

# Normas de Tratamento Anti-Retroviral

Luanda, 2011

# **Normas de Tratamento Anti-Retroviral**

**Instituto Nacional de Luta contra a SIDA**

Dra. Ducelina Serrano – Directora Geral do INLS

Dra. Maria Lúcia Furtado – Directora Geral Adjunta do INLS

Dra. Julieta Simões – Chefe do Departamento de Apoio Clínico do INLS

Financiado por:

Ministério da Saúde

Luanda, 2011

## APRESENTAÇÃO

A infecção pelo VIH constitui um desafio sem precedentes para a humanidade, dada a sua disseminação poder eefctuar-se através das mesmas vias utilizadas para a perpetuação da espécie humana.

Tal como outras epidemias do passado, a epidemia do VIH/SIDA também tem estado associado a destruição da organização social e económica e a geração de pobreza.

Felizmente, a evolução da ciência e da técnica tem permitido respostas tão rápidas e, saliente aqui, os aspectos relacionados ao tratamento clínico e em especial, aos avanços extraordinários no diagnóstico, na monitorização e caracterização ao nível molecular, tanto da infecção como do hospedeiro que poderão permitir num futuro próximo, um tratamento personalizado de acordo com as diferenças de cada indivíduo.

Estas Normas representam o trabalho de uma equipe composta pela equipe técnica do INLS, de assessores e colaboradores que após reuniões finalizaram o presente documento. O objetivo principal destas Normas é fornecer aos profissionais de saúde um documento oficial elaborado a partir de princípios que norteiam a medicina actual, que se apoia nas melhores evidências da literatura para a tomada de decisão. Com certeza muitas das orientações podem mudar nos próximos dias ou meses, para isso é importante que novas revisões sejam feitas e que ocorra a incorporação, quando adequada, de novas evidências e recomendações. Não espero que estas Normas sejam eternas.

O presente documento manteve a mesma divisão (Adultos e Adolescentes, Gestantes e Crianças) dos documentos anteriores. Na Secção dos Adultos estão as referências para o tratamento com discriminação de todos os medicamentos disponíveis em Angola, as doses, interações e eventos adversos. Nesta secção foram incluídos de maneira mais detalhada os eventos adversos tardios associados aos ARV, as condutas para situações especiais como nas co-infecções, insuficiência renal e alterações hepáticas entre outras. Na Secção das gestantes foi incorporados itens mais detalhados de toda as fases da gestação e as condutas nas diferentes situações. Na Secção das crianças também foram incorporados informações mais detalhadas para o seguimento das crianças e as peculiaridades desta faixa etária quanto a dosagem dos medicamentos. As tabelas, quadros e diagramas são apresentados no índice permitindo uma rápida consulta pelos usuários quando estão atendendo os pacientes.

Espero que esta obra possa atingir o maior número de pessoas e que seja um instrumento útil para aprimorar cada vez o atendimento, o diagnóstico e tratamento de nossos pacientes. O objetivo é atingir assim o maior número de pessoas infectadas tratando-as adequadamente e possibilitando assim um instrumento comprovadamente útil para barrar e até diminuir a incidência da infecção pelo VIH/SIDA no nosso país.

Luanda, Fevereiro de 2011.

Ducelina Serrano  
Directora do INLS

## **Normas de Tratamento Anti-Retroviral**

### ***Grupo assessor***

- ✓ Dr.ª Aida Menezes – Promoção de Saúde Infantil – DNSP
- ✓ Dr. Afonso Wete – Hospital Sanatório de Luanda
- ✓ Dr.ª Ana Maria Van-Dúnem – Faculdade de Medicina
- ✓ Dr.ª Eliseth A. F. João – Hospital Pediátrico David Bernardino
- ✓ Dr.ª Graça Elizabeth D. Manuel – Assessoria Brasileira
- ✓ Dr. Kwanda Lumana – Hospital Divina Providência
- ✓ Dr.ª Leopoldina Mouzinho - Hospital Américo Boavida
- ✓ Dr. Mansitambi João Luz – Hospital Geral do Uije
- ✓ Enf.ª Licenciada Márcia Aiko Ueda – Assessoria Brasileira
- ✓ Dr.ª Maria Fernanda A. Dias Monteiro – Faculdade de Medicina
- ✓ Dr.ª Maria Paulina P. Vergara – Assessoria Brasileira
- ✓ Dr.ª Maria Vatusia Quinhento – Hospital Pediátrico David Bernardino
- ✓ Dr. Olavo H. Munhoz Leite – Assessoria Brasileira
- ✓ Dr. Pedro Almeida – Maternidade Lucrecia Paim
- ✓ Dr.ª Regina António Muquila – DPS de Luanda
- ✓ Dr.ª Rosa Morgado – Hospital Esperança
- ✓ Dr.ª Terezinha Juliana Branco – Maternidade Augusto Ngangula

**Grupo Colaborador**

- ✓ Dr.ª Adelina Tunga Campos - Clínica Multiperfil
- ✓ Enf.ª Licenciada Ana Maria Pascoal – INLS
- ✓ Dr. Diego Ceruto Bazan – INLS
- ✓ Dr. Domingos Barbosa e Silva – Hospital Militar de Luanda
- ✓ Dr.ª Eunice Victoria S. Chicossi – INLS
- ✓ Dr. Fernando Miguel – Centro Nacional da Oncologia
- ✓ Dr.ª Hortênsia Trindade – INLS
- ✓ Dr.ª Isabel Cristina P. de Brito – Hospital Militar de Luanda
- ✓ Dr.ª Isabel Massocolo – Hospital Geral de Luanda
- ✓ Enf. José Francisco Vanda – Direcção Provincial de Saúde de Cabinda
- ✓ Dr. José Manuel Sandez – INLS
- ✓ Dr.ª Julieta F. F. da Cunha Simões – INLS
- ✓ Dr. Justino Tchikenge – Hospital Provincial Kwanza Norte
- ✓ Dr.ª Letícia Maciel Rodriguez – INLS
- ✓ Dr. Liodelvio Martinez Fernandez – INLS
- ✓ Dr. Luís R. Rondon – INLS
- ✓ Dr. Manuel Barraga Torres – Hospital Esperança
- ✓ Enf.ª Maria do Carmo Canzamba da Cruz – DNSP/SSR
- ✓ Dr.ª Marlene Baptista Cedenõ - INLS
- ✓ Dr. Mendes Esteves – Hospital Provincial de Ondjiva /Cunene
- ✓ Enf.ª Licenciada Mercedes Cabrera Quesada – INLS
- ✓ Dr. Samson Ngonyani – SES/USAID

**Siglas:**

AAN – amplificação de ácido nucleico  
ABC – abacavir  
ARV – antiretroviral  
AUC – *Area under curve*  
AVC – acidente vascular cerebral  
AZT – zidovudina  
bDNA – *branched DNA* (DNA ramificado)  
CDC - *Centers for Disease Control and Prevention*  
CPK – proteína creatinina quinase  
CL – colesterol total  
CMV – citomegalovírus  
Cr – creatinina  
CT – colesterol total  
CV – carga viral  
DBS – *Dried Blood Spot*  
ddl – didanosina  
DHL – desidrogenase láctica  
DM – diabetes mellitus  
DOT – Terapia Diretamente Observada  
d4T – estavudina  
EFV – efavirenz  
EIA - *enzyme immun assay* (enzima imuno ensaio)  
EUA – Estados Unidos  
EV – endovenoso  
FDA - *Food and Drug Administration*  
FTA-abs - *fluorescent treponema antibody absorvent test* (teste treponêmico)  
HB – hemoglobina  
HIVAN – HIV associated nephropathy  
HPV – papilomavírus humano  
HSV – vírus herpes simplex  
IAM – infarto agudo do miocárdio  
IDV – indinavir  
IgG – Imunoglobulina G  
IgM - Imunoglobulina M  
IMC – índice de massa corpórea  
INH - isoniazida  
IO – infecções oportunistas  
IP – inibidor de protease  
IRC – insuficiência renal crônica  
ITRN – inibidor da transcriptase reversa análogo  
ITRNN - inibidor da transcriptase reversa não análogo  
ITS - infecção de transmissão sexual  
LCR – líquido cefaloraquidiano  
LDL – *low density lipoprotein*

LEMP – leucoencefalopatia multifocal progressiva  
LNH – linfoma não Hodgkin  
LSN – limite superior da normalidade  
LPV/ r – lopinavir/ritonavir  
MINSA – Ministério da Saúde de Angola  
MMII – membros inferiores  
MMSS – membros superiores  
NASBA - *Nucleic acid sequence based amplification*  
NIC – neoplasia intraepitelial cervical  
NVP – nevirapina  
OMS – Organização Mundial da Saúde  
ONG – Organização não governamental  
PCP - pneumocistose  
PCR – *polymerase chain reaction*  
PIC – pressão intracraniana  
PPD - *purified protein derivative*  
PTV - prevenção da transmissão vertical  
RN - recém-nascido  
RTV - ritonavir  
SIDA – síndrome da imunodeficiência humana  
SIRI – síndrome inflamatória da reconstituição imune  
SK – sarcoma de Kaposi  
SMX - sulfametoxazol  
SNC – sistema nervoso central  
TAC – tomografia computadorizada  
TAD – tensão arterial diastólica  
TARV – terapia antiretroviral  
TAS – tensão arterial sistólica  
TB – tuberculose  
TDF – tenofovir  
TG - triglicérides  
TGO – aminotransferase glutâmico oxalacética  
TGP – aminotransferase glutâmico pirúvica  
TMP - trimetoprim  
TT – teste tuberculínico  
TV - transmissão vertical  
UI – unidade internacional  
VDRL - *venereal disease research laboratory* (teste não treponêmico)  
VHA – vírus da hepatite A  
VHB – vírus da hepatite B  
VHC – vírus da hepatite C  
VIH – vírus da imunodeficiência humana  
VO – via oral  
VZV – vírus varicela zoster  
3TC - lamivudina

# Índice

## Secção 1 – Normas de Tratamento Anti-Retroviral em Adultos e Adolescentes

### Introdução

#### Capítulo 1 – História natural da doença

- 1.1 Síndrome Retroviral Aguda
- 1.2 Latência Clínica
- 1.3 Fase Sintomática
- 1.3.1 Fase Sintomática pré SIDA
- 1.3.2 Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA)

#### Capítulo 2 – Métodos diagnósticos

##### 2.1 Janela imunológica

Quadro 1. Prováveis causas de resultados falso-negativos, falso-positivos e indeterminados de testes serológicos:

##### 2.2 Diagnóstico laboratorial de VIH em Angola

Diagrama 1. Diagnóstico de VIH em Angola

#### Capítulo 3 – Abordagem inicial e avaliação do paciente seropositivo

##### 3.1 Primeira consulta e análises iniciais

Tabela 1. Anamnese inicial do paciente seropositivo

Tabela 2. Exame físico do paciente seropositivo

Tabela 3. Exames laboratoriais iniciais e sua frequência durante acompanhamento do paciente seropositivo

##### 3.2 Imunizações no paciente VIH

Tabela 4. Esquema vacinal para adultos seropositivos em Angola

Tabela 5. Parâmetros imunológicos para decisão de imunizar pacientes adultos seropositivos com agentes vivos atenuados

##### 3.3 Resumo da avaliação clínica e laboratorial

Tabela 6. Parâmetros clínicos e laboratoriais mínimos para iniciar o acompanhamento de um paciente seropositivo

##### 3.4 Classificação OMS

Quadro 2. Classificação OMS segundo o estadiamento clínico do paciente seropositivo.

##### 3.5 Classificação CDC 1993

Tabela 7. Classificação CDC 1993

#### Capítulo 4 – Adesão

##### 4.1 Predictores de aderência

##### 4.2 Medidas para melhorar a adesão

Quadro 3. Estratégias utilizadas para melhora da adesão

#### Capítulo 5 – Início do tratamento anti-retroviral

##### 5.1 Quando iniciar a TARV

Tabela 8. Recomendações para início da TARV de acordo o estágio clínico da OMS e da disponibilidade de CD4

##### 5.2 Quais combinações de ARV utilizar para o início do tratamento

Tabela 9. Classes de ARV disponíveis em Angola



- Tabela 10. Esquemas preferencias para início de TARV
- 5.3 Escolha da dupla de ITRN
- Tabela 11. Duplas de ITRN preferenciais, duplas não permitidas e duplas que requerem cautela
- 5.4 Escolha do ITRNN
- 5.5 Escolha do IP
- 5.6 Aconselhamento, orientações, seguimento clínico e laboratorial após o início do tratamento
- 5.7 Avaliação da resposta ao tratamento anti-retroviral
- Tabela 12. Frequência de solicitação de TCD4 e Carga Viral para avaliação da resposta TARV
- 5.8 Síndrome Inflamatória da Reconstituição Imune (SIRI)
- Capítulo 6 – Falência terapêutica**
- 6.1 Critérios de falência ao tratamento anti-retroviral
- Tabela 13. Critérios virológico, imunológico e clínico da falência terapêutica
- 6.2 Razões para a falência do tratamento
- 6.3 Conduta nas situações de falência terapêutica
- 6.4 Como compor um novo esquema de TARV após o diagnóstico de falência
- Tabela 14. Sugestões para formação do esquema de resgate baseado no esquema anterior
- Tabela 15. Sugestões para possíveis trocas de duplas de ITRN
- Tabela 16. Sugestão de possíveis trocas de ARV em pacientes que já falharam o esquema de resgate
- Capítulo 7 – Interações medicamentosas**
- Tabela 17. Interações medicamentosas com ITRNN
- Tabela 18. Interações medicamentosas com IP
- Tabela 19. Interações medicamentosas entre ITRN e outros ARV
- Tabela 20. Interações medicamentosas entre os ARV e anti-maláricos, drogas para o tratamento de hanseníase, tripanossomíase africana e filariose
- Capítulo 8 – Co-Infecções (Tuberculose /VHC/VHB/Malária)**
- 8.1 Co-infecção VIH / Tuberculose
- 8.1.1 Despiste da TB nos pacientes co-infectados
- 8.1.2 Teste Tuberculínico
- Quadro 4. Quimioprofilaxia para tuberculose latente em pacientes VIH positivos
- 8.1.3 Tratamento da TB em pacientes seropositivos
- Quadro 5 . Regimes de tratamento recomendados para cada categoria diagnóstica
- 8.1.4 Caso de falência ao tratamento da TB – suspeita de MDR (multi-drug resistance)
- 8.1.5 Uso de ARV na tuberculose
- 8.1.6 Quando iniciar a TARV em paciente seropositivo em uso de antibacilares?
- Quadro 6. Recomendações para o início da TARV nos pacientes co-infectados VIH/TB de acordo com o CD4
- 8.1.7 Que anti-retrovirais usar na co-infecção VIH/TB?
- 8.1.8 Quando um paciente seropositivo já em uso de TARV faz o diagnóstico de TB?
- Quadro 7. Recomendações para pacientes que desenvolvem tuberculose nos primeiros seis meses do início do tratamento de primeira ou segunda linha
- 8.1.9 Uso de ARV em gestantes com TB (considerações gerais)

8.1.10 TB e Síndrome Inflamatória da Reconstituição Imune (SIRI)

8.2 Co-infecção VIH/ VHB

8.2.1 Manejo anti-retroviral na co-infecção VIH/VHB

Diagrama 2. Esquema ARV para tratamento de pacientes co-infectados VIH/VHB

8.2.2 Monitoramento da co-infecção

8.3 Co-infecção VIH/ VHC

8.4 Co-infecção VIH/ Malária

## **Capítulo 9 – Manuseamento dos Efeitos Adversos dos Anti-retrovirais (ARV)**

9.1 Dislipidemia, risco cardiovascular, hipertensão arterial e síndrome metabólica

Tabela 21. Principais factores de risco para doença cardiovascular na população geral

Tabela 22. Critérios para o diagnóstico de Síndrome Metabólica

Tabela 23. Escala de risco cardiovascular de Framingham

Diagrama 3. Avaliação do risco cardiovascular e manuseio preventivo e terapêutico do paciente seropositivo

Tabela 24. Condutas para atingir as Meta do LDL de acordo com o risco cardiovascular

Tabela 25. Doses de fibratos que podem ser utilizados

Tabela 26. Doses das estatinas que podem ser utilizadas

9.1.1 Medidas não farmacológicas

9.2 Diabetes mellitus

9.3 Lipodistrofia associada à infecção pelo VIH

9.4 Alterações renais no paciente VIH/SIDA

9.4.1 Nefropatia associada ao VIH (HIVAN)

9.4.2 Avaliação da função renal

Quadro 8. Cálculo do Clearance de Creatinina de acordo com a equação de Cockcroft-Gault

Tabela 27. Estádios da disfunção renal

Diagrama 4. Fluxograma para avaliação inicial da função renal do paciente seropositivo

Tabela 28. Orientações sobre o ajuste das doses dos ARV de acordo com o clearance de creatinina dos pacientes com insuficiência renal

9.5 Hepatotoxicidade

9.6 Efeitos adversos neuropsiquiátricos da terapia anti-retroviral

9.6.1 Sistema nervoso central

9.6.2 Sistema nervoso periférico

9.6.2.1 Neuropatia periférica

Tabela 29. Doses dos medicamentos para dor neuropática

9.6.2.2 Síndrome de fraqueza neuromuscular ascendente

9.7 Toxicidade mitocondrial

Tabela 30. Correlação entre grau de acidose, manifestações e mortalidade

## **Capítulo 10 – Profilaxia das Doenças Oportunistas**

Tabela 31. Orientação para prevenção de exposição ao agente oportunista

Tabela 32. Critérios para prescrição de profilaxia primária

Tabela 33. Critérios para prescrição de profilaxia secundária

## **Capítulo 11 – Profilaxias Pós Exposição a Material Biológico**

11.1 Exposição Ocupacional

11.1.1 Notificação e seguimento de profissionais com acidente ocupacional

11.1.2 Tipos de Exposição

11.1.3 Natureza da profilaxia medicamentosa

Diagrama 5. Atendimento Pós-Exposição Ocupacional a Material Biológico

11.2 Estupro e outras formas de Exposição Sexual

## **Capítulo 12 – Doses dos ARV para Adultos e Adolescentes e Principais Eventos Adversos**

Tabela 34. Doses dos ARV para adultos e adolescentes

Tabela 35. ARV disponíveis em co-formulações

Tabela 36. Principais eventos adversos relacionados aos ARV e seu manuseamento

## **Bibliografia**

## **Secção 2 – Normas de Tratamento e Prevenção da Transmissão Vertical do VIH em Gestantes**

### **Introdução**

#### **Capítulo 1- Prevenção da transmissão vertical**

1.1 O que é transmissão vertical?

1.2 Infecção perinatal pelo VIH – momentos da transmissão

1.3 Patologia da transmissão vertical

Tabela 1. Factores que influenciam a transmissão vertical do VIH

#### **Capítulo 2- Gestante seropositiva**

2.1 Considerações Gerais

2.2 Seguimento da gestanteseropositiva

2.2.1 Análises laboratoriais para acompanhamento da gestante seropositiva

Tabela 2. Análises laboratoriais durante o período gestacional

2.2.2 Profilaxias durante a gestação

2.2.3 Esquema vacinal para gestante seropositiva

Quadro 1. Esquema de imunização sugerido para gestante seropositiva

2.2.4 Amamentação do futuro bebe durante os primeiros 6 meses de sua vida

Quadro 2. Preceitos para garantir aleitamento artificial exclusivo e de boa qualidade.

