

## Sobre o monitoramento do CD4 em pacientes com HIV

Recentemente houve mudanças neste monitoramento segundo o Protocolo no Brasil. Analisamos algumas Diretrizes de outros locais, tais como as DHHS dos EUA, Espanha (GESIDA) e as da EACS (Sociedade Europeia de Clínicos para AIDS), e da OMS que estão anexas.

A discussão restringe-se ao monitoramento para as pessoas em TAR (Tratamento Antirretroviral), com carga viral indetectável e assintomáticas (Pg.18 ).

O Protocolo do Brasil estabelece:

Situação Clínica	Valor do CD4	Frequência de solicitação
PVHA com as três condições: - Em uso de TARV - Assintomático - Com carga viral indetectável	CD4 < 350 células/mm <sup>3</sup>	A cada 6 meses
PVHA com as três condições: - Em uso de TARV - Assintomático - Com carga viral indetectável	CD4 > 350 células/mm <sup>3</sup> em dois exames consecutivos, com pelo menos 6 meses de intervalo	Não solicitar

Há consenso entre as Diretrizes para o caso dos pacientes com CD4 < 350 células/mm<sup>3</sup>.

Mas não há para o caso de CD4 > 350 células/mm<sup>3</sup> em dois exames consecutivos, com pelo menos 6 meses de intervalo. Com efeito, as DHHS estabelecem um acompanhamento por pelo menos dois anos com monitoramento a cada 3-6 meses durante os primeiros anos de TAR, independentemente do valor do CD4. Nos anos seguintes, distingue duas faixas superiores a 350 células/mm<sup>3</sup>: inferior a 500 e superior a 500. Para as duas faixas exige a permanência nelas por pelo menos dois anos, e não somente seis meses como no caso do Protocolo do Brasil, para ter um espaçamento da realização dos exames de CD4. Se durante dois anos permanecer na faixa superior a 350 e inferior a 500, indica a realização a cada 12 meses. Se durante dois anos permanecer na faixa superior a 500, dá como opcional a realização do exame de CD4. Isto é, em momento algum despreza a realização do exame de células CD4, mesmo o paciente tendo um desempenho alto nessa faixa, e estando em TAR, com carga viral indetectável e assintomático.

As duas diretrizes seguintes não distinguem entre estas faixas e indicam a realização de exames de CD4 pelo menos a cada 12 meses, mesmo permanecendo numa faixa superior de CD4.

Já as Diretrizes da OMS expressam que o monitoramento do CD4 por prazo longo acrescenta pouco valor para os pacientes em TAR e com carga viral indetectável. O prazo não fica estabelecido. Mas a Diretriz tem força condicional e qualidade de evidencia muito baixa (sic) segundo expressa o próprio documento.

Anteriormente, o monitoramento para os pacientes estáveis com carga viral indetectável, em TAR e assintomáticos era realizado a cada seis meses. Resumindo, as primeiras 3 diretrizes citadas, estendem este prazo para um ano em alguns casos. E as DHHS dos EUA dão como opcional após dois anos de permanência na faixa superior a 500 CD4 para o paciente em TAR, com carga viral indetectável e assintomático.

Assim, isto mostra que não há consenso mundial entre os especialistas, embora exista uma tendência de espaçamento do exame para certos pacientes. Portanto, a abolição deste exame em algumas circunstâncias é excessiva e merece prudência. Neste sentido pensamos que seria útil pelo menos o exame anual, ou ainda deixar como opcional para as pessoas com mais de 500 CD4. Com efeito, isto deixaria a critério do médico, e do contexto da relação médico-paciente a conveniência de realização deste exame. Num momento de falta de consenso internacional, a realização pelo menos anual do exame e/ou a valorização da consulta e a individualização do tratamento e monitoramento constituem indicações mais adequadas, do que a simples eliminação do exame, para os pacientes assintomáticos em TAR e com CD4 superiores a 350.

Cabe também lembrar de um ponto de vista das pessoas com HIV. Sendo o exame de células CD4 um indicador do estado do sistema imunológico, o resultado tem repercussão na vida das pessoas assintomáticos em TAR e com CD4 superiores a 350. Entre outros estimula a adesão.

Numa demonstração desta importância, o VI Encontro Nacional da RNP+ (Brasília, outubro de 2015), manifestou-se pela realização do exame de CD4 a cada seis meses.

