dose fixa combinada	20 kg a 35 kg	2 comprimidos	2
		36 kg a 50 kg	3 comprimidos	
		>50 kg	4 comprimidos	
4 RH Fase de manutenção	RH comprimidos de 150/75 mg	20 a 35 kg	2 comprimidos de 150/75	4
		36 kg a 50 kg	3 comprimidos de 150/75	
		>50 kg	4 comprimidos de 150/75	

R = rifampicina, H = isoniazida, Z = pirazinamida, E = etambutol

Quadro 8: Esquema para a forma meningoencefálica da tuberculose em adultos e adolescentes (> 10 anos de idade):

Regime	Fármacos	Faixa de peso	Unidade/dose	Meses
2 RHZE	RHZE	20 kg a 35 kg	2 comprimidos	2
Fase intensiva	150/75/400/275 comprimido em dose fixa combinada	36 kg a 50 kg	3 comprimidos	
		>50 kg	4 comprimidos	
7 RH	RH	20 a 35 kg	2 comprimidos de 150/75	7
Fase de manutenção	comprimidos de 150/75 mg	36 kg a 50 kg	3 comprimidos de 150/75	
		>50 kg	4 comprimidos de 150/75	

Nos casos de concomitância entre tuberculose meningoencefálica e qualquer outra localização, usar o esquema para a forma meníngea.

É muito importante que antes de se iniciar o tratamento seja feita a orientação do responsável pela criança e também para o jovem infectado pelo HIV acerca dos esquemas terapêuticos, sua importância, duração, efeitos colaterais possíveis e riscos do abandono. A não adesão e o abandono são os principais problemas durante o tratamento. Assim, o Programa Nacional de Controle da Tuberculose (PNCT) recomenda o tratamento diretamente observado (TDO) para todos os casos.

O PNCT propõe, ainda, que os pacientes que apresentarem baciloscopia positiva no final do segundo mês de tratamento realizem cultura com identificação da micobactéria e teste de sensibilidade pela possibilidade de TB resistente.

11.6.3 Esquema de tratamento da tuberculose com a rifabutina

A rifabutina está recomendada quando é necessário associar ou manter o inibidor de protease associado ao ritonavir (IP/r) no esquema antirretroviral, o que em geral ocorre nas situações de intolerância, resistência ou contraindicação aos ITRNN. A dose de rifabutina recomendada nesta situação é de 150 mg/dia.

A rifabutina é geralmente bem tolerada, porém seus efeitos adversos mais frequentes são exantema (4%), intolerância gastrointestinal (3%) e neutropenia (2%).

Quando a rifabutina fizer parte do esquema antituberculose, será necessário incluir as formulações dos demais medicamentos em separado: etambutol, isoniazida e pirazinamida. A desvantagem dessa estratégia de tratamento é o maior número de cápsulas ou comprimidos do esquema terapêutico, que torna necessário reforçar orientações e ações de adesão ao tratamento (Quadro 9).

O uso da rifabutina só está indicado para maiores de 10 anos.

Quadro 9 - Esquema básico com rifabutina para tratamento da tuberculose em adultos e adolescentes (> 10 anos de idade):

Meses	Fármaco	Doses por Faixa Etária de Peso		
		20 kg-35 kg	36 kg-50 kg	>50 kg
Fase intensiva (2 meses)	Rifabutina 150 mg	1 cápsula	1 cápsula	1 cápsula
	Isoniazida 100 mg*	2 comprimidos	2 a 3 comprimidos	3 comprimidos
	Pirazinamida 500 mg*	2 comprimidos	2 a 3 comprimidos	3 comprimidos
	Etambutol 400 mg*	1 a 2 comprimidos	2 a 3 comprimidos	3 comprimidos
Fase de manutenção (4 meses)	Rifabutina 150 mg	1 cápsula	1 cápsula	1 cápsula
	Isoniazida 100 mg*	2 comprimidos	2 a 3 comprimidos	3 comprimidos

* Isoniazida – 10 mg/kg/dia, dose máxima de 300 mg/dia; pirazinamida – 35 mg/kg/dia, dose máxima de 1.500 mg/dia; etambutol – 25 mg/kg/dia, dose máxima de 1.200 mg/dia.

11.6.4 Esquema para tratamento da tuberculose resistente

Quando identificados pacientes infectados por bacilos que apresentem mono ou polirresistência deve-se considerar que, se estiverem recebendo o esquema básico, há aumento do risco de recidiva, falência e ampliação do padrão de resistência, incluindo o desenvolvimento de multirresistência.

O PNCT considera que não existem evidências baseadas em ensaios clínicos randomizados e controlados para a indicação dos melhores esquemas nessas situações, as recomendações são fundamentadas nos princípios gerais da microbiologia e terapêutica para TB, estudos observacionais e opinião de especialistas. Assim, diferentes esquemas em caso de monorresistência às diversas drogas podem ser encontrados no Manual de Recomendação para o Controle para Tuberculose de 2011.

11.6.5 Esquema para tratamento de TB multirresistente

Define-se tuberculose multirresistente como a infecção em que se detecta, in vitro, resistência do *Mycobacterium tuberculosis* ao menos à rifampicina e à isoniazida em teste de sensibilidade. As indicações desse esquema são: resistência a RH; 2) resistência a RH e outro(s) fármaco(s) de primeira linha; 3) Falência do esquema básico. O tratamento é composto por cinco medicamentos: estreptomicina (S), etambutol (E), ofloxacina (O), pirazinamida (Z) e terizidona (T). O tratamento deverá ser supervisionado e acompanhado em unidade de referência terciária (3). O Quadro 10, a seguir, resume os esquemas sugeridos para o tratamento da tuberculose multirresistente.

Quadro 10. Esquema para tratamento de TB MDR

Regime	Fármacos	Doses por faixa de peso				Meses
		Até 20kg	21kg a 35kg	36kg a 50kg	>50kg	
2 S5ELZT Fase Intensiva 1ª etapa	Estreptomicina	20mg/kg/dia	500mg/dia	750mg a 1.000mg/dia	1.000mg/dia	2
	Etambutol	25mg/kg/dia	400mg a 800mg/dia	800mg a 1.200mg/dia	1.200mg/dia	
	Levofloxacina	10mg/kg/dia	250mg a 500mg/dia	500mg a 750mg/dia	750mg/dia	
	Pirazinamida	35mg/kg/dia	1.000mg/dia	1.500mg/dia	1.500mg/dia	
	Terizidona	20mg/kg/dia	500mg/dia	750mg a 1.000mg/dia	1.000mg/dia	
4 S3ELZT Fase Intensiva 2ª etapa	Estreptomicina	20mg/kg/dia	500mg/dia	750mg a 1.000mg/dia	1.000mg/dia	4
	Etambutol	25mg/kg/dia	400mg a 800mg/dia	800mg a 1.200mg/dia	1.200mg/dia	
	Levofloxacina	10mg/kg/dia	250mg a 500mg/dia	500mg a 750mg/dia	750mg/dia	
	Pirazinamida	35mg/kg/dia	1.000mg/dia	1.500mg/dia	1.500mg/dia	
	Terizidona	20mg/kg/dia	500mg/dia	750mg a 1.000mg/dia	1.000mg/dia	
12 ELT Fase de manutenção	Etambutol	25mg/kg/dia	400mg a 800mg/dia	800mg a 1.200mg/dia	1.200mg/dia	12
	Levofloxacina	10mg/kg/dia	250mg a 500mg/dia	500mg a 750mg/dia	750mg/dia	
	Terizidona	20mg/kg/dia	500mg/dia	750mg a 750mg	750mg a 1.000mg/dia	

Notas: 1) S: estreptomicina, E: etambutol, O: ofloxacina, Z: pirazinamida, T: terizidona; 2) O número antecedendo a sigla indica o número de meses de tratamento; o número após a letra na sigla indica o número de dias da semana em que o medicamento será administrado.

Crianças doentes por TB contato de familiares com TB MDR adquirida têm chance de ter bacilos sensíveis a RH, portanto deverão utilizar com RHZ até o resultado do teste de sensibilidade. O teste de sensibilidade do caso índice pode ser usado para guiar a composição do esquema terapêutico para a criança contato.

Pela limitada a experiência no tratamento prolongado de crianças com os fármacos utilizados no esquema para TB MDR, é sempre importante considerar os riscos e benefícios de cada medicamento, assim como seu valor para a eficácia do regime. Todos os medicamentos do esquema padronizado para TB MDR podem ser utilizados em crianças, desde que ajustadas as doses. Portanto, o monitoramento mensal do peso é fundamental para o ajuste da dose. No quadro 11 encontre as doses dos medicamentos para tratamento da TB MDR em crianças.

Quadro 11- Dose dos medicamentos para TB MDR em crianças

Medicamento	Dose (Kg/dia)	Frequência
Estreptomicina	15 a 20mg	Dose única diária
Amicacina	15 a 20mg	Dose única diária
Ofloxacina	15mg	Uma ou duas vezes ao dia
Levofloxacina	10mg	Dose única diária
Etambutol	15 a 20mg	Dose única diária
Terizidona	15mg	Uma ou duas vezes ao dia
Pirazinamida	25 a 35mg	Dose única diária

11.7 Controle dos contatos e tratamento da Infecção Latente da Tuberculose (ILTb)

A abordagem inicial de toda criança infectada pelo HIV inclui a realização da prova tuberculínica (PT), a qual deverá ser repetida anualmente, enquanto o paciente apresentar PT <5mm. Sendo verificada induração $\geq 5\text{mm}$, indica-se o uso de isoniazida (H), 10mg/kg/dia VO 1x/dia (dose máxima: 300mg/dia), por seis meses (após exclusão de tuberculose ativa). Há evidências que o tratamento por nove meses protege mais do que por seis meses em pessoas que vivem com HIV, além disso a quantidade de doses tomadas é mais importante do que o tempo de tratamento, assim recomenda-se a toma de 180 doses, no período de 6 a 9 meses ou de 270 doses no período de 9 a 12 meses. Levar sempre em consideração o risco e benefício de um tratamento mais prolongado, além da adesão ao tratamento. Em pacientes que iniciarão TARV, a prova tuberculínica também deverá constar da avaliação inicial.

Está indicado o tratamento da infecção latente com isoniazida (H), 10mg/kg/dia, VO, 1x/dia (dose máxima: 300mg/dia), nas seguintes situações:

a) Radiografia de tórax normal e:

- PT $\geq 5\text{mm}$;
- Contatos HIV positivos intradomiciliares ou institucionais de pacientes bacilíferos, independentemente da PT;
- PT <5mm, com registro documental anterior de PT $\geq 5\text{ mm}$, sem tratamento ou quimioprofilaxia na ocasião.

b) Apresentar radiografia de tórax com presença de cicatriz radiológica de TB, sem

tratamento anterior para TB (afastada a possibilidade de TB ativa mediante exames de escarro, radiografias anteriores e se necessário, TC de tórax), independentemente do resultado da PT.

Se a induração for <5mm, repetir o teste após seis meses do início do tratamento (ou quando for evidenciada reconstituição imune, em pacientes cujo tratamento se inicie na categoria imunológica 3), e passar a realizá-lo anualmente. Após viragem tuberculínica, não é necessária a repetição anual da prova.

Segundo a recomendação do Programa Nacional de Controle da Tuberculose, a atividade de controle de contatos deve ser considerada como uma ferramenta importante para prevenir o adoecimento e diagnosticar precocemente casos de doença ativa, e deve ser priorizado e realizado fundamentalmente pela atenção básica. Os serviços devem se estruturar para que esta prática de grande repercussão para o controle da TB seja otimizada.

11.7.1 Definições para proceder ao controle de contatos

Caso índice – Todo paciente com TB pulmonar ativa, prioritariamente com baciloscopia positiva.

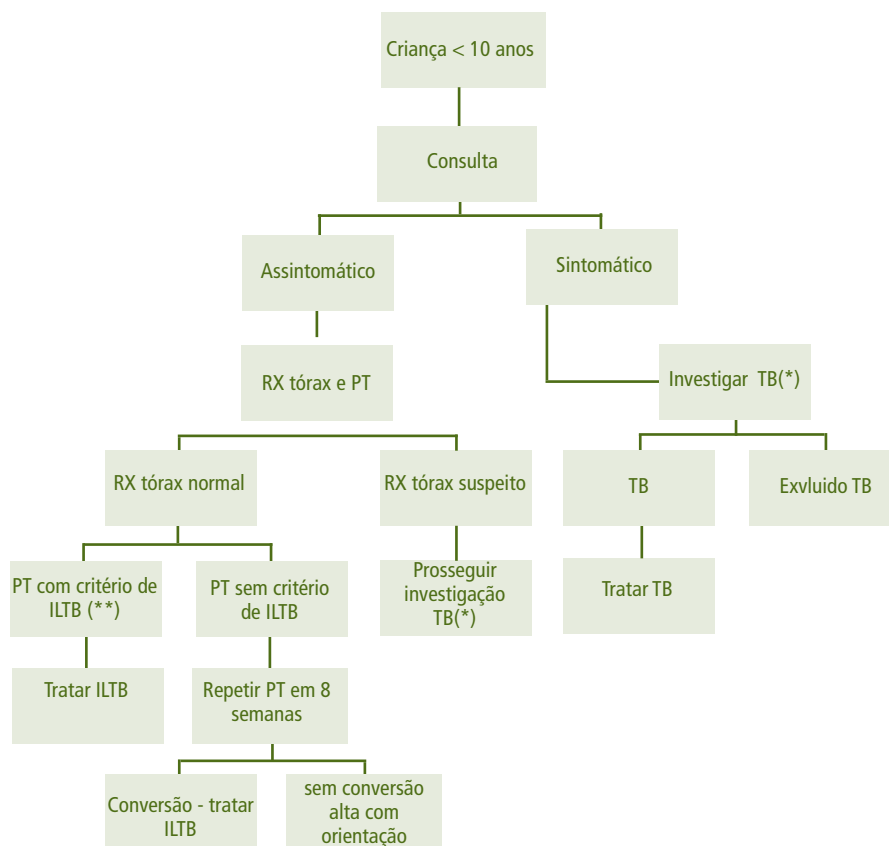
Contato – É definido como toda pessoa que convive no mesmo ambiente com o caso índice no momento do diagnóstico da TB. Esse convívio pode se ocorrer em casa e/ou em ambientes de trabalho, instituições de longa permanência, escola ou pré-escola. A avaliação do grau de exposição do contato deve ser individualizada considerando-se a forma da doença, o ambiente e o tempo de exposição.

Tendo em vista que crianças com TB em geral desenvolvem a doença após transmissão por um contato adulto bacilífero, preconiza-se a investigação de todos os seus contatos, independentemente da forma clínica da criança, a fim de se identificar não somente os casos de ILTB, mas principalmente o caso índice, interrompendo assim a cadeia de transmissão.

Os contatos menores de 5 anos, pessoas vivendo com HIV/aids e portadores de condições consideradas de alto risco devem ser considerados prioritários no processo de avaliação de contatos e tratamento de ILTB. Ver um resumo para o controle de contatos de tuberculose na infância na figura 1.

Contatos infectados pelo HIV deverão tratar ILTB independentemente do resultado da PT

Figura 1. Controle de contatos de tuberculose na infância (<10 anos) não portadores de HIV.



(*) Empregar o Quadro 2. Pontuação diagnóstico TB

(**) PT ≥ 5 mm (em crianças não vacinadas com BCG, crianças vacinadas há mais de 2 anos ou portadora de qualquer condição imunossupressora), crianças indígenas independente da vacinação por BCG; ou ≥ 10 mm em crianças vacinadas com BCG há menos de 2 anos.

Notas: ILTB- infecção latente da tuberculose, PT- prova tuberculínica, TB- tuberculose

Fonte: Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil, 2011

Destaca-se finalmente que a recomendação para a prevenção da infecção tuberculosa em recém-nascidos coabitantes de caso índice bacilífero. Nestes casos, o recém-nascido não deverá receber BCG ao nascer. A isoniazida deve ser administrada por três meses e, após esse período, faz-se a PT. Se o resultado da PT for ≥ 5 mm, a quimioprofilaxia (QP) deve ser mantida por mais três meses; caso contrário, interrompe-se o uso da isoniazida e pode ser considerada a vacinação com BCG. Lembrar que, se a criança for infectada pelo HIV, é recomendável que seja avaliado seu estado imune, e esta vacina somente deverá ser indicada na ausência de imunodepressão.