#### **Capítulo 3- TARV para prevenção da transmissão vertical**

Tabela 3. Esquema preferencial de ARV preconizado para gestantes

Tabela 4. Categorias de Risco segundo FDA (Food and Drug Administration)

Tabela 5. Categoria de risco de ARV durante a gestação:

Tabela 6. Recomendações para início/manutenção da TARV em gestan\_\_\_\_tes seropositivas

Diagrama I. Avaliação da gestante para início de TARV

#### **Capítulo 4- Manuseio durante o período intraparto**

4.1 Admissão de gestante em trabalho de parto que não foi submetida ao teste anti-VIH

4.2 Profilaxia durante o trabalho de parto e parto

Quadro 3. Protocolo para administração de AZT EV intraparto para gestantes do Programa PTV

Tabela 7. Doses para infusão do AZT endovenoso de acordo com o peso da gestante em soro glicosado 5% (Doses de ataque e manutenção)

Quadro 4. Protocolo para administração de AZT via oral (VO) intraparto para gestantes do Programa PTV

#### 4.3 Kit AZT Parto

#### 4.4 Período Intraparto – uso de AZT Endovenoso ou por Via Oral

Quadro 5. Condições das Unidades para Opção por AZT Endovenoso ou por Via Oral

#### 4.5 Parto não institucional

Quadro 6. Orientações após parto não institucional

#### 4.6 Escolha do tipo do parto

##### 4.6.1 Recomendações para o parto vaginal

##### 4.6.2 Recomendações para o parto por cesareana

##### 4.6.3 Ruptura de membranas

### Capítulo 5- Manuseio da puérpera

#### 5.1 Escolha do tipo de aleitamento: Aleitamento materno exclusivo x aleitamento artificial exclusivo

#### 5.2 Recomendação pelo aleitamento materno exclusivo

#### 5.3 Opção pelo aleitamento artificial exclusivo

#### 5.4 Decisão: quando suspender a TARV ou mante-la?

Diagrama 2. Decisão de suspender (profilaxia) ou manter TARV (tratamento e/ou aleitamento materno)

#### 5.5 Planejamento Familiar para casais que convivem com o VIH

### Capítulo 6- Manuseio do recém nascido exposto ao VIH

#### 6.1 Profilaxia com anti-retrovirais ao Recém-Nascido Exposto

Quadro 7. Prescrição de AZT xarope para RN termo e pré-termo

#### 6.2 Esquema vacinal para o RN exposto ao VIH na maternidade

### Capítulo 7- Orientações na alta da maternidade

Quadro 8. Orientações e ações com a puérpera e seu RN no momento da alta da maternidade

### Bibliografia

## Secção 3 – Normas de Tratamento Anti-Retroviral em Crianças

### Introdução

#### Capítulo 1 – Manuseamento da criança exposta ao VIH

Quadro 1. Definição de criança exposta

##### 1.1 Cuidados com o recém-nascido na maternidade

##### 1.2 Profilaxia com zidovudina para o recém-nascido

Quadro 2. Prescrição de AZT xarope para RN termo e pré-termo

##### 1.3 Alimentação da criança exposta, aconselhamento e suporte nutricional

##### 1.3.1 Eleição do tipo de aleitamento

Quadro 3. Recomendações dos aleitamentos materno e artificial exclusivos

##### 1.4 Acompanhamento clínico da criança exposta ao VIH

Quadro 4. Definição de caso provável de SIDA em crianças menores de 9 meses – OMS.

##### 1.5 Acompanhamento laboratorial da criança exposta ao VIH

Quadro 5. Roteiro para acompanhamento laboratorial das crianças expostas ao VIH/SIDA

##### 1.6 Eventos adversos associados ao tratamento anti-retroviral materno, no feto, recém-nascido e lactente

#### 1.7 Vacinação da criança exposta ao VIH

Tabela 1. Recomendações nacionais do calendário vacinal para crianças expostas ao VIH

#### 1.8 Profilaxia primária para a pneumonia por *Pneumocystis jiroveci*.

Tabela 2. Profilaxia para *P.jiroveci* nas crianças expostas com Cotrimoxazol

### Capítulo 2 – Diagnóstico da infecção pelo VIH/SIDA em crianças

#### 2.1 Diagnóstico por Teste Rápido

#### 2.2 Diagnóstico por técnicas de Amplificação de Ácido Nucleico Viral (AAN Viral)

#### 2.3 Diagnóstico da infecção pelo VIH em Angola

Diagrama 1. Diagnóstico infantil da infecção pelo VIH em crianças maiores de 9 meses

Diagrama 2. Diagnóstico infantil da infecção pelo VIH em crianças menores de 9 meses

#### 2.4 Diagnóstico presuntivo de SIDA - Definição clínica da OMS

Quadro 6. Caso suspeito de SIDA – Sinais Principais e Sinais Secundários

#### 2.5 Crianças com idade maior ou igual a 18 meses

### Capítulo 3 – Características Clínicas da Infecção pelo VIH em Crianças

#### 3.1 Sistema de classificação e definição clínica da SIDA

Tabela 3. Classificação da OMS para Imunodeficiência associada ao VIH em lactentes e crianças

Tabela 4. Classificação das categorias clínicas para crianças com VIH/SIDA.

#### 3.2 Quadro Clínico

### Capítulo 4 – Quando iniciar TARV e esquemas recomendados

#### 4.1 Indicações de terapia

Tabela 5. Parâmetros imunológicos e clínicos para início de TARV em crianças

#### 4.2 Esquemas anti-retrovirais propostos

Tabela 6. Esquemas de ARV preconizados para tratamento inicial de crianças

#### 4.3 Associações e esquemas inaceitáveis

#### 4.4 Avaliação do sucesso terapêutico

#### 4.5 Mudanças na terapia anti-retroviral

Tabela 7. Toxicidades dos ARV

Tabela 8. Graus de toxicidade aos ARV em crianças maiores de 3 anos de idade

#### 4.6 Doses pediátricas dos ARV disponíveis

Tabela 9. Dose AZT (Zidovudina) por peso

Tabela 10. Dose 3TC (Lamivudina) por peso

Tabela 11. Dose AZT (Zidovudina 300mg) + 3TC (Lamivudina 150 mg) por peso

Tabela 12. Dose d4T (Estavudina) por peso

Tabela 13. Dose d4T (Estavudina 30 mg) + 3TC (Lamivudina 150 mg) por peso

Tabela 14. Dose ddl (Didanosina) por peso

Tabela 15. Dose ABC (Abacavir) por peso

Tabela 16. Dose NVP (Nevirapina) por peso

Tabela 17. Dose EFV (Efavirenz) por peso

Tabela 18. Dose LPV/r (Lopinavir/ritonavir) por peso

#### 4.7 Dosagens para adolescentes

Figura 1. Classificação de Tanner para Adolescentes Masculino

Figura 2. Classificação de Tanner para Adolescentes Feminino

## **Capítulo 5 – Acompanhamento da criança com infecção pelo VIH**

Tabela 19. Seguimento proposto para crianças infectadas pelo VIH

### **5.1 Avaliação clínica e exame físico**

Tabela 20. Exames Laboratoriais de rotina para criança infectada pelo VIH e sua periodicidade

### **5.2 Vacinação da criança infectada pelo VIH**

Tabela 21. Observações a cerca da vacinação em crianças infectadas pelo VIH.

### **5.3. Profilaxia para infecções oportunistas**

Tabela 22. Recomendações de profilaxia primária de pneumonia por *P.jiroveci*

## **Capítulo 6 – Falência terapêutica**

### **6.1 Critérios para definição de falência**

Quadro 7. Critérios virológicos de falência

Quadro 8. Critérios imunológicos de falência

Quadro 9. Critérios clínicos de falência

### **6.2 Mudança do esquema anti-retroviral**

Quadro 10. Esquemas sugeridos para TARV de segunda linha em caso de falência terapêutica em crianças

## **Bibliografia**

## **Secção 1**

### **Normas de Tratamento Anti-Retroviral em Adultos e Adolescentes**

## **Introdução**

Em 2004 o Instituto Nacional de Luta contra a SIDA (INLS) publicou o primeiro Manual de Normas para Tratamento Anti-Retroviral em Adultos e Adolescentes. Esta é a terceira versão do Manual que apresenta modificações importantes visando uma abrangência maior dos temas e inclusão de orientações mais detalhadas do seguimento do paciente vivendo com VIH e SIDA. O objectivo principal é servir como um guia de leitura e de uso diário pelos profissionais que tratam dos pacientes infectados.

Os capítulos foram refeitos a partir de discussão entre os membros assessores do INLS e procuram ser o mais actual possível e sempre tendo em conta a melhor evidência clínica disponível para a tomada de decisão.



## Capítulo 1. História Natural da Infecção pelo VIH

A história natural da infecção pelo VIH pode ser dividida de maneira didáctica em três fases: a síndrome retroviral aguda, a fase de latência clínica e a fase sintomática (SIDA). Nos indivíduos não tratados estima-se que o tempo médio entre o contágio e o aparecimento da doença seja, em média, 10 anos. Entretanto, uma minoria de indivíduos pode desenvolver SIDA logo após a infecção aguda.

### 1.1 Síndrome Retroviral Aguda

A síndrome retroviral aguda ou infecção aguda pelo VIH é caracterizada por uma doença transitória sintomática que ocorre logo após a exposição ao vírus. Os sinais e sintomas devem-se, na verdade, à viremia. As manifestações clínicas podem ocorrer em cerca de 50% a 90% dos pacientes e o quadro clínico tem duração de duas a quatro semanas, cursando com um espectro de sintomas que variam desde uma síndrome gripal até sintomas semelhantes à mononucleose infecciosa. Os sintomas incluem febre alta, sudorese, fadiga, inapetência, linfonodomegalia transitória (linfonodos indolores, simétricos e móveis cujas cadeias mais acometidas são: cervical anterior e posterior, submandibular, occipital e axilar), esplenomegalia, ulcerações cutâneas na cavidade oral e genitais e, exantema auto-limitado, que compromete face, pescoço, tórax superior, membros superiores e inferiores.

Os sintomas neurológicos são variados, desde cefaléia, dor ocular e até meningite linfomonocitária, sendo relatados casos de paralisia do nervo facial e síndrome de Guillain-Barret.

Nas análises laboratoriais observam-se elevação da carga viral do VIH e queda significativa, porém transitória, da contagem de linfócitos T CD4+, seguida de aumento transitório do número de linfócitos T CD8+ e inversão da relação CD4/CD8. Com a resolução do quadro agudo, ocorre elevação de linfócitos T CD4+, porém em níveis menores ao valor inicial. A carga viral é elevada, com valores próximos a 500.000 cópias/ml. Outras análises podem demonstrar leucopenia transitória, linfocitose atípica, plaquetopenia e elevação de enzimas hepáticas.

Infelizmente, a infecção aguda pelo VIH não é reconhecida frequentemente pelos médicos, pois o seu índice de suspeita é baixo, uma vez que os sintomas são similares à mononucleose, hepatite viral, sífilis, influenza.

### 1.2 Latência Clínica

Após a infecção aguda ocorre a seroconversão (detecção de anticorpos anti-VIH). Existe uma variação considerável em relação a progressão da doença, com alguns pacientes evoluindo da infecção para doença num intervalo de tempo menor do que 5 anos (progressores rápidos) e outros chamados “não progressores” que permanecem assintomáticos sem tratamento ou evidência de declínio imunológico por muitos anos. Para a maioria dos pacientes, leva-se em média 10 anos para o surgimento dos sintomas clássicos (doença definidora de SIDA). Esse período entre a infecção aguda e a fase SIDA é chamado de Latência Clínica, em que o paciente pode ser assintomático ou cursar com sinais e sintomas inespecíficos.

A linfadenopatia generalizada persistente (LGP) é observada em cerca de 50 a 70% dos indivíduos (linfonodos maiores que um centímetro de diâmetro em mais de duas cadeias extrainguinais, com duração de três meses ou mais). A involução dos linfonodos acompanha a evolução da doença e achá-lo não é sinal de mau prognóstico. Nesta fase também são descritas lesões cutâneas inespecíficas (foliculite, molusco contagioso, dermatite seborréica e prurigo, leucoplasia pilosa). Os episódios infecciosos mais frequentes são geralmente bacterianos (infecções pulmonares e gastrointestinais) e tuberculose pulmonar clássica (cavitária).

### **1.3 Fase Sintomática**

#### **1.3.1 Fase Sintomática pré-SIDA**

A deterioração do sistema imune, provoca a progressão da infecção e observam-se outras manifestações como o Herpes Zoster, candidíase oral e vaginal e apresentações atípicas de processos infecciosos, resposta tardia aos antibióticos e reactivação de infecções latentes (tuberculose e toxoplasmose do SNC). A tuberculose tem papel de destaque nesta fase particularmente nos países com alta prevalência observando-se formas atípicas da doença. Esta fase é classificada como Estadio 3 da Organização Mundial da Saúde (OMS). Começam então as chamadas infecções definidoras de SIDA.

#### **1.3.2 Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA)**

O aparecimento de infecções oportunistas e neoplasias definem a síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA). Entre as infecções oportunistas, destacam-se a tuberculose pulmonar típica ou disseminada, pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* (antigo *P. carinii*), toxoplasmose do SNC, meningite criptocócica e retinite por citomegalovírus (CMV). As neoplasias mais comuns são o sarcoma de Kaposi (SK) associado ao VIH, Linfomas não-Hodgkin e o cancro do colo uterino em mulheres jovens. O VIH também pode acometer alguns órgãos-alvo, como coração e rins, provavelmente veiculado por processo inflamatório durante toda evolução pelo VIH-1.

## Capítulo 2. Diagnóstico laboratorial da infecção pelo VIH

O diagnóstico laboratorial da infecção por VIH baseia-se na detecção de anticorpos contra o vírus presente no sangue dos indivíduos infectados. Para a detecção destes anticorpos são necessários testes laboratoriais altamente sensíveis e específicos para minimizar resultados falsos positivos (+) e falsos negativos (-). A proporção de falsos + e falsos - varia com a prevalência da infecção nos vários segmentos da população. Em geral quanto mais alta a prevalência na população, maior a probabilidade de uma pessoa testada com resultado positivo seja verdadeiramente infectada, foram efetivamente identificados anticorpos anti-VIH (Valor Preditivo Positivo - VPP). Com aumento da prevalência, a proporção de resultados falso (+) diminui. Por outro lado a chance que uma pessoa com resultado da análise negativo seja realmente não infectada (Valor Preditivo Negativo - VPN) pelo VIH, diminui com o aumento da prevalência, aumentando o risco de falsos negativos ao VIH.

Os testes imunoenzimáticos (EIA) são altamente custo efectivos e são empregues na maioria dos países desenvolvidos para o diagnóstico de inúmeras infecções incluindo o VIH. O teste tem alta sensibilidade ou seja, altamente capazes de detectar os indivíduos verdadeiramente positivos e podem ser confirmados com testes de alta especificidade como o Western Blot separando assim os verdadeiramente negativos para a infecção pelo VIH. No entanto o uso destes testes em países em desenvolvimento é limitado por diversos factores: são necessários técnicos bem treinados, suprimento de água e eletricidade regular, manutenção e compra de aparelhos. Os testes rápidos têm sido empregues em substituição aos EIA devido a sua alta sensibilidade e especificidade, fornecem resultados em menos de 30 minutos evitando retorno das pessoas para testes confirmatórios. Para isso devem ser feitos algoritmos para o diagnóstico serológico da infecção pelo VIH, através de uma sequência de testes para a detecção de anticorpos nos fluídos corpóreos. Nos algoritmos seriados todas as espécimes são avaliadas com testes de alta sensibilidade e os resultados são considerados verdadeiros negativos se não reagirem a este primeiro teste. As espécimes reactivas neste teste são retestadas com um novo teste de alta especificidade. A prática de algoritmos mantém alta acurácia e diminuem os custos.

Em Angola, o algoritmo seriado de diagnóstico preconizado pelo MINSA utiliza testes rápidos para detecção destes anticorpos a partir dos 9 meses de idade. Os testes utilizados para detecção de anticorpos anti-VIH são classificados em: (1) teste de triagem, que apresenta como característica alta sensibilidade e (2) teste confirmatório, realizado apenas nos indivíduos que apresentarem o teste de triagem positivo, com a finalidade de confirmá-lo.

Os testes de triagem possuem um alto grau de sensibilidade, que é definida como a capacidade de um teste identificar os indivíduos verdadeiramente positivos, ou seja, detectar antígenos ou anticorpos na amostra, mesmo quando presentes em pequenas concentrações. Os testes confirmatórios possuem um alto grau de especificidade, definida como a capacidade de um teste identificar os indivíduos verdadeiramente negativos ou de caracterizar amostras não-reagentes, nas quais antígenos ou anticorpos não estão presentes. Os testes com alta sensibilidade produzem poucos resultados falso-negativos, enquanto que os testes com alta especificidade produzem poucos resultados falso-positivos. Em Angola, para a aplicação do algoritmo seriado, foram adoptados dois testes rápidos.

O primeiro teste de triagem, utiliza actualmente o kit comercial “Determine®” HIV 1/2 - Laboratório ABBOTT”:

- técnica: imunocromatografia que pode ser feito em sangue total, plasma ou soro;
- sensibilidade: 97,9 - 100%;
- especificidade: 100%;
- deve ser estocado entre 2 e 30º C.

O segundo teste confirmatório utiliza o kit comercial “Uni-Gold® - Laboratório Trinity Biotch”:

- técnica: imunocromatografia que pode ser feito em sangue total, plasma ou soro;
- sensibilidade: 99,8%;
- especificidade: 100%;
- deve ser estocado entre 2 e 27º C.

## **2.1 Janela imunológica**

É o intervalo de tempo transcorrido desde o momento da infecção até o momento que os anticorpos anti-VIH tornam-se detectáveis. Após a infecção pelo VIH, inicia-se a produção de anticorpos específicos. O tempo para o surgimento destes anticorpos específicos depende de vários factores, relacionados ao hospedeiro, ao vírus e a metodologia do teste empregado. Esses anticorpos podem estar presentes em níveis baixos, durante a infecção recente, porém não serem suficientes para serem detectados por alguns ensaios ou testes. Existem alguns testes capazes de detectar anticorpos da classe IgM após 22 dias da infecção (por exemplo, ensaio imunoenzimático de 3ª geração).

O período total para a detecção de anticorpos (janela imunológica) é a soma do período de eclipse (ao redor de sete dias; são marcadores virais indetectáveis em amostras de sangue) e o período de detecção de anticorpos anti-VIH da classe IgM (22 dias), ou seja, em média, 29 dias. Aproximadamente, 90% das infecções já podem ser detectadas a partir deste período.

No Quadro 1, estão listadas as prováveis causas de resultados falso-negativos, falso-positivos e indeterminados.

**Quadro 1. Prováveis causas de resultados falso-negativos, falso-positivos e indeterminados de testes serológicos:**

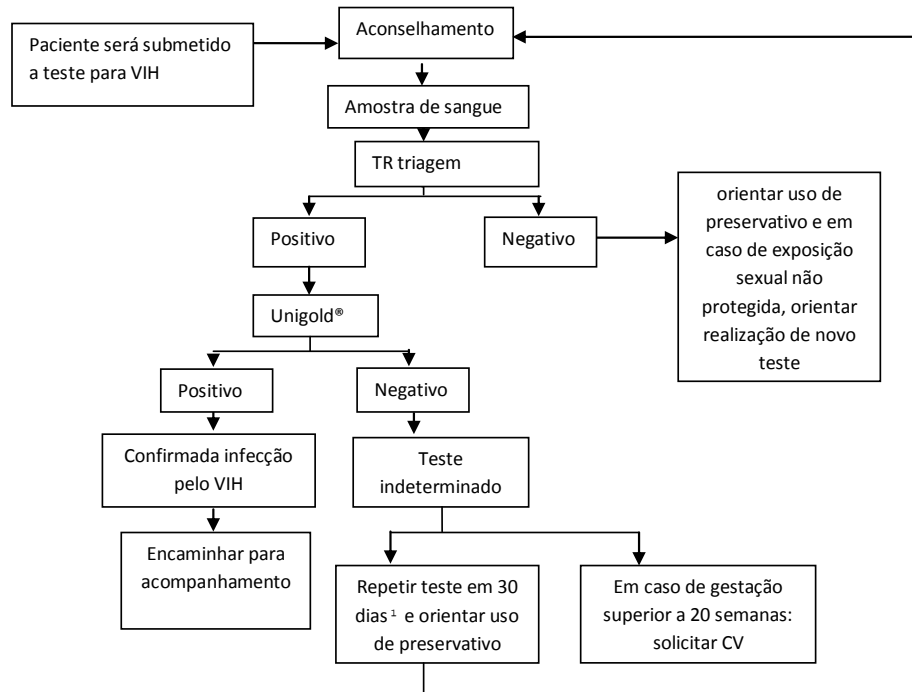
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Resultados falso negativos</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <ul style="list-style-type: none"><li>- erro técnico (testes expirados ou mal conservados);</li><li>- janela imunológica;</li><li>- agamaglobulinemia subtipos M ou O;</li><li>- HIV-2 (Ensaio Imunoenzimático ELISA: 20-30%)</li></ul>                                                                                                                                    |
| <b>Resultados falso positivos</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <ul style="list-style-type: none"><li>- erro técnico (testes expirados ou mal conservados);</li><li>- auto-anticorpos;</li><li>- infecção fictícia pelo VIH;</li><li>- doenças auto-imunes:</li><li>- infecção viral aguda;</li><li>- aquisição passiva de anticorpos anti-VIH (de mãe para filho);</li><li>- neoplasias malignas;</li><li>- outras retrovirose;</li></ul> |
| <b>Resultados indeterminados</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <ul style="list-style-type: none"><li>- erro técnico (uso de testes expirados ou mal conservados);</li><li>- fase de seroconversão;</li><li>- infecção avançada pelo VIH;</li><li>- presença de outros anticorpos (malária);</li><li>- infecção pelo VIH-2.</li></ul>                                                                                                      |

## **2.2 Diagnóstico laboratorial de VIH em Angola**

Em Angola, o Ministério da Saúde recomenda a utilização de testes rápidos para o diagnóstico da infecção pelo VIH. A vantagem da adopção de um algoritmo baseado em testes rápidos é sua simplicidade técnica e rapidez quando comparado ao algoritmo que utiliza outras técnicas diagnósticas, como o ensaio imunoenzimático (EIA) e o western blot. Os testes rápidos têm alta sensibilidade e especificidade, são de fácil execução, não requerem equipamentos ou mão-de-obra especializada e podem ser executados em poucas etapas em um tempo inferior a 30 minutos.