## **ANEXO I**

### **O Monitoramento das células CD4 segundo as Diretrizes atuais (2015) dos EUA, Espanha, Europa e OMS**

#### **Atribuição de Força e Qualidade das Recomendações**

<b>Força da Recomendação</b>	<b>Qualidade da Evidência da Recomendação</b>
<b>A:</b> recomendação Forte <b>B:</b> recomendação Moderada <b>C:</b> recomendação Opcional	<b>I:</b> um ou mais ensaios clínicos randomizados com resultados clínicos e/ou desfechos laboratoriais validados <b>II:</b> um ou mais ensaios clínicos bem desenhados, não randomizados ou estudos observacionais de coorte com

	desfechos clínicos de longo prazo <b>III:</b> opinião de especialistas

**Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents (DHHS, EUA)**  
**(Diretrizes para o uso de Antirretrovirais em Adultos e Adolescentes infectados pelo HIV-1)**

Consulta: <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines> em 5/7/2015

**Tabela 4. Recomendações sobre as Indicações de Frequência do Monitoramento da Carga Viral e CD4**

<b>Situação Clínica</b>	<b>Carga Viral</b>	<b>Contagem de CD4</b>
Antes de iniciar a TAR	Na entrada em assistência <b>(AIII)</b> Se a TAR for diferida, repetir antes de iniciar a TAR <b>(AIII)</b> . Em pacientes que não iniciam TAR, a repetição da testagem é opcional <b>(CIII)</b> .	Na entrada em assistência <b>(AI)</b> Se a TAR for diferida, a cada 3 a 6 meses <b>(AIII).b</b>
Depois de iniciar a TAR	Preferentemente entre 2 e 4 semanas (e antes de 8 semanas) depois do início da TAR <b>(AIII)</b> ; A partir daí, a cada 4 a 8 semanas até a supressão da carga viral <b>(BIII)</b> .	3 meses depois de iniciar a TAR <b>(AIII)</b>
Depois de modificar a TAR por causa de toxicidade do medicamento ou por simplificação do esquema terapêutico num paciente com carga viral suprimida	Entre 4 a 8 semanas após a modificação da TAR para confirmar a efetividade do novo esquema <b>(AIII)</b> .	Monitorar segundo as contagens de CD4 prévias e duração da TAR, como esboçado embaixo.

Depois de modificar a TAR por causa de falha de carga viral	Preferivelmente dentro de 2 a 4 semanas (e antes de 8 semanas) depois da modificação <b>(AIII)</b> ; A partir daí, a cada 4 a 8 semanas até a supressão da carga viral <b>(BIII)</b> . Se a supressão não for possível, repetir a carga viral a cada 3 meses ou mais frequentemente se indicado <b>(AIII)</b> .	A cada 3 a 6 meses <b>(AI)</b>
Durante os primeiros 2 anos em TAR	A cada 3 ou 4 meses <b>(AIII)</b>	A cada 3 a 6 meses <b>(BII)</b>
Depois de 2 anos de TAR (CV constantemente indetectável, CD4 constantemente entre 300 e 500 células/mm <sup>3</sup> )	Pode passar para cada 6 meses em pacientes com carga viral consistentemente indetectável por $\geq 2$ anos <b>(AIII)</b> .	A cada 12 meses <b>(BII)</b>
Depois de 2 anos de TAR (CV constantemente indetectável, CD4 constantemente $\geq 500$ células/mm <sup>3</sup> )	Pode passar para cada 6 meses em pacientes com carga viral consistentemente indetectável por $\geq 2$ anos <b>(AIII)</b> .	Opcional <b>(CIII)</b>
Em TAR com carga viral detectável (CV repetidamente $>200$ )	A cada 3 meses <b>(AIII)</b> ou mais frequentemente se clinicamente indicado.	A cada 3 a 6 meses <b>(AIII)</b>

cópias/mL)	(See <a href="#">Virologic Failure and Suboptimal Immunologic Response</a> section)	
Mudança no estado clínico (por exemplo, novo sintoma clínico de HIV ou início de interferon, corticosteroides sistêmicos crônicos, ou terapia anti neoplasma	A cada 3 meses <b>(AIII)</b>	Realizar contagens de CD4 e repetir como indicado clinicamentec <b>(AIII)</b>

a Monitoring of lymphocyte subsets other than CD4 (e.g., CD8, CD19) has not proven clinically useful, adds to costs, and is not routinely recommended **(BIII)**.

b Some experts may repeat CD4 count every 3 months in patients with low baseline CD4 count (<200–300 cells/mm<sup>3</sup>) before ART but every 6 months in those who initiated ART at higher CD4 cell count (e.g., >300 cells/mm<sup>3</sup>).

c The following are examples of clinically indicated scenarios: changes in a patient’s clinical status that may decrease CD4 count and thus prompt initiation of prophylaxis for opportunistic infections (OI), such as new HIV-associated symptoms, or initiation of treatment with medications which are known to reduce CD4 cell count.