Referências

- COMISSÃO DE TUBERCULOSE DA SBPT. Grupo de Trabalho das Diretrizes para Tuberculose da SBPT. III Consenso Brasileiro de Tuberculose: Diretrizes Brasileiras para Tuberculose 2004. J Bras Pneumol 2009, 35: 1018-1048.
- WHO/HTM/TB/2007.381. A research agenda for childhood tuberculosis. Improving the management of childhood tuberculosis within national tuberculosis programmes: research priorities based on a literature review.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de Controle da Tuberculose 2011. Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil. Brasília, 288 pg.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de Controle da Tuberculose. Situação da Tuberculose no Brasil. Brasília, 33 pg. www.saude.gov.br/svs [acesso abril 2011]
- GEOGHAGEN M, FARR JA, HAMBLETON I, PIERRE R, CHRISTIE CD. Tuberculosis and hiv co-infections in jamaican children. West Indian Med J, 2004. 53 (5): p. 339-45.
- LAWN SD, BECKER LG, MIDDELKOOP K, MYER L, WOOD R. Impact of hiv infection on the epidemiology of tuberculosis in a periurban community in south africa: The need for age-specific interventions. Clin Infect Dis, 2006. 42 (7): p. 1040-7.
- JEENA PM, PILAY P, PILAY T, COOVADIA HM. Impact of hiv-1 co-infection on presentation and hospital-related mortality in children with culture proven pulmonary tuberculosis in durban, south africa. Int J Tuberc Lung Dis, 2002. 6 (8): p. 672-8.
- RAMIREZ-CARDICH ME, KAWAI V, OBERHELMAN RA, BAUTISTA CT, CASTILLO ME, GILMAN RH. Clinical correlates of tuberculosis co-infection in hiv-infected children hospitalized in peru. Int J Infect Dis, 2006.
- ALVES R, LEDO AJ, DA CUNHA A, et al. Tuberculosis and HIV co-infection in children under 15 years of age in Rio de Janeiro, Brazil. Int J Tuberc Lung Dis 2003; 7: 198-199
- MIRANDA AE, DIETZE R, MACIEL EL, PRADO TN, CAUS AL, SILVA MM, GOLUBJ E. Tuberculosis and AIDS Co-Morbidity in Children: Linkage of Databases from Espírito Santo State, Brazil. J Trop Pediatrics 2011, 57: 296-298
- LOEFFLER AM. Pediatric tuberculosis. Semin Respir Infect 2003, 18: 272-291.
- SWAMINATHAN S, REKHA B. Pediatric tuberculosis: global overview and challenges. CID 2010, 50: S184-104.
- HOSKYN S W. Paediatric tuberculosis. Postgrad Med J 2003; 79: 272-278.
- CRUZ AT, STARKE JR. Clinical manifestations of tuberculosis in children. Paediatric Respiratory Reviews 2007; 8: 107-117.
- SANT'ANNA CC, ORFALIAIS CTS, MARCH MFPB, CONDE MB. Evaluation of a proposed diagnostic score system for pulmonary tuberculosis in Brazilian children, Int J Tuberc Lung Dis 2006; 10:463-65.
- MORCILLO N. Tuberculosis in Children. In Palomino JC, Leão SC, Ritacco V (eds). Tuberculosis 2007, pg 525-558. www.TuberculosisTextbook.com (acesso em janeiro de 2011).
- GONÇALVES MG, FUKASAWA LO, OLIVEIRA RS, SALGADO MM, HARRISON LH, SHUTT KA, SACCHI CT. Fast test for assessing the susceptibility of Mycobacterium tuberculosis to isoniazid and rifampicin by real time PCR. Mem Inst Oswaldo Cruz 2012, 107: 903-908.
- MENZIES D, PAI M, COMSTOCK G. Meta-analysis: new tests for the diagnosis of latent tuberculosis infection: areas of uncertainty and recommendations for research. Ann Intern Med. 2007;146:340-54.
- LEWINSOHN DA, LOBATO MN, JEREB JA. Interferon-gamma release assays: new diagnostic tests for Mycobacterium tuberculosis infection, and their use in children. Curr Opin Pediatr. 2010; 22:71-6.
- FERES MC, MARTINO MC, MALDIJIAN S, BATISTA F, GABRIEL JÚNIOR A, TUFIK S. Laboratorial validation of an automated assay for the determination of adenosine deaminase activity in pleural fluid and cerebrospinal fluid. J Bras Pneumol. 2008; 34:1033-9.
- COUTINHO AB, CHEEMA D, PEREIRA PR, SOUZA FILHO JP, BURNIER MN Jr. Corneal endothelial deposits associated with rifabutin use. J Ocul Pharmacol Ther 2005, 21:166-9.
- WHO. Antiretroviral therapy of HIV infection in infants and children: towards universal access: recommendations for a public health approach - 2010 revision. WHO, Genebra, 2010, 206pg.

- REN Y, NUTTALL J, EGBERS C, ELEY BS, MEYERS TM, SMITH PJ, MAARTENS G, MCILLERON HM. Effect of Rifampicin on Lopinavir Pharmacokinetics in HIV-Infected Children With Tuberculosis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008;47:566–569.
- MCILLERON HM, REN Y, NUTTALL J, FAIRLIE L, RABIE H, COTTON M et al. Lopinavir exposure is insufficient in children given double doses of lopinavir/ritonavir during rifampicin-based treatment for tuberculosis. *Antiviral Therapy* 2011, 16: 417-421.
- ZHANG C, MCILLERON HM, REN Y, WALT JS, KARLSSON MO, SIMONSON U, DENTI P. Population pharmacokinetics of lopinavir and ritonavir in combination with rifampicin-based antitubercular treatment in HIV-infected children. *Antiviral Therapy* 2012, 17: 25-33.
- VAN DIJK JH, SUTCLIFFE CG, HAMANGABA F, BOSITIS C, WATSON DC, MOSS WJ. Effectiveness of efavirenz-based regimens in young HIV-infected children treated for tuberculosis: a treatment option for resource-limited settings. *PLoS One*. 2013;8(1):e55111. doi: 10.1371/journal.pone.0055111. Epub 2013 Jan 25.
- BAMMANN RH, ZAMARIOLI LA, PINTO VS, VÁZQUEZ CM, LITVOC MN, KLAUTAU GB, MELO FA, CAVALCANTE NJ, FERRAZOLI L. High prevalence of drug-resistant tuberculosis and other mycobacteria among HIV-infected patients in Brazil: a systematic review. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2010, 105:838-41.
- WHO rapid advice — treatment of tuberculosis in children. Geneva: World Health Organization, 2010 (WHO/HTM/TB/2010.13).
- PEREZ-VELEZ CM, MARAIS BJ. Tuberculosis in children. *N Engl J Med*. 2012, 367:348-61.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Recomendações para Terapia Antirretroviral em crianças e adolescentes infectados pelo HIV 2009. Suplemento I. Diretrizes para o tratamento da tuberculose. Ministério da Saúde. Brasília – DF 2010, pg 55-70.
- LUNA JA C. Guía de la Tuberculosis para médicos especialistas. Unión Internacional Contra la Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias. Paris-Francia, 2003.
- AMERICAN THORACIC SOCIETY. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, New York, v. 161, p. S221-S247, 2000.
- COMSTOCK, G. W. How much isoniazid is needed for prevention of tuberculosis among immunocompetent adults? *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, Paris, v. 3, n. 10, p. 847-850, 1999.
- THOMPSON, N. J. International Union Against Tuberculosis Committee on Prophylaxis. Efficacy of various durations of isoniazid preventive therapy for tuberculosis: five years of follow-up in the IUAT trial. *Bulletin of the World Health Organization*, Geneva, v. 60, n. 4, p. 555-564, 1982.

Capítulo 12

Profilaxia das infecções oportunistas

As infecções oportunistas relacionadas à infecção pelo HIV e Aids têm reduzido significativamente nos últimos anos, como resultado de uma efetiva atenção à saúde das pessoas vivendo com o vírus. A TARV potente, com consequente supressão da replicação viral e significativa reconstituição imunológica, tem importância fundamental para esta redução, associada a diversas outras medidas como , por exemplo, imunizações.

Apesar da melhoria na assistência à saúde desses pacientes as infecções oportunistas e coinfeções não devem ser negligenciados. Interrupções na adesão à TARV, mesmo que temporárias, o contato com familiares ou outros indivíduos portadores de infecções, representam alguns dos diversos fatores de risco.

A profilaxia primária geralmente deve ser instituída quando a situação imunológica do paciente o torna vulnerável para a aquisição de infecções. Por vezes esta profilaxia é indicada após a exposição a situações epidemiológicas de risco (quadro 1).

A profilaxia secundária deve ser indicada após a resolução de um processo infeccioso ou em presença de infecção latente, para que se reduza a possibilidade de reagudização ou reinfeção (quadro 2).

Para a interrupção da profilaxia utilizam-se comumente critérios de recuperação da integridade imunológica ou algumas vezes critério de tempo, em caso de profilaxia primária (quadro 3).

A síndrome inflamatória da reconstituição imunológica também tem sido observada em pacientes pediátricos e pode complicar o tratamento das infecções oportunistas, quando uma resposta adequada a TARV é estabelecida.

Quadro 1. Profilaxia primária para infecções oportunistas em crianças infectadas pelo HIV

Patógeno	Indicação	Regime	
		1ª Escolha	Alternativo
<i>Pneumocystis jiroveci</i>	Crianças de 4-6 semanas a 12 meses de idade¹, com infecção comprovada ou indeterminada; Crianças 1-5 anos de idade com CD4 < 500 cels/μl ou < 15%; Crianças ≥ 6 anos de idade com infecção comprovada e CD4 < 200 cels/μl ou < 15%. (1b, A)	Sulfametoxazol (SMX) 750mg/m²/dia ou 25 mg/Kg/dia + Trimetoprim (TMP) 150mg/m²/dia ou 5 mg/Kg/dia, via oral, dividido em 2 doses ao dia, 3 vezes/semana, em dias consecutivos (Ex. Segundas, Terças e Quartas); Esquemas alternativos: - Mesma dose acima em 1 dose diária, 3 vezes/semana em dias consecutivos; - Mesma dose acima dividida em 2 doses ao dia, 7 dias da semana; - Mesma dose acima dividida em 2 doses ao dia, em dias alternados. (1b, A)	Dapsona (≥ 1 mês de idade): 2mg/kg/dia (máx. 100mg) ou 4mg/kg, 1vez/semana (máx. 200mg); Pentamidina aerossol (≥ 5 anos de idade): 300mg, via inalatória, 1 vez/mês; (2b, B) Atovaquona: Crianças de 1 a 3 meses e > 24 meses a 12 anos de idade: 30mg/kg/dia (máximo de 1.500mg), via oral, 1 vez/dia; Crianças de 4 a 24 meses de idade: 45mg/kg (máximo de 1.500mg), via oral, 1 vez/dia; Crianças > 12 anos de idade: 1.500mg, via oral, 1 vez/dia. (2b, B)
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Tratar ILTB nos seguintes casos: 1. Radiografia de tórax normal e: - PT ≥ 5mm; - Contatos intradomiciliares ou institucionais de pacientes bacilíferos, independentemente da PT; - PT < 5mm com registro documental de ter tido PT ≥ 5mm e não submetido a tratamento ou quimioprofilaxia na ocasião. 2. Radiografia de tórax com presença de cicatriz radiológica de TB, sem tratamento anterior para TB (afastada possibilidade de TB ativa por meio de exames de escarro, radiografias anteriores e, se necessário, TC de tórax), independentemente do resultado da PT.	Isoniazida (INH), 5 a 10mg/kg/dia (máx. 300mg), mínimo de 6 meses. (2b, B) Obs: repetir ciclo de INH se houver reexposição intradomiciliar	

Varicela Zoster/ Herpes Zoster	Exposição em crianças não vacinadas com duas doses da vacina ou história negativa para varicela prévia; ou Exposição, mesmo para crianças com história de varicela prévia ou que receberam 2 doses da vacina, desde que se encontrem em moderada ou grave imunodepressão.	VZIG ² : 125 unidades (1 frasco)/ 10kg (máximo 625 unidades – 5 frascos), IM, em até 10 dias do contágio, melhor nas primeiras 48 horas, se possível. (5, D)	Aciclovir 20mg/kg/dose (máximo de 3.200mg), via oral, 6/6h, IVIG ³ : 400mg/kg até 96 horas após a exposição. (5, D)
Sarampo	Exposição de paciente suscetível, ou Exposição de paciente, independentemente de sua história vacinal, em situação de grave imunossupressão. Contagem CD4 ou %: Lactentes < 12 meses: < 750cels/μl ou <15%; 1 a 5 anos: < 500cels/μl ou <15%; 6 a 12 anos: < 200cels/μl ou <15%; ≥ 13 anos de idade: < 200cels/μl ou <14%.	IMIG ⁴ : - 0,5ml/kg, IM, máximo de 15 ml, até 6 dias do contato, ou - 0,25ml/kg, IM, máximo de 15 ml, até 6 dias do contato, para crianças assintomáticas e sem imunossupressão grave. (5, D)	IVIG ³ : 400mg/kg até 96 horas após a exposição. Obs.: Crianças que receberam IVIG dentro de 2 semanas da exposição não requerem imunização passiva adicional.
<i>Toxoplasma gondii</i>	Sorologia positiva (IgG) para toxoplasmose e grave imunodepressão: CD4 <15% (< 6 anos de idade) ou CD4 <100 cels./μl (≥ 6 anos).	Sulfametoxazol (SMX) 750mg/m ² /dia ou 25mg/Kg/dia + Trimetoprim (TMP) 150mg/m ² /dia ou 5mg/Kg/dia, via oral, 12/12h, diariamente. (4, C) Esquemas alternativos: - Mesma dose acima em 1 dose diária, 3 vezes/semana em dias consecutivos; - Mesma dose acima dividida em 2 doses ao dia, 7 dias da semana; - Mesma dose acima dividida em 2 doses ao dia, em dias alternados	Sulfadiazina 75mg/kg/dia, via oral, 2 vezes/dia + Pirimetamina 1mg/kg/dia, 1 vez/dia + Ácido fólico 5-10mg/dia, 3 vezes/semana ou: Dapsona, 2mg/kg/dia, 1 vez/dia (máximo 25mg) + Pirimetamina 1mg/kg/dia, 1 vez/dia (máximo 25mg) + Ácido fólico 5-10mg/dia, 3 vezes/semana. (2b, B)
Doença bacteriana invasiva (diversos agentes)	Hipogamaglobulinemia ou déficit funcional de produção de anticorpos	IVIG ⁵ 400mg/kg/mês. (2b, B)	Sulfametoxazol (SMX) 750mg/m ² /dia ou 25 mg/Kg/dia + Trimetoprim (TMP) 150mg/m ² /dia ou 5mg/Kg/dia, via oral, 12/12h, diariamente. (2b, B)
Micobacteriose atípica (MAI)	<12 meses: CD4 <750cels./μl 1-2 anos: CD4 <500cels./μl 2-5 anos: CD4 <75cels./μl ≥6 anos: CD4 <50cels./μl	Claritromicina 15mg/kg/dia, 2 vezes/dia; ou Azitromicina 20mg/kg/dia, 1vez/semana (2b, B)	Azitromicina, 5mg/kg (máx. 250mg), via oral, diariamente (2b, B).

1. Crianças verticalmente expostas devem receber profilaxia até 12 meses de idade, independentemente dos níveis de LTCD4+, exceto aquelas nas quais a infecção pelo HIV for afastada definitivamente.
2. VZIG: Imunoglobulina hiperimune para varicela-zoster, disponível nos Centros de Referência de Imunobiológicos Especiais - CRIE, para onde o paciente deve ser encaminhado.
3. IVIG: Imunoglobulina humana intravenosa.
4. IMIG: Imunoglobulina humana intramuscular.

Quadro 2. Profilaxia secundária para infecções oportunistas em crianças infectadas pelo HIV

Patógeno	Indicação	Regime	
		1ª Escolha	Alternativo
I . Por tempo indeterminado			
<i>Pneumocystis jiroveci</i>	Pneumocistose prévia	SMX-TMP 750mg SMX/m²/dia 2 doses, 3x semana, em dias consecutivos Alternativas: dose total 1x/dia, em dias consecutivos; 2 doses, 3x semana, em dias alternados; ou 2 doses, todos os dias da semana (1b, A)	Dapsona, 2mg/kg/dia (máx. 100mg) ou 4mg/kg, 1x/semana (máx. 200mg) Crianças ≥5 anos: pentamidina aerosol 300mg, 1x/mês (1b, A) Atovaquona: crianças com 1-3 meses e acima de 24 meses: 30mg/kg, VO, 1x/dia; 4-24 meses: 45mg/kg, VO, 1x/dia (2b, B)
<i>Toxoplasma gondii</i>	Encefalite por toxoplasma prévia	Sulfadiazina 85-120mg/kg/dia, 12/12h + pirimetamina 1mg/kg/dia (máx. 25mg) + ácido fólico 5mg/dia, a cada 3 dias (1b, A)	Clindamicina 20-30mg/kg/dia, 4 doses + pirimetamina 1mg/kg/dia (máx. 25mg) + ácido fólico 5mg/dia, a cada 3 dias (1b, A) Atovaquona: crianças com 1-3 meses e acima de 24meses: 30mg/kg/ VO 1x/dia; 4-24 meses: 45mg/kg, VO, 1x/dia, + pirimetamina, 1mg/kg/dia (máx. 25mg) + ácido fólico 5mg/dia, a cada 3 dias (1b, A)

Micobacteriose atípica (MAI)	Doença prévia	Clarithromicina 15mg/kg/dia 12/12h + etambutol 15-25mg/kg/dia (2b, B)	Azitromicina, 5mg/kg/dia, VO (máx: 250mg) + etambutol, 15mg/kg/dia, VO (máx. 900mg) (2b, B)
<i>Cryptococcus neoformans</i>	Doença prévia	Fluconazol 6mg/kg/dia (2b, B)	Itraconazol 5mg/kg/dia 3x/semana (2b, B) Anfotericina B 1mg/kg, IV, 3x/semana (2b, B)
<i>Histoplasma capsulatum</i>	Doença prévia	Itraconazol 5mg/kg/dia, a cada 24-48h (2b, B)	Fluconazol, 3-6mg/kg/dia (máx. 200mg) Anfotericina B, 1mg/kg, IV, 3x/semana (5, D)
Citomegalovirus	Doença prévia	Ganciclovir 6mg/kg/dia, IV, 5x/semana (1b, A); ou 10mg/kg/dia, IV, 3x/semana (4, C)	
Leishmaniose visceral	Doença prévia	Antimoniato de N-metil glucamina, 810mg/Sbv, uma vez por mês OU Anfotericina B desoxicolato, 1mg/kg, a cada duas ou quatro semanas, OU Anfotericina B lipossomal, 3mg/kg a cada duas ou quatro semanas (5, D)	Isotionato de pentamidina 4mg/kg/dia do sal a cada duas ou quatro semanas (5, D)

II- Somente em caso de episódios recorrentes frequentes e graves

Infecções bacterianas graves recorrentes (mais que 2 episódios/ano) ¹	Ver nota explicativa	IVIG 400mg/kg/mês (2b, B)	SMX-TMP 750mg SMX/m ² /dia, duas doses diárias (2b, B)
Herpes simples Herpes genital em adolescentes	Recorrente/grave Episódios Recorrentes	Aciclovir, 80mg/kg/dia, VO, 4 doses/dia (2b, B) Aciclovir 400mg, VO, 3x/dia, por 5 dias; ou Valaciclovir, 1g, VO, 2x/dia, por 5 dias (1b, A)	
Candidíase esofageana	Recorrente/grave	Fluconazol, 3-6mg/kg/dia (máx. 200mg) (2b, B)	Cetoconazol, 5mg/kg/dia (máx. 200mg) (4, C)