Após o aconselhamento pré-teste colecta-se a amostra de sangue e realiza-se o primeiro teste rápido, de triagem (Determine®); caso o resultado seja positivo esta amostra deve ser submetida a um segundo teste rápido confirmatório (Unigold®). Se os dois resultados forem positivos, considera-se amostra positiva para o VIH. Se o resultado do segundo teste for negativo, considera-se a amostra como “indeterminada”. Este paciente deve ser orientado a retornar em um mês para repetir a testagem. Na persistência do resultado “indeterminado” deve-se coletar uma nova amostra de sangue do paciente e enviá-la ao Laboratório de Biologia Molecular do Instituto Nacional de Luta contra a SIDA (INLS) para esclarecimento do diagnóstico por quantificação da carga viral ou enviar o paciente ao Laboratório Nacional de Saúde Pública para realização dos testes imunoenzimáticos conforme demonstrado no Diagrama 1.

**Diagrama 1. Diagnóstico de VIH em Angola:**



(1) Após dois testes indeterminados com intervalo de 30 dias, solicitar carga viral pelo Laboratório de Biologia Molecular do INLS.

### **Capítulo 3. Avaliação e acompanhamento do paciente seropositivo**

#### **3.1 Primeira consulta e análises iniciais**

O objectivo principal da avaliação inicial de um indivíduo com diagnóstico recente de infecção pelo VIH é o de estabelecer uma relação médico-paciente sólida. Para isso faz-se necessário o uso de uma linguagem acessível ao paciente explicando os aspectos essenciais da infecção pelo VIH, além da importância do controle clínico e laboratorial do tratamento e da adesão ao serviço e, quando necessária, à terapia anti-retroviral.

É importante verificar o entendimento (o grau de informação) que o paciente tem sobre sua doença e sobre a possibilidade de adopção de um novo estilo de vida. Explicar o significado e a importância da contagem de linfócitos T CD4, terapia anti-retroviral (TARV) e infecções oportunistas (IO) para que ele esteja familiarizado com termos que serão incorporados à sua vida, dando-lhe a oportunidade de tomar decisões, como parte activa de seu acompanhamento/tratamento. Deverá ser transmitida a ideia de que o paciente apresenta uma afecção crônica, que exige periodicidade de consultas e de colecta de análises para o controle de sua doença e manutenção de seu bem-estar. Enfatizar o impacto favorável da TARV, quando indicada, em sua qualidade de vida e na sobrevida.

Neste período inicial de acompanhamento, é fundamental captar a atenção do paciente para estes cuidados com a finalidade de evitar transtornos futuros, como a falta de adesão ao serviço/tratamento.

Na primeira consulta, é importante realizar uma anamnese detalhada (tabela 1), assim como um exame físico apurado (tabela 2). Talvez não seja possível colectar todas as informações necessárias neste primeiro momento, mas é aconselhável que se faça ao longo do acompanhamento.

**Tabela 1. Anamnese inicial do paciente seropositivo:**

| <b>Informações úteis para conduta</b>             | <b>Aspectos a serem abordados</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|---------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Reacção emocional ao diagnóstico                  | avaliar o apoio familiar e social (questionar, se alguém tem conhecimento de sua seropositividade)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Informações específicas sobre a infecção pelo VIH | <ul style="list-style-type: none"> <li>- revisar a data do primeiro exame anti-VIH;</li> <li>- documentação do teste;</li> <li>- situação de risco para infecção;</li> <li>- presença ou história de doenças oportunistas;</li> <li>- contagem de CD4+ ou carga viral anteriores;</li> <li>- uso anterior de TARV e eventos adversos prévios;</li> <li>- compreensão sobre a doença: explicação sobre transmissão, história natural, significado de linfócitos T CD4+, carga viral e TARV</li> </ul> |
| Abordagens do risco                               | <ul style="list-style-type: none"> <li>- vida sexual (número de parceiros);</li> <li>- utilização de preservativos;</li> <li>- história de sífilis e outras ITS;</li> <li>- tabagismo? Etilismo?</li> <li>- uso injectável de drogas;</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Antecedente médico, actual e passada              | <ul style="list-style-type: none"> <li>- antecedente psiquiátrico;</li> <li>- tuberculose prévia: PPD, doença e tratamento;</li> <li>- outras co-morbididades (hipertensão, diabetes, infecções, hipercolesterolemia, doença drepanocítica, cancro);</li> <li>- internamento prévio (motivo e em que época);</li> <li>- uso de práticas complementares e/ou alternativas;</li> <li>- medicações em uso actual (e também medicina tradicional);</li> </ul>                                            |
| História reproductiva                             | <ul style="list-style-type: none"> <li>- desejo reproductivo;</li> <li>- métodos contraceptivos (quais e tempo de uso);</li> <li>- número de gestações, filhos (principalmente os menores de 12 anos) e abortos;</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Histórico social                                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- discutir a existência de rede de apoio social(família,amigos);</li> <li>- condições de domicílio (geleira?)</li> <li>- condições de alimentação (realiza as três refeições principais diariamente);</li> <li>- emprego (se trabalha no período nocturno, profissão)</li> </ul>                                                                                                                                                                              |
| Antecedente familiar                              | <ul style="list-style-type: none"> <li>- doenças cardiovasculares;</li> <li>- dislipidemias;</li> <li>- diabetes;</li> <li>- cancro;</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Descarte de TB actual                             | <ul style="list-style-type: none"> <li>- perda ponderal;</li> <li>- tosse seca ou productiva por mais de 14 dias;</li> <li>- sudorese noturna;</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |



**Tabela 2. Exame físico do paciente seropositivo:**

| Órgãos e sistemas                    | Orientações/manifestações associadas                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|--------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Pele                                 | - pesquisar sinais de dermatite seborreica, foliculite, micose cutânea, onicomicose, molusco contagioso, SK, herpes zoster, escabiose, prurigo (escarificações);                                                                                                                                                  |
| Cabeça e pescoço                     | - realizar, sempre que possível, fundoscopia (principalmente se contagem de CD4 for menor que 100 células/mm <sup>3</sup> );<br>- na orofaringe, pesquisar presença de placas esbranquiçadas (candidíase oral/ leucoplasia pilosa), gengivite, SK, queilite angular;<br>- pesquisar presença de massas cervicais; |
| Linfonodos                           | - pesquisar linfadenopatias em cadeias cervicais, axilares, epitrocleares, inguinais;                                                                                                                                                                                                                             |
| Abdômem                              | - pesquisar hepatomegalia, esplenomegalia, massas em fossas ilíacas ou em região epigástrica;                                                                                                                                                                                                                     |
| Sistema nervoso central e periférico | - pesquisar sinais neurológicos focais;<br>- avaliar estudo cognitivo (utilizar instrumento mini-mento <sup>1</sup> );<br>- pesquisar sintomas de neuropatia periférica;                                                                                                                                          |
| Genital, anal e perineal             | - examinar a região, pesquisando corrimento, úlceras (sífilis, cancro mole) e verrugas (HPV), vesículas/úlceras (herpes genital), doenças hemorroidárias externas, fístulas anogenitais;                                                                                                                          |
| Geral                                | - peso;<br>- sinais vitais.                                                                                                                                                                                                                                                                                       |

As análises solicitadas na primeira consulta (tabela 3) avaliam a necessidade da introdução de TARV e de profilaxias para IO, as condições gerais do paciente e a presença de comorbidades, importantes para decisão do tipo de terapia mais adequada.

As duas principais razões para colecta periódica de análises são: (1) em pacientes virgens de TARV, a identificação do momento exato para introdução de ARV, assim como a avaliação da necessidade de prescrição de profilaxia para agentes oportunistas e (2) em pacientes já em uso de TARV, a verificação de eventos adversos, eficácia terapêutica e identificação da falência terapêutica.

**Tabela 3. Exames laboratoriais iniciais e sua frequência durante acompanhamento do paciente seropositivo:**

| Exame                                      | Inicial | Periodicidade                                         | Comentário                                                                                                  |
|--------------------------------------------|---------|-------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Contagem de linfócitos T CD4+              | X       | A cada 3 e 6 meses                                    | Repetir com menor intervalo de tempo se valores discrepantes ou tendência a queda                           |
| Hemograma, incluindo contagem plaquetas    | X       | A cada 3 a 6 meses                                    | Repetir com menor intervalo se em uso de drogas mielotóxicas                                                |
| Carga viral                                |         | após 6 meses do início de ARV e depois a cada 6 meses | Solicitá-la quando houver suspeita de falência terapêutica                                                  |
| Uréia/ Creatinina                          | X       | A cada 6 meses                                        | Repetir com menor intervalo de tempo se paciente em uso de TDF, se diabético, hipertenso ou portador do VHC |
| TGO/TGP/ bilirrubinas                      | X       | A cada 12 meses                                       | Repetir com menor intervalo de tempo se em tratamento de TB, co-infectado com VHB e/ou VHC                  |
| Colesterol total (CT) e triglicérides (TG) | X       | A cada 6 meses se paciente em TARV                    |                                                                                                             |
| Glicemia de jejum                          | X       | A cada 6 meses se paciente em TARV                    |                                                                                                             |
| Falciformação                              | X       |                                                       |                                                                                                             |
| Pesquisa de Plasmódio                      | X       |                                                       | Repetir somente em caso de sintomas                                                                         |
| Teste de Gestação                          | X       |                                                       | Mulheres em idade fértil em que se considera introdução de EFV                                              |
| AgHBS                                      | X       |                                                       | Repetir anualmente (se paciente sexualmente activo e sem uso de preservativo)                               |
| Anti-VHC                                   | X       |                                                       | Repetir se aumento de transaminases                                                                         |
| VDRL                                       | X       |                                                       | Repetir anualmente (se paciente sexualmente activo e sem uso de preservativo)                               |
| IgG para Toxoplasmose                      | X       |                                                       | Repetir anualmente se negativo                                                                              |
| Genotipagem VIH                            | X       |                                                       | Quanto critério de falência virológica                                                                      |
| Teste tuberculínico intradérmico*          | X       | Anual se negativo                                     | Não realizar se TB prévia e após uso de quimioprofilaxia                                                    |
| Radiografia de tórax                       | X       |                                                       | Repetir em caso de sintomático respiratório                                                                 |

|                                |   |            |                                                                                                                                       |
|--------------------------------|---|------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Exame urina sumária (urina 2)  | X |            | Serve para verificar proteinúria. Repetir a cada 6 meses se paciente em uso de TDF e IDV, se diabético, hipertenso ou portador do VHC |
| Protoparasitológico de fezes   | X |            |                                                                                                                                       |
| Citopatológico de colo uterino | X | Anualmente |                                                                                                                                       |
| Fundo de olho                  | X |            | Somente se CD4 < 100 células/mm <sup>3</sup>                                                                                          |

*\*Fonte: Recomendações para Terapia Anti-retroviral em Adultos Infectados pelo HIV: 2008/Ministério da Saúde, Brasil.*

A tabela 3 referida demonstra os exames ideais e sua frequência desejada. Porém, é importante adequá-la à realidade de cada região do país. Portanto, se houver dificuldade para realização de exames (com exceção da contagem de CD4 e hemograma), os demais deverão ser requisitados de acordo com sinais e sintomas do paciente, quando realmente o valor de seus resultados poderão alterar uma conduta.

### 3.2 Imunizações no paciente VIH

Os indivíduos adultos e adolescentes seropositivos para o VIH podem receber as vacinas do Programa de Imunizações de Angola, de acordo com o calendário vacinal corrente (tabela 4). É importante considerar o grau de imunodepressão destes pacientes no momento da indicação das vacinas, uma vez que quanto maior o grau de imunodepressão, maior o risco relacionado à administração de vacinas de agentes vivos atenuados e também menor efectividade da resposta imune (tabela 5).

Para os pacientes sintomáticos ou com imunodeficiência grave (contagem de linfócitos T CD4+ inferior a 200 células/mm<sup>3</sup>) recomenda-se o adiamento da administração de vacinas.

**Tabela 4. Esquema vacinal para adultos seropositivos em Angola:**

| Vacina        | Esquema                                                                                           |
|---------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|
| dT            | Três doses (0, 2, 4 meses) e reforço a cada 10 anos; gestantes devem seguir o calendário habitual |
| Febre Amarela | Avaliar risco/benefício individual conforme situação imunológica aplicar conforme tabela 5        |
| Hepatite B    | Quatro doses (3 + reforço)                                                                        |

**Tabela 5. Parâmetros imunológicos para decisão de imunizar pacientes adultos seropositivos com agentes vivos atenuados:**

| Contagem de linfócitos T CD4+ (células/mm <sup>3</sup> ) | Recomendação para o uso de vacinas com agentes vivos |
|----------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|
| > 350 (>= 20%)                                           | Indicar uso                                          |
| 200 – 350 (15 a 19%)                                     | Avaliar parâmetros clínicos e risco epidemiológico   |
| < 200 (< 15%)                                            | Não vacinar                                          |

Para pacientes que apresentem AgHBs não reagente, recomenda-se, em caso de disponibilidade, a aplicação de vacina para hepatite B, no esquema de 0, 1, 2 e 6 meses, em um total de 4 doses, com o dobro da dose recomendada de rotina para adultos.

### 3.3 Resumo da avaliação clínica e laboratorial

Na tabela 6 estão os parâmetros clínicos e laboratoriais mínimos necessários e recomendados para iniciar o acompanhamento de um paciente seropositivo.

**Tabela 6. Parâmetros clínicos e laboratoriais mínimos para iniciar o acompanhamento de um paciente seropositivo:**

|                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|---------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Avaliação Clínica Inicial</b>      | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ estadiamento clínico do paciente de acordo com os critérios da OMS;</li> <li>▪ determinação da condição do paciente (exemplos: VHB, VHC, TB, gestação, uso de drogas ilícitas, doença psiquiátrica);</li> <li>▪ uso de medicações concomitantes;</li> <li>▪ peso;</li> <li>▪ avaliação da possibilidade do paciente iniciar TARV prontamente</li> </ul> |
| <b>Avaliação Laboratorial Inicial</b> | <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ contagem de linfócitos T CD4+;</li> <li>▪ dosagem de hemoglobina(Hb) se houver uso de AZT;</li> <li>▪ teste de gravidez se o início de EFV for cogitado em mulher de idade fértil;</li> <li>▪ descartar a possibilidade de malária e TB (IO em caso de sinais e sintomas compatíveis)</li> </ul>                                                        |

### 3.4 Classificação OMS

A classificação clínica da Organização Mundial da Saúde (OMS) é de suma importância no manejo do paciente VIH/SIDA. Deve ser sempre utilizada no paciente com o diagnóstico de VIH confirmado. O estadiamento clínico permite definir o início da TARV, na ausência do resultado da contagem de linfócitos T CD4+. Embora este resultado defina o início da terapia e da

introdução das profilaxias, sua ausência não deve adiar o tratamento. No Quadro 2 está a Classificação OMS segundo o estadiamento clínico do paciente seropositivo.

**Quadro 2. Classificação OMS segundo o estadiamento clínico do paciente seropositivo:**

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Estadio Clínico 1 (assintomático)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Assintomático<br>Linfadenopatia generalizada persistente                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Estadio Clínico 2 (leve)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Perda ponderal moderada inexplicável <sup>1</sup> (< 10% do peso)<br>Infecções de tracto respiratório recorrentes (sinusite, otite média, faringite)<br>Herpes Zoster<br>Queilíte angular<br>Úlcera oral recorrente<br>Erupções papulares pruriginosas<br>Dermatite seborreica<br>Onicomicose                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>Estadio Clínico 3 (avançado)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Perda ponderal grave inexplicável <sup>1</sup> (> 10% do peso)<br>Diarréia crónica inexplicável <sup>1</sup> com duração maior de um mês<br>Febre persistente inexplicável <sup>1</sup> (intermitente ou constante por mais de um mês)<br>Candidíase oral persistente<br>Leucoplasia pilosa oral<br>Tuberculose pulmonar<br>Infecções bacterianas graves (exemplo: pneumonia, piomiosite, empiema, osteomielite, meningite, bacteremia)<br>Estomatite necrotizante, gengivite ou periodontite<br>Anemia inexplicável <sup>1</sup> (< 6,0 g/dl), neutropenia (menor que $0,5 \times 10^9/l$ ) e/ou crónica<br>trombocitopenia (menor que $50 \times 10^9/l$ ) |
| <b>Estadio Clínico 4 (grave)</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Síndrome consumptiva do VIH<br>Pneumocistose<br>Pneumonia bacteriana recorrente grave<br>Herpes simples crónica (orolabial, genital ou anorectal com duração maior de um mês ou visceral em qualquer sítio)<br>Candidíase esofágica<br>Tuberculose extrapulmonar<br>Sarcoma de Kaposi<br>Infecção por CMV (retinite ou qualquer outro órgão)<br>Neurotoxoplasmose<br>Encefalopatia do VIH<br>Criptococose extrapulmonar (inclusive meningite)<br>Micobacteriose não tuberculosa disseminada<br>Leucoencefalopatia multifocal progressiva                                                                                                                     |

Criptosporidíase crónica  
 Isosporidíase crónica  
 Micose sistémica disseminada (histoplasmose extrapulmonar, coccidioidomicose)  
 Septicemia recorrente  
 Linfoma (cerebral ou não Hodgkin)  
 Carcinoma cervical invasivo  
 Leishmaniose disseminada atípica  
 Nefropatia associada ao VIH e cardiomiopatia associada ao VIH

(1) inexplicável: condição que não pode ser explicada por outras condições;

(2) Fonte: OMS (2006)

### 3.5 Classificação CDC 1993

O Sistema de Classificação denominado CDC 1993 tem como base a contagem de células T CD4+ e aspectos clínicos. As categorias clínicas foram divididas em: Grupo A, assintomático, infecção aguda pelo VIH ou linfadenopatia crónica generalizada; Grupo B doença sintomática pelo VIH e Grupo C doença definidora de SIDA; quanto a contagem de células T CD4+ as categorias são: 1 CD4 > ou igual a 500 células/mm<sup>3</sup>; categoria 2 CD4 entre 200 e 499 células/mm<sup>3</sup> e categoria 3 < 200 células/mm<sup>3</sup> (tabela7).

**Tabela 7. Classificação CDC 1993:**

| Classificação                                    | A  | B  | C  |
|--------------------------------------------------|----|----|----|
| 1 (CD4 > igual 500 células/mm <sup>3</sup> )     | A1 | B1 | C1 |
| 2 (CD4 entre 200 a 499 células/mm <sup>3</sup> ) | A2 | B2 | C2 |
| 3 (CD4 < 200 células/mm <sup>3</sup> )           | C1 | C2 | C3 |

## Capítulo 4. Adesão ao tratamento anti-retroviral

Aderência à terapia antiretroviral está fortemente associada à supressão viral máxima e duradoura, reduzidas taxas de resistência e aumento da sobrevida e qualidade de vida dos pacientes. Constitui um desafio para o paciente e equipa multiprofissional, pois trata-se de uma doença crónica que exige acompanhamentos ambulatorial e laboratorial frequentes, além de uma rigorosa tomada de medicação quando prescrita.