#### **Diretrizes Espanholas (Gesida)**

#### **Atualizadas em janeiro de 2015**

##### 2.2.1. Linfocitos CD4+

La cifra de linfocitos CD4+ es el principal indicador del estado inmunológico. Usualmente se utiliza el recuento absoluto, pero también puede utilizarse su porcentaje que es más estable y objetivo, particularmente en pacientes con leucopenia. Se utiliza para estadificar la infección por VIH y evaluar la vulnerabilidad a determinadas infecciones oportunistas, la necesidad de su profilaxis primaria<sup>2</sup> y la eventual discontinuación<sup>3</sup>.

Hoy día se reconoce la indicación universal de TAR a todos los pacientes, independientemente del recuento de linfocitos CD4+, aunque en función de este valor

la fortaleza de la evidencia para justificar la indicación del TAR varía (A-I a B-III). Una vez instaurado este, el aumento de linfocitos CD4+, en los pacientes en que están disminuidos suele ser lento pero constante en el tiempo. Se admite que durante el primer año debería existir un aumento mínimo de 50-100 linfocitos CD4+/ $\mu$ L<sup>4</sup>, aunque en algunos pacientes muy inmunodeprimidos no se produce a pesar de la supresión virológica.

En los pacientes asintomáticos que no reciben TAR los CD4+ deben medirse cada 3-6 meses y repetirse en cuatro semanas ante un hallazgo que justifique tomar una decisión terapéutica<sup>5</sup>. Una vez iniciado el TAR, se determinarán a las cuatro semanas y posteriormente cada 3-6 meses o siempre que cambios en la situación clínica lo hagan aconsejable. Los controles pueden ser más espaciados (hasta 12 meses) en los pacientes clínicamente estables, con CVP suprimida y cifras de linfocitos CD4+ repetidamente mayores de 300-500 células/ $\mu$ L<sup>6,7</sup>.

La monitorización debe ser más frecuente en las situaciones clínicas que pueden disminuirlos (tratamiento con interferón, fármacos anti-neoplásicos, uso de corticoides, etc.) por riesgo de desarrollo de infecciones oportunistas.

#### **Recomendaciones:**

Se debe determinar periódicamente el número absoluto y el porcentaje de linfocitos CD4+ antes de iniciar el TAR y, una vez iniciado, como parámetro de monitorización periódica de la respuesta inmunológica al mismo (A-I) –

Los controles pueden ser más espaciados (hasta 12 meses) en los pacientes estables, con CVP suprimida y cifras de linfocitos por encima de 300-500 células/ $\mu$ L (C-II)

#### **Diretrizes EACS (Sociedade Europeia de Clínicos para AIDS), lançadas em outubro de 2015, durante a Conferência Europeia de AIDS**

Sugerimos exame anual de células CD4, se o paciente estiver estável usando TAR, com carga viral indetectável e contagens de CD4 superiores a 350 células/mm<sup>3</sup>

(parte 1, pg 5)

#### **OMS**

[http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204345/1/WHO\\_HIV\\_2015.42\\_eng.pdf?ua=1](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204345/1/WHO_HIV_2015.42_eng.pdf?ua=1)

Stopping the use of CD4 where viral load is available

- Evidence suggests that for individuals stable on ART who are monitored virologically, routine CD4 can be stopped.<sup>3</sup> Long term CD4 monitoring adds little value in these circumstances and stopping CD4 testing can be cost saving.

- CD4 still has an important role to play in assessing baseline risk of disease progression, decisions for starting and stopping prophylaxis for opportunistic infections and prioritising ART initiation in settings where universal treatment is not possible. Settings with limited access to viral load testing
- While scale up continues, reliable access to routine viral load monitoring remains limited.
- In settings with limited access to viral load testing, a targeted viral load strategy to confirm suspected treatment failure based on immunological or clinical criteria should be used to avoid unnecessary switching to second-line regimens.