¹ IVIG indicada para crianças com infecções bacterianas graves, definidas nas categorias B e C da Classificação CDC/94 (meningite, pneumonia, septicemia, infecções ósseas ou articulares)

Quadro 3. Critérios de descontinuação e reinício de profilaxia primária ou secundária em crianças infectadas pelo HIV com recuperação imune

Doença oportunista	Critério de descontinuação de profilaxia primária	Critério de reinício de profilaxia primária	Critério de descontinuação de profilaxia secundária	Critério de reinício de profilaxia secundária
Pneumonia por <i>Pneumocystis jiroveci</i> (4, C)	Não descontinuar em crianças <1 ano; Após ≥6 meses de TARV e nas crianças de 1-5 anos, contagem de CD4 ou % ≥500 ou 15% por 3 meses consecutivos; Idade ≥6 anos, contagem de CD4 ou % ≥200 ou 15% por >3 meses consecutivos	Idade de 1-5 anos, contagem de CD4 ou % <500 ou 15%; Idade ≥6 anos, contagem de CD4 ou % <200 ou 15%	Se preencher todos os critérios abaixo: Ter completado ≥6 meses de TARV; 1-5 anos, contagem de CD4 ou % ≥500 ou 15% por 3 meses consecutivos; Idade ≥6 anos, contagem de CD4 ou % ≥200 ou 15% por 3 meses consecutivos	Idade de 1-5 anos, contagem de CD4 ou % <500 ou 15% ou recorrência de pneumocistose; Idade de ≥6 anos, contagem de CD4 ou % <200 ou 15% ou recorrência de pneumocistose
Encefalite por <i>Toxoplasma gondii</i> (4, C) ⁱ	Não descontinuar em crianças <1 ano; Após ≥6 meses de TARV e: Idade de 1-5 anos, % de CD4 ≥15% por 3 meses consecutivos; Idade ≥6 anos, contagem de CD4 ou % ≥100-200 ou 15% por >3 meses consecutivos	Idade de 1-5 anos, % de CD4 <15%; Idade ≥6 anos, contagem de CD4 ou % <100-200 ou 15%	Se preencher todos os critérios abaixo: Ter completado ≥6 meses de TARV; ter completado a terapia inicial para encefalite por toxoplasma; Não ter sintomas de encefalite por toxoplasma; Idade de 1-5 anos, % de CD4 ≥15% por ≥3 meses consecutivos; Idade ≥6 anos, contagem de CD4 ou % ≥200 ou 15% por >3 meses consecutivos	Idade de 1-5 anos, % de CD4 <15%; Idade ≥6 anos, contagem de CD4 ou % <200 ou 15%
Complexo <i>Mycobacterium avium</i> (4, C)	Não descontinuar em crianças <2 anos; Após ≥6 meses de TARV e: Idade de 2-5 anos, contagem de CD4 ≥200 por 3 meses consecutivos; Idade ≥6 anos, contagem de CD4 ≥100, por >3 meses consecutivos	Idade de 2-5 anos, contagem de CD4 <200; Idade ≥6 anos, contagem de CD4 <100	Se preencher todos os critérios abaixo: Ter completado ≥6 meses de TARV; Ter completado ao menos 12 meses de terapia para CMA; Não ter sintomas de CMA; Idade de 2 a 5 anos, contagem de CD4 ≥200 por ≥6 meses consecutivos; Idade ≥6 anos, contagem de CD4 >100 por ≥6 meses consecutivos	Idade de 2-5 anos, contagem de CD4 <200; Idade ≥6 anos, contagem de CD4 <100

Doença oportunista	Critério de descontinuação de profilaxia primária	Critério de reinício de profilaxia primária	Critério de descontinuação de profilaxia secundária	Critério de reinício de profilaxia secundária
Retinite por citomegalovírus (4, C)	Não aplicável	Não aplicável	Se preencher todos os critérios abaixo: Ter completado ≥6 meses de TARV; ter consultado o oftalmologista; Idade de 1-6 anos com contagem ou % CD4 >500 ou ≥15% por >3 meses consecutivos; Idade >6 anos com contagem de CD4 >100 por >3 meses consecutivos. O seguimento oftalmológico rotineiro (a cada 3-6 meses) é recomendado para detecção precoce de recidiva ou uveíte de restauração imune	Idade de 1 a 6 anos com contagem ou % CD4 <500 ou <15%; Idade >6 anos com contagem ou % de CD4 <100 ou 15%
Meningite criptocócica (4, C)	Não aplicável	Não aplicável	Se preencher todos os critérios abaixo: Assintomático após ≥6 meses de profilaxia secundária para criptococose; Ter completado ≥6 meses de TARV; Idade >6 anos com contagem de CD4 ≥200 por >6 meses	Contagem de CD4 <200
Infecção por <i>Histoplasma capsulatum</i> (4, C)	Não aplicável	Não aplicável	Se preencher todos os critérios abaixo: Idade >6 anos; Ter recebido ≥1 ano de itraconazol; Ter completado ≥6 meses de TARV; Contagem de CD4 >150 e % ≥15%; Hemoculturas negativas para histoplasma; Antígeno de histoplasma no soro <2mg/mL	Contagem de CD4 <150 ou % <15%

Referências

CENTERS FOR DISEASES CONTROL AND PREVENTION. Guidelines for prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-exposed and HIV-infected children. Recommendations from CDC, the National Institutes of Health, the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the American Academy of Pediatrics. MMWR Recomm Rep. 2009; 58(RR-11):1-166. Available at: http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/Pediatric_OI.pdf

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Manual de recomendações para o controle da tuberculose no Brasil / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância Epidemiológica. – Brasília : Ministério da Saúde, 2011. 284 p.

AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS. Varicella-Zoster Infections. In: Pickering LK, Baker CJ, Kimberlin DW, Long S, eds. Red Book: 2012 Report of the Committee on Infectious Diseases. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2012:774-788.

AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS. Human Immunodeficiency Virus Infection. In: Pickering LK, Baker CJ, Kimberlin DW, Long S, eds. Red Book: 2012 Report of the Committee on Infectious Diseases. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2012:418-439.

AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS. Measles. In: Pickering LK, Baker CJ, Kimberlin DW, Long S, eds. Red Book: 2012 Report of the Committee on Infectious Diseases. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2012:489-499.

AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS. Toxoplasma gondii Infections. In: Pickering LK, Baker CJ, Kimberlin DW, Long S, eds. Red Book: 2012 Report of the Committee on Infectious Diseases. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2012:720-728.

AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS. Diseases Caused by Nontuberculous Mycobacteria. In: Pickering LK, Baker CJ, Kimberlin DW, Long S, eds. Red Book: 2012 Report of the Committee on Infectious Diseases. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2012:759-767.

Capítulo 13

Tratamento das infecções oportunistas e outras coinfeções

13.1 Introdução

Antes da disponibilização da terapia antirretroviral combinada, as infecções oportunistas (IO) eram a principal causa de morte em crianças vivendo com HIV/aids (1). Estudo observacional norte-americano (PACTG 219) entre 2000 e 2004 mostrou que a incidência das IO mais comuns em crianças com HIV no período com TARV potente disponível foi significativamente menor que no período pré-HAART. Pneumonia bacteriana teve queda de incidência de 11,1 por 100 crianças-ano para 2,2 crianças-ano, bacteremia, de 3,3 para 0,4 crianças-ano, herpes zoster, de 2,9 para 1,1 crianças-ano, infecção disseminada por *Mycobacterium avium complex* (MAC), de 1,8 para 0,14 por 100 crianças-ano e pneumonia por *Pneumocystis jiroveci*, queda de 1,3 para 0,09 por 100 crianças-ano.

Eventualmente, um diagnóstico tardio de transmissão vertical do HIV pode ser realizado a partir de manifestações clínicas de uma IO, portanto, continua indispensável um alto grau de conhecimento sobre o diagnóstico e manejo das IO pelos pediatras.

Crianças que não alcançam a supressão do HIV por esquemas ARV subótimos, má adesão ou resistência viral ainda são sujeitas à ocorrência de IO.

Outra questão a ser considerada é o manejo da adesão e das interações medicamentosas dos antirretrovirais com os medicamentos utilizados tanto nas profilaxias como no tratamento das IO e coinfeções.

13.2 Recomendações para o Tratamento de Infecções Oportunistas e Coinfecções em crianças e adolescentes vivendo com HIV/aids

As principais infecções oportunistas e coinfecções que ocorrem na população pediátrica vivendo com HIV/aids e algumas considerações sobre seu manejo terapêutico estão descritos no quadro a seguir:

Infecções Bacterianas	Primeira Escolha	Alternativa	Considerações
Pneumonia bacteriana (<i>Streptococcus pneumoniae</i> ; ocasionalmente <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i>)	Ceftriaxone, 80–100 mg/kg/dia (max 4 g/dia), divididos em 1 ou 2 doses (AIII) ou Cefotaxime, 150–200mg/kg/dia (max 8–10 g/dia) dividido em 3 ou 4 doses (AIII)	Cefuroxime, 100–150mg/kg/dia (max 4–6g/dia) dividido em 3 doses (AIII)	Adicionar Azitromicina para pacientes hospitalizados para tratamento de Pneumonia comunitária (<i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>Chlamydia pneumoniae</i>). Adicionar Vancomicina se <i>S. aureus</i> MARSA. Para pacientes com neutropenia, doença crônica pulmonar (PIL, bronquiectasias), cateter venoso profundo, considerar Cefepime para <i>P. aeruginosa</i> .

Infecções Bacterianas	Primeira Escolha	Alternativa	Considerações
Profilaxia para Infecções Bacterianas:	TMP-SMX, 150/750mg/m ² /dia, dividido em 2 doses (BI) IVIG, 400mg/kg/dia, 1 dose mensal (BI)		Indicação: Mais de duas infecções gaves em um período de 1 ano

Micobacteriose Atípica (<i>Mycobacterium avium-intracellulare</i>)	Claritromicina, 7.5–1 mg/kg/dia (max 50 mg/dose) VO, divido em 2 doses, MAIS Etambutol, 15–25mg/kg/DIA (max 2.5g/dia), 1 vez ao dia, VO (AI), por 8 a 12 semanas. •Para casos graves acrescentar rifabutina, 10–20 mg/kg/dia (max 300mg/dia) VO, 1 vez ao dia (CI), acima de 10 anos de idade.	Azitromicina 10 a 12mg/kg/dose 1x/dia (máx. 500mg/dia), MAIS Etambutol, 15–25mg/kg/dia (max 2.5 g/dia), 1 vez ao dia, VO = Se rifabutina não puder ser administrada: ciprofloxacino, 10–15mg/kg/dia, VO, dividido em 2 vezes ao dia (max 1.5g/dia); OU levofloxacino, 500mg VO, 1 vez ao dia; OU amicacina, 15–30mg/kg/dia, IV, dividido em 1 ou 2 doses	Crianças recebendo Etambutol têm que fazer de rotina exames oftalmológicos mensais para monitorar a acuidade visual e discriminação de cores (AIII). Profilaxia secundária é recomendada para crianças e adultos após tratamento inicial
--	---	---	---

Infecções Bacterianas	Primeira Escolha	Alternativa	Considerações
Sífilis Congênita:			
1 – RNs de mães com sífilis não tratada ou inadequadamente tratada (2b, B): 1a – Com alterações clínicas e/ou sorológicas e/ou radiológicas e/ou hematológicas:	Penicilina G Cristalina, 50.000 UI/kg/dose, EV, 12/12h (nos primeiros 7 dias de vida) e de 8/8h (apos 7 dias de vida), durante 10 dias; ou penicilina G procaína, 50.000 UI/kg, dose única diária, IM, durante 10 dias.		
1b – Com alteração líquórica:	Penicilina G Cristalina, 50.000 UI/kg/dose, EV, de 12/12h (nos primeiros 7 dias de vida), e de 8/8h (após 7 dias de vida), durante 10 dias.		
1c – Sem alterações clínicas, radiológicas, hematológicas e/ou líquóricas, e sorologia negativa:	Penicilina G Benzatina IM, dose única de 50.000 UI/kg. Acompanhamento obrigatório; caso isso não seja possível, utilizar esquema A1.		
2 – RNs de mães adequadamente tratadas e VDRL do RN reagente, com título maior que o materno (2b, B): 1b – Com alterações clínicas e/ou radiológicas, e/ou hematológicas sem alterações líquóricas:	Esquema idêntico ao 1a.		
2a – Com alteração líquórica:	Esquema idêntico ao 2a.		
3 – RNs de mães adequadamente tratadas, assintomáticos e com VDRL do RN não reagente	Seguimento clínico-laboratorial. Na impossibilidade do seguimento, investigar e tratar como 1a(sem alterações de LCR) ou 2a (com alterações no LCR) (2b, B).		

Infecções Bacterianas	Primeira Escolha	Alternativa	Considerações
4 – RNs de mães adequadamente tratadas, assintomáticos e com VDRL reagente, com título menor ou igual ao materno:	Seguimento clínico-laboratorial. Na impossibilidade do seguimento, investigar e tratar como 1a(sem alterações de LCR) ou 2a (com alterações no LCR) (2b, B).		
Adquirida (2b, B): Sífilis primária:	Penicilina Benzatina, 50.000 UI/kg (máx. 2,4 milhões UI), IM, em dose única (1,2 milhão UI em cada glúteo).		
Sífilis recente secundária e latente:	Penicilina Benzatina, 50.000 UI/kg (máx. 2,4 milhões UI, IM), repetida após 1 semana. Dose total de máxima de 4,8 milhões UI.		
Sífilis tardia (latente e terciária):	Penicilina Benzatina, 50.000 UI/kg (máx. 2,4 milhões UI, IM), semanal, por 3 semanas. Dose total máxima de 7,2 milhões UI.		

Infecções Parasitárias	Primeira Escolha	Alternativa	Considerações
Coinfecção Leishmania-HIV: Leishmaniose Visceral:	Desoxicolato de Anfotericina B: 1 mg/kg/dia (dose máxima diária de 50 mg), EV, 14 a 20 dias	Anfotericina B lipossomal 4 mg/kg/Dia, EV, por 5 dias, OU 3mg/kg/Dia, EV, por 7 dias Monitorar diariamente durante o tratamento;	Acompanhamento Mínimo após tratamento: Mensal por 6 meses As indicações de anfotericina B lipossomal correspondem às preconizadas no Manual de leishmaniose visceral: recomendações clínicas para a redução da letalidade.
		Antimoniato de N-metil glucamina: 20 mg/kg/dia de antimonial (SbV) EV, ou IM,	Monitoramento durante o tratamento duas vezes por semana, com ênfase na avaliação da toxicidade Pancreática e cardíaca.
		Isotionato de Pentamidina: 4 mg/kg/dia do sal, IM ou EV, 10 a 20 aplicações em dias alternados	Monitoramento semanal. Manutenção: Cloroquina 15mg/kg/dia, VO, uma semana por mês
		Cloroquina: 15mg/kg/dia, VO, 1 vez ao dia, por 3 a 4 semanas (5, D).	

Infecções Parasitárias	Primeira Escolha	Alternativa	Considerações
Leishmaniose Tegumentar (LT)	Anfotericina B. 1 mg/kg/d Dose máxima diária de 50mg e dose total acumulada de pelo menos 1,5 g. Doses aplicadas em período variável dependendo da tolerância. Monitoramento diário.	Antimoniato de N-metil glucamina. 15 mg/kg/d de Sb EV ou IM 20 dias. Monitoramento semanal (2 x na semana) Isotionato de Pentamidina 4mg/kg/dia do sal em dias alternados IM ou EV – 3 a 10 aplicações em dias alternados com monitoramento semanal. Anfotericina B lipossomal – 1 a 4 mg/kg/dia EV , diariamente até completar 1 a 1,5 g de dose total com monitoramento diário.	Acompanhamento mensal por 3 meses após tratamento. Se falha com esquema alternativo, usar o esquema preferencial por 30 dias. Diante de uma possível transativação heteróloga, na vigência de LT como manifestação clínica isolada, recomenda-se primeiro tratar a leishmaniose e repetir a avaliação laboratorial (viroológica e imunológica) 30 dias após a resolução clínica, para avaliação mais fidedigna da indicação de TARV (5, D). Miltefosine em estudo nos EUA.

Infecções Parasitárias	Primeira Escolha	Alternativa	Considerações
Criptosporidiose (Diarreia)	Tratamento primário: TARV eficaz e consequente melhora de CD4 (2c, B). Espiramicina, 100mg/kg/dia, VO, 2x/dia(5, D). Azitromicina, 10mg/kg/dia, VO (dose inicial) seguida de 5mg/kg/dia, VO, até completar 10 dias (5, D).		Não há tratamento específico efetivo. Nenhum tratamento mencionado tem eficácia garantida em Aids avançada. O tratamento com Azitromicina pode ser tentado para diminuir diarreia, porém há poucos dados disponíveis.
Isosporíase Cistisosporíases (Diarreia)	Tratamento primário: Sulfametoxazol (SMX), 50mg/kg/dia – trimetoprima (TMP), 10 mg/kg/dia VO, 12/12 h, por 3 a 4 semanas (2b, B). Manutenção: SMX-TMP, 5mg/kg/dia (TMP) ou 25mg/kg/dia (SMX), VO, 2x/dia, indefinidamente (5, D).	Pirimetamina, 1mg/kg/dia, VO, 1x/dia, por 14 dias (dose máxima 25mg/dia) + ácido folínico, 5-10 mg, VO, 1x/dia, por 14 dias (4, C).	Requer tratamento supressivo crônico. Não é necessário fazer manutenção se o paciente estiver em profilaxia para P. jiroveci com sulfá.