Não há método ideal para avaliar a aderência de um paciente à terapia. O mais utilizado é questionar o paciente a respeito de suas tomadas, o que superestima a aderência em cerca de 20%. Uma pesquisa sobre sua tomada de medicamento nos últimos 3 dias de modo rotineiro e sem julgamentos é o melhor instrumento clínico disponível actualmente. Existem outros métodos como contagem do número de comprimidos a cada consulta e registos dos levantamentos de ARV na farmácia do serviço.

Os estudos mostram que os resultados virológicos são melhores quando a adesão é acima de 95% (principalmente esquemas contendo ITRNN). Ou seja, por exemplo, num esquema simples, em que a prescrição é de 2 comprimidos diários, portanto 60 comprimidos por mês, ele deverá tomar 57 comprimidos.

### 4.1 Predictores de aderência

São relacionados com as características do paciente e do regime prescrito, que envolve o número de comprimidos diários, horários determinados, eventos adversos, comodidade posológica, além da capacidade do profissional de saúde em transmitir as informações necessárias a respeito da evolução da doença, da terapia e de sua importância. Os factores relacionados a baixa adesão são:

- baixo nível de escolaridade;
- co-morbidades relacionadas (défice visual e cognitivo, outra doença crónica);
- características psicossociais (depressão, morador de rua, pequeno suporte familiar, psicose);
- uso abusivo de substâncias ilícitas;
- estigma social;
- dificuldade em tomar medicação (lembança dos horários, dificuldade em engolir os comprimidos);
- esquemas complexos (número de comprimidos, frequência, necessidade de alimento);
- eventos adversos;
- fadiga do tratamento crónico

### 4.2 Medidas para melhorar a adesão

Em primeiro lugar, é necessário avaliar a compreensão do paciente em relação ao tratamento, além da investigação de factores que possam limitar sua adesão futuramente, como os citados acima. Importante verificar se o paciente trabalha, qual a sua profissão, actividades diárias com a finalidade de individualizar o seu esquema em prol de uma melhor adaptação.

As estratégias mais utilizadas para melhorar a adesão à TARV estão resumidas no Quadro 3.

**Quadro 3. Estratégias utilizadas para melhora da adesão:**

| <b>Estratégias</b>                                                                                                                                                                                                                                 |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Abordagem através de uma equipa multidisciplinar (enfermeiros, farmacêuticos, assistentes sociais, psicólogos, médicos)                                                                                                                            |
| Estabelecer relação de confiança com o paciente sem julgamentos (prepar o paciente psicologicamente, iniciando o tratamento apenas no momento exacto, ou seja, logo que ele mostre ter percebido a importância de tomar rigorosamente a medicação) |
| Manter o acesso gratuito aos ARV e facilitar acesso aos ARV                                                                                                                                                                                        |
| Identificar potenciais factores que possam limitar a adesão antes do início da TARV (factores psicossociais, uso de drogas ilícitas, baixo nível educacional, viagens frequentes, descrença no diagnóstico de VIH)                                 |
| Tratamento de co-morbididades que possam interferir no uso de TARV: doenças psiquiátrica e dependentes químicos;                                                                                                                                   |
| Envolver o paciente na escolha do seu esquema (revisar eventos adversos, posologia, meios de conservação do ARV, necessidade de alimento e consequências da não adesão)                                                                            |
| Avaliação contínua da adesão                                                                                                                                                                                                                       |
| Envolver os familiares no conhecimento e na gestão dos medicamentos                                                                                                                                                                                |
| Identificar os motivos da não aderência (eventos adversos; complexidade do esquema; esquecimento dos horários, dificuldade na compreensão das instruções, falência em seguir a prescrição, falência em seguir o horário estabelecido)              |
| Simplificar esquema → utilizar medicamentos que têm mínimos constrangimentos de horário, de necessidade de alimento, de difícil conservação (necessidade de geleira)                                                                               |
| Prescrever somente o necessário; apenas pacientes mal nutridos necessitam de suplementos vitamínicos                                                                                                                                               |

Maior atenção e cuidado deve ser direccionada à mãe seropositiva com recém-nascido, pois as suas preocupações relacionadas à criança podem fazer com que a mesma negligencie a sua tomada regular de ARV.

Sabendo que as disponibilidades de formulações são ainda limitadas, nas crianças existem recomendações adicionais:

- Identificar um membro da família que cuide e acompanhe a mãe e a criança;
- Na prescrição, uniformizar o estilo de vida da criança e as modificações dele no processo de crescimento, fazendo um plano de adesão e acompanhamento correspondente;
- Na ingestão dos medicamentos, considerar o gosto, qualidade de líquidos, limitações alimentares;
- Caso a criança e outros membros da família estejam infectados, uniformizar o horário da tomada dos medicamentos da criança com a dos adultos se possível.

Enfim, sabe-se que o paciente com doença de carácter crónico, como o seropositivo, quando recebe cuidados de saúde humanizados tende obter melhores resultados no decorrer de seu tratamento. O paciente deverá sentir-se acolhido para aderir não somente ao tratamento, mas também ao serviço.

Deve ser salientado que o acesso aos ARV deve ser universal no país e todo o esforço



deve ser feito para o acesso gratuito e sem constrangimentos, incluindo os pacientes atendidos e medicados pela rede privada do país.

## Capítulo 5. Início do tratamento anti-retroviral

A erradicação do VIH não é possível com as drogas utilizadas actualmente. Isto porque no início da infecção, um 'pool' de linfócitos T CD4+ é infectado de forma latente, perpetuando a infecção, mesmo quando se atinge, através do uso da TARV, a supressão viral máxima (ou seja, carga viral indetectável).

O desenvolvimento de novas e mais eficazes drogas anti-retrovirais está relacionado a dramáticas reduções na morbi-mortalidade de pacientes seropositivos. O tratamento anti-retroviral combinado (TARV) ou HAART (Highly Active Antiretroviral treatment) associa medicamentos que actuam em diferentes pontos do ciclo evolutivo do VIH, impedindo, desta maneira, a sua replicação persistente e a consequente deterioração do sistema imunológico. Isto leva a uma drástica redução da carga viral e a melhora substancial da resposta imunológica, que pode ocorrer, mesmo em pacientes que tenham iniciado o tratamento em fases avançadas da infecção pelo VIH. Portanto, há um aumento tanto na sobrevida deste paciente como na sua qualidade de vida.

Entretanto, a abordagem clínica e terapêutica da infecção pelo VIH e suas complicações tem se tornado cada vez mais complexas. A resistência viral, a toxicidade às drogas actualmente disponíveis e a necessidade da alta adesão ao tratamento constituem um importante problema, uma vez que a eficácia do tratamento depende da tomada correcta da medicação. Os riscos e benefícios devem ser cuidadosamente avaliados na decisão do início de tratamento e da subsequente escolha do melhor esquema de acordo com as características do paciente. Esse aumento progressivo da complexidade do tratamento anti-retroviral exige da equipa multiprofissional e uma actualização contínua. No capítulo 3 estão descritos quais os passos e as condutas a serem tomadas nas primeiras avaliações destes pacientes com o intuito de preparar os mesmos para o uso de TARV em algum momento da evolução da sua doença. Portanto, sempre ter em mente os principais objectivos do uso da TARV:

- reduzir a morbimortalidade dos pacientes seropositivos e prolongar a sua sobrevida;
- melhorar a qualidade de vida;
- restaurar sua função imunológica e tentar preservá-la;
- suprimir a carga viral ao máximo e de maneira contínua;
- prevenir a transmissão vertical do VIH

Uma vez decidido pelo início da TARV é essencial reforçar o impacto positivo do tratamento, a médio e longo prazo. É muito importante detectar as dificuldades de compreensão sobre o início do tratamento, principalmente quando o paciente é assintomático. É importante garantir o acesso do paciente à informação:

- motivo do início do tratamento;
- significado da contagem de linfócitos T CD4+ e da carga viral;
- que medicamentos serão utilizados e seu modo de acção;
- quais os possíveis eventos adversos precoces e tardios e orientação (possibilidade de seu manejo e transitoriedade);
- adesão à terapêutica (uso da medicação, colecta de análises e consultas);

A TARV não é uma emergência, no entanto a introdução desta acompanha-se de uma melhora significativa dos parâmetros clínicos e laboratoriais além de diminuir significativamente o risco de transmissão do VIH. De maneira ideal só deverá ser iniciada quando as devidas

avaliações clínica e laboratorial forem realizadas, determinando, dessa forma, o grau de imunodeficiência existente e o risco de progressão da doença. Porém, deve-se prestar atenção ao facto de que, na impossibilidade do paciente realizar contagem de CD4 e apresentar características que o classifiquem como estadios clínicos 3 ou 4 de acordo com a OMS, o tratamento deverá ser iniciado o mais rápido possível (salvo descarte de TB e outras infecções oportunistas).

### 5.1 Quando iniciar a TARV

A decisão do início da TARV baseia-se em avaliações clínicas e critérios imunológicos. A avaliação clínica é importante na classificação do paciente e é de suma importância em regiões onde existem dificuldades técnica, operacional ou logística para realização de exame de CD4. Os pacientes com sinais e sintomas compatíveis com doença avançada pelo VIH (estadios 3 e 4 da OMS) devem iniciar o mais rápido possível os ARV independente de contagem de linfócitos T CD4+. Apesar disso, deve ser sempre feito um esforço para efectuar a contagem de linfócitos T CD4+ para melhor orientar a decisão terapêutica e, principalmente, para refinar o acompanhamento dos pacientes que iniciaram TARV.

Em Angola, estão disponíveis três classes de ARV, que possibilitam a composição de esquemas capazes de atingir a supressão máxima da carga viral de forma contínua e sustentada. Porém, em casos de interrupção, o rebote virológico e a queda dos níveis de linfócitos T CD4+ são eventos rápidos, os que alertam para o facto de que uma vez decidido o início da TARV, esta não deve ser interrompido (salvo toxicidades e prevenção da transmissão vertical).

Nos pacientes assintomáticos com contagem de linfócitos T CD4+ acima de 500 células/mm<sup>3</sup> não está recomendado o uso de TARV. Entre 350 e 500 células/mm<sup>3</sup>, também não está recomendado o início do tratamento, já que o risco de evolução para doença a curto prazo é pequeno e há contradição entre grupos que advogam o seu uso e outros que defendem o seu protelamento. No entanto em situações especiais o início da TARV é recomendado incluindo: co-infecção com o vírus das hepatites B e C e, nefropatia associada ao VIH, idade superior a 55 anos, CV alta (acima de 100.000 cópias/ml), risco cardiovascular aumentado. O tratamento deve ser recomendado aos pacientes seropositivos com contagem de linfócitos T CD4+  $\leq$  350 células/mm<sup>3</sup>. Nesses indivíduos, a decisão de iniciar tratamento dependerá da velocidade de queda da contagem de linfócitos T CD4+, da motivação do paciente para iniciar o tratamento, sua capacidade de adesão e a presença de co-morbididades. Quanto mais próxima de 200 células/mm<sup>3</sup> estiver a contagem de linfócitos T CD4+, maior é o risco de progressão para SIDA, especialmente se associada à carga viral plasmática elevada (maior que 100.00 cópias/ml).

Na tabela 8 estão as recomendações para início de TARV de acordo com a contagem de CD4 e com o estadio clínico proposto pela OMS.

**Tabela 8. Recomendações para início da TARV de acordo o estágio clínico da OMS e da disponibilidade de CD4:**

| Estadio Clínico OMS | CD4 não disponível <sup>2</sup> | CD4 disponível                                                 |
|---------------------|---------------------------------|----------------------------------------------------------------|
| 1                   | Sem tratamento                  | Tratamento se CD4 < 350 células/mm <sup>3</sup> <sup>(1)</sup> |
| 2                   | Sem tratamento                  | Tratamento se CD4 < 350 células/mm <sup>3</sup> <sup>(1)</sup> |
| 3                   | Iniciar tratamento              | Tratamento se CD4 < 350 células/mm <sup>3</sup> <sup>(1)</sup> |
| 4                   | Iniciar tratamento              | Tratamento independente do CD4 <sup>1</sup>                    |

(1) em caso de contagem de CD4 < 200 células/mm<sup>3</sup>, também iniciar profilaxia para IO; (2) em situações excepcionais (impossibilidade de contagem de linfócitos T CD4+), a introdução de TARV deverá ser baseada no estadiamento clínico e, se houver possibilidade de realização de hemograma, apoiada na contagem de linfócitos totais. Considerar fortemente a introdução de TARV, se linfócitos totais < 1200 células, pela grande probabilidade da contagem de linfócitos T CD4+ ser menor do que 200 células/mm<sup>3</sup>.

Nas situações especiais, observadas na tabela 8, privilegiar início da TARV mesmo que CD4 entre 350 e 500 células/mm<sup>3</sup>.

## 5.2 Quais combinações de ARV utilizar para o início do tratamento

A seleção do regime a ser prescrito para o paciente deve ser individualizado e depende de vários factores: co-morbidades (suspeita ou tratamento de TB, co-infecção VHB ou VHC, hepatopatias, abuso de substâncias ilícitas, doenças psiquiátricas, insuficiência renal crônica); eventos adversos potenciais a curto e longo prazos; interacção medicamentosa; desejo reproductivo ou gestação; potencial de adesão do paciente; rotina do paciente (seu trabalho, horário das refeições), conveniência (número e frequência das doses, possibilidade de co-formulações).

Na composição da TARV para o início do tratamento deve ser incluído uma associação de medicamentos entre as três classes de ARV disponíveis no país (Tabela 9).

**Tabela 9. Classes de ARV disponíveis em Angola:**

| Classes de anti-retrovirais                                     | Nome dos anti-retrovirais                                                                                            |
|-----------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Inibidores da Transcriptase Reversa Análogo de Nucleosídeos     | Zidovudina (AZT)<br>Lamivudina (3TC)<br>Didanosina (ddI)<br>Abacavir (ABC)<br>Tenofovir (TDF) análogo de nucleotídeo |
| Inibidores da Transcriptase Reversa Não Análogo de Nucleosídeos | Nevirapina (NVP)<br>Efavirenz (EFV)                                                                                  |
| Inibidores de Protease                                          | Indinavir (IDV)<br>Saquinavir (SQV)<br>Lopinavir/ritonavir (LPV/r)                                                   |

Os esquemas de ARV constam basicamente de 2 ITRN associados ou a 1 ITRNN ou a 1 IP/r (tabela 10). A associação preferencial em Angola é a constituída por 2ITRN + 1ITRNN, poupando a associação com IP para terapia de resgate.

**Tabela 10. Esquemas preferencias para início de TARV:**

|                     |                         |
|---------------------|-------------------------|
| <b>Preferencial</b> | <b>2 ITRN + 1 ITRNN</b> |
| <b>Alternativo</b>  | <b>2 ITRN + 1 IP/r</b>  |

Foi demonstrada a equivalência das taxas de sucesso virológico alcançadas pelos pacientes que utilizaram ITRNN ou IP por diversos estudos clínicos randomizados que compararam ambos esquemas por 48 semanas. A vantagem do uso dos ITRNN, além da equivalência, é a facilidade posológica e uma menor taxa de dislidemias a longo prazo.

Entretanto, está também bem documentada a fragilidade dos esquemas contendo ITRNN pela baixa barreira genética destas drogas quando comparadas aos IP, pois apenas uma mutação viral é suficiente para determinar resistência aos ITRNN quando comparado aos IP, que necessitam de várias mutações para gerar resistência. A falência dos ITRNN também diminui a actividade dos ITRN devido a selecção mais rápida de mutantes a esta classe de medicamentos, o que pode comprometer o uso de ITRN em esquemas de resgate. Desta forma, dá-se preferência ao esquema inicial com ITRNN, optando pelo uso dos IP em esquemas de resgate (sempre utilizando, nestes casos, o ritonavir como booster) e em pacientes não tolerantes ao uso de ITRNN ou que apresentaram algum evento adverso grave ao ITNN. Nas situações de falência a TARV as trocas devem ser realizadas o mais precoce possível evitando-se a manutenção de um esquema em falência por períodos prolongados pelo risco de acumulação de mutações virais que comprometerão os esquemas futuros.

### 5.3 Escolha da dupla de ITRN

A associação zidovudina/lamivudina (AZT/3TC) é a mais frequentemente estudada em ensaios clínicos randomizados, apresenta resposta virológica equivalente a outras combinações de 2 ITRN e habitualmente é bem tolerada. Em Angola, está disponível em formulação conjunta permitindo uma melhor adesão ao esquema. A lamivudina pode ser associada a didanosina (ddI), ao abacavir (ABC) e ao tenofovir (TDF) com eficácia virológica semelhante. A estavudina (d4T) também é disponível tanto na forma isolada quanto associada a Lamivudina (3TC). **O d4T não deve ser usado, como recomendação geral, tanto na apresentação isolada quanto associada a outros Análogos, pois o risco de toxicidade é muito alto e bem documentado.** Em situações muito especiais, particularmente nos pacientes sem opções terapêuticas, o d4T pode ser usado somente na dose igual a 60mg/dia para minimizar os seu principais eventos adversos: toxicidade mitocondrial, neuropatia periférica e lipodistrofia. Os pacientes que estão em uso devem fazer a troca para outros análogos como descrito abaixo.

Nos casos de intolerância ao AZT (seja por mielotoxicidade, intolerância gastrointestinal grave), podem ser utilizado outros análogos juntamente com a Lamivudina (3TC) incluindo: o ABC (responsável por um evento adverso grave, a reacção de hiperssensibilidade, porém raro), ddI (eventos adversos mais comuns: litíase renal, pancreatite, neuropatia periférica), ou o TDF (em alguns casos, proteinúria, diminuição do clearance de creatinina).

Recomenda-se evitar o uso do AZT em casos de anemia grave (Hb < 6,0g/dl) e /ou neutropenia grave (neutrófilos < 500 células). Nos pacientes que usam AZT, a toxidade

hematológica é um dos principais eventos adversos, o que requer monitorização contínua (hemoglobina prévia, 30, 60 e 90 dias depois do início da TARV).

Na tabela 11 seguem as principais duplas de ITRN para início de terapia e quais duplas deverão ser evitadas.

**Tabela 11. Duplas de ITRN preferenciais, duplas não permitidas e duplas que requerem cautela:**

| Duplas de ITRN preferenciais                                                                                             |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>•AZT + 3TC</li> <li>•ddI + 3TC</li> <li>•ABC + 3TC</li> <li>•TDF + 3TC</li> </ul> |
| Duplas que não podem ser utilizadas                                                                                      |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>•AZT + d4T</li> <li>ddI + TDF</li> </ul>                                          |
| Duplas que devem ser utilizadas com cautela                                                                              |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>•AZT + ddI</li> <li>•ddI + d4T (preferencialmente não utilizar)</li> </ul>        |

#### 5.4 Escolha do ITRNN

Como já discutido acima, os esquemas que contemplam 2 ITRN + 1 ITRNN são eficazes, potentes e apresentam boa margem de segurança. Além disso, são de simples administração. A maior desvantagem de seu uso é a baixa barreira genética, caso não haja uma adesão adequada à terapia, mais de 97% das doses previstas devem ser tomadas para que se obtenha supressão virológica contínua.

Em relação a esta classe, os dois ITRNN disponíveis em Angola são o efavirenz (EFV) e a nevirapina (NVP). Ainda que possa haver uma resposta virológica semelhante entre os dois medicamentos nos poucos estudos que compararam os dois fármacos a toxicidade da Nevirapina é indubitavelmente maior. O uso da Nevirapina é bastante seguro nas gestantes e pode ser uma alternativa nos pacientes com Tuberculose. Desta forma o grupo de consenso do INLS optou por manter a NVP como primeira opção no país, particularmente nas mulheres que não fazem planeamento familiar.

Portanto, o grupo de consenso do INLS orienta a prescrição de EFV para todos pacientes do sexo masculino e para mulheres que não estejam em idade fértil. As mulheres em idade fértil deverão utilizar NVP como ITRNN de escolha, uma vez que o EFV é proscrito no primeiro trimestre da gestação (conflictantes evidências sobre defeitos no tubo neural após uso de EFV). Caso a paciente esteja em idade fértil e não planeje engravidar (uso de um, preferencialmente dois, métodos contraceptivos), pode-se optar pelo EFV; alertando que se houver desejo reprodutivo, ela deverá avisar o seu médico para que este efectue a troca de EFV por NVP.

Os eventos adversos mais relacionados ao EFV, como tonturas, alterações do sono, sonhos vívidos e alucinações, costumam desaparecer após as primeiras semanas de uso. O paciente deverá ser orientado quanto a estes sintomas. Especial atenção deve ser dada para o

uso concomitante de álcool, particularmente nos finais de semana, que pode levar a uma interrupção dos anti-retrovirais com todos os riscos já descritos. A indicação do EFV deve ser evitada em pessoas que trabalham à noite como motoristas, guardas noturnos, pilotos e profissionais de saúde.