Infecções Parasitárias	Primeira Escolha	Alternativa	Considerações
Microsporidiose (Diarreia, exceto se causada por <i>Enterocytozoon bieneusi</i>)	TARV eficaz e consequente recuperação da função imune (2b, B). Albendazol, 7,5mg/kg (máx. 400mg/dose), VO, de 12/12h, 21 dias ou até a reconstituição imune(2b, B).	Metronidazol e atovaquona podem reduzir diarreia	Nenhuma das terapias alternativas mencionadas foi estudada em crianças.
Malária	Depende da severidade da doença. A coinfeção com HIV não afeta a escolha do tratamento.		Para informações sobre o tratamento da malária na co infecção pelo HIV, orienta-se consultar o Manual de Terapêutica da Malária, do Ministério da Saúde (ver referência completa ao final deste capítulo

Infecções Parasitárias	Primeira Escolha	Alternativa	Considerações
Toxoplasmose	Sulfadiazina, 100-200mg/kg/dia, VO, 6/6h + pirimetamina, 1-2mg/kg/dia (max.25 mg /d), VO, 1x/dia + ácido folínico, 5-10mg, VO, 1x/dia, por 6 semanas. Manutenção: Sulfadiazina, 75mg/kg/dia, VO, 2x/dia + Pirimetamina, 1mg/kg/dia, VO, 1x/dia (máx. 25mg/dia) + ácido folínico 5-10mg, VO, 1x/dia, indefinidamente ou até CD4 >15% em crianças de 1 a 5 anos ou CD4 >200 cels/mm3 em maiores de 6 anos, ambos mantidos por mais de 6 meses.	Clindamicina, 5 a 7,5 mg/kg/d , VO ou IV, 6/6h + pirimetamina, 2mg/kg/dia, VO, por 2 dias; depois, 1mg/kg/dia (max. 25 mg) + ácido folínico 5-10mg, VO, 1x/dia, por 30-40 dias. Manutenção: Clindamicina, 20-30mg/kg/dia (máx. 1.200mg/dia) VO, 4 doses + pirimetamina + ácido folínico.	

Infecções Virais	Primeira Escolha	Alternativa	Considerações
Hepatite B Crônica			
Risco de hepatite B crônica: RN de mães HBsAg+ e HBeAg+: > 90%; 1 a 5 anos: 25% a 50%; > 5 anos: 6% a 10%. Controle de crianças sem indicação para terapia anti-VHB (HBeAg+ e transaminases normais): • Transaminases a cada 6 meses; • Transaminases persistentemente elevados (+ de 2 vezes acima do limite superior de normalidade por 6 meses ou mais): solicitar HBeAg, anti-HBe e níveis séricos de DNA-HBV; Indicação de tratamento de hepatite B crônica (2b, B) (baseado em alguns fatores): - Elevação de aminotransferases entre duas e cinco vezes acima do normal, em determinações sucessivas por um período de 6 a 12 meses, mesmo sem estudos histológicos e desde que afastadas outras causas de agressão hepatocelular. - Elevada replicação viral: HBV-DNA ≥ 105 cópias/ml ou 20.000 UI/ml, em pacientes HBeAg reagentes, ou 104 cópias/ml em HBeAg não reagentes; - Alterações histológicas > A1 e/ou F1 pela classificação de Metavir ou da Sociedade Brasileira de Patologia. Biópsia hepática: - Não é condição para início do tratamento; - Útil para avaliar gravidade da inflamação e fibrose hepática, além de excluir outras causas que justifiquem as alterações. Objetivo do tratamento: Soroconversão para o anti-HBe em 12 meses.	Medicamentos para crianças: - Análogos nucleosídeos: • Lamivudina – 3TC (≥ 3 anos); • Entecavir (≥ 16 anos); • Telbivudine (≥ 16 anos); - Análogos nucleotídeos: • Tenofovir – TDF (≥ 16 anos); • Adefovir (≥ 12 anos); - Interferon-alfa - IFNα (> 1 ano): • IFNα 2b; • IFNα 2a peguilhado (PEG); Pacientes sem TARV (tratamento apenas do HBV): - IFNα: 3 milhões UI/m2, SC, 3 vezes/semana, por 1 semana, aumentar a dose para 6 milhões UI/m2 (máx. 10 milhões UI/dose), até completar 24 semanas; 3TC: Se o paciente não responder ao IFN, pode ser utilizada. Pacientes com TARV (tratamento de HBV e HIV): A TARV deve contemplar: 3TC (4mg/kg, de 12/12h, máx. 150mg). ou 3TC (4mg/kg, de 12/12h, máx. 150mg) + TDF (300mg, 1 vez ao dia), para ≥ 16 anos. Tratamento da infecção por HIV em separado da infecção por HBV (5, D): Caso a TARV efetiva não contemple o 3TC ou TDF, deve-se utilizar: - IFN : 3 milhões UI/m2, SC, 3 vezes/semana, por 1 semana, aumentar a dose para 6 milhões UI/m2 (máx. 10 milhões UI/dose), até completar 24 semanas.	Pacientes sem TARV (tratamento do HBV): - Adefovir (≥ 12 anos em condições de receber dose de adulto): 10 mg VO 1 vez ao dia por um mínimo de 12 meses (BII); Pacientes com TARV (tratamento do HBV e HIV): Resistência ao 3TC: DNA para o HBV detectável em TARV efetiva com 3TC, considerar resistência do HBV e adicionar: - IFNα (< 16 anos): 3 milhões UI/m2, SC, 3 vezes/semana, por 1 semana, aumentar a dose para 6 milhões UI/m2 (máx. 10 milhões UI/dose), até completar 24 semanas; - ou - TDF: 300mg (para ≥ 16 anos) ou - Adefovir (≥ 12 anos em condições de receber dose de adulto): 10 mg VO 1 vez ao dia por um mínimo de 12 meses (BII);	Critérios de inclusão para o tratamento: 1. Transaminases: 2 a 5 vezes acima do normal, em determinações sucessivas por um período de 6 a 12 meses, mesmo sem estudos histológicos e desde que afastadas outras causas de agressão hepatocelular; 2. Elevada replicação viral: HBV-DNA ≥ 105 cópias/ml ou 20.000 UI/ml, em pacientes HBeAg+, ou 104 cópias/ml em HBeAg–; 3. Biópsia hepática: Alterações histológicas, atividade necroinflamatória de moderada a intensa (maior ou igual a A2 pela Metavir ou atividade portal ou perisseptal grau 2 ou maior pela classificação da Sociedade Brasileira de Patologia), e/ou presença de fibrose de moderada a intensa (maior ou igual a F2 pelas classificações Metavir ou Sociedade Brasileira de Patologia); 4. Sem contraindicação ao tratamento.

Infecções Virais Hepatite C Crônica	Primeira Escolha	Alternativa	Considerações
Prevalência em crianças, em países desenvolvidos: 0,1% a 0,4%. Taxa de transmissão vertical: 5% a 36% em mães coinfectadas com HIV. Critérios tratamento em < 18 anos: (A, 1A): 1. Idade: a. Genótipos 1, 2, 4 ou 5: ≥ 3 anos de idade; b. Genótipo 3: ≥ 5 anos de idade; 2. RNA-HCV (detectável) por mais de seis (06) meses; 3. Biópsia hepática: a. Genótipo 1: recomendada, conforme considerações para adultos; b. Genótipos não-1 (2, 3, 4 ou 5): biópsia hepática facultativa, cabendo ao especialista considerar o procedimento. Poucos dados de tratamento disponíveis em crianças e adolescentes. O tratamento deve ser considerado para todas as crianças coinfectadas pelo HIV/HCV, incluindo crianças > de 3 anos de idade que não tenham contraindicação para o tratamento (BIII)	Medicamentos para crianças e adolescentes (3 a 17 anos): - IFN-alfa peguilaado (PEG-IFN) 2a e 2b em combinação com Ribavirina (RBV); Apenas o 2b com ribavirina estão registrados na ANVISA. Esquema para Coinfectados HIV/HCV, todos os genótipos, por 48 semanas: - PEG-IFN alfa-2b: 60mcg/m2, SC, 1 vez por semana; + RBV oral: (≥ 3 anos e < 25Kg): 15 mg/Kg/dia 12/12 h; 25 – 36Kg: 200mg 12/12 h; > 36 – 49 Kg: 200mg e 400mg (12/12 h); > 49 – 61Kg: 400mg 12/12 h; > 61 – 75Kg: 400mg e 600mg 12/12 h; > 75Kg: 600 mg 12/12 h; Opção off-label: - PEG-IFN alfa-2a: 100-180mcg/m2, SC, 1 vez por semana; + RBV		Controle do tratamento: Genótipos virais 1, 4 ou 5, em uso de PEG-INF: - HCV-RNA semana 12 de tratamento, para avaliar a Resposta virológica precoce (RVP); - Pacientes que não atingiram RVP (parcial ou total) devem ter o tratamento interrompido; - Aqueles que apresentarem RVP parcial e HCV-RNA indetectável (negativo) na 24ª semana devem manter o tratamento até o final (semana 48); - Em caso oposto (HCV-RNA detectável na semana 24), devem ter o tratamento interrompido; - Os que apresentam RVP total devem manter o tratamento até o final (semana 48), sem necessidade de realizar HCV-RNA na semana 24. (B, 2A). Genótipos 2 ou 3, em uso de PEG-INF: - HCV-RNA ao final do tratamento (semana 24); - Caso apresentem resultado negativo (carga viral indetectável), deve-se realizar novo HCV-RNA na semana 48 (6 meses após o término do tratamento), para avaliar Resposta virológica sustentada (RVS) (B, 2A). Pacientes recidivantes com INF convencional: - Considerar retratamento com PEG-IFN por 48 semanas, (B, 2C).

Infecções Virais	Primeira Escolha	Alternativa	Considerações
Citomegalovirose	CMV Congênita, com acometimento do SNC: Ganciclovir, 12mg/kg/dia, IV, 2 vezes ao dia, 6 semanas (1b, A);		Infecção congênita mais frequente, 0,2% a 2,2% dos nascidos vivos nos E.U.A. e em torno de 4,5% se a mãe for HIV+;
	CMV Adquirida, disseminada e retinite (1b, A): Tratamento de escolha: Ganciclovir, 10mg/kg/dia, IV, 2 vezes ao dia, por 14 a 21 dias. Manutenção: Ganciclovir, 6mg/kg/dia, IV, 5 vezes/semana ou 10mg/kg/dia, IV, 3 vezes/semana.		Progressão da Aids parece ser mais rápida nas crianças coinfectadas HIV/CMV e a manifestação clínica mais grave, ocorrendo em aproximadamente 25% dos casos.
Vírus Varicela-Zoster (Varicela e Herpes Zoster)	Aciclovir: 30mg/kg/dia ou 1.500mg/m ² /dia, IV, 8/8h, por 7 a 10 dias ou até 48 horas após cessar o surgimento de novas lesões; ou Aciclovir: 80mg/kg/dia, VO (quando imunossupressão leve), 4 vezes/dia, por 10 dias (1b, A).		Obs.: o aciclovir está indicado para o tratamento de varicela primária em pacientes com imunossupressão moderada e grave, tão logo as lesões iniciais apareçam.

Infecções Virais	Primeira Escolha	Alternativa	Considerações
Vírus Herpes Simplex (HSV)	Doença do sistema nervoso ou doença disseminada: Aciclovir: Recém-nascidos: 20mg/kg/dose, de 8/8 horas, IV, por 14 a 21 dias (1b, A). Crianças (fora do período neonatal) e adolescentes: 10mg/kg/dose (máx. 400mg/dose), de 8/8 horas, IV, por 14 dias (2b, B). Doença de outros órgãos/sistemas (1b, A): Recém-nascidos: 10mg/kg/dose, de 8/8 horas, IV, por 14 dias; Crianças (fora do período neonatal) e adolescentes: 10mg/kg/dose (máx. 400mg/dose), de 8/8 horas, IV, por 14 dias. Genital (1b, A): Primeiro episódio: Aciclovir, 400mg, VO, 3 vezes/dia, 7 a 10 dias; ou 200 mg, 5 vezes/dia.		

Outras Comorbidades	Primeira Escolha	Alternativa	Considerações
Pneumonia Intersticial Linfocítica	Tratamento primário: Prednisona: 1 a 2mg/kg/dia, VO, por 3 a 4 semanas, indicado em paciente com pO₂ <65mmHg (4, C). Manutenção: Prednisona: Reduzir a dose progressivamente até 0,5 a 0,75mg/kg/dia em dias alternados, indefinidamente, ou (5, D).	Tratamento alternativo: Cloroquina: 5mg/kg/dia, VO, 1 vez/dia, por 3 a 4 semanas (5, D). Manutenção: Cloroquina: 15mg/kg/dia, VO, 1 semana/mês (5, D).	
Púrpura trombocitopênica imune associada ao HIV			

Abordagem inicial: - Supressão efetiva da replicação viral com a TARV, que poderá ser a única medida necessária (4, C); - Em casos de manutenção de contagens de plaquetas abaixo de 20.000 a 30.000/mm³ e/ou manifestações hemorrágicas, indica-se terapêutica de imunomodulação.	Imunoglobulina humana intravenosa: 0,8 a 1g/kg, com intervalos variáveis de 1 a 4 semanas, de acordo com acompanhamento da contagem de plaquetas.	Tratamento alternativo: Prednisona 1-2mg/kg/dia, VO, por 2 semanas, com redução progressiva, dependendo da evolução (2b, B).	Manter contagem de plaquetas acima de 30.000/mm³, ou acima de 50.000/mm³ em pacientes com distúrbios da coagulação prévios) (4, C). O diagnóstico de púrpura trombocitopênica imune associada ao HIV deve ser realizado, sempre que possível, com a colaboração de hematologista pediátrico. Deve-se considerar como diagnóstico diferencial a depressão medular por drogas, infecções oportunistas ou neoplasias.
---	---	--	--

Infecções Fúngicas Aspergilose	Primeira Escolha	Alternativa	Considerações
	Pneumonia: Voriconazol 6-8 mg/kg, EV, ou 8mg/kg, VO (máx. 400mg), de 12/12h no dia 1, seguido de 7mg/kg EV ou VO (máx. 200mg), de 12/12h a partir do 2º dia. Duração do tratamento: mínimo de 12 semanas (1b, A). Iniciar o tratamento EV nos casos mais graves. Anfotericina B (deoxicolato), 1,0-1,5mg/kg/dia, IV, 1 vez ao dia, por 12 semanas (5, D).	Anfotericina B lipídica ou lipossomal, 5mg/kg/dia, IV. Itraconazol, 5-10mg/kg/dia, VO, 1 vez ao dia, ou de 12/12h (máx. 200mg, 1 vez ao dia ou de 12/12h). *Posaconazole 200mg VO 6/6h ou 400mg 12/12h	Contraindicado o uso de Voriconazol concomitante com LPV/r. Interação potencial com outros IP e ITRNN. Não usar Itraconazol após falha de Voriconazol. A dose de crianças prematuras para atingir o parênquima cerebral é de: > 1Kg - 7mg/kg/dia e <1kg -10mg/kg/dia Posaconazole usado para pacientes imunossuprimidos maiores de 12 anos de idade e após alimentação

Infecções Fúngicas	Primeira Escolha	Alternativa	Considerações
Candidíase	Oral: Tratamentos tópicos: Nistatina, solução 500.000-1.000.000 UI (4-5mL, VO, 4 vezes ao dia, por 7-14 dias); ou Clotrimazol gel, 3-5 vezes ao dia, por 7-14 dias (2b, B).	Tratamentos sistêmicos Fluconazol, 3-6mg/kg/dia (máx. 400mg), 1 vez ao dia, por 7-14 dias (1b, A). Cetoconazol, 4-7mg/kg/dia VO 1 vez ao dia, por 10-14 dias (máx. de 200mg/dia) (1b, A), ou Itraconazol, 2,5mg/kg/dia, VO, 1 vez ao dia ou de 12/12h (máx. 200mg/dia)* (1b, A). Anfotericina B, 0,3-0,5mg/kg/dia, IV, 1 vez ao dia, por 7 dias (1b, A). Voriconazol -6-8 mg/kg, EV, ou 8mg/kg, VO (máx. 400mg), de 12/12h no dia 1, seguido de 7mg/kg EV ou VO (máx. 200mg), de 12/12h a partir do 2º dia. Duração do tratamento: mínimo de 12 semanas	O tratamento sistêmico deverá ser usado na ausência de resposta. Recidivas são comuns. Manter higiene bucal. * O cetoconazol e o itraconazol têm maior toxicidade e importantes interações com os antirretrovirais; dar preferência ao fluconazol

Infecções Fúngicas	Primeira Escolha	Alternativa	Considerações
Candidíase	Esofagiana: Fluconazol, 3-6mg/kg/dia, em uma ou duas doses por 7-14 dias (1b, A), ou Itraconazol, 2,5mg/kg/dose, 2 vezes ao dia, ou 5mg/dia, 1vez ao dia (máx. 200mg a 400mg/dia) (1b, A); ou Tempo de tratamento 4-21 dias		
	Cetoconazol, 4-7mg/kg/dia, VO, 1x/dia, por 10 a 28 dias* (1b, A). Perineal: Uso tópico de nistatina, miconazol ou clotrimazol creme, 4 vezes aodia, por 7-10 dias (2c, B). Sistêmica: Anfotericina B, 0,5-1,5mg/kg/dia, IV, 1 vez ao dia, por 6-8 semanas (1b, A); em candidemia, o tempo do tratamento está baseado na resposta clínica, e por 2 a 3 semanas após a última hemocultura positiva (4, C).	Se não houver resposta à terapêutica tópica, usar: Cetoconazol, 4-7mg/kg/dia, VO, 1 vez ao dia, por 7 dias, ou Fluconazol, 3-6mg/kg/dia, por 7 dias* (2c, B). Fluconazol, 5 a 12mg/kg/dia (máx. 600mg/dia), 2 vezes ao dia, EV ou VO, 6 a 8 semanas (1b, A), ou Anfotericina B em formulações lipídicas, 5mg/kg/dia, EV, 1x/ dia (2b, B).	O cetoconazol e o itraconazol têm maior toxicidade e importantes interações com os antirretrovirais; dar preferência ao fluconazol A dose de crianças prematuras para atingir o parênquima cerebral é de: > 1Kg - 7mg/ kg/dia e <1kg -10mg/kg/ dia O fluconazol não deve ser usado no tratamento empírico para fungemia devido à resistência de espécies de Cândidas não-albicans.