A NVP é a opção de ITRNN usada principalmente em mulheres que desejam engravidar ou estão em idade fértil e não fazem planeamento familiar e também em gestantes seropositivas. A hepatotoxicidade é um dos eventos adversos observados durante o uso da NVP. Pode estar associada a rash e febre. Mulheres com contagens de CD4 maiores do que 250 células/mm<sup>3</sup> e homens com contagens de CD4 superiores a 400 células/mm<sup>3</sup> apresentam um risco aumentado de hepatotoxicidade. Portanto, as transaminases devem ser monitoradas durante o início da terapia (os controles poderão ser feito antes da introdução da TARV, 15, 30, 60 e 90 dias após). Exantemas ocorrem com relativa frequência, raramente surgem quadros cutâneos graves, como a Síndrome de Steven-Johnson. Para diminuir o risco de eventos adversos, a NVP deverá ser iniciada com metade de sua dose plena nos primeiros 14 dias.

### **5.5 Escolha do IP**

A escolha do uso de IP para pacientes virgens de TARV deverá ser criteriosa, pois, em Angola, o seu uso é restrito para terapias de resgate em casos de falência terapêutica. Não existem estudos que comprovadamente indiquem a superioridade dos IP frente aos ITRNN para compor o esquema anti-retroviral inaugural.

Os IP podem elevar contagens de CD4 mais rapidamente mas, ao compararmos desfechos como supressão virológica ao final de 48 semanas, IP e ITRNN são igualmente eficazes. O IP escolhido deve sempre ser acompanhado de ritonavir (r), que funciona como booster, ou seja, aumenta os níveis séricos dos IP por tempo mais prolongado e diminui o risco de mutações. Como vantagem, os IP apresentam barreiras genéticas altas, ou seja, existe a necessidade de várias mutações para conferir resistência a um IP. Porém, como evento adverso, levam às dislipidemias.

Apesar do uso de IP ser recomendado para resgate, as exceções para seu uso são as seguintes: (1) pacientes intolerantes ao uso de ITRNN; (2) pacientes que desenvolveram eventos adversos graves após uso de NVP (como dermatites exfoliativas, síndrome de Steven Johnson ou hepatotoxicidade). Caso a escolha da terapia inicial envolva um esquema composto por um IP, o lopinavir/ritonavir (LPV/r) deve ser o IP/r preferencial, baseado na experiência de uso, no maior número de estudos clínicos com seguimento de pacientes em longo prazo e na alta potência e durabilidade que confere aos esquemas anti-retrovirais. Na impossibilidade de uso do lopinavir/r, o IP disponível é o indinavir que deve preferencialmente ser associado ao ritonavir. Lembrar que esta associação não é co-formulada e que o ritonavir demanda refrigeração. O saquinavir também está disponível em Angola e poderá ser utilizado em casos de resgate ou quando um paciente está em tratamento de TB, cujo esquema contempla rifampicina (o único IP que pode ser utilizado em concomitância com a rifampicina é a dupla saquinavir/ritonavir).

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

Os primeiros 6 meses de tratamento são fundamentais para a definição do futuro do

paciente, que deverá adaptar-se a uma nova realidade, como a incorporação dos ARV no seu quotidiano. É importante identificar a existência de uma rede de apoio social, pois poderá ser necessário o apoio psicossocial da equipa de saúde. Esta deverá estar apta para identificar precocemente dificuldades de adesão e possíveis eventos adversos que dificultem a tomada de medicação.

Os primeiros seis meses de terapia anti-retroviral correspondem a um período crítico para o futuro do tratamento. O apoio é fundamental e deve ser dado de forma individualizada, conforme as necessidades de cada paciente. São recomendáveis consultas clínicas frequentes, inicialmente com a finalidade de identificar eventos adversos, dificuldade para entedimento da tomada das drogas e esclarecer dúvidas a respeito da terapia. Posteriormente, os intervalos entre as consultas podem ser mais longos à medida que o paciente se adapta à nova rotina. Nos casos de diagnóstico tardio e de pessoas com comprometimento clínico e dificuldades sociais importantes, as reavaliações devem ser ainda mais frequentes.

Após o início da TARV, é recomendável realizar hemograma completo e transaminases em 15 dias. Posteriormente, os controlos periódicos (que podem incluir provas de função renal, colesterol total e frações, triglicérides, glicémia de jejum) podem ser realizados a cada seis meses ou de acordo com cada caso.

### **5.7 Avaliação da resposta ao tratamento anti-retroviral**

O objectivo da TARV é recuperar ou restaurar a resposta imune, além de prover o máximo de supressão viral continuamente com a finalidade de aumentar a sobrevida e melhorar a qualidade de vida.

Na verdade, dependendo do estadió clínico em que é feito o diagnóstico, nem sempre há como esperar por um aumento desejável de CD4. Após a introdução da TARV espera-se um aumento de 50 a 100 células/mm<sup>3</sup> por ano em pacientes com contagem de CD4 inicial superiores a 100 células/mm<sup>3</sup>, o valor de CD4 inicial é um importante factor preditivo do sucesso do tratamento em 3 anos.

Inicialmente, pode ser difícil avaliar a melhora do quadro clínico do paciente, principalmente os pacientes com estadios clínicos 3 e 4, pois podem apresentar até piora de seu quadro clínico; não necessariamente por falência terapêutica, mas sim pelos possíveis eventos adversos dos ARV e IO aparentemente subclínicas.

A contagem de CD4 deverá ser solicitada a cada 3 meses, em média, durante o primeiro ano de seguimento e, nos anos seguintes, de acordo com a evolução do paciente:

- Se o paciente mantiver contagens de CD4 inferiores a 200 células/mm<sup>3</sup> as medidas devem ser solicitadas a cada 3 meses.
- Se o paciente evoluir com contagens de CD4 superiores a 350 células/mm<sup>3</sup>, as colectas poderão ser mais espaçadas (6 em 6 meses). Importante repetir análise quando os resultados forem muito díspares em relação aos demais.

Para um seguimento adequado, também é necessária a colecta da carga viral (CV). Para pacientes aderentes, a supressão viral é alcançada após 18 a 24 semanas de terapia. O objectivo é atingir níveis de CV indetectáveis (em geral inferiores a 40 cópias/ml), no máximo, 6 meses após início de terapia.

Após a constatação de CV indetectável, especial atenção deve ser dada para a sustentabilidade desta resposta. Assim, é necessário repetir a CV cada 6 meses, caso ocorra



retorno da replicação, deve ser observado a adesão do paciente ao esquema e é importante repetir a CV em média após 30 dias do último resultado para avaliar a manutenção da replicação ou o retorno à indetectável. Algum grau de replicação viral não sustentada pode ocorrer sem prejuízo do esquema em uso. A CV, quando disponível, deverá ser pedida rotineiramente, uma vez que é o primeiro parâmetro laboratorial que se altera frente a uma falência terapêutica. A Tabela 12 mostra a frequência de solicitação de linfócitos T CD4+ e CV.

**Tabela 12. Frequência de solicitação de T CD4+ e Carga Viral para avaliação da resposta TARV:**

| Parâmetros              | Avaliação Resposta TARV                                                                                                |
|-------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Contagem células T CD4+ | Frequência trimestral no primeiro ano, semestral após estabilidade.                                                    |
| Carga Viral VIH         | Após 3 meses TARV, se indetectável, solicitar a cada 6 meses, se detectável, repetir após 1 mês e avaliar adesão TARV. |

### 5.8 Síndrome Inflamatória da Reconstituição Imune (SIRI)

A síndrome inflamatória da reconstituição imune é caracterizada por um conjunto de sinais e sintomas resultantes da resposta inflamatória exacerbada que o organismo desenvolve em resposta a restauração do sistema imune após o início da TARV. Esta resposta ocorre possivelmente devido a uma grande sobrecarga de antígenos, uma elevada produção de citocinas mediadoras da resposta inflamatória e a uma susceptibilidade individual do hospedeiro. Pode apresentar-se com sinais e sintomas de uma das doenças definidoras de SIDA não reconhecida ou subclínica, o que pode levar a uma piora clínica do paciente nas primeiras semanas ou meses após introdução de TARV.

Normalmente, esta síndrome pode ocorrer dentro de duas a doze semanas após a introdução de TARV ou até mais tardiamente. A frequência de SIRI entre todos os pacientes que iniciaram terapia é ao redor de 10% e, caso a contagem de CD4 inicial seja inferior a 50 células/mm<sup>3</sup>, esta frequência pode chegar a 25%.

Os factores de risco associados são: baixa idade, sexo masculino, início precoce da TARV após diagnóstico de Infecções Oportunistas, Carga Viral elevada no início de TARV, queda rápida da CV após início da TARV, imunodeficiência avançada, particularmente com contagem de células T CD4+ inferior a 50 células/mm<sup>3</sup>.

As infecções mais associadas à SIRI são as por micobactérias (tuberculose ou *complexo M.avium*) e por criptococo.

A intensidade das manifestações desta síndrome são variáveis, em geral o quadro é leve e auto-limitado, no entanto, quadros graves são descritos, incluindo óbitos, particularmente com o acometimento do SNC (Neuro-SIRI). O diagnóstico de SIRI é difícil de ser feito, pois todas as outras possíveis causas – toxicidade, evento adverso, outras infecções – deverão ser excluídas. Em seu manejo, deve-se, ao máximo, evitar a suspensão dos ARV, embora em alguns casos, esta medida não seja possível. Além disso, em casos mais graves, podem ser prescritos anti-inflamatórios não-hormonais e corticoesteróides (prednisona 1mg/kg/dia durante duas a quatro semanas, dependendo da resposta do paciente, que deve ser retirado gradualmente, se período de uso for maior que 15 dias).

## Capítulo 6. Falência ao tratamento anti-retroviral

### 6.1 Critérios de falência ao tratamento anti-retroviral

A falência do tratamento anti-retroviral pode ser caracterizada pelo agravamento do quadro clínico, queda na contagem de linfócitos T CD4+ ou aumento da carga viral do VIH. A falência virológica é a mais precocemente detectada, pois representa o aumento de replicação viral por resistência, normalmente por uso inadequado dos ARV. Como consequência do aumento da carga viral ocorre a queda da contagem de linfócitos T CD4+, sendo este o segundo parâmetro identificado. Com a queda da imunidade surgem os sintomas clínicos, que são os indicativos mais tardios de falência ao tratamento.

A **falência virológica** caracteriza-se pela detecção de carga viral (quantificação do RNA do VIH) após pelo menos seis meses de TARV, sendo necessária sua confirmação por uma segunda análise realizada em um intervalo inferior a 30 dias. Deve-se questionar o paciente sobre a ocorrência de intercorrências clínicas como infecções (gripe, malária, diarreias), vacinação e realização de teste intradérmico tuberculínico na época da colecta da carga, factores que podem levar a aumentos transitórios de carga viral, sem significar falência à TARV. O valor de corte para definição de falência virológica não está bem estabelecido, porém, em Angola, consideraremos qualquer replicação viral (2.000 cópias/ml). É importante ter em mente que a partir deste valor confirmado já é considerada falência terapêutica, mesmo que a contagem de CD4 do paciente esteja boa e ele esteja assintomático e que nenhum problema de adesão seja detectado.

A **falência imunológica** pode ser caracterizada pela queda da contagem dos linfócitos T CD4+ ou pela persistência de valores baixos mesmo com a instituição da TARV. Deve-se lembrar que há variabilidade biológica na contagem de linfócitos T CD4+ (variações circadianas e analíticas, doenças intercorrentes, uso de corticoesteróides em doses imunossupressoras por tempo prolongado), observando-se variações diárias de até 25% em diferentes análises do mesmo paciente. Considerando-se esse facto, a queda de linfócitos T CD4+ deve ser confirmada com uma segunda análise em um período inferior a 30 dias.

A **falência clínica** pode ser caracterizada pelo agravamento clínico do paciente e pelo surgimento de IO. Porém, é necessária avaliação criteriosa do paciente quando tais manifestações ocorrem antes dos 6 meses do início da TARV, pois nesse período a ocorrência de IO pode ser devido à SIRI que representa melhoria dos parâmetros imunológicos e consequentemente da resposta inflamatória, levando ao aparecimento de sintomas de doenças pré-existentes (discutido no capítulo anterior). Após esse período de seis meses, a deterioração clínica significa falência à TARV, o que leva a investigação das causas e até troca de ARV se necessário. Outra situação que pode não significar falência é o aparecimento de infecção oportunista com carga viral indetectável, que ocorre em situações mais tardias, quando a reconstituição imune é insuficiente, principalmente se a TARV é iniciada com contagens muito baixa de linfócitos T CD4+ em que os valores máximos atingidos com o tratamento permanecem abaixo de 200 células/mm<sup>3</sup>.

A tabela 13 resume os critérios virológico, imunológico e clínico que caracterizam a falência terapêutica adoptados pelo INLS.

**Tabela 13. Critérios virológico, imunológico e clínico da falência terapêutica:**

| <b>Critério virológico</b>                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Qualquer replicação viral acima de 2.000 cópias/ml <sup>1</sup> (confirmar com nova medida em menos de 30 dias)                                                                                                                                                                   |
| <b>Critério imunológico<sup>3</sup></b>                                                                                                                                                                                                                                           |
| (1) Queda da contagem de linfócitos T CD4+ para valores inferiores aos da pré-terapia ou<br>(2) Queda superior a 50% em relação ao valor máximo de contagem de linfócitos T CD4+ ou<br>(3) Níveis de CD4 persistentemente abaixo de 100 células /mm <sup>3</sup> ( <sup>2</sup> ) |
| <b>Critério clínico<sup>†</sup></b>                                                                                                                                                                                                                                               |
| Condição clínica nova ou recorrente compatível com estadio clínico 4                                                                                                                                                                                                              |

(1) o valor de corte para definição de falência ainda não está claramente estabelecido. (2) alguns especialistas acham mais apropriado valores de CD4 inferiores a 50 células/mm<sup>3</sup> após 12 meses de TARV. (3) avaliar se este CD4 não foi colectado em momento de infecção outra; (†) evento actual deverá se diferenciado de SIRS;

## 6.2 Razões para a falência do tratamento

As causas de falência terapêutica são variadas, mas podem ser agrupadas em quatro grupos principais:

### (1) Factores farmacológicos:

- Diminuição da absorção do fármaco por alterações do tracto gastrointestinal;
- Diminuição da penetração em alguns tecidos;
- Interações medicamentosas que podem levar a um aumento da metabolização de alguns ARV (por exemplo, o aumento da actividade do citocromo P450 induzido pela rifampicina).

### (2) Factores médicos/ sistema de saúde:

- Falhas ou irregularidades na distribuição ou disponibilidade dos ARV;
- ARV com prazo de validade expirado;
- Desarticulação entre vários serviços, especialidades e/ou hospitais com consequente troca inadequada dos ARV por diferentes serviços;
- Explicações incorrectas ou insuficientes ao paciente resultando no uso inadequado dos ARV (prescrições não legíveis, incapacidade do paciente compreender);
- Local de distribuição dos ARV pouco acessível.

**(3) Factores relativos ao paciente:** falta de adesão à TARV, que é a causa mais frequente de falência terapêutica (responsáveis por 28 a 40% destes casos), pois o uso dos medicamentos em doses sub-óptimas ou de forma irregular acelera o processo de selecção de vírus resistentes.

### (4) Factores relativos ao vírus:

- VIH – 2 é intrinsicamente resistente aos ITRNN;
- Infecções por vírus resistentes: com o aumento do acesso ao tratamento anti-retroviral, o número de pessoas infectadas por vírus que já apresenta mutações e, consequentemente, resistência a alguns medicamentos também tem crescido.

### 6.3 Conduta nas situações de falência terapêutica

Uma vez caracterizada a falência do tratamento por critérios clínicos, imunológicos ou virológicos, deve-se trocar o esquema de ARV. O ideal é detectar falência através do resultado da carga viral, pois o intervalo entre a carga viral detectável, aumento da replicação viral associado à alta probabilidade de mutações, diminuição da contagem de linfócitos T CD4+ e, consequentemente, manifestações clínicas pode levar muito tempo. Caso a troca de ARV seja bem indicada, quanto mais precoce a troca, menor a chance de selecção de mutações capazes de prejudicar a eficácia do futuro regime. A escolha do novo esquema de TARV deverá seguir os seguintes preceitos:

1. Objectivar carga viral indetectável (ou seja, ao final de 6 meses após troca de ARV, CV abaixo dos limites de detecção). Esta medida visa interromper o acúmulo progressivo de mutações (impacto clínico);
2. A forma ideal de troca da TARV, particularmente após falha dos esquemas iniciais, é através da genotipagem. Como, em geral, não está disponível deve-se observar as outras premissas antes da troca do esquema;
3. Basear a escolha do esquema de resgate em dados actuais e anteriores de resistência, nos antecedentes terapêuticos do paciente e em dados de estudos clínicos e genotipagem;
4. Não utilizar monoterapia funcional (nova droga com grande potencial de actividade, deverá ser associada ou a outras drogas plenamente activas ou com potenciais de actividade parcial);
5. Considerar a resistência cruzada aos ARV da mesma classe;
6. Não utilizar ITRNN se falha prévia a esta classe (lembrar que a barreira genética é baixa);
7. Utilizar 3TC no novo esquema, apesar da suspeita de resistência, pois sua principal mutação é capaz de potencializar outros ITRN;
8. Utilizar sempre IP no esquema de resgate associado ao ritonavir como booster;

Na falência terapêutica, o ideal é a troca completa do esquema anti-retroviral, incluindo sempre que possível o uso de ARV pertencentes a classes terapêuticas ainda não utilizadas pelo paciente, de forma a minimizar a probabilidade de resistência cruzada. Caso esta conduta não seja possível, o novo esquema (denominado esquema alternativo, de 2ª linha ou de resgate) deve ser composto por, pelo menos, duas drogas não utilizadas anteriormente. O objectivo da troca de esquema é suprimir ao máximo a replicação viral (carga viral indetectável). Porém, após múltiplas falências, a chance de se atingir CV indetectável diminui e o ideal é aguardar, se for possível, novos medicamentos, particularmente os de classes diferentes antes de fazer uma troca parcial do esquema. Neste período o paciente deve ser mantido com o esquema em uso até que seja possível a troca mais adequada.

Embora ainda não disponíveis no nosso meio as técnicas de avaliação de resistência aos ARV têm sido usadas amplamente e 2 tipos de testes podem ser realizados: genotipagem e fenotipagem. A genotipagem utiliza métodos de biologia molecular para sequenciar o genoma viral e identificar as mutações existentes. A interpretação destas mutações é feita a partir de vários bancos de dados e, em geral, é um bom orientador quanto as drogas que não devem

compor o esquema novo, não deve ser interpretado de maneira absoluta pois os testes disponíveis comercialmente detectam principalmente as populações virais majoritariamente resistentes. A genotipagem direcciona quais trocas poderiam ser feitas, porém é uma medida indirecta de resistência, de difícil interpretação e representa apenas a cepa viral predominante. A fenotipagem é outro método de avaliação de resistência do VIH e não está disponível de maneira disseminada devido a complexidade da sua realização. O teste necessita de vírus viáveis no laboratório e baseia-se na determinação da concentração dos ARV que inibem o vírus testado. A padronização da concentração inibitória ainda não está totalmente esclarecida. Um recurso também utilizado é a determinação da fenotipagem virtual. A sequência de mutações virais encontradas no caso, é comparada num banco de dados com grande número de genotipagem e fenotipagem existentes e é elaborado um laudo de acordo com as fenotipagens observadas naquele padrão de resistência genotípica, tem sido amplamente utilizado.

Na falta de testes de resistência é importante que alguns preceitos sejam avaliados antes de se fazer a troca dos ARV em regimes de falência:

- **ITRNN disponíveis (Nevirapina e Efavirenz):** A resistência a uma das drogas inviabiliza o uso da outra devido ao alto risco de resistência cruzada. Portanto, se já utilizadas como esquema inicial, não poderão ser usadas no esquema de resgate.
- **ITRN:** a resistência cruzada entre os membros do grupo é frequente, porém menor que no grupo anterior. Também apresenta uma barreira genética baixa e muitas vezes uma única mutação pode comprometer alguns membros do grupo.
- **IP:** a resistência cruzada é importante, porém a barreira genética para a maioria dos IP (excepção do Nelfinavir e Atazanavir) é alta, necessitando de várias mutações para a perda total da classe.
- Não estão descritas resistências cruzadas entre as diferentes classes de ARV.

O uso de IP/r permite uma exposição contínua e maior da droga, resultando em melhor actividade antiviral, superior à observada quando o IP é usado sem o reforço do ritonavir, o que consequentemente leva a uma maior barreira genética a resistência. Como regra os IP devem ser usados sempre com baixa dose de ritonavir, com excepção do Nelfinavir, pois não há elevações dos níveis séricos desta droga quando co-administrado com RTV.

#### **6.4 Como compor um novo esquema de TARV após o diagnóstico de falência**

Após o diagnóstico de falência terapêutica (baseado nos critérios já descritos acima) e de uma avaliação criteriosa sobre os motivos que levaram a esta falência (lembrar que 28 a 50% dos casos são devidos à baixa aderência ao tratamento/serviço), deverá ser exposto ao paciente sua situação: o diagnóstico de falência, prováveis motivos, qual a conduta ideal e qual plano terapêutico futuro. Em teoria, o médico deveria efectuar a troca de terapia no momento em que a falência fosse detectada e comprovada, porém deverá certificar-se do compromisso do paciente em relação ao seu tratamento. A troca não será válida caso o paciente não assuma sua responsabilidade pelo tratamento. Em contra partida, quanto mais prolongado for o uso de um

esquema já falido, maior será o número de resistências acumuladas (1,6 mutações/ano), que consequentemente reduzirão o número de opções medicamentosas no futuro. É uma decisão difícil de ser tomada e que deverá ser feita sob acordo médico-paciente.

O ideal seria realizar a troca de ARV baseada no resultado de um teste de resistência (fenotipagem ou genotipagem). Com a indisponibilidade destes testes no nosso meio, devemos considerar os seguintes aspectos:

1. Todos os esquemas de ARV utilizados anteriormente;
2. Resistência cruzada entre os ARV de mesma classe;
3. Preferência a uma classe de ARV não utilizada previamente associada a pelo menos um ITRN não utilizado anteriormente;
4. Capacidade do paciente em seguir o novo esquema correctamente para diminuir os riscos de selecção de cepas resistentes e perda do novo esquema;
5. Interação entre os ARV e outras medicações para utilização de doses adequadas.

A tabela 14 tem como função orientar a troca de ARV com base no esquema utilizado anteriormente e a tabela 15 sugere as possíveis trocas das duplas de ITRN (considerar todos utilizados anteriormente).

**Tabela 14. Sugestões para formação do esquema de resgate baseado no esquema anterior:**

| Esquema de ARV anterior | Esquema de ARV recomendado para resgate                                                                                     |
|-------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 2 ITRN + 1 ITRNN        | 2 ITRN + IP/r (LPV/r ou IDV/r)                                                                                              |
| 2 ITRN + 1 IP           | 2 ITRN + 1 ITRNN (nunca tomou) + 2 IPs/r<br>ou<br>2 ITRN + LPV/r + SQV<br>ou<br>2 ITRN + 1 ITRNN (se nunca utilizado antes) |
| 3 ITRN                  | 2 ITRN + 1 IP/r (LPV/r ou IDV/r)                                                                                            |

**Tabela 15. Sugestões para possíveis trocas de duplas de ITRN:**

| Dupla de ITRN na falência | Dupla de ITRN sugerida no resgate |
|---------------------------|-----------------------------------|
| AZT + 3TC                 | TDF + 3TC ou<br>ddI + ABC         |
| d4T + 3TC                 | TDF + 3TC ou<br>ddI + ABC         |
| AZT + ddI                 | TDF + 3TC ou<br>ABC + 3TC         |
| d4T+ ddI                  | TDF + 3TC ou<br>ABC + 3TC         |
| ABC + 3TC                 | AZT + 3TC ou<br>TDF + AZT + 3TC   |
| ABC + ddI                 | AZT + 3TC                         |
| ddI + 3TC                 | AZT + 3TC + TDF ou<br>AZT + ABC   |
| TDF + 3TC                 | AZT + 3TC                         |

A tabela 16 sugere as possíveis trocas de ARV em pacientes com múltiplas falências.

**Tabela 16. Sugestão de possíveis trocas de ARV em pacientes que já falharam o esquema de resgate:**

| TARV anterior (considerar todas)                    | TARV recomendada     |
|-----------------------------------------------------|----------------------|
| 2 ITRN + EFV ou<br>NVP + LPV/r ou<br>2 ITRN + LPV/r | 2 ITRN + LPV/r + SQV |
| 2 ITRN + LPV/r + SQV/r                              | Centro de referência |

Observação - Após a falência do 2º esquema, excluído as toxicidades, o ideal é que seja realizado teste de resistência (genotipagem). Com a falta deste exame no país, sugere-se fortemente que os pacientes nesta situação sejam avaliados criteriosamente e uma discussão com o Sector de Apóio Clínico do INLS é importante para avaliar as alternativas para cada paciente nesta situação.

Os pacientes que serão submetidos à troca de ARV por falência terapêutica, após avaliação criteriosa da sua adesão e compromisso com a terapia, deverão ser acompanhados em intervalos menores de tempo, preferencialmente mensalmente nos primeiros 6 meses após a troca. A cada consulta, deverão ser avaliados eventos adversos e adesão e questionadas as dificuldades encontradas com o novo regime prescrito. O investimento neste tipo de paciente é grande, pois caso este novo regime não vingue, as chances de sucesso virológico e imunológico diminuam muito, visto os ARV disponíveis em nossa região actualmente.

## 6.5 Interrupção do tratamento anti-retroviral

Não é recomendado, via de regra, a interrupção da TARV pois pode ocorrer um rebote

virológico com piora importante dos parâmetros imunológicos e piora clínica do paciente. Interrupção não planejada da TARV pode ocorrer por evento adverso grave, co-morbidade e não disponibilidade da medicação. Já a interrupção programada pode ocorrer por decisão do paciente, após a gestação quando a sua função era profilática, toxicidades a longo prazo (lipodistrofia) e em pacientes que já utilizaram diversos esquemas, porém com falência sem novas possibilidades terapêuticas a curto prazo. Potenciais riscos e benefícios variam de acordo com um número de factores, entre eles: estados clínico e imunológico do paciente, motivo da interrupção, o tipo e a duração da interrupção, a presença ou ausência de vírus resistente.

Em caso de interrupções não planejadas por toxicidade grave, todos ARV deverão ser suspensos independentemente de suas características farmacológicas e potência. Em caso de suspensão planejada a longo prazo, todos ARV deverão ser suspensos em conjunto, com exceção da NVP e EFV, cujas semi-vidas são longas e devem ser suspensos uma semana antes dos demais ARV, para evitar a monoterapia.

Pacientes com doença sintomática avançada devem, se possível, manter a TARV, pois supressão virológica parcial está associada a melhora clínica.

Pacientes que atingiram um bom controlo clínico e laboratorial após início do tratamento, particularmente aqueles cujo esquema inaugural envolve IP ou um grande número de comprimidos/dia podem ter os seus esquemas terapêuticos modificados visando associações menos complexas ou com perfil de toxicidade mais favorável, sem perda da efectividade virológica, favorecendo aumento da aderência. Como regra a simplificação deve ser feita somente após pelo menos 6 meses de tratamento com excelente resposta imunológica e virológica e de maneira sustentada.

Nos pacientes que optarem pela suspensão dos ARV por decisão pessoal, orientar quanto ao risco de sinais e sintomas variados, semelhante a infecção aguda, ao surgimento de IO e à necessidade de avaliação médica urgente nestes casos.

Interrupções planejadas a longo prazo, com exceção da profilaxia durante a gestação, não são recomendadas por este consenso.



## Capítulo 7. Interações Medicamentosas

Ao prescrever um esquema anti-retroviral, possíveis interações medicamentosas devem sempre ser levadas em consideração. Durante a anamnese, deve-se questionar o uso de medicações correntes ou mesmo uso de medicina tradicional. As tabelas 17 a 20, demonstram as possíveis interações entre ARV e outras drogas com recomendações a respeito de contra-indicações e alterações das doses.

**Tabela 17. Interações medicamentosas com ITRNN:**

| Drogas                         | NVP                                                                                                                                                      | EFV                                                                                                                  |
|--------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Antibacilares</b>           |                                                                                                                                                          |                                                                                                                      |
| Rifampicina                    | ↓ do nível sérico de NVP em até 58%. Sem necessidade de ajuste. Possibilidade de hepatotoxicidade adicional. Monitoramento.                              | ↓ do nível de EFV em 25%. Sem necessidade de ajuste.                                                                 |
| Claritromicina                 | Nenhuma                                                                                                                                                  | ↓ dos níveis sérico de claritromicina em 16%.                                                                        |
| <b>Antifúngico</b>             |                                                                                                                                                          |                                                                                                                      |
| Cetoconazol                    | ↑ do nível de cetoconazol em 63%.<br>↑ do nível de NVP em 15 a 30%.<br>A co-administração não é recomendada.                                             | Nenhuma.                                                                                                             |
| Fluconazol                     | ↑ da concentração máxima de NVP em 100%; sem alteração na concentração de fluconazol. Possibilidade de hepatotoxicidade adicional. Requer monitoramento. | Sem informação.                                                                                                      |
| Itraconazol                    | Sem informação.                                                                                                                                          | Sem informação.                                                                                                      |
| <b>Contraceptivos orais</b>    |                                                                                                                                                          |                                                                                                                      |
| Etinilestradiol                | ↓ da concentração de etinilestradiol em 20%. Utilizar em associação com outros métodos.                                                                  | ↑ da concentração de etinilestradiol em 37%.                                                                         |
| <b>Anticonvulsivantes</b>      |                                                                                                                                                          |                                                                                                                      |
| Carbamazepina<br>Fenitoína     | Utilizar com precaução.                                                                                                                                  | Utilizar com precaução.                                                                                              |
| <b>Agentes hipolipomiantes</b> |                                                                                                                                                          |                                                                                                                      |
| Sinvastatina,<br>lovastatina   | Sem informação.                                                                                                                                          | ↓ do nível de sinvastatina em 58%. Sem alteração do EFV. Se necessário ↑ dose sinvastatina, sem exceder dose máxima. |
| Atorvastatina                  | Sem informação.                                                                                                                                          | ↓ área sobre a curva (AUC) da sinvastatina em 43%. Sem alteração do EFV. Se necessário                               |

|              |                                                                                         |                                                                                         |
|--------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|
|              |                                                                                         | ↑ dose atorvastatina, sem exceder dose máxima.                                          |
| Pravastatina | Sem informação.                                                                         | Sem informação.                                                                         |
| Cisaprida    | ↑ Concentração de cisaprida (toxicidade cardíaca). A co-administração não é recomendada | ↑ Concentração de cisaprida (toxicidade cardíaca). A co-administração não é recomendada |

Fonte: Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents/CDC (2009)

**Tabela 18. Interações medicamentosas com IP:**

| Drogas                         | LPV/r                                                                                                                                                                             | SQV                                                                                                                       |
|--------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Antibacilares</b>           |                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                           |
| Rifampicina                    | ↓ AUC do LPV em 97%. A co-administração não é recomendada.                                                                                                                        | ↓ do nível de SQV em 84%. A co-administração não é recomendada.                                                           |
| Claritromicina                 | ↑ AUC da claritromicina em 75%. Ajustar dose da claritromicina para insuficiência renal se necessário.                                                                            | RTV ↑ nível sérico de claritromicina em 75%. Ajustar dose da claritromicina para insuficiência renal se necessário.       |
| <b>Antifúngico</b>             |                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                           |
| Cetoconazol                    | ↑ AUC do LPV. Não exceder 200mg/dia de cetoconazol.                                                                                                                               | ↑ nível sérico de SQV 3x. Não há necessidade de correção.                                                                 |
| Fluconazol                     | Sem informação.                                                                                                                                                                   | Sem informação.                                                                                                           |
| Itraconazol                    | ↑ nível sérico de itraconazol. Não exceder 200mg/dia de itraconazol.                                                                                                              | Sem informação.                                                                                                           |
| <b>Contraceptivos orais</b>    |                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                           |
| Etinilestradiol                | ↓ da concentração de etinilestradiol em 42%. Utilizar em associação com outros métodos.                                                                                           | RTV ↓ da concentração de etinilestradiol em 41%. Utilizar em associação com outros métodos.                               |
| <b>Anticonvulsivantes</b>      |                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                           |
| Carbamazepina<br>Fenitoína     | ↑ nível sérico de carbamazepina se co-administrado com RTV. Monitorar nível da carbamazepina.<br>↓ do nível sérico de LPR, RTV e fenitoína. A co-administração não é recomendada. | Desconhecida, mas pode ↓ nível sérico de SQV.                                                                             |
| <b>Agentes hipolipomiantes</b> |                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                           |
| Sinvastatina,<br>lovastatina   | ↑ nível sérico da estatina. A co-administração não é recomendada.                                                                                                                 | ↑ nível sérico da estatina. A co-administração não é recomendada.                                                         |
| Atorvastatina                  | ↑ AUC da atorvastatina em 33%. Iniciar com a menor dose possível de atorvastatina e monitorar.                                                                                    | ↑ nível de atorvastatina em 450% quando utilizados SQV/r. Iniciar com a menor dose possível de atorvastatina e monitorar. |
| Pravastatina                   | ↑ AUC da atorvastatina em 33%. Sem necessidade de                                                                                                                                 | ↓ do nível de pravastatina em 50%. Sem necessidade do ajuste                                                              |

|           |                                                                                         |                                                                                         |
|-----------|-----------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|
|           | monitoramento.                                                                          | de dose.                                                                                |
| Cisaprida | ↑ concentração de cisaprida (toxicidade cardíaca). A co-administração não é recomendada | ↑ concentração de cisaprida (toxicidade cardíaca). A co-administração não é recomendada |

Fonte: Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents/CDC (2009)

**Tabela 19. Interações medicamentosas entre ITRN e outros ARV:**

| Drogas      | ITRN | Comentário                                                                                                                                               |
|-------------|------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>ITRN</b> |      |                                                                                                                                                          |
| ddI         | d4T  | Sem efeito significativo, porém evitar co-administração se possível (risco ↑ de acidose láctica, neuropatia).                                            |
|             | TDF  | ↑ concentração mínima de ddI em 48 a 60%. Se clearance de creatinina > 60ml/min: para pacientes com peso > 60kg: 250 mg/dia e se peso < 60kg: 200 mg/dia |
| <b>IP</b>   |      |                                                                                                                                                          |
| IDV         | TDF  | ↑ IDV. Sem necessidade de ajuste de dose.                                                                                                                |
| LPV/r       | TDF  | ↓ AUC LPV/r em 15% e ↑ AUC TDF em 34%. Sem significado clínico conhecido. Monitorar toxicidade do TDF.                                                   |

Fonte: Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents/CDC (2009)

**Tabela 20. Interações medicamentosas entre os ARV e anti-maláricos, drogas para o tratamento de hanseníase, tripanossomíase africana e filariose:**

| Drogas/ ARV               | LPV | IDV | RTV | SQV | EFV | NVP | ITRN |
|---------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|------|
| Derivados da artemisinina | 3   | 2   | 2   | 2   | 2   | 2   | 4    |
| Atovaquone                | 2   | 2   | 2   | 3   | 3   | 3   | 4    |
| Proguanil                 | 3   | 3   | 2   | 2   | 3   | 3   | 4    |
| Lumefantrina              | 2   | 2   | 2   | 2   | 2   | 2   | 4    |
| Quinino                   | 2   | 2   | 2   | 2   | 2   | 2   | 4    |
| Cloroquina                | 3   | 3   | 2   | 3   | 3   | 3   | 3    |
| Mefloquina                | 2   | 2   | 2   | 2   | 3   | 3   | 4    |
| Pirimetamina              | 3   | 3   | 2   | 3   | 3   | 3   | 4    |
| Primaquina                | 4   | 4   | 4   | 4   | 4   | 4   | 4    |
| Dapsona                   | 3   | 3   | 3   | 2   | 3   | 3   | 3    |
| Clofazimina               | 4   | 4   | 4   | 4   | 4   | 4   | 4    |
| Pentamidina               | 3   | 3   | 2   | 3   | 3   | 3   | 2    |
| Melarsoprol               | 4   | 4   | 4   | 4   | 4   | 4   | 4    |
| Suramina                  | 4   | 4   | 4   | 4   | 4   | 4   | 4    |
| Eflornitina               | 4   | 4   | 4   | 4   | 4   | 4   | 4    |

Fonte: [www.HIV-druginteractions.org](http://www.HIV-druginteractions.org)

O código da tabela 20 é o seguinte:

- (1) A co-administração não é recomendada.
- (2) Potencial interação: cautela durante co-administração.
- (3) Interação sem significado clínico.
- (4) Sem informação.

## Capítulo 8. Co-infecções (Tuberculose /VHC/VHB/Malária)

### 8.1 Co-infecção VIH / Tuberculose

A tuberculose (TB) é a infecção que causa mais óbitos entre seropositivos mundialmente, assim como a presente pandemia de VIH é a principal causa do retrocesso mundial do controlo da tuberculose.

A co-infecção VIH/TB altera de forma expressiva o comportamento clínico e a história natural de ambas as doenças. Por um lado, observa-se uma queda significativa da contagem de linfócitos T CD4+, aumento da replicação do VIH, aparecimento mais frequente de outras IO e evolução mais rápida para a morte.

Por outro lado, o doente co-infectado apresenta frequentemente evolução mais rápida da TB-doença, um maior número de casos com acometimento extra-pulmonar, elevadas cargas bacilares com alterações discretas no Rx, menor quantidade de bacilos na expectoração, resposta mais lenta ou incompleta aos antibacilares e maior mortalidade que os pacientes seronegativos. Portanto, a profilaxia, o diagnóstico e tratamento precoces são fundamentais para o controlo da tuberculose e para a evolução da infecção VIH em pacientes co-infectados.

As equipas de saúde responsáveis pela criação das directrizes que guiam as políticas de saúde das infecções VIH/SIDA e TB devem trabalhar em conjunto em torno de um único objectivo: diagnóstico e tratamento precoces de ambas infecções.

#### 8.1.1 Despiste da TB nos pacientes infectados pelo VIH

Um paciente seropositivo deverá ser investigado para TB na primeira consulta, e monitorado em cada consulta de controlo que comparecer, principalmente antes do início da TARV. A anamnese e exame físico deverão detectar sinais e sintomas compatíveis (tosse com expectoração, dor pleurítica, astenia, sudorese, febre prolongada e perda ponderal) e exames solicitados para confirmação ou exclusão diagnóstica (Rx de tórax, ao menos duas baciloscopia de expectoração, cultura de escarro ou de outros materiais, como líquido pleural, líquido).

#### 8.1.2 Teste Tuberculínico

O Teste Tuberculínico é o marcador disponível no nosso meio para o diagnóstico da infecção latente por *M. Tuberculosis*. Nos pacientes com resultado do TT superior a 5mm já esta bem documentada a importância da profilaxia da TB em pacientes seropositivos, incluindo os países de alta prevalência da doença. A profilaxia diminui a morbidade e mortalidade associadas ao VIH. Entretanto, com o início da TARV, ocorre uma grande recuperação ou restauração da resposta imune, diminuindo esse risco significativamente, mas aumentando porém o risco de TB com apresentação típica.

Nos pacientes com prova tuberculina intradérmica negativa e que iniciaram TARV, sugere-se a repetição da prova após 1 ano e caso a prova tuberculina se torne positiva, recomenda-se a profilaxia.

Antes de iniciar um esquema de quimioprofilaxia, deve ser afastada a tuberculose activa. O despiste da TB em pacientes seropositivos é difícil, uma vez que a baciloscopia de

expectoração tem sensibilidade diminuída e há escassez de métodos diagnósticos no nosso meio, tornando complicada a introdução de quimioprofilaxia quando não há segurança do diagnóstico.

A profilaxia da tuberculose não é contra-indicada durante a gestação.

No quadro 4, seguem as indicações de quimioprofilaxia para TB em pacientes seropositivos.