Infecções Fúngicas	Primeira Escolha	Alternativa	Considerações
Criptococose	Meningoencefalite:	Anfotericina B, 0,7-1,5mg/kg/dia, EV (na intolerância ou ausência de 5FC) (1b, A), ou	
	Anfotericina B deoxicolato, 0,7-1,0mg/kg/dia; ou Anfotericina B lipossomal, 6mg/kg/dia, IV, 1 vez dia + Flucitosina (5FC), 25mg, 6/6h, VO, no mínimo por duas semanas ou até negativação das culturas, seguida de Fluconazol, 12mg/kg de ataque, seguido de 6-12mg/kg/dia (máx. 800mg), EV ou VO, por um mínimo de 8 semanas (1b, A).	Anfotericina B lipossomal, 6mg/kg/dia (em insuficiência renal) (2b, B), ou Fluconazol, 12mg/kg de ataque, seguido de 6-12mg/kg/dia (máx. 800mg), EV ou VO + Flucitosina, 25mg, 6/6h, VO (se a anfotericina B não for tolerada) (2b, B), seguidos de: Itraconazol, ataque de 5-10mg/kg, 8/8 h, seguido de 5-10mg/kg/dia, 1 ou 2 vezes ao dia (máx. 200mg/dose), por 8 semanas (1b, A).	

Criptococose

Doença localizada, fora do SNC, incluindo pneumonia isolada (4, C):

Fluconazol, 12mg/kg de ataque, seguido de 6 a 12mg/kg/dia (máx. 800mg), EV ou VO.

Anfotericina B deoxicolato, 0,7 1,0mg/kg/dia
ou
Anfotericina B lipossomal, 3-5mg/kg/dia,
ou
Anfotericina B lipídica, 5mg/kg/dia, IV.

Doença disseminada fora do SNC ou pneumonia grave (4, C):

Anfotericina B deoxicolato, 0,7-1,0 mg/kg/dia
ou
Anfotericina B lipossomal, 3-5 mg/kg/dia,
ou
Anfotericina B lipídica, 5mg/kg/dia IV, 1 vez/dia
+
Flucitosina, 25mg, 6/6h.

Fluconazol, 12mg/kg de ataque, seguido de 6-12mg/kg/dia (máx. 800mg), EV ou VO.

Infecções Fúngicas	Primeira Escolha	Alternativa	Considerações
Histoplasmose	Doença disseminada leve: Itraconazol, 2-5 mg/kg a cada 12h (máx. 200mg/dose), por 12 meses (ataque de 3 dias, 2-5 mg/kg de 8/8 h) (2b, B).	Fluconazol, 5-6 mg/kg, EV ou VO, de 12/12h (máx. 800mg), por 12 meses ou mais (2c, B).	
	Doença disseminada moderada ou grave: Anfotericina B lipossomal 3mg/kg/dia, ou Anfotericina B deoxicolato 1,0 mg/kg/dia IV. Duração de acordo com gravidade e resposta clínica, mínima de 1 a 2 semanas, seguida de: Itraconazol, 2-5 mg/kg a cada 12 h (máx. 200mg/dose) por 12 meses (ataque de 3 dias, 2 a 5 mg/kg 8/8 h) (1b, A).	Anfotericina B deoxicolato 1,0mg /kg/dia IV, por 1 a 2 semanas (ou mais se melhora lenta), seguida de: Itraconazol 2-5mg/kg a cada 12 h (máx. 200 mg/dose) por 12 meses ou mais (ataque de 3 dias, 2 a 5 mg/kg 8/8 h) (4, C).	
	Doença do SNC: Anfotericina B lipossomal 6 mg/kg/dia IV por 4 a 6 semanas, seguida de: Itraconazol 2-5 mg/kg a cada 12 h (máx. 200mg/dose) por 12 meses ou mais (ataque de 3 dias, 2 a 5 mg/kg 8/8 h) (2b, B).		
Paracoccidioidomicose	Pulmonar, Intestinal, Disseminada: Anfotericina B, 0,5-1,0mg/kg/dia, IV, 1vez ao dia, por 6-8 semanas (dose total de ataque, 30-50 mg/kg) (4, C). Itraconazol, 5 a 10 mg/kg/dia, 1vez ao dia, ou VO, 2 vezes ao dia (máx. 200mg/dose) (1b, A)	Manutenção: SMX-TMP, 80-100 mg (SMX), VO, 1 vez ao dia, ou Itraconazol, 3-4 mg/kg/dia, VO, 1vez ao dia, por 12 a 24 meses (4, C).	

Infecções Fúngicas	Primeira Escolha	Alternativa	Considerações
Pneumonia por <i>Pneumocystis jiroveci</i>	Sulfametoxazol (SMX), 100mg/kg/dia + trimetoprima (TMP) 20mg/kg/dia, IV, 6/6 h/dia, por 21 dias (1b, A). Associar: Prednisona, 1-2 mg/kg/dia, VO, 2 vezes ao dia, por 5 dias; depois ministrar a metade da dose por mais 5 dias, ou Hidrocortisona, 5-10mg/kg/dia, IV, 6/6h, por 5-10 dias, ou equivalente. Metilprednisolona EV pode ser usada (75% da dose de prednisona) (1b, A).	Dapsona, 2 mg/kg/dia, VO, 1vez ao dia (máx. 100 mg) + trimetoprima, 20 mg/kg/dia, VO, 4vezes ao dia, por 21 dias; ou Pentamidina, 4 mg/kg/dia, IV, 1vez ao dia, por 21 dias (4, C).	A medicação pode ser administrada por via oral após a melhora do quadro.

Referências

- DANKNER WM, LINDSEY JC, LEVIN MJ, et al. Correlates of opportunistic infections in children infected with the human immunodeficiency virus managed before highly active antiretroviral therapy. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:40--8.
- GONA P, VAN DYKE RB, WILLIAMS PL, et al. Incidence of opportunistic and other infections in HIV-infected children in the HAART era. *JAMA* 2006;296:292--300.
- YLITALO N, BROGLY S, HUGHES MD, et al. Risk factors for opportunistic illnesses in children with human immunodeficiency virus in the era of highly active antiretroviral therapy. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2006;160:778--87.
- CDC. MMWR 2009; 58(Nº RR 11):pg.8-13, pg. 130-132
- CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). Guidelines for Prevention and Treatment of Opportunistic Infections among HIV-Exposed and HIV-Infected Children. 04 set. 2009. Disponível em: <<http://AIDSinfo.nih.gov>>.
- CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). Guidelines for Prevention and Treatment of Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. 10 Abril 2009. Disponível em: <<http://AIDSinfo.nih.gov>>.
- ZAR HJ. *Pediatr Pulmonol.* 2008 Jan;43(1):1-10. Chronic lung disease in human immunodeficiency virus (HIV) infected children. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 86(3), 2012, pp. 434--440
- AMERICAN SOCIETY OF TROPICAL MEDICINE AND HYGIENE. Review: Leishmaniasis in the United States: Treatment in 2012
- HENRY W. MURRAY. Department of Medicine, Weill Cornell Medical College, New York, New York Abstract. Although civilian physicians in the United States seldom encounter patients with leishmaniasis
- 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, 2011.
- PELISSARI, D.M.; CECHINEL, M.P.; SOUSA-GOMES, M.L.; LIMA JÚNIOR, F.E.F. Tratamento da Leishmaniose Visceral e Leishmaniose Tegumentar Americana no Brasil. *Epidemiol. Serv. Saúde*, Brasília, 20(1):107-110, jan-mar 2011.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Manual de recomendações para diagnóstico, tratamento e acompanhamento da co-infecção leishmânia-HIV. Brasília, 2011.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Manual de terapêutica de Malária. Brasília, 2001.
- DEENER, A. et al. Intravenous gammaglobulin treatment in HIV-1 infection. *Immunol. Allergy Clin. North Am.*, [s.l.], v. 28, n. 4, p. 851-9, 2008.
- NEW YORK (State). Department of Health AIDS Institute. HIV Clinical Resource. Clinical guidelines. HIV-Related Hematologic Manifestations in Pediatrics. March 2003. Disponível em: <<http://www.hivguidelines.org/GuideLine.aspx?pageID=258&guideLineID=35>>.
- AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS. Red Book: 2012 Report of the Committee on Infectious Diseases. Pickering LK, ed. 29th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2012. versão on line).
- CHIEFFI P P, GRYSCHKE R C B, AMATO NETO V, Diagnóstico e tratamento de parasitoses intestinais, *Rev Bras Clin Terap*, 2000
- CIMERMAN S, CIMERMAN B, LEWIS D S; Enteric parasites and AIDS, *Sao Paulo Med J/Rev Paul Med*, 117(6):266-73, 1999
- CHU CM, KARAYIANNIS P, FOWLER MJ, et al. Natural history of chronic hepatitis B virus infection in Taiwan: studies of hepatitis B virus DNA in serum. *Hepatology* 1985;5:431--4.
- CHANG MH, SUNG JL, LEE CY, et al. Factors affecting clearance of hepatitis B e antigen in hepatitis B surface antigen carrier children. *J Pediatr* 1989;115:385--90.
- ELISOFON SA, JONAS MM. Hepatitis B and C in children: current treatment and future strategies. *Clin Liver Dis* 2006;10:133-48.

XU, W. M. et al. Efficacy and safety of lamivudine in late pregnancy for the prevention of mother-child-Pugh transmission of hepatitis B: a multicentre, randomized study. *J. Viral of Hepatitis*, Oxford, Inglaterra, v. 16, n. 2, p. 94-103, 2009.

BORTOLOTTI, F. Treatment of chronic hepatitis B in children. *J. Hepatol.*, Salvador, Brasil, v. 39, Supl., p. S200-S205, 2003.

JARA, P.; BORTOLOTTI, F. Interferon-alpha treatment of chronic hepatitis B in childhood: a consensus advice based on experience in European children. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.*, Philadelphia, U. S., v. 29, n. 2, p. 163-170, 1999.

NIRO, G. A. et al. Pegylated interferon alpha-2b as monotherapy or in combination with ribavirin in chronic hepatitis delta. *Hepatology*, Orlando, U. S., v. 44, n. 3, p. 713-720. sept. 2006.

BODSWORTH, N. J.; COOPER, D.; DONOVAN, B. The influence of human immunodeficiency virus type 1 infection on the development of the hepatitis B virus carrier state. *J. Infect. Dis.*, Salvador, v. 163, n. 5, p. 1138-1140, 1991.

BENHAMOU Y. et al. Long-term incidence of hepatitis B virus resistance to lamivudine in human immunodeficiency virus-infected patients. *Hepatology*, Orlando, U. S., v. 30, n. 5, p. 1302-1306, 1999.

JONAS, M. M. et al. Safety, efficacy and pharmacokinetics of adefovir dipivoxil in children and adolescents (age 2 to < 18) with chronic hepatitis B. *Hepatology*, Orlando, U. S., v. 47, n. 6, p. 1863-1871, jun. 2008.

KOVACS A, SCHLUCHTER M, EASLEY K, et al. Cytomegalovirus infection and HIV-1 disease progression in infants born to HIV-1-infected women. *Pediatric Pulmonary and Cardiovascular Complications of Vertically Transmitted HIV Infection Study Group. N Engl J Med* 1999;341:77—84.

STAGNO S, PASS RF, CLOUD G, et al. Primary cytomegalovirus infection in pregnancy. Incidence, transmission to fetus, and clinical outcome. *JAMA* 1986;256:1904--8.

PROBER CG, ENRIGHT AM. Congenital cytomegalovirus (CMV) infections: hats off to Alabama *J Pediatr* 2003;143:4--6.

REVELLO MG, ZAVATTONI M, FURIONE M, et al. Diagnosis and outcome of preconceptional and periconceptional primary human cytomegalovirus infections. *J Infect Dis* 2002;186:553--7.

BOPPANA SB, FOWLER KB, BRITT WJ, et al. Symptomatic congenital cytomegalovirus infection in infants born to mothers with preexisting immunity to cytomegalovirus. *Pediatrics* 1999;104:55--60.

BOPPANA SB, RIVERA LB, FOWLER KB, et al. Intrauterine transmission of cytomegalovirus to infants of women with preconceptional immunity. *N Engl J Med* 2001;344:1366--71.

MOSTAD SB, KREISS JK, RYNCARZ A, et al. Cervical shedding of herpes simplex virus and cytomegalovirus throughout the menstrual cycle in women infected with human immunodeficiency virus type 1. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:948--55.

JOSÉ TOMÁS RAMOS AMADOR, LUIS PIETRO Tato y Enfermedades Infecciosas y sara Guillén Martín. *Microbiología Clínica. Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2011; 29(supl):23-28. www.elsevier.es/eimc

CHEN, SHERON C.-A; SLAVIN, MONICA A; SORREL, TANIA C. Echinocandin Antifungal Drugs in Fungal Infections: A Comparison. *Drugs*: 1 January 2011-Volume 71-Issue 1-pp11-41

CARTER, NATALIE J; KEATING, GILLIAN M. Micafungin: A Review of its Use in the Prophylaxis and Treatment of Invasive Candida Infections in Pediatric Patients. *Pediatric Drugs*: 1 August 2009- Volume 11-Issue 4-pp271-291

ZIA U KHAN, EIMAN M MOKADDAS. Advances in therapy of invasive mycoses. Review article. *Kuwait Medical Journal* 2007, 39(2):98-106

MELIKE EMIROGLU. Micafungin Use in Children. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2011; 9(9):821-832

Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections Among HIV-Exposed and HIV-Infected Children. *MMWR*, September 4, 2009/vol.58/nºRR-11.

Capítulo 14

Outros cuidados: aspectos relacionados ao cuidado integral à criança e ao adolescente

14.1 Considerações gerais

As doenças crônicas determinam aos pacientes e seus cuidadores sofrimentos que vão além dos sintomas, das limitações e dos tratamentos. Alcançam suas vidas afetivas, cognitivas e de relação, provocando mudanças de ordem social e financeira e na dinâmica familiar.

A infecção pelo HIV revela questões singulares para pacientes, cuidadores e equipe de saúde, as quais se sobrepõem às encontradas em outras doenças crônicas. Essas particularidades dizem respeito às vivências reais e subjetivas relacionadas à discriminação, preconceito, abandono e rejeição.

O impacto do diagnóstico de infecção pelo HIV em crianças, adolescentes e seus cuidadores costuma ser importante e demanda um olhar cuidadoso por parte dos profissionais. Estes devem estar atentos e disponíveis para oferecer suporte necessário aos pacientes e seus familiares a partir do momento em que o diagnóstico é estabelecido.

A revelação do diagnóstico de HIV às crianças e adolescentes é tarefa que requer cuidado e disponibilidade dos profissionais de saúde, como já foi apresentado no capítulo 5. Em muitos casos, o psicólogo pode auxiliar a família e a equipe multiprofissional durante o processo de revelação diagnóstica.

Superada essa tarefa inicial, a adaptação a uma nova rotina de vida, que inclui a adesão ao tratamento e o enfrentamento das intercorrências relacionadas ao viver com HIV, torna-se um desafio para todos durante o seguimento.

Promover espaço nas consultas clínicas de rotina para conversar sobre o viver com HIV e aids favorece a qualidade do atendimento. Ouvir, acolher e auxiliar o paciente e seus cuidadores, a se adaptarem e encontrarem os recursos internos e externos para o enfrentamento da nova condição costuma ser atitude de grande ajuda na superação de tais desafios.

A disponibilidade de acolhimento e escuta deve estar presente durante todo o seguimento do paciente e seus cuidadores e adquire importância excepcional quando se instala a fase terminal da evolução da doença. Nesse momento, a promoção do alívio e conforto, o manejo adequado dos sintomas, o respeito às decisões e desejos do paciente e o suporte aos cuidadores constituem os objetivos da abordagem multiprofissional denominada cuidados paliativos.

O estímulo dos profissionais de saúde na promoção dos valores e recursos internos, inerentes a cada indivíduo está relacionado à promoção da resiliência – habilidade de adaptação bem sucedida em face de estresse e da adversidade, que para uns é espontânea e para outros pode ser desenvolvida. Dentre os aspectos psicológicos observados na resiliência, destacam-se o otimismo, as emoções positivas, a flexibilidade cognitiva na abordagem do estresse, a capacidade de buscar suporte social, o uso do humor, o exercício físico, o comportamento altruísta, a atenção e a consciência moral.

A compreensão dos mecanismos genéticos, neurofisiológicos e comportamentais associados à resiliência tem proporcionado uma compreensão multifacetada deste traço adaptativo da personalidade. Recentemente, estudos observacionais e experimentais têm demonstrado que a identificação e o estímulo a tais traços de comportamento podem ser instrumentais na promoção da saúde mental no contexto individual e coletivo.

14.2 Saúde mental e infecção pelo HIV

O estado mental do paciente com infecção pelo HIV pode apresentar-se alterado como consequência de várias condições:

- Efeitos do HIV no SNC (síndromes neuropsiquiátricas primárias);
- Efeitos resultantes da imunodeficiência no SNC (infecções oportunistas, neoplasias, vasculites);
- Impacto da doença sistêmica no funcionamento cerebral;
- Distúrbios endócrinos ou metabólicos que afetam o funcionamento cerebral;
- Efeitos dos antirretrovirais e outros medicamentos psiquiátricos na função cerebral;
- Transtornos psiquiátricos pré-existent;
- Transtornos psiquiátricos e neurológicos que surgem após a infecção pelo HIV;
- Transtornos psiquiátricos decorrentes do uso de substâncias psicoativas ou decorrentes de sua retirada (abstinência).

A identificação precisa desses transtornos, seu diagnóstico e tratamento pode demandar a consulta a profissional específico. Entretanto, o conhecimento das principais alternativas terapêuticas para tais condições pode ser de utilidade para o clínico e demais profissionais da equipe de saúde.

Os três grandes grupos de medicamentos mais utilizados em psiquiatria são: os antipsicóticos, os antidepressivos e os ansiolíticos.

14.2.1 Antipsicóticos (neurolépticos, tranquilizantes maiores)

São utilizados para o tratamento sintomático de diversos transtornos mentais, como manifestações psicóticas de quadros demenciais, quadros confusionais agudos, quadros psicóticos induzidos por substâncias psicoativas, quadros de agitação ou agressividade, transtornos mentais orgânicos com delírios e alucinações. Os principais antipsicóticos de primeira e segunda geração disponíveis no Brasil estão listados no Quadro 21.

Modo de usar: O antipsicótico deve ser introduzido em doses baixas, a serem aumentadas progressivamente, conforme a resposta clínica do paciente. A maioria dos pacientes apresenta melhora do quadro agudo após algumas semanas (até oito) de uso da dose efetiva.

Atenção aos efeitos colaterais: Por sua ação nos diferentes sistemas de neurotransmissores nos SNC e SNA, os antipsicóticos podem determinar efeitos extrapiramidais agudos (acatisia), distonia aguda, síndrome parkinsoniana, discinesia tardia, síndrome neuroléptica maligna, ganho de peso.

O tratamento desses efeitos inclui a diminuição ou retirada do antipsicótico, medidas gerais (hidratação, redução da temperatura) e uso de medicação anticolinérgica. Em geral utiliza-se biperideno em doses de 4 a 6mg/dia, via oral, dividida em 2 ou 3 tomadas, e prometazina, em doses de até 100mg/dia.

Atenção: Embora não existam evidências claras de efeitos teratogênicos dos antipsicóticos, esses medicamentos cruzam a barreira placentária, podendo afetar o desenvolvimento do sistema de neurotransmissão do feto, conforme observado em estudos com animais. Deve-se ter cuidado com o uso em crianças, pois há poucos estudos controlados sobre a eficácia e a tolerância desses medicamentos em tais populações.

Interações: Alguns antipsicóticos, como a risperidona, interagem com os antirretrovirais, determinando uma metabolização mais lenta do antipsicótico. Deve-se estar atento para os efeitos de superdosagem.

Quadro 1. Principais antipsicóticos, doses e apresentações

DROGA	DOSE MÉDIA	APRESENTAÇÃO
Antipsicóticos de primeira geração		
Clorpromazina	0,55mg/kg ou 15mg/m ² a cada 6h. Crianças entre 6 meses e 5 anos, 50mg/dia; >5-12 anos, 75mg/dia. Doses de até 400 a 600mg/dia podem ser necessárias.	Comprimidos: 25mg, 100mg Ampola: 5mg/ml (5ml) Solução oral: 40mg/ml Solução oral gotas: 1mg/gota (frasco 20ml)
Haloperidol	5-10 mg/dia. Iniciar com 0,05mg/kg/dia, a cada 8h ou 12 h; aumentar para 0,5mg/dia até 0,15mg/kg/dia	Comprimidos: 1 mg, 5 mg Ampola: 5 mg/ml (1ml) Solução oral: 2 mg/ml
Antipsicóticos de segunda geração		
Clozapina	300-600 mg/dia. Iniciar com 12,5mg a cada 12h, aumentar para 25 mg a cada 12 h, até chegar a 300mg	Comprimidos: 25 mg, 100 mg
Olanzapina	10-20 mg/dia	Comprimidos: 5 mg, 10 mg
Risperidona	2-6 mg/dia	Comprimidos: 1 mg, 2 mg

14.2.2 Antidepressivos

Crianças e adolescentes podem expressar desesperança, tristeza, medo de morrer e de perder seus pais, receio de não acompanhar seus parceiros de idade nas atividades habituais, desânimo frente às limitações físicas ou cognitivas que a doença determina, sintomas físicos (fraqueza, insônia, falta de apetite) durante a evolução da infecção pelo HIV. A utilização de medicação antidepressiva pode ser pensada como um auxiliar na abordagem desses eventos, sobretudo quando se apresentam com intensidade importante a ponto de comprometer a qualidade de vida dos pacientes e sua adesão ao tratamento. Os antidepressivos mais utilizados estão listados no Quadro 2.

1) Antidepressivos tricíclicos: amitriptilina, imipramina e clomipramina.

Atenção aos efeitos colaterais: sintomas gástricos (boca seca, azia, obstipação) e cardiotóxicos (hipotensão ortostática, bloqueios de transmissão).

Apesar de serem seguros durante a gestação, devem ser suspensos no primeiro trimestre e próximo ao parto para não determinarem efeitos prejudiciais ao recém-nascido.

2) Inibidores da recaptação de serotonina (ISRS): os principais ISRS disponíveis no Brasil são a fluoxetina e a sertralina.

Apresentam efeitos colaterais menos intensos do que os determinados pelos antidepressivos tricíclicos, sendo mais bem tolerados pelos pacientes, seguros e de baixa toxicidade.

Efeitos colaterais: gástricos (diarreia ou obstipação), psíquicos (ansiedade), disfunção sexual. Atenção: Deve-se estar atento a sintomas determinados pelo uso descontínuo do medicamento: tontura, cefaleia, náusea.

Quadro 2. Principais antidepressivos, doses e apresentações

DROGA	DOSE MÉDIA	APRESENTAÇÃO
Antidepressivos tricíclicos		
Amitriptilina	75-200mg/dia. Em adolescentes, iniciar com 10mg, 3x/dia, e 20mg ao deitar, ajustando logo a dose, até um máximo de 100mg/dia. Durante a fase de manutenção, a dose pode ser 1x/dia, ao deitar.	Comprimidos: 25mg, 75mg
Imipramina	25-200mg/dia. A dose para crianças situa-se ao redor de 2,5mg/kg/dia.	Drágeas: 25mg
Clomipramida	75-200mg/dia. Em crianças, inicia-se com 10mg/dia, e ao final de 10 dias aumenta-se a dose diária para 20mg, em crianças de 5-7 anos; 20-50mg, em crianças de 8-14 anos; 50mg ou mais, em maiores de 14 anos	Drágeas: 25mg
Inibidores de recaptação da serotonina		

Fluoxetina	40-80 mg/dia	Comprimidos ou cápsulas: 10mg, 20mg Soluções orais de diferentes laboratórios com 4mg/ml ou 20mg/ml
Sertralina	100-300 mg/dia	Comprimidos: 50mg

14.2.3 Ansiolíticos

Benzodiazepínicos: são utilizados para a abordagem medicamentosa da ansiedade e insônia. Têm a capacidade de induzir efeitos ansiolítico-tranquilizantes, hipnótico-sedativos, anticonvulsivantes, relaxantes musculares e amnésicos. Os principais são:

- Diazepam: dose média de 5 a 15 mg/dia; apresentação: comprimidos de 5 e 10 mg, ampola de 2 ml (5 mg/ml).
- Clonazepam: dose média de 1 a 4 mg/dia; apresentação: comprimidos de 2 mg.
- Lorazepam: dose média 1 a 6 mg/dia, apresentação: comprimidos de 1 e 2 mg.
- Midazolam: dose média de 6 a 10 mg/dia, apresentação: comprimidos de 15 mg, ampola de 3 ml (5 mg/ml)

Atenção: Usar os benzodiazepínicos com cuidado, especialmente o midazolam, devido à interação potencial com os inibidores de protease.

14.3 Manejo da dor

Várias são as situações nas quais uma intervenção com analgésicos, de maior ou menor potência, se faz necessária. Infecções, neuropatias, doenças malignas ou lesões ósteo-articulares são exemplos de condições em que a dor pode estar presente. Essa intervenção varia desde a simples prescrição de um medicamento de uso corriqueiro até infusões contínuas de analgésicos potentes, ou ainda procedimento anestésico. O fundamental para o pediatra é entender que o alívio imediato da dor precede qualquer outra modalidade de tratamento. Quando da decisão sobre o procedimento de alívio da dor a aplicar, devem ser levadas em conta as interações entre a medicação escolhida e todas as outras drogas em uso. Efeitos colaterais, via de metabolização e excreção do analgésico devem ser estudados. A avaliação por um anestesista pode ser necessária. O esquema antirretroviral e outras drogas às vezes devem ser suspensos. Como acima mencionado, a analgesia pode ser a única intervenção indicada em certas situações limite.

Deve-se avaliar a intensidade da dor e indicar medicação analgésica seguindo as recomendações da Organização de Saúde: 1) dor leve: acetaminofeno, aspirina ou anti-inflamatórios não hormonais (como ibuprofeno e naproxifeno); 2) dor moderada: continuar com as anteriores e acrescentar um opioide leve, como a codeína; e 3) dor intensa: trocar o opioide leve por um mais potente, como a morfina ou a oxicodona. As doses para uso por via oral estão no Quadro 3.

Quadro 3. Drogas e doses para manejo da dor em crianças e adolescentes

Droga	Dose (VO)	Dose máxima	Apresentação
Acetaminofeno	10-15mg/kg/dose a cada 4h	650mg/ dose	Suspensão oral gotas: frasco 15ml (200mg/ml) Comprimido: 500mg
Dipirona	10 a 15mg/kg/dose a cada 6h		Comprimidos: 500mg, 1.000mg Solução oral: 100ml (50mg/ml) Solução oral gotas: 10ml, 20ml (500mg/ml)
Aspirina	10 a 15mg/kg/dose a cada 6-8h	650mg/ dose	Comprimidos: 100mg e 500mg
Ibuprofeno	5 a 10mg/kg/dose a cada 6-8h	800mg/ dose	A partir de 6 meses de idade. Suspensão oral: 100ml (20mg/ml) Suspensão oral gotas: 30ml (50mg/ml) Comprimidos: 200mg, 600mg
Naproxeno	5 a 7,5mg/kg/dose a cada 12h	500mg/ dose	Solução oral: frasco 100ml (25mg/ml) Comprimido: 250mg
Codeína	0,5 a 1mg/kg dose a cada 4-6h	60mg/ dose	Solução oral: frasco 10ml codeína+beladona (30mg+20mg)/ml comprimido: 30mg
Morfina	0,15-0,3mg/kg/dose a cada 4-6h	10mg/dose	Comprimidos: 10mg e 30mg

Fonte: World Health Organization: Cancer Pain Relief and Palliative Care in Children. Geneva, WHO, 1998.

14.4 Quando os recursos terapêuticos escasseiam

O tratamento de crianças e adolescentes infectados pelo HIV desafia o pediatra defronte à doença, até o momento incurável. Impõem-se, com frequência, decisões delicadas, como a manutenção ou suspensão de um esquema de tratamento quando o paciente demonstra dele não mais se beneficiar, por apresentar sinais clínicos, imunológicos ou virológicos de irreversibilidade, ou por ser mal tolerado. Não há critérios precisos para caracterizar tal situação, sendo necessário o uso da experiência e de bom senso pelos membros da equipe de saúde.

Os efeitos colaterais de medicamentos antirretrovirais e daqueles utilizados para profilaxia primária ou secundária de infecções oportunistas podem sobrepujar seus efeitos terapêuticos, tornando-se insuportáveis para a criança ou o adolescente. Nos pacientes em que se esgotaram as possibilidades terapêuticas, a simplificação do tratamento antirretroviral ou mesmo a sua suspensão e a manutenção de medicação paliativa, devem ser cuidadosamente discutidas no âmbito da equipe multidisciplinar com os familiares e/ou cuidadores e, na medida do possível, com o próprio paciente, conforme os princípios bioéticos fundamentais de autonomia, beneficência, não-maleficência e justiça.

É importante ressaltar que a suspensão do tratamento específico e o uso exclusivo de medicação paliativa constituem-se reais, válidas e éticas modalidades terapêuticas. O pediatra e sua equipe, atendendo sempre às recomendações de boa relação profissional-paciente e mantendo os pacientes, familiares e/ou cuidadores participantes do processo decisório, devem estar preparados para sempre oferecer o melhor aos que procuram seus cuidados.

14.5 Disponibilidade para falar sobre a morte

Nossa sociedade, incluindo os profissionais de saúde, não se encontra preparada para falar abertamente e sem tabus sobre a morte e o morrer. No entanto, aceitar a transitoriedade da condição humana ajuda a aliviar o sofrimento e o medo que a ideia da morte pode trazer.

Em lugar de considerar a morte como uma grande inimiga a ser derrotada, acarretando a sensação de fracasso, podemos aprender a lidar com esse desafio, procurando ouvir de fato as escolhas e desejos de quem está morrendo, mesmo quando estas não estejam em sintonia com nossas convicções. Assim, a postura adequada é a de respeito pelos valores e crenças daquele paciente e sua família, que serão atendidos. Torna-se fundamental privilegiar uma escuta ativa, ouvir com atenção os relatos e descobrir o espaço que essa dor está ocupando em sua vida.

Não só os sintomas da dor do corpo merecem ser cuidados, mas também os de caráter emocional, como a angústia, a ansiedade, a fobia, a excitação, a depressão, o estado de confusão, a agressividade, a fadiga. O apoio consiste em ouvir e acolher. Também os sintomas da dor do espírito devem ser atendidos: a hiper-religiosidade, a descrença, a conformação, a negação, o sentido da vida, a sublimação, a reencarnação.

Não ter medo de expor-se e envolver-se com o ser humano agredido pela doença, de partilhar seus anseios, de ser um agente de mudanças, de acreditar que a morte é apenas uma etapa da vida, são formas de cuidar de seres no seu existir e no processo de morrer com dignidade.

Em relação à abordagem das crianças, existem algumas peculiaridades que devem ser consideradas, tais como a importância da participação dos pais ou cuidadores nas decisões e o entendimento sobre a gravidade da doença e da morte, variável de acordo com a faixa etária. Esse entendimento e as intervenções preconizadas, conforme a faixa etária, estão organizados no Quadro 4:

Quadro 4. – Conceito de morte e intervenções em diferentes idades

FAIXA ETÁRIA	CARACTERÍSTICAS	CONCEITOS PREDOMINANTES DE MORTE	INTERVENÇÕES
0 a 2 anos	Relacionamento sensorial e motor com o ambiente; linguagem limitada; pode sentir que algo está errado	nenhum	Prover máximo conforto físico, companhia de familiares e objetos pessoais (brinquedos); ter consistência nas atitudes
2 a 6 anos	Usa pensamentos mágicos e animísticos; é egocêntrico; pensamento de irreversibilidade; engaja-se em diversões simbólicas; início do desenvolvimento da linguagem	Acredita que morte é temporária e reversível; não personaliza a morte; acredita que a morte pode ser causada por pensamentos	Minimizar separação dos pais; corrigir percepções de doença como punição; avaliar o sentimento de culpa e trabalhá-lo, se estiver presente; usar linguagem precisa (morte)
6 a 12 anos	Tem pensamentos concretos	Desenvolvimento de conceitos adultos de morte; entendimento de que a morte pode ser pessoal; interesse na fisiologia e detalhes da morte	Avaliar o medo do abandono; usar de veracidade; prover detalhes concretos, se solicitados; permitir que a criança participe nas decisões sobre a doença
12 a 18 anos	Generalidade de pensamentos; a realidade torna-se objetiva; é capaz de autorreflexão; imagem corpórea e autoestima são fundamentais	Explora explicações não físicas	Reforçar a autoestima; permitir a expressão de seus sentimentos; permitir a privacidade; promover a independência; usar de veracidade; permitir que o adolescente participe das decisões sobre a doença

Fonte: Secretaria Estadual de Saúde de São Paulo. Instituto de Infectologia Emílio Ribas. Equipe Interdisciplinar de Cuidados Paliativos. Manual de Cuidados Paliativos para Pacientes com HIV/Aids – 2007

Para uma abordagem psíquica adequada é necessário ouvir e deixar a criança falar de seus medos e sofrimentos; conhecer as necessidades e conceitos diferentes sobre doença e morte, de acordo com o seu desenvolvimento; deixar a criança fazer escolhas de acordo com o grau de entendimento e experiências de vida; dar explicações simples e apropriadas à sua capacidade de compreensão; sempre que possível, fornecer respostas honestas em resposta às perguntas feitas; fornecer atendimento psicológico, e, conforme a idade, lúdico; apoiar as manifestações de medo, raiva, e tristeza, encorajando a expressão de emoção; prover contato físico e conforto; dar suporte ao sofrimento dos pais e cuidadores.

As principais abordagens espirituais são: demonstrar amor incondicional; trabalhar com esperança realística; mostrar a importância da criança para todos e fazer-lhe companhia nos momentos de solidão.

14.6 O retorno dos familiares/cuidadores após a perda do filho

Um dos elementos importantes para uma relação amigável, além da observação, é a escuta. Escutar alguém implica, de certa forma, uma abdicação de si. É importante perceber que sentido tem o comunicado para quem o transmite e acolher a palavra do outro, desde a mais corpórea até aquela ainda não pronunciada, o que solidifica esse relacionamento. Essa acolhida também é, ao mesmo tempo, física, psicológica e espiritual, para considerar o homem em sua inteireza.

Em relação à atenção aos enlutados, os principais recursos que podem ser utilizados são os grupos de apoio na comunidade ou religiosos; aconselhamento; psicoterapia e medicação, quando houver risco de evolução para luto complicado. Sempre se deve colocar o serviço à disposição para retorno dos familiares quando estes acharem necessário.

Os princípios gerais da abordagem aos familiares são: fazer-lhes companhia; ouvir sem julgar; encorajar que falem sobre a perda; permitir que expressem seus sentimentos; prover ajuda nas atividades do dia a dia; adotar abordagem específica em relação a comportamentos perigosos (ex. abuso de álcool, fumo, drogas ilícitas, etc); prover informações, quando solicitado, a respeito da doença e da morte; educar outras pessoas sobre como poderiam ajudar o enlutado; fornecer informações a respeito de serviços, profissionais ou grupos de apoio a enlutados, quando necessário.

O grande segredo da vida percorre a mente humana, promovendo tentativas de explicação para o enigma vida/morte, e o máximo que conseguimos são as tentativas. Estas criam suas próprias crenças, levando-nos a uma revelação superficial.

A quem atende, resta a possibilidade ética da escuta neutra e sem julgamentos dos sentimentos e desejos daquele que está diante daquilo que é o motivo da humanidade, bem como a mesma escuta aos próximos daquele que se vai. Estes também se encontram num momento de questionar, ainda mais fortemente, o que está por trás da vida, o que acreditam explicá-la e, inclusive, o papel do médico como representante da vida/morte.