**Quadro 4. Quimioprofilaxia para tuberculose latente em pacientes VIH positivos:**

|                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|-------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Indicações</b> | <p>Paciente sem sinais ou sintomas sugestivos de tuberculose:</p> <p><b>A. Com radiografia de tórax normal e:</b> 1) prova tuberculina (reação ao PPD) com induração maior ou igual a 5mm no local da aplicação 2) <u>contactos intradomiciliares ou institucionais de tuberculose bacilífera; ou 3) PPD não reator ou com enduração entre 0-4 mm, com registo documental de ter sido reator ao teste tuberculínico e não submetido a tratamento ou a quimioprofilaxia na ocasião.</u></p> <p><b>B. Com radiografia de tórax anormal:</b> presença de cicatriz radiológica de TB <u>sem tratamento anterior (afastada possibilidade de TB activa por meio de exames de escarro e de radiografias anteriores), independentemente do resultado do teste tuberculínico (PPD).</u></p> |
| <b>Esquema</b>    | <p><b>Isoniazida</b>, VO, 5-10 mg/kg/dia (dose máxima: 300mg/dia), por seis meses consecutivos.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |

A quimioprofilaxia com isoniazida reduz o risco de adoecimento a partir da reactivação endógena do bacilo, porém não protege contra uma nova infecção exógena após a sua suspensão. Portanto, em situações de possível reexposição ao bacilo da tuberculose, o paciente deverá ser reavaliado quanto à necessidade de prolongamento da quimioprofilaxia (caso esteja em uso de INH) ou de iniciar uma nova quimioprofilaxia (caso esta já tenha sido suspensa).

Pacientes seropositivos e contactos de pacientes bacilíferos com tuberculose resistente devem ser monitorados durante o uso da isoniazida, devido ao maior risco de falha dessa profilaxia.

### **8.1.3 Tratamento da TB em pacientes seropositivos**

O tratamento da TB deverá ser feito de acordo as normas do Programa Nacional de Controle da Tuberculose – MINSA (vide Quadro 5), preferencialmente na mesma unidade de saúde onde o paciente faz o acompanhamento, em regime de DOT e sob controlo do mesmo médico, que deverá estar atento para a evolução do quadro clínico e imunológico com a finalidade de detectar prováveis complicações e suas respectivas condutas.

O tratamento da tuberculose num paciente infectado pelo VIH deve ser priorizado em relação à introdução de ARV. No Quadro 5 estão apresentados os regimes de tratamento recomendados para cada categoria diagnóstica em Angola.

**Quadro 5. Regimes de tratamento recomendados para cada categoria diagnóstica**

| Categoría diagnóstica de TB | Doentes com TB                                                                                                                                            | Regime de tratamento da TB                                                                             |                     |
|-----------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|
|                             |                                                                                                                                                           | Fase inicial                                                                                           | Fase de continuação |
| I                           | Casos novos BK +; casos novos TB pulmonar BK– com envolvimento parenquimatoso extenso; formas graves de TB ou doença grave com infecção VIH concomitante. | 2 RHZE                                                                                                 | 4 HR ou 4 (HR)      |
| II                          | Doente com TB pulmonar BK+ previamente tratados <ul style="list-style-type: none"> <li>• Recaída</li> <li>• Retratamento após interrupção</li> </ul>      | 2 HZES/1 RHZE                                                                                          | 5 HRE               |
| III                         | Novos TB pulmonar BK– (outros que não os da categoria I). Formas menos graves de TBEP.                                                                    | 2 RHZE                                                                                                 | 4HR ou 4(HR)        |
| Crianças                    |                                                                                                                                                           | 2 RHZ<br>Se BK + 2 RHZS                                                                                | 4 RH                |
| IV                          | Casos crónicos e de TB – MDR (que mantêm expectoração positiva após retratamento supervisionado)                                                          | Para esta categoria são sugeridos regimes Estandarizados especialmente desenhados ou individualizados. |                     |

#### 8.1.4 Caso de falência ao tratamento da TB – suspeita de MDR (multi-drug resistance)

A co-infecção VIH/TB tem sido associada à emergência de cepas de micobactérias resistentes aos principais medicamentos disponíveis, devido a vários factores: frequentes interrupções do tratamento antibacilar pelos eventos adversos e toxicidade, fraca adesão ao tratamento pela complexidade quando associado a outros medicamentos (anti-retrovirais e para profilaxia/tratamento de IO), interações medicamentosas que levam à diminuição da concentração plasmática dos antibacilares, induzindo resistência.

A vigilância de resistência aos antibacilares é prioridade entre pacientes co-infectados e deve ser realizada de forma sistemática. Portanto, recomenda-se realizar baciloscopia de expectoração de controlo aos 2 meses de tratamento e, caso seja positiva, deve-se suspeitar a presença de bacilo resistente. Neste caso, deve-se encaminhar uma amostra para cultura (Laboratório Nacional de Saúde Pública/Luanda) e, por conseguinte, teste de sensibilidade.

Casos suspeitos ou documentados de resistência ao tratamento para TB devem ser encaminhados para o centro de referência (**Hospital Sanatório de Luanda**) com o formulário de transferência devidamente preenchido contendo a história detalhada do paciente e resultados de baciloscopias e culturas de micobactérias.

Os pacientes co-infectados (VIH/TB) podem apresentar quadro clínico de TB pulmonar atípico e não infrequentemente com baciloscopia negativa. Além disso a TB extrapulmonar também é mais frequente nesta população, dificultando de maneira importante o diagnóstico etiológico. Tendo em vista estas dificuldades é importante que o tratamento empírico seja instituído nestes pacientes tendo em vista a gravidade destes quadros nestes pacientes não permitindo protelações enquanto aguarda-se o diagnóstico etiológico.

#### **8.1.5 Uso de ARV na tuberculose**

A rifampicina é componente fundamental do tratamento da tuberculose. Estudos realizados demonstraram que os esquemas que utilizaram esta droga apresentaram uma taxa de sucesso terapêutico de 90 a 95% quando adequadamente utilizados.

Entretanto, a associação entre a rifampicina e os IP reduz significativamente os níveis séricos desta classe de ARV devido à utilização da mesma via de metabolização hepática, o que consequentemente, aumenta o risco de desenvolvimento de resistência ao VIH. A interação medicamentosa também ocorre entre os ITRNN, porém estes são os preferenciais se houver necessidade da introdução de TARV. Não existe interação importante da rifampicina com os ITRN.

Nos pacientes co-infectados VIH/TB com indicação de TARV, considera-se como prioritário o tratamento da TB, postergando-se o início da TARV. Esta conduta é tomada visando a interação entre a rifampicina, os ITRNN e IP, a diminuição dos eventos adversos, a soma de toxicidades medicamentosas, a melhoria da posologia e, principalmente, pela possibilidade da síndrome inflamatória da reconstituição imune (SIRI).

Já está bem documentado que o tratamento isolado da TB, sem a adição do ARV, leva a uma redução da carga viral do VIH com melhora clínica e laboratorial significativas. Porém quando correctamente indicada, a TARV diminui a recorrência de TB e tem grande impacto na morbiletalidade.

#### **8.1.6 Quando iniciar a TARV em paciente seropositivo em uso de antibacilares?**

O risco-benefício deverá ser considerado na decisão da introdução da TARV em um paciente co-infectado. Há de se considerar o grau de imunodepressão do paciente, suas comorbidades outras, a soma das toxicidades de ambos tratamentos e a compreensão do paciente a respeito de seu tratamento, além da possibilidade da ocorrência da SIRI.

O início mais precoce da TARV é recomendado para pacientes com factores de risco para progressão mais acelerada do VIH, tais como: contagem de CD4 menor que 200 células/mm<sup>3</sup> e manifestação de formas extrapulmonares com acometimento de mais de um órgão/sistema (disseminada) e formas miliares (eventos definidores de SIDA).

As formas pulmonares típicas não são indicativas de doença avançada pelo VIH. Portanto, se o paciente tiver uma contagem de linfócitos T CD4+ superior a 200 células/mm<sup>3</sup>, sugere-se aguardar a estabilização do quadro clínico após o início dos antibacilares (cerca de 30 a 60 dias), para então realizar nova contagem de linfócitos T CD4+ e definir a conduta mais adequada.

O quadro 6 sugere os momentos mais adequados para introdução de TARV em pacientes co-infectados de acordo com a contagem de CD4.

**Quadro 6. Recomendações para o início da TARV nos pacientes co-infectados VIH/TB de acordo com o CD4:**

| Contagem de linfócitos TCD4             | Época para introdução de TARV                       |
|-----------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| < 100 células/mm <sup>3</sup>           | 15 dias após início dos antibacilares (BII)         |
| Entre 100 e 200 células/mm <sup>3</sup> | 1 mês após início dos antibacilares (BII)           |
| Entre 200 e 350 células/mm <sup>3</sup> | Durante fase de manutenção (BII)                    |
| > 350 células/mm <sup>3</sup>           | Após término do tratamento de TB <sup>1</sup> (BII) |
| Não disponível                          | Iniciar TARV                                        |

(1) TARV deve ser iniciada se houver diagnóstico dos outros eventos do estágio 3 e 4 da OMS.

Fonte: DHHS Pannel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents (2009)

#### 8.1.7 Que anti-retrovirais usar na co-infecção VIH/TB?

Quando for necessária a introdução da TARV em pacientes em uso de rifampicina, observar os seguintes pontos de acordo com as classes de ARV:

##### ■ IP

A maioria dos IP são contra-indicados durante a primeira fase do tratamento da TB, devido a redução das concentrações séricas dos IP entre 75 a 90% se associados à rifampicina.

O RTV é o IP que sofre menor redução de sua concentração sérica quando associado à rifampicina (ao redor de 35%). Entretanto, não é recomendado seu uso de forma isolada como anti-retroviral devido a sua baixa tolerância e grande quantidade de cápsulas. O uso de RTV está restrito como potencializador de outros IP (redução da oscilação do nível sérico dos demais IP).

Estudos de farmacocinética demonstraram que a associação de RTV 400 mg e SQV 400 mg é capaz de manter níveis séricos adequados na presença de rifampicina, porém não há dados suficientes sobre eficácia e segurança. Devido a falta de alternativas, recomenda-se o uso deste esquema em pacientes sem outras opções de ARV, para os quais o uso de IP seja essencial. Reforça-se que a co-administração de SQV/RTV e rifampicina deve ser cuidadosamente monitorada, tanto do ponto de vista de toxicidade, como de supressão viral.



#### ▪ ITRNN

Esquemas anti-retrovirais compostos por 2 ITRN e efavirenz, constituem a opção preferencial em pacientes seropositivos em uso de rifampicina. Cautela ao prescrever EFV para mulheres em idade fértil, dado ao risco de teratogenicidade (nestes casos, oferecer pelo menos dois métodos contraceptivos, uma vez que a rifampicina também diminui o nível sérico de anticoncepcionais orais). Apesar da diminuição do nível sérico de EFV se associado à rifampicina, não há benefício comprovado no aumento de sua dose.

A concentração plasmática da NVP diminui ao ser administrada com rifampicina, porém estudos realizados na África do Sul e Tailândia demonstraram bons resultados na actividade antiviral assim como poucos eventos adversos. Portanto, a associação rifampicina e NVP em suas doses habituais também constituem uma opção. Recomenda-se a monitorização clínica e laboratorial das enzimas hepáticas nas semanas 4, 8 e 12 após a introdução de antibacilares e mensal após o início das duas medicações devido ao risco de hepatotoxicidade.

Evidências mostram que mulheres com CD4 acima de 250 células/mm<sup>3</sup> têm maior risco de hepatite sintomática ou fatal quando iniciam a NVP. Portanto, quando houver necessidade de iniciar TARV numa paciente com estes critérios, recomenda-se a escolha de um regime que não contenha NVP.

#### ▪ ITRN

A associação de três ITRN (AZT + 3TC + ABC) ou (AZT + 3TC + TDF) é uma opção aceitável em caso de uso de antibacilar e na impossibilidade do uso de ITRNN ou IP (seja por toxicidade, reacção adversa grave ou para poupar IP), pois não existe interacção com a Rifampicina. Entretanto, estes esquemas devem ser evitados pela supressão virológica inferior. Este esquema pode ser uma alternativa em situações especiais como pacientes com contagem elevada de CD4 com alto risco de hepatotoxicidade pela NVP, co-infecção pelo VHB e infecção pelo VIH-2.

### 8.1.8 Quando um paciente seropositivo já em uso de TARV faz o diagnóstico de TB?

O uso de TARV diminui em 80% a chance de um paciente seropositivo desenvolver TB. Entretanto, o risco ainda é muito maior que a população geral.

Uma vez iniciada a TARV, esta não deve ser suspensa na presença do diagnóstico de tuberculose, porém deve-se ter em mente duas possibilidades:

#### a) Paciente que desenvolve TB durante os primeiros 6 meses de TARV:

Provavelmente corresponde a uma tuberculose não diagnosticada no momento do início da TARV ou ser manifestação de um síndrome inflamatório da reconstituição imune. Neste caso recomenda-se ajustar a TARV para poder fazer uso de rifampicina, de acordo aos critérios do quadro 7.

**Quadro 7. Recomendações para pacientes que desenvolvem tuberculose nos primeiros seis meses do início do tratamento de primeira ou segunda linha:**

| TARV em uso durante o diagnóstico de TB | Opções                                                                                                                                                                  |
|-----------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 2 ITRN + EFV                            | Continuar esquema                                                                                                                                                       |
| 2 ITRN + NVP                            | - Substituir NVP por EFV <sup>(1)</sup> (sem necessidade de escalonamento) ou<br>- Trocar para 3 ITRN <sup>(1)</sup> ou<br>- Continuar com mesmo esquema <sup>(3)</sup> |
| 3 ITRN                                  | Continuar esquema                                                                                                                                                       |
| 2 ITRN + IP                             | Substituir (ou continuar caso esteja em uso) para SQV/r, ajustando a dose do ritonavir <sup>(1)</sup>                                                                   |

(1) Considerar a troca para o esquema original quando a fase que contém rifampicina terminar.

(2). O uso de EFV não é recomendado em mulheres na idade fértil sem uso de contraceptivo ou durante o primeiro trimestre de gravidez.

(3) Durante o uso de NVP + rifampicina, deve ser realizada monitorização clínica e laboratorial (ALT) pelo risco de hepatotoxicidade.

**b) Paciente que desenvolve TB após o sexto mês de TARV:**

Neste caso há uma alta probabilidade de falência virológica, o caso deverá ser avaliado com evidências clínicas e laboratoriais (CD4 e carga viral) para confirmação. Caso a suspeita seja confirmada, o esquema de resgate deverá ser implementado.

As evidências que sugerem falência são as seguintes:

- **Clínica:** surgimento de condições clínicas estadio OMS 3 ou 4 (formas extrapulmonares e disseminadas da TB);
- **Laboratorial:** preenchimento dos critérios virológico (qualquer replicação viral) e/ou imunológico (queda da contagem de linfócitos T CD4+ para valores inferiores aos da pré-terapia ou queda superior a 50% em relação ao valor máximo de contagem de linfócitos T CD4+ ou níveis de CD4 persistentemente abaixo de 100 células/mm<sup>3</sup>) de falência terapêutica (pelo menos 2 amostras com intervalo de colecta inferior a 4 semanas).

Nestes casos a TARV deverá ser trocada de acordo as recomendações do capítulo de falência terapêutica, considerando as limitações do uso associado com a rifampicina. Não deve ser considerada falência virológica na ausência de evidências imunológica e clínica, uma vez que sabe-se que durante a tuberculose ocorre aumento da carga viral.

A ocorrência de tuberculose com padrão clínico-radiológico típico (acometimento pulmonar apical) não caracteriza necessariamente falência terapêutica. Portanto, o esquema anti-retroviral deverá ser modificado somente para evitar interações indesejáveis com a rifampicina.

Se não for possível utilizar esquemas anti-retrovirais compatíveis com rifampicina, a opção é escolher um esquema alternativo para pacientes intolerantes à rifampicina conforme as recomendações do Programa Nacional de Controle da Tuberculose - MINSA.

### **8.1.9 Uso de ARV em gestantes com TB (considerações gerais)**

O EFV não pode ser utilizado durante o primeiro trimestre de gestação ou prescrito para mulheres com desejo reprodutivo e sem uso de contraceptivos. Se a mulher estiver no segundo ou terceiro trimestre, o seu uso pode ser considerado, assegurando um esquema anti-concepcional eficaz após o parto.

O uso de NVP pode estar associado a hepatotoxicidade grave, principalmente quando prescrito a mulheres com contagens de CD4 superiores a 250 células/mm<sup>3</sup>. Porém, caso prescrito durante o uso de antibacilares, deve-se monitorizar hepatotoxicidade (colecta de transaminases e bilirrubina mensalmente).

Como alternativa ao EFV para gestantes em uso de antibacilares, pode-se prescrever esquema contendo três ITRN (AZT + 3TC + ABC).

Prestar atenção para as mulheres em idade fértil sem desejo reprodutivo, que estejam a utilizar anticoncepcionais orais, o uso de pelo menos mais um método contraceptivo quando estiverem a utilizar rifampicina, pois esta diminui a concentração sérica dos anticoncepcionais orais.

### **8.1.10 TB e Síndrome Inflamatória da Reconstituição Imune (SIRI)**

Pode apresentar-se como um agravamento do quadro clínico após melhora inicial com a introdução da TARV, que pode ser caracterizado por retorno da febre, nova linfadenopatia ou piora de uma prévia, agravamento do infiltrado pulmonar e derrame pleural. Pode acometer quase um terço dos pacientes em uso de antibacilares que iniciam ARV. O período de maior ocorrência de SIRI é entre 30 a 90 dias após início de ARV. Os factores de risco associados são contagens de CD4 menores que 50 células/mm<sup>3</sup>, gravidade da TB e intervalo entre os antibacilares e o início de ARV menor do que 30 dias. O diagnóstico de SIRI é difícil, pois é sempre de exclusão, uma vez que se deve descartar a correcção do tratamento e outras infecções. Na maioria dos casos, não há necessidade de interromper ARV quando de intensidade leve a moderada, pode ser administrada com uso de anti-inflamatórios não hormonais. Porém, em alguns casos mais graves (como por exemplo, piora da função respiratória), há necessidade de corticoesteróides (dose equivalente a prednisona 1,0mg/kg/dia durante duas a quatro semanas, com diminuição da dose progressiva a partir do 14º dia e de acordo com a sintomatologia do paciente).

## **8.2 Co-infecção VIH/ VHB**

Estima-se que existam no mundo cerca de 400 milhões de portadores crónicos de VHB. A via de transmissão comum ao VIH e VHB tem aumentado a prevalência da infecção pelo VHB entre os pacientes seropositivos.

Nos anos de 2004, 2005 e 2007 foram realizados estudos de prevalência da infecção pelo VHB nas 18 províncias do país compreendendo 22 sítios sentinelas em gestantes em Consulta de Pré Natal. A prevalência (mediana) observada foi de 8,7%, 12,10% e 8,4% respectivamente nos anos de 2004, 2005 e 2007. Não se conhece no país a prevalência da co-

infecção (HIV/HBV) mas a alta prevalência entre as gestantes é um bom indicativo da importância do problema em Angola e não deve ser subestimado.

A história natural da infecção pelo vírus da hepatite B é alterada pelo VIH. Em pacientes co-infectados VIH/VHB, o VIH aumenta a replicação do VHB levando a formas mais graves de hepatopatia (maiores taxas de progressão para cirrose), reduz a taxa de negatificação do AgHBs e AgHBe e aumenta os níveis de VHB ADN. Além disso, essas formas mais graves de doença hepática têm emergido como causa comum de morbimortalidade em pacientes seropositivos em função da síndrome inflamatória de reconstituição imune após a introdução da TARV. Pacientes co-infectados VIH/VHB podem evoluir com “VHB oculto”, caracterizado por carga viral baixa e AgHBs negativo.