Referências

- KOBAU R, SELIGMAN ME, PETERSON C et al. Mental health promotion in public health: perspectives and strategies from positive psychology. *Am J Public Health*. 2011 Aug;101(8):e1-9.
- WU G, FEDER A, COHEN H et al. Understanding resilience. *Front Behav Neurosci*. 2013;7:10.
- BERDE CB, SETHNA NF: Analgesics for the treatment of pain in children. *N Engl J Med* 347:1094-1103, 2002
- FREUD, S. Moisés e o Monoteísmo. In: Edição eletrônica das Obras Completas de Freud. [S.l.]: Imago. Volume XXIII. Acesso em: 16 jul. 2008.
- FREUD, S. Moisés, o seu Povo e a Religião Monoteísta – Parte II. In: Edição eletrônica das Obras Completas de Freud. [S.l.]: Imago. Volume XXIII. Acesso em: 16 jul. 2008.
- FREUD, S. O que é Verdadeiro em Religião. In: Edição eletrônica das Obras Completas de Freud. [S.l.]: Imago. Volume XXIII. Acesso em: 16 jul. 2008.
- FREUD, S. Três Ensaio (1939 [1934-38]). In: Edição eletrônica das Obras Completas de Freud. [S.l.]: Imago. Volume XXIII. Acesso em: 16 jul. 2008.
- KÜBLER-ROSS, E. Sobre a morte e o morrer. São Paulo: Martins Fontes, 1998.
- LOUZÃ, M.; ELKIS, H. (eds). Tratamentos Farmacológicos: Psiquiatria Básica. 2. ed. São Paulo: Artmed, 2007; 721 p.
- MALBEGIER, A.; SCHOFFEL, A. C. Tratamento da depressão em indivíduos infectados pelo HIV. *Ver. Bras. Psiquiatr.*, [s.l.], v. 23, p. 160-167, 2001.
- O'NEIL, J. P.; SELWYN, P. A.; SCHNETINGER, H. A clinical Guide to Supportive and Palliative Care for HIV/AIDS. [S.l.]: U.S. Department of Health and Human Services, 2003. 602 p.
- PIMENTA, C. A. M; MOTA, D. D. C. F; CRUZ, D. Dor e Cuidados Paliativos: Enfermagem, Medicina e Psicologia. São Paulo: Manoli, 2006.
- SEPÚLVEDA C, MARLIN A, YOSHIDA T, ULLRICH A. Palliative Care: The World Health Organization's Global Perspective. *Journal of Pain and Symptom Management* Vol. 24 No. 2 August 2002.
- SÃO PAULO (Estado). Secretaria Estadual de Saúde. Instituto de Infectologia Emílio Ribas. Equipe Interdisciplinar de Cuidados Paliativos. Manual de Cuidados Paliativos para Pacientes com HIV/Aids. São Paulo, 2007.
- WOLF, M. S. J. Aprendendo a viver, cuidando de quem está morrendo. 2004. Monografia de conclusão de curso (Graduação)– Instituto Sedes Sapientiae, São Paulo, 2004.
- WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). International Association for the study of Pain. Cancer Pain Relief and Palliative Care in Children. [S.l.]: WHO, 1998.

ANEXO I

Quadro de antirretrovirais para uso em crianças e adolescentes

Medicamento	Dose recomendada, efeitos adversos e contraindicações	Apresentações e conservação	Comentários
Inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeo/nucleotídeo (ITRN/ITRnt):			
Abacavir (ABC)	≥3 meses: 8mg/kg 12/12h (dose máx. 300mg 12/12h). Pacientes estáveis (CV indetectável e CD4 estável): 16mg/kg 1 vez ao dia (dose máx. 600mg 1 vez/dia) ≥12 anos: 300mg 12/12h. Pacientes estáveis: 600mg 1 vez/dia. O abacavir comprimido de 300mg (quando sulcado) também pode ser prescrito da seguinte forma: • 14–21kg: meio comprimido (150 mg) de manhã e meio comprimido (150 mg) à noite (dose diária de 300mg); • 22–29kg: meio comprimido (150 mg) de manhã e 1 comprimido (300 mg) à noite (dose diária de 450mg); • ≥30kg: 1 comprimido (300 mg) de manhã e 1 comprimido (300 mg) à noite (dose diária de 600mg); Reações de hipersensibilidade potencialmente graves: náusea, febre, cefaleia, diarreia, exantema, fadiga, sintomas respiratórios, mais comuns nas primeiras 6 semanas de uso. Não reintroduzir ABC após reação grave. Pacientes com genótipo HLA-B*5701 não devem receber ABC.	Comprimido 300mg: manter entre 15°C a 25°C. Solução oral 20mg/mL: refrigerar após aberto o frasco (NÃO congelar).	Pode ser administrado com alimentos.
AZT + 3TC	Criança: doses individuais de AZT e 3TC 12/12h (até dose máx. de adulto). Adulto: 300mg AZT e 150mg 3TC (1 comprimido) 12/12h.	Comprimido 300/150mg - Manter entre 15°C a 30°C.	Pode ser administrado com alimentos.

Medicamento	Dose recomendada, efeitos adversos e contraindicações	Apresentações e conservação	Comentários
Didanosina (ddl)	2 semanas a < 3 meses: 50 mg/m² 12/12h; 3 a 8 meses: 100 mg/m² 12/12h; >8 meses: 120mg/m² (faixa: 90-150mg/m²) 12/12h (dose máx. 200mg de 12/12h). Para crianças virgens de TARV a partir de 3 anos pode-se utilizar 240mg/m² (faixa: 180-240mg/m²), dose única diária. Adolescente: <60kg: 250mg, >60kg: 400mg, dose única diária, formulação ddl-EC.	Cápsulas EC 250mg e 400mg: manter entre 15°C a 30°C. Pó para suspensão oral 10mg/mL: refrigerar após a reconstituição.	Administrar 1 hora antes ou 2 horas após alimentação. Modo de preparo do ddl: O pó seco deve ser reconstituído com 200 ml de água, para obter uma concentração inicial de didanosina de 20 mg/ml e a solução resultante deve ser misturada imediatamente com 200 ml de antiácido, para se obter uma concentração final de 10 mg/ml. Instruir o paciente para agitar vigorosamente a mistura de didanosina e antiácido antes de cada administração e armazenar a mistura em recipiente bem fechado em refrigerador (2 a 8°C) por até 30 dias. Esta mistura da solução de didanosina e antiácido é estável somente por 30 dias e o paciente deve desprezar qualquer volume não utilizado até essa data.
Estavudina (d4T)	Neonato (≤13 dias): 0,5mg/kg 12/12h. Criança (<30kg): 1mg/kg 12/12h.	Pó para suspensão oral 1mg/mL: refrigerar (2°C a 8°C) após a reconstituição	Usar apenas em situações excepcionais. Não pode ser associado à zidovudina. Pode ser administrado com alimentos.

Medicamento	Dose recomendada, efeitos adversos e contraindicações	Apresentações e conservação	Comentários
	Neuropatia periférica, pancreatite, hepatite, distúrbios gastrintestinais, cefaleia, exantema. Ocorrência de lipodistrofia, acidose láctica e pancreatite potencializada se associado a ddl.		excepcionais. Não pode ser associado à zidovudina. Pode ser administrado com alimentos.
Lamivudina (3TC)	Neonato (<30 dias): 2mg/kg 12/12h. Criança: 4mg/kg 12/12h (dose máx. 150mg 12/12h). ≥12 anos: 150mg 12/12h ou 300mg dose única diária. Náusea, diarreia, cefaleia, fadiga, exacerbação de hepatite B se interrompido.	Comprimido 150mg: manter entre 15°C a 30°C. Solução oral 10mg/mL: manter entre 15°C a 30°C.	Pode ser administrado com alimentos.
Tenofovir (TDF)	Dose pediátrica (2 a 12 anos): 8mg/kg/dose, 1 vez ao dia. (ainda sem registro no Brasil para crianças) Adolescentes a partir de 12 anos e peso ≥35 kg: 300mg dose única diária (registro no Brasil apenas para adultos). >18 anos: 300mg dose única diária. Cefaleia, náusea, vômitos, disfunção tubular renal, desmineralização óssea, exacerbação de hepatite B se interrompido. Importante: requer monitoramento da função renal (sangue e urina).	Comprimido 300mg: manter entre 15°C a 30°C. Pó para solução oral e outros comprimidos não disponíveis no Brasil.	Pode ser administrado com alimentos. Requer ajuste de dose em caso de insuficiência renal.
Zidovudina (AZT)	Neonato (dose para quimioprofilaxia da transmissão vertical): ver capítulo 2, item 2.3 Dose pediátrica (6 semanas a <18 anos): 180 a 240mg/m ² /dose 12/12h; OU • 4 kg to <9 kg: 12 mg/kg 12/12h • 9 kg to <30 kg: 9 mg/kg 12/12h • ≥30 kg: 300mg 12/12h	Cápsula 100mg: manter entre 15°C a 30°C. Solução oral 10mg/mL: manter entre 15°C a 30°C. Frasco-ampola 10mg/mL: após reconstituída: - se refrigerar (2°C a 8°C), utilizar até 24h após sua preparação; - se mantiver entre 15°C a 30°C, utilizar até 8h após sua preparação.	Pode ser administrado com alimentos.

Medicamento	Dose recomendada, efeitos adversos e contraindicações	Apresentações e conservação	Comentários
Inibidores da transcriptase reversa não-análogos de nucleosídeos (ITRNN):			
Nevirapina (NVP)	Neonato (dose para quimioprofilaxia da transmissão vertical): ver capítulo 2, item 2.3 Criança (>14 dias a 8 anos): 200mg/m² dose única diária por 14 dias e, a seguir, 200mg/m² 12/12 h (dose máx. 200mg 12/12h). ≥ 8 anos: 120 a 150mg/m² 12/12 h (dose máx. 200mg 12/12h). Adolescente: 200mg dose única diária por 14 dias e, a seguir, 200mg 12/12h na ausência de exantema ou alteração da função hepática. Pode ocorrer exantema, hepatite e síndrome de Steven-Johnson geralmente nas primeiras 12 semanas. Monitorar função hepática nas 2, 4 e 8 semanas iniciais de tratamento.	Comprimido 200mg: manter entre 15°C a 30°C. Suspensão oral 10mg/mL: manter entre 15°C a 30°C	Pode ser administrado com alimentos.
Efavirenz (EFV)	Dose para criança (≥3 meses e ≥3,5kg): 3,5 a <5kg: 100mg, 5 a <7,5kg: 150mg, 7,5 a <15kg: 200mg, 15 a <20kg: 250mg, 20 a <25kg: 300mg, 25 a <32,5kg: 350mg, 32,5 a <40kg: 400mg, ≥40kg: 600mg, dose única diária. No Brasil só há registro para crianças com 3 anos ou mais. Podem ocorrer alterações de humor e sonhos vívidos nas primeiras 2-4 semanas, hipercolesterolemia, exantema, potencial teratogênico (evitar uso em gestantes).	Comprimido ou cápsula 200mg: manter entre 15°C a 30°C. Comprimido 600mg: manter entre 15°C a 30°C. Solução oral 30mg/mL: manter entre 15°C a 30°C.	Administrar de estômago vazio, preferencialmente à noite. Evitar alimentos gordurosos.

Medicamento	Dose recomendada, efeitos adversos e contraindicações	Apresentações e conservação	Comentários
Etravirina (ETR)	Dose pediátrica (6 a 18 anos, com pelo menos 16kg): 16kg a <20kg: 100 mg 12/12h, 20 kg a <25kg: 125mg 12/12h, 25kg a <30kg: 150mg 12/12h, ≥30kg: 200mg 12/12h (ainda sem registro no Brasil para crianças) Adultos: 200mg (2 comprimidos) 12/12h.	Comprimido 100mg: manter entre 15°C a 30°C. Comprimido pediátrico ainda não disponível no Brasil.	Administrar após refeição leve que contenha gordura. Pode ser dissolvido na água. Não deve ser coadministrado com: tipranavir/r, fosamprenavir/r, ritonavir na sua dose plena (1.200mg ao dia), IP sem ritonavir, além de outros ITRNN. Coadministrar com lopinavir/r com cautela.
Pode causar náuseas, exantema (inclusive síndrome de Stevens-Johnson) e reações de hipersensibilidade.			

Inibidores da protease (IP):

Atazanavir (ATV)	Dose pediátrica (6 a 18 anos, com pelo menos 15kg): 15 a <20kg: ATV 150mg + RTV 100mg, 20 a <32kg: ATV 200mg + RTV 100mg, 32 a <40kg: ATV 250mg + RTV 100mg, ≥40 kg: ATV 300mg + RTV 100mg. Uso adulto: 400mg 1x/dia (dose somente para virgens de terapia) ou associado a RTV: ATZ 300mg + RTV 100mg 1x/dia.	Cápsulas 200mg e 300mg: manter entre 15°C a 30°C.	Administrar com alimento. Contraindicado o uso de omeprazol e outros inibidores de bomba de prótons.
Pode causar náusea, cefaleia, exantema, icterícia e elevação de bilirrubina total.			
Darunavir (DRV)	Crianças a partir de 6 anos: 15 a <30kg: 375mg + RTV 0,6mL (80mg/mL) 12/12h, 30 a <40kg: 450mg + RTV 0,8mL 12/12h, ≥40kg: 600mg + RTV 100mg 12/12h. Abaixo de 6 anos (ainda sem registro no Brasil): 10 a <11kg: 200mg + RTV 0,4mL 12/12h, 11 a <12kg: 220mg + RTV 0,4mL 12/12h, 12 a <13kg: 240mg + RTV 0,5mL 12/12h, 13 a <14kg: 260mg + RTV 0,5mL 12/12h, 14 a <15kg: 280mg + RTV 0,6mL 12/12h. ≥18 anos: 600mg + RTV 100mg 12/12h.	Comprimidos 75mg, 150mg e 300mg: manter entre 15°C a 30°C. Solução oral ainda sem registro no Brasil.	Administrar com alimento ou após as refeições.
Podem ocorrer exantema, náusea, diarreia, cefaleia. Verificar antecedentes de hipersensibilidade às sulfonamidas.			

Medicamento	Dose recomendada, efeitos adversos e contraindicações	Apresentações e conservação	Comentários
Fosamprenavir (FPV)	Criança (a partir de 2 anos) - Só está registrado no Brasil a partir de 2 anos: • <11kg: FPV 45mg/kg + RTV 7 mg/kg 12/12h; • 11kg a <15kg: FPV 30mg/kg + RTV 3 mg/kg 12/12h • 15kg a <20kg: FPV 23mg/kg + RTV 3 mg/kg 12/12h • ≥ 20kg: 18mg/kg (dose máx. 700mg) + RTV 3mg/kg (dose máx. 100mg) 12/12h. Podem ocorrer exantema, parestesia perioral, náusea, diarreia.	Comprimido 700mg: manter entre 15°C a 30°C. Suspensão oral 50mg/mL: manter entre 15°C a 30°C.	Suspensão oral: administrar com alimento ou após refeições. Comprimidos: administrar com ou sem alimentos. Como regra geral, para crianças com peso corporal menor ou igual a 38kg, o fosamprenavir deve ser prescrito na apresentação de suspensão oral 50mg/mL e o ritonavir na apresentação de solução oral 80mg/mL, até as doses máximas de cada medicamento.
Lopinavir/r (LPV/r)	Neonato/lactente (≥14 dias e <12 meses): 300mg/75mg/m² 12/12h. Criança (≥1 ano): 230mg/57,5mg/m² 12/12h. Opção de prescrição da apresentação baby dose (100mg/25mg): 10 – 13,9kg: 2 comp. de manhã e 1 à noite; 14 – 19,9kg: 2 comp. de manhã e 2 à noite; 20 – 24,5kg: 3 comp. de manhã e 2 à noite; 25 – 29,5kg: 3 comp. de manhã e 3 à noite; >35kg: 400mg/100mg 12/12h Doses para uso concomitante com NVP, EFV, FPV ou nelfinavir: crianças de 12 meses a 18 anos: 300mg/75mg/m² 12/12h. Adultos: 500mg/125mg 12/12h. Neste caso, não usar posologia 1 vez ao dia. Podem ocorrer diarreia, cefaleia, náusea, vômitos. Cuidado na insuficiência hepática.	Comprimidos 200/50mg e 100/25mg – baby dose - (LPV/RTV): manter entre 15°C a 30°C. Solução oral 80/20mg (LPV/RTV): refrigerar (2°C a 8°C).	Administrar com alimento ou após as refeições.
Ritonavir (RTV)	Criança: para uso em associação com outros IP. Não utilizar como IP único. A dose varia de acordo com o IP associado. Pode causar parestesia perioral, náusea, diarreia, exantema.	Cápsula 100mg: refrigerar (2°C a 8°C). Solução oral: 80mg/mL: manter entre 20°C a 25°C (NÃO refrigerar).	Administrar com alimento ou após as refeições. A solução oral tem validade de apenas 6 meses.
Saquinavir (SQV)	Criança: sem dados suficientes. ≥16 anos: 1.000mg + RTV 100mg 12/12h Pode causar diarreia, náusea, exantema e exacerbação de doença hepática. Pode causar diarreia, náusea, exantema e exacerbação de doença hepática.	Cápsula 200mg	Administrar com alimento.

Medicamento	Dose recomendada, efeitos adversos e contraindicações	Apresentações e conservação	Comentários
Tipranavir (TPV)	Crianças (2-18 anos): 14mg/kg TPV + 6mg/kg RTV (ou 375mg/m ² TPV + 150mg/m ² RTV) 12/12h (não excedendo a concentração indicada para adultos = 500mg TPV + 200mg RTV 12/12h).	Cápsula gelatinosa mole 250mg: manter entre 15°C a 30°C. Solução oral 100mg/mL: manter entre 15°C a 30°C.	Administrar com ou sem alimentos, mas preferencialmente com alimento, por causa do ritonavir. A cápsula não pode ser partida ou mastigada. Crianças a partir de 2 anos de idade, até alcançarem o peso corporal de 35kg: tipranavir na formulação de solução oral (100mg/mL) e ritonavir em solução oral (80mg/mL) até as doses máximas de cada medicamento. Cada mL da solução oral do tipranavir contém 116UI/mL de vitamina E, o que excede a ingestão diária recomendada (adultos, 30UI; crianças, 10UI). Estes pacientes não devem ingerir suplementos com vitamina E.
	Pode ocorrer toxicidade hepática, hemorragia intracraniana, exantema.		

Inibidores de Fusão

Enfuvirtida (T-20)	Criança (6-16 anos): 2mg/kg (dose máx. 90mg) 12/12h via subcutânea (SC). >16 anos: 90mg 12/12h, via SC.	Frasco-ampola 108mg/1,1mL (90mg/mL): após reconstituída, refrigerar (2°C a 8°C) e utilizar até 24h após sua preparação.	Sítios de injeção subcutânea: braços, face anterior da coxa, abdome (alternados).
	Reações nos locais de aplicação são comuns. Pneumonia, bacteremia (raro).		

Inibidores da Integrase

Raltegravir (RAL)	Dose pediátrica (2 a <12 anos): 14kg a <20kg: 100mg de 12/12h; 20kg a <28kg: 150mg de 12/12h, 28 a <40kg: 200mg de 12/12h, ≥40kg: 300mg de 12/12h. ≥12 anos: 400mg 12/12h.	Comprimido 400mg: manter entre 15°C a 30°C. Comprimido 100mg (quando disponível)	Administrar com ou sem alimento.
	Pode causar náusea, tonturas, insônia, exantema inclusive síndrome de Stevens-Johnson, pancreatite; elevação de ALT, AST e gama-GT.		

Medicamento	Dose recomendada, efeitos adversos e contraindicações	Apresentações e conservação	Comentários												
Antagonista de CCR5															
Maraviroque (MVQ)	Não há dose pediátrica definida. Adultos - Depende do ARV associado: <table><tr><td>Antirretroviral associado</td><td>Dose do MVQ</td></tr><tr><td>IP, exceto TPV/r</td><td>150mg VO 12/12h</td></tr><tr><td>TPV/r</td><td>300mg VO 12/12h</td></tr><tr><td>NVP, TDF, AZT/3TC, sem IP</td><td>300mg VO 12/12h</td></tr><tr><td>EFV e ETR, sem IP</td><td>600mg VO 12/12h</td></tr><tr><td>DRV/r + ETR e EFV + IP/r (exceto TPV/r)</td><td>150 mg VO 12/12h</td></tr></table> Pode estar associado a: dor abdominal, tosse, tonteira, sintomas músculo-esqueléticos, febre, exantema, infecções respiratórias altas, hepatotoxicidade e hipotensão ortostática.	Antirretroviral associado	Dose do MVQ	IP, exceto TPV/r	150mg VO 12/12h	TPV/r	300mg VO 12/12h	NVP, TDF, AZT/3TC, sem IP	300mg VO 12/12h	EFV e ETR, sem IP	600mg VO 12/12h	DRV/r + ETR e EFV + IP/r (exceto TPV/r)	150 mg VO 12/12h	Comprimido de 150mg.	Administrar com ou sem alimento.
Antirretroviral associado	Dose do MVQ														
IP, exceto TPV/r	150mg VO 12/12h														
TPV/r	300mg VO 12/12h														
NVP, TDF, AZT/3TC, sem IP	300mg VO 12/12h														
EFV e ETR, sem IP	600mg VO 12/12h														
DRV/r + ETR e EFV + IP/r (exceto TPV/r)	150 mg VO 12/12h														

Notas importantes:

1. Para assegurar dosagens precisas de formulações líquidas, sempre utilizar seringas orais.
2. Sempre verificar interações medicamentosas. Ver www.hiv-druginteractions.org

Fórmulas para cálculo da superfície corporal em m² (SC):

$$SC = \sqrt{[\text{peso (kg)} \times \text{est. (cm)}] / 3600} \quad (\sqrt{=} \text{ raiz quadrada})$$

$$SC = \{[\text{peso (kg)} \times 4] + 7\} / [\text{peso (kg)} + 90]$$

ANEXO II

Classificação de Tanner*

SEXO FEMININO

MAMAS (figura 1)

- M1 - mama infantil.
- M2 (8-13 anos) - fase de broto mamário, com elevação da mama e aréola como pequeno montículo.
- M3 (10-14 anos) - maior aumento da mama, sem separação dos contornos.
- M4 (11-15 anos) - projeção da aréola e das papilas para formar montículo secundário por cima da mama.
- M5 (13-18 anos) - fase adulta, com saliência somente nas papilas.

PELOS (figura 2)

- P1 - fase de pré-adolescência (não há pelugem).
- P2 (9-14 anos) - presença de pelos longos, macios e ligeiramente pigmentados ao longo dos grandes lábios.
- P3 (10-14,5 anos) - pelos mais escuros e ásperos sobre o púbis.
- P4 (11-15 anos) - pelugem do tipo adulto, mas a área coberta é consideravelmente menor que a do adulto.
- P5 (12-16,5 anos) - pelugem do tipo adulto, cobrindo todo o púbis e a virilha.

SEXO MASCULINO (figura 2)

- P1 - fase de pré-adolescência (não há pelugem).
- P2 (11-15,5 anos) - presença de pelos longos, macios e ligeiramente pigmentados na base do pênis.
- P3 (11,5-16 anos) - pelos mais escuros e ásperos sobre o púbis.
- P4 (12-16, 5 anos) - pelugem do tipo adulto, mas a área coberta é consideravelmente menor que a do adulto.
- P5 (15-17 anos) - pelugem do tipo adulto, estendendo-se até a face interna das coxas.

GENITÁLIA (SEXO MASCULINO)

- G1 (9,5-13,5 anos) - pré-adolescência (infantil).
- G2 (10-13,5 anos) - crescimento da bolsa escrotal e dos testículos, sem aumento do pênis.
- G3 (10,5-15 anos) - ocorre também aumento do pênis, inicialmente em toda a sua extensão.
- G4 (11,5-16 anos) - aumento do diâmetro do pênis e da glândula, crescimento dos testículos e do escroto, cuja pele escurece.
- G5 (12,5-17 anos) - tipo adulto.

Figura 1: Mamas

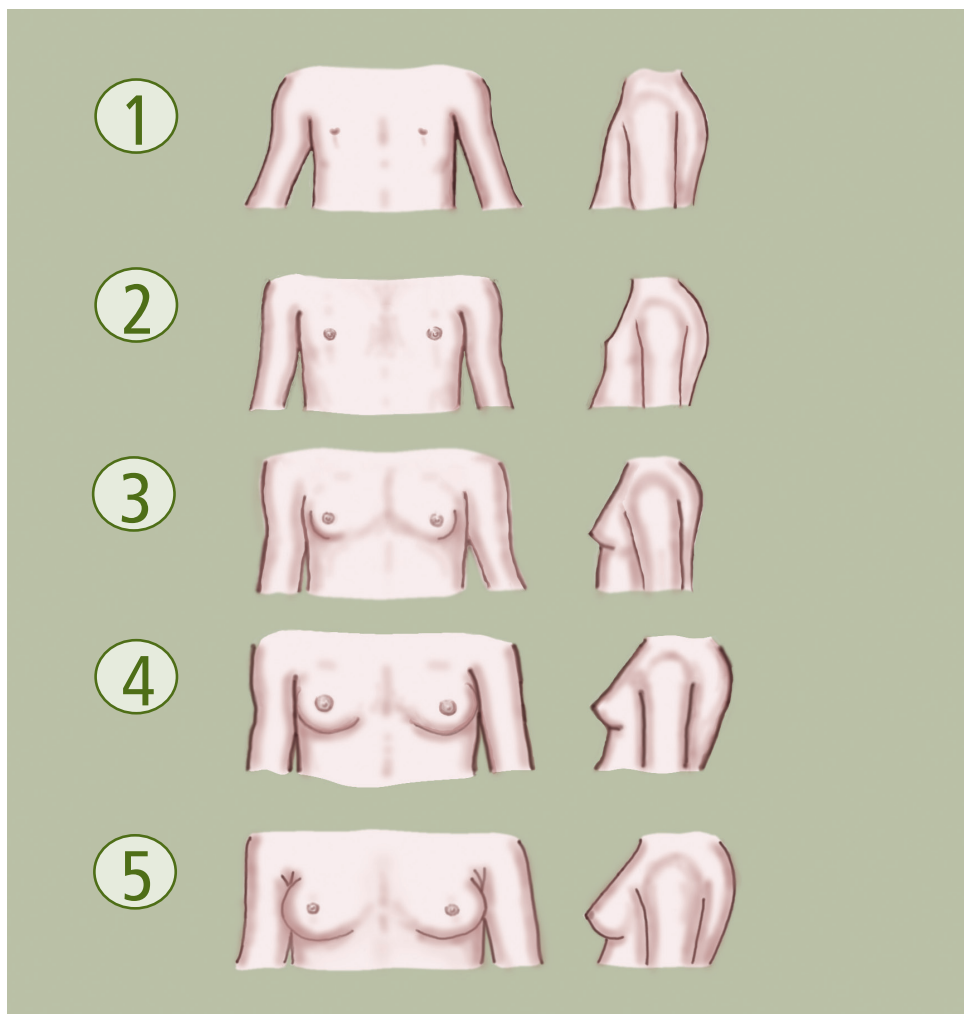
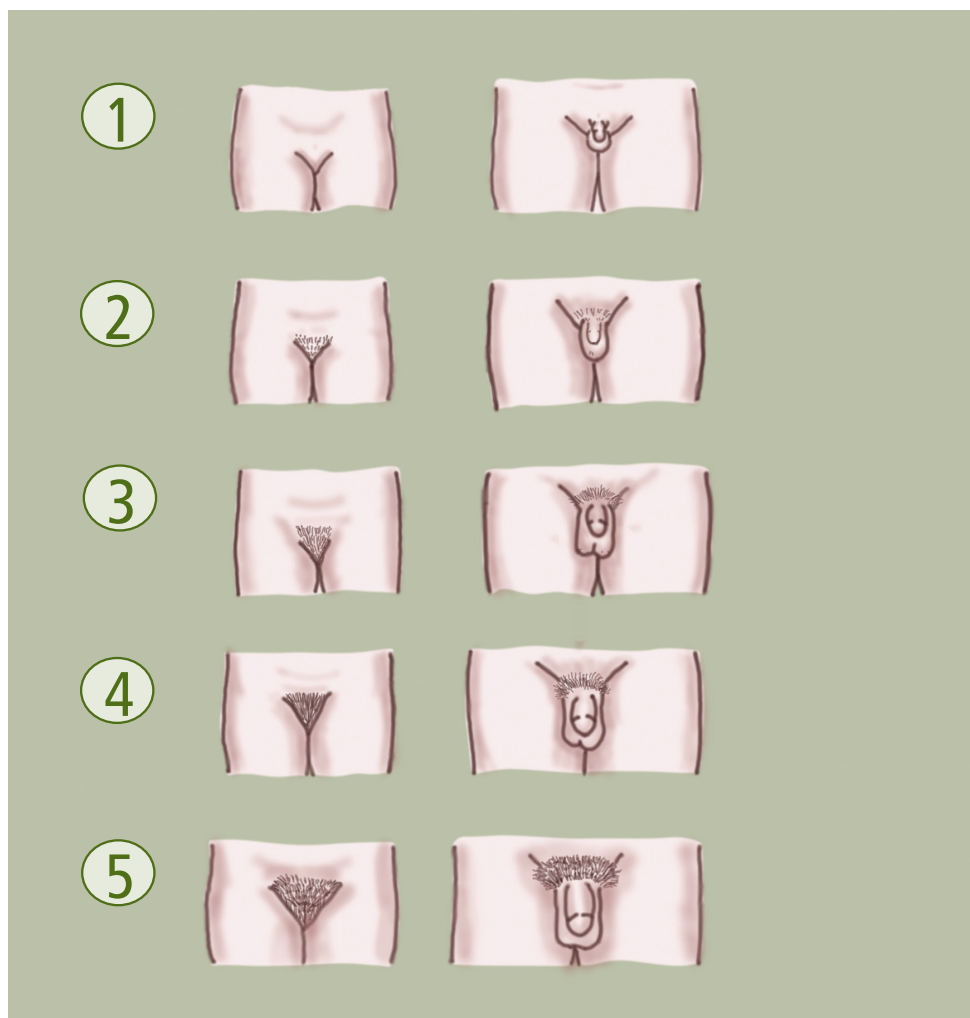


Figura 2: Pelos pubianos nos sexos feminino e masculino



* Meneses C, Ocampos DL, Toledo TB. Estagiamento de Tanner: um estudo de confiabilidade entre o referido e o observado. Adolesc Saude. 2008;5(3):54-56

ANEXO III– Classificação CDC

Classificação da infecção pelo HIV em crianças e adolescentes menores de 13 anos.

Alteração imunológica - Ausente (1)

N1 Ausência de sinais e/ou sintomas clínicos

A1 Sinais e/ou sintomas clínicos leves

B1 Sinais e/ou sintomas clínicos moderados

C1 Sinais e/ou sintomas clínicos graves

Alteração imunológica - Moderada (2)

N2 Ausência de sinais e/ou sintomas clínicos

A2 Sinais e/ou sintomas clínicos leves

B2 Sinais e/ou sintomas clínicos moderados

C2 Sinais e/ou sintomas clínicos graves

Alteração imunológica - Grave (3)

N3 Ausência de sinais e/ou sintomas clínicos

A3 Sinais e/ou sintomas clínicos leves

B3 Sinais e/ou sintomas clínicos moderados

C3 Sinais e/ou sintomas clínicos graves

Categorias clínicas

Categoria N – Assintomática:

Ausência de sinais e/ou sintomas ou com apenas uma das condições da categoria A.

Categoria A – Sinais e/ou sintomas leves:

Presença de dois ou mais das condições abaixo, porém sem nenhuma das condições das categorias B e C:

- linfadenopatia (maior que 0,5 cm em mais de 2 cadeias diferentes);
- hepatomegalia;
- esplenomegalia;
- parotidite; e
- infecções persistentes ou recorrentes de vias aéreas superiores (otite média ou sinusite).

Categoria B – Sinais e/ou sintomas moderados:

- anemia (Hb < 8g/dl), neutropenia (<1.000/mm³) ou trombocitopenia (<100.000/mm³), por mais de 30 dias;
- meningite bacteriana, pneumonia ou sepse;
- TB pulmonar (critérios CDC modificados pelo MS)
- candidíase oral persistindo por mais de 2 meses;
- miocardiopatia;
- infecção por Citomegalovírus (CMV), antes de 1 mês de vida;
- diarreia recorrente ou crônica;
- hepatite;
- estomatite pelo vírus do Herpes Simples (HSV) recorrente (mais do que 2 episódios/ano);
- pneumonite ou esofagite por HSV, com início antes de 1 mês de vida;
- herpes zoster, com 2 episódios ou mais de um dermatomo;
- pneumonia intersticial linfocítica (LIP);
- nefropatia;
- nocardiose;
- febre persistente (> 1 mês);
- toxoplasmose antes de 1 mês de vida; e
- varicela disseminada ou complicada.

Categoria C – Sinais e/ou sintomas graves.

Crianças com quaisquer das condições listadas abaixo:

- Infecções bacterianas graves, múltiplas ou recorrentes (confirmadas por cultura, 2 episódios em intervalo de 1 ano): sepsse, pneumonia, meningite, infecções osteoarticulares, abscessos de órgãos internos;
- candidíase esofágica ou pulmonar;
- coccidioidomicose disseminada;
- criptococose extra-pulmonar;
- criptosporidíase ou isosporíase com diarreia (> 1 mês);
- CMV em locais além do fígado, baço ou linfonodos, a partir de 1 mês de vida;
- encefalopatia pelo HIV (achados que persistem por mais de 2 meses), em razão de:
 - ° déficit do desenvolvimento neuropsicomotor;
 - ° evidência de déficit do crescimento cerebral ou microcefalia adquirida identificada por medidas de perímetro cefálico ou atrofia cortical mantida em tomografias computadorizadas ou ressonâncias magnéticas sucessivas de crânio; E
 - ° déficit motor simétrico com 2 ou mais dos seguintes achados: paresias, reflexos patológicos, ataxia e outros;
- infecção por HSV, úlceras mucocutâneas com duração maior do que 1 mês ou pneumonite ou esofagite (crianças > 1 mês de vida);
- histoplasmoze disseminada;
- Mycobacterium tuberculosis disseminada ou extrapulmonar;
- Mycobacterium, outras espécies ou não identificadas, disseminadas;
- Mycobacterium avium ou M. kansasii disseminados;
- pneumonia por Pneumocystis jiroveci;
- salmonelose disseminada recorrente;
- toxoplasmose cerebral com início após o 1º mês de vida;
- síndrome da caquexia, manifestada por:
 - ° perda de peso > 10% do peso anterior; OU
 - ° queda de dois ou mais percentis nas tabelas de peso para a idade; OU
 - ° peso abaixo do percentil 5, em duas medidas sucessivas; E

° diarreia crônica (duração maior que 30 dias); OU

° febre por 30 dias ou mais, documentada.

- leucoencefalopatia multifocal progressiva;
- sarcoma de Kaposi; e
- linfoma primário do cérebro ou outros linfomas.

Categorias imunológicas

Baseiam-se na contagem de LT-CD4+ de acordo com a idade, conforme quadro abaixo:

Quadro. Categorias imunológicas da classificação da infecção pelo HIV em crianças e adolescentes menores de 13 anos.

Alteração Imunológica	Contagem de LT-CD4+ Idade		
	< 12 meses	1 a 5 anos	6 a 12 anos
Ausente (1)	> 1500 (> 25%)	≥ 1000 (≥ 25%)	≥ 500 (≥ 25%)
Moderada (2)	750 – 1499 (15-24%)	500-999 (15-24%)	200 - 499 (15-24%)
Grave (3)	< 750 (< 15%)	< 500 (< 15%)	< 200 (< 15%)



Representação
da UNESCO
no Brasil



Ministério da
Saúde