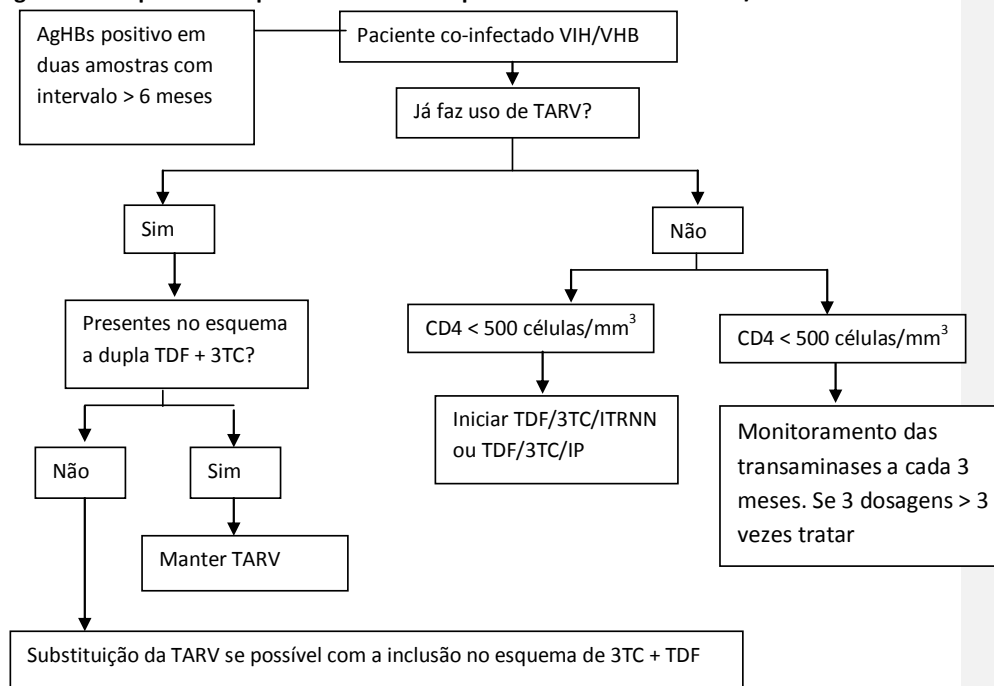
A co-infecção VIH/VHB está associada a aumento de hepatotoxicidade com o uso de ARV.

### 8.2.1 Manejo anti-retroviral na co-infecção VIH/VHB

Em Angola, estão disponíveis dois medicamentos para o tratamento de pacientes co-infectados VIH/VHB: a lamivudina e o tenofovir. Inicialmente, o tratamento consistia em monoterapia, porém observou-se o desenvolvimento de taxas muito altas de resistência ao 3TC ao longo do tratamento. A taxa de resistência à lamivudina é estimada em torno de 15-30% ao ano e tem sido associada ao uso prolongado dessa droga. Após dois anos de uso de 3TC, 50% dos pacientes são resistentes e após quatro anos, ao redor de 90%.

Portanto, para pacientes considerados portadores crônicos de VHB, ou seja, pacientes com AgHBs reagente em duas amostras com intervalo superior a 6 meses e que apresentam indicação para ARV, o esquema anti-retroviral deverá contemplar a dupla 3TC e TDF, conforme o diagrama 2.

**Diagrama 2. Esquema ARV para tratamento de pacientes co-infectados VIH/VHB:**



### 8.2.2 Monitoramento da co-infecção VIH/VHB

Para pacientes co-infectados VIH/VHB sem necessidade de introdução de TARV, é prudente monitorar a cada 3 meses as transaminases e solicitar uma ecografia abdominal anual. Além disso, este paciente deverá ser orientado a não ingerir álcool e manter uma dieta alimentar pobre em gorduras. Se possível, evitar a prescrição de drogas hepatotóxicas. Também deverá ser investigado para infecção crónica por VHC.

Para pacientes co-infectados VIH/VHB em uso de TARV, as mesmas orientações acima deverão ser seguidas, no entanto, prestar atenção para a possibilidade de “flare”. O “flare” caracteriza-se por aumentos agudos de transaminases associados ou não a sintomas de hepatite aguda, podendo ser constituinte da síndrome inflamatória da reconstituição imune. A maior dificuldade é a distinção do evento inflamatório da toxicidade dos ARV. Os IP e ITRNN são potencialmente hepatotóxicos, podendo aumentar os níveis das enzimas hepáticas. Quando o aumento das aminotransferases exceder cinco a dez vezes os limites superiores da normalidade, deve ser considerada a suspensão da TARV. Também existe risco de flare quando o TDF e/ou 3TC forem suspensos. Nestes casos, se a interrupção realmente for necessária, o paciente deverá ser monitorado em intervalos de tempo menores.

Atenção: o aumento das transaminases pode ser de difícil diagnóstico, pois podem ocorrer devido a flare, toxicidade, seroconversão agHBe para anti-agHbe e a própria progressão da doença.

### 8.3 Co-infecção VIH/ VHC

Estudos a longo prazo de pacientes com infecção crónica pelo VHC mostraram que aproximadamente 33% deles progridem para a cirrose em menos 20 anos de evolução. A velocidade desta taxa de progressão é aumentada com a idade, etilismo, sexo masculino e infecção pelo VIH. A progressão para cirrose é três vezes mais rápida em pacientes co-infectados VIH/VHC que monoinfectadas VHC. A co-infecção também é complicada pelo aumento da frequência de hepatotoxicidade associada aos ARV. Não existem dados relativos a prevalência da infecção pelo VHC em Angola, tanto quanto da co-infecção (VIH/VHC).

Para estes pacientes co-infectados VIH/VHC é prudente monitorar a cada 3 meses as transaminases e solicitar uma ecografia abdominal anual. Além disso, este paciente deverá ser orientado a não ingerir álcool e manter uma dieta alimentar pobre em gorduras. Se possível, evitar a prescrição de drogas hepatotóxicas. Também deverá ser investigado para infecção crónica por VHB.

O tratamento actual da Hepatite C consiste na associação da Ribavirina com o Interferon alfa preferencialmente na forma “peguilada” (PEG-Interferon). Esta associação apresenta interações com outros medicamentos aumentando o risco de toxicidades particularmente as hematológicas e psiquiátricas. O tempo de tratamento é variável de acordo com o genótipo do VHC e a resposta sustentada do tratamento também esta relacionada ao genótipo podendo atingir resposta virológica sustentada em ate 60% dos pacientes.

#### 8.4 Co-infecção VIH/ Malária

Em Angola, a malária é uma infecção altamente prevalente, principalmente no interior do país. Tanto a infecção pelo plasmódio como pelo VIH são responsáveis por altas taxas de morbilidade e mortalidade, essencialmente na África Subsaariana. O principal agente nesta região é o *P. falciparum*.

- **Impacto do VIH na malária:** estudos de coorte demonstraram aumento da parasitemia e da sintomatologia em adultos seropositivos em áreas de malária endémica. Quanto à eficácia do tratamento, existem poucos estudos sobre o desfecho em pacientes que utilizaram derivados de artemisinina.

- **Impacto da malária no VIH:** a infecção pelo plasmódio está associada a um aumento transitório da carga viral do VIH o que, em teoria, poderia aumentar sua transmissibilidade. A infecção da placenta pelo *P. falciparum* está associada a um aumento do número de co-receptores CCR5 nos macrófagos da placenta e também da carga viral do VIH, aumentando a possibilidade de transmissão intra-uterina, embora os resultados de alguns estudos sejam conflitantes.

Alguns estudos têm associado a infecção pelo VIH a maior risco de falha terapêutica do tratamento para malária, especialmente quando a contagem de linfócitos T CD4+ < 200 cels/mm<sup>3</sup>. Os pacientes nesta situação devem ser considerados como risco de forma grave de malária e os indicadores de gravidade devem ser avaliados para decisão terapêutica.

Ainda não são bem conhecidas as interações entre os ARV e os anti-maláricos. A primeira escolha para tratamento de malária por *P. falciparum* em Angola é a associação entre a lumefantrina e o artesunato (coartem®) e, entretanto, sabe-se apenas que existe uma possível interação entre eles e IP e ITRNN, porém sem necessidade de alterar doses.

Portanto, para os pacientes seropositivos recomenda-se o uso de mosquiteiros e orienta-se procurar serviço médico quanto ao primeiro episódio de febre ou cefaleia, prostração ou calafrios. Quanto mais precoce o diagnóstico e tratamento da malária, melhor o prognóstico do paciente. É fundamental educar o paciente quanto à auto-medicação, uma vez que a ingestão indiscriminada de anti-maláricos sem pesquisa de plasmódio positiva leva ao atraso do diagnóstico correcto.

## **Capítulo 9. Manuseamento dos Efeitos Adversos dos ARV**

Com a introdução da TARV observou-se uma redução importante da morbilidade e mortalidade destes pacientes levando, porém, a outro grupo de problemas relacionados ao convívio do paciente de maneira prolongada com o VIH, a resposta do organismo frente a uma infecção crônica e os efeitos adversos do uso prolongado dos medicamentos. Associado a estes factos ocorre também o envelhecimento desta população transformando a infecção pelo VIH numa doença crônica e degenerativa semelhante a outras condições mórbidas crônicas. As dislipidemias e o diabetes mellitus e suas conseqüências cardiovasculares, as alterações corpóreas e o impacto negativo na auto-estima do paciente, as alterações hepáticas, renais, neurológicas passam a ser frequentes nestes pacientes e um manuseamento adequado deve fazer parte das atividades com estes pacientes. Medidas educativas e de mudança de estilo de vida devem ser incentivadas e o uso de medicamentos para correção de alguns distúrbios podem ser necessários para o acompanhamento destes pacientes. Orientações e medidas terapêuticas são apresentadas neste capítulo.

### **9.1 Dislipidemia, risco cardiovascular, hipertensão arterial e síndrome metabólica**

Alterações do metabolismo dos lipídios já eram observadas em pacientes seropositivos antes da introdução da TARV, principalmente nos que apresentavam doença avançada. Com a introdução da TARV, as dislipidemias tornaram-se mais comuns e mais acentuadas. As dislipidemias e o aumento da sobrevida destes pacientes provocaram um aumento do risco de eventos cardiovasculares nesta população, ou seja, um risco aumentado de sofrer um enfarte agudo do miocárdio (IAM) e/ou acidente vascular cerebral (AVC). Sabe-se que 33 a 82% dos pacientes seropositivos irão desenvolver hipercolesterolemia e 43 a 63% apresentarão hipertrigliceridemia meses após a introdução de TARV. A principal classe de ARV responsável pelas maiores dislipidemias são os IP, seguida, em menor grau, dos ITRNN.

Além da dislipidemia, os pacientes podem desenvolver resistência periférica a insulina, diabetes mellitus e uma redistribuição da gordura corpórea: acumulação nas regiões corpóreas centrais (lipohipertrofia) e/ou diminuição da gordura corporal periférica (lipoatrofia) genericamente descritas como lipodistrofia.

Em conjunto, dislipidemia, alteração da resistência periférica a insulina, redistribuição da gordura corporal e hipertensão arterial sistêmica são os factores para o desenvolvimento da Síndrome metabólica que contribui de maneira importante para aumento do risco cardiovascular.

Os factores de risco para doença cardiovascular na população geral estão ilustrados na tabela 21.

**Tabela 21. Principais factores de risco para doença cardiovascular na população geral:**

| Factor de risco                               | Definição                                                                                          |
|-----------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Tabagismo                                     | -                                                                                                  |
| Hipertensão arterial sistémica                | Tensão sistólica > ou igual a 140 mmHg ou prescrição de anti-hipertensivos                         |
| Nível de HDL                                  | < 40mg/dl                                                                                          |
| Antecedente familiar de doença cardiovascular | Evento coronariano em parente do 1º grau do sexo masculino < 65 anos ou do sexo feminino < 55 anos |
| Idade                                         | Mulheres > 45 anos e homens > 55 anos                                                              |

Fonte: American Heart Association

Os critérios para diagnóstico de síndrome metabólica são apresentados na Tabela 22.

**Tabela 22. Critérios para o diagnóstico de Síndrome Metabólica:**

| Critérios                 | Homens                                            | Mulheres   |
|---------------------------|---------------------------------------------------|------------|
| Obesidade abdominal       | > 90 cm                                           | > 80 cm    |
| Dosagem Triglicérides     | > 150mg/dl ou tratamento de hipertrigliceridemia  |            |
| Dosagem do HDL-Colesterol | < 40 mg/dl                                        | < 50 mg/dl |
| Tensão Arterial           |                                                   |            |
| - Sistólica               | > 130 mm Hg ou tratamento de Hipertensão arterial |            |
| - Diastólica              | > 100 mm Hg ou tratamento de Hipertensão arterial |            |

Com a finalidade de propor medidas preventivas e, caso haja necessidade terapêutica foi criada uma escala de medida de risco cardiovascular, que gradua em intensidades o risco de cada indivíduo de sofrer um evento cardiovascular grave (ou seja, IAM) nos próximos 10 anos. O cálculo é feito baseado na escala de Framingham (Tabela 23).



**Tabela 23. Escala de risco cardiovascular de Framingham:**

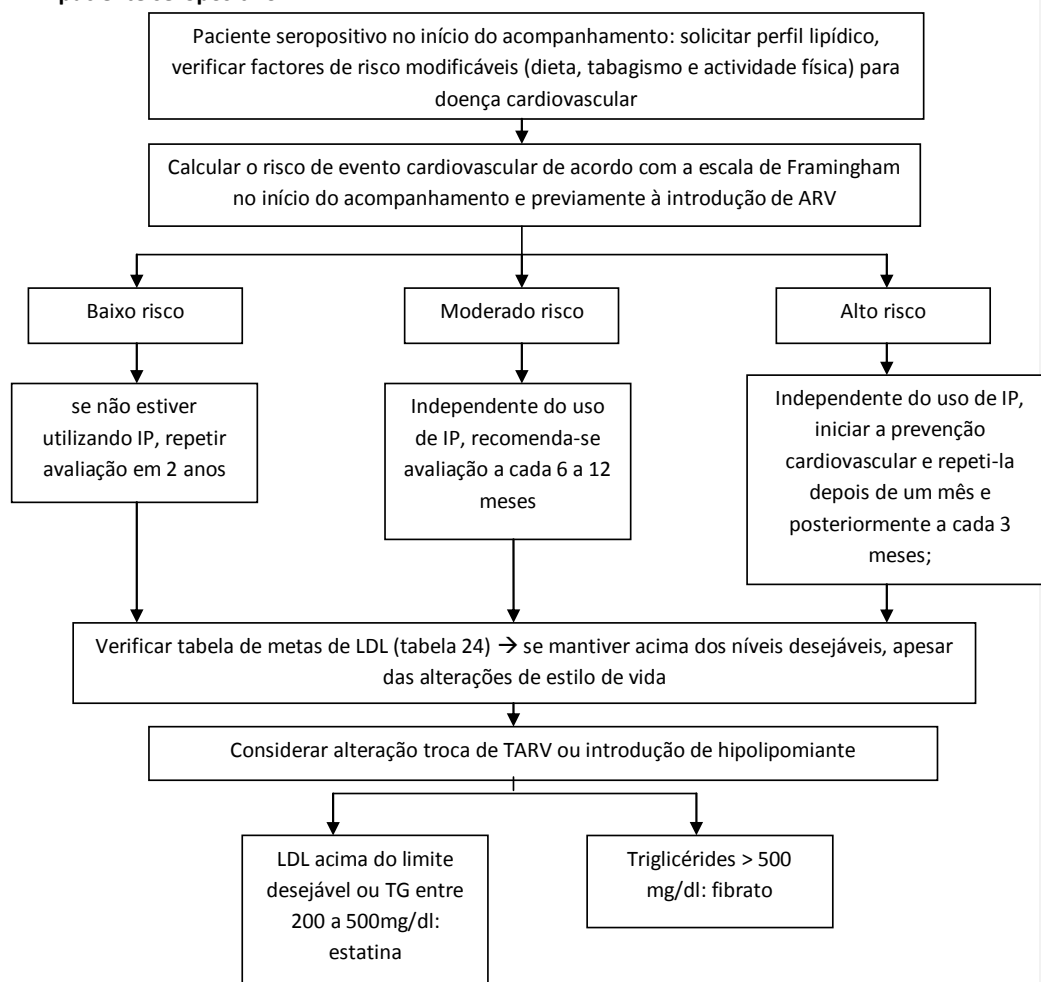
| homens                 |  |                               |             |             |             |                    | mulheres               |  |                               |             |             |             |                    |
|------------------------|--|-------------------------------|-------------|-------------|-------------|--------------------|------------------------|--|-------------------------------|-------------|-------------|-------------|--------------------|
| Idade                  |  | Pontos                        |             |             |             |                    | Idade                  |  | Pontos                        |             |             |             |                    |
| 20-34                  |  | -9                            |             |             |             |                    | 20-34                  |  | -7                            |             |             |             |                    |
| 35-39                  |  | -4                            |             |             |             |                    | 35-39                  |  | -3                            |             |             |             |                    |
| 40-44                  |  | 0                             |             |             |             |                    | 40-44                  |  | 0                             |             |             |             |                    |
| 45-49                  |  | 3                             |             |             |             |                    | 45-49                  |  | 3                             |             |             |             |                    |
| 50-54                  |  | 6                             |             |             |             |                    | 50-54                  |  | 6                             |             |             |             |                    |
| 55-59                  |  | 8                             |             |             |             |                    | 55-59                  |  | 8                             |             |             |             |                    |
| 60-64                  |  | 10                            |             |             |             |                    | 60-64                  |  | 10                            |             |             |             |                    |
| 65-69                  |  | 11                            |             |             |             |                    | 65-69                  |  | 12                            |             |             |             |                    |
| 70-74                  |  | 12                            |             |             |             |                    | 70-74                  |  | 14                            |             |             |             |                    |
| 75-79                  |  | 13                            |             |             |             |                    | 75-79                  |  | 16                            |             |             |             |                    |
| Colesterol (mg/dL)     |  | idade 20-39                   | idade 40-49 | idade 50-59 | idade 60-69 | idade 70-79        | Colesterol (mg/dL)     |  | idade 20-39                   | idade 40-49 | idade 50-59 | idade 60-69 | idade 70-79        |
| < 160                  |  | 0                             | 0           | 0           | 0           | 0                  | < 160                  |  | 0                             | 0           | 0           | 0           | 0                  |
| 160-199                |  | 4                             | 3           | 2           | 1           | 0                  | 160-199                |  | 4                             | 3           | 2           | 1           | 1                  |
| 200-239                |  | 7                             | 5           | 3           | 1           | 0                  | 200-239                |  | 8                             | 6           | 4           | 2           | 1                  |
| 240-279                |  | 9                             | 6           | 4           | 2           | 1                  | 240-279                |  | 11                            | 8           | 5           | 3           | 2                  |
| ≥ 280                  |  | 11                            | 8           | 5           | 3           | 1                  | ≥280                   |  | 13                            | 10          | 7           | 4           | 2                  |
| Fumo                   |  | idade 20-39                   | idade 40-49 | idade 50-59 | idade 60-69 | idade (anos) 70-79 | Fumo                   |  | idade 20-39                   | idade 40-49 | idade 50-59 | idade 60-69 | idade (anos) 70-79 |
| Não                    |  | 0                             | 0           | 0           | 0           | 0                  | Não                    |  | 0                             | 0           | 0           | 0           | 0                  |
| Sim                    |  | 8                             | 5           | 3           | 1           | 1                  | Sim                    |  | 9                             | 7           | 4           | 2           | 1                  |
| HDL-colesterol (mg/dL) |  | Pontos                        |             |             |             |                    | HDL-colesterol (mg/dL) |  | Pontos                        |             |             |             |                    |
| ≥ 60                   |  | -1                            |             |             |             |                    | ≥ 60                   |  | -1                            |             |             |             |                    |
| 50-59                  |  | 0                             |             |             |             |                    | 50-59                  |  | 0                             |             |             |             |                    |
| 40-49                  |  | 1                             |             |             |             |                    | 40-49                  |  | 1                             |             |             |             |                    |
| < 40                   |  | 2                             |             |             |             |                    | < 40                   |  | 2                             |             |             |             |                    |
| PA (sistólica, mm Hg)  |  | não tratada                   |             | tratada     |             |                    | PA (sistólica, mm Hg)  |  | não tratada                   |             | tratada     |             |                    |
| < 120                  |  | 0                             |             | 0           |             |                    | < 120                  |  | 0                             |             | 0           |             |                    |
| 120-129                |  | 0                             |             | 1           |             |                    | 120-129                |  | 1                             |             | 3           |             |                    |
| 130-139                |  | 1                             |             | 2           |             |                    | 130-139                |  | 2                             |             | 4           |             |                    |
| 140-159                |  | 1                             |             | 2           |             |                    | 140-159                |  | 3                             |             | 5           |             |                    |
| ≥ 160                  |  | 2                             |             | 3           |             |                    | ≥ 160                  |  | 4                             |             | 6           |             |                    |
| Total de pontos        |  | Risco absoluto em 10 anos (%) |             |             |             |                    | Total de pontos        |  | Risco absoluto em 10 anos (%) |             |             |             |                    |
| <0                     |  | <1                            |             |             |             |                    | <9                     |  | <1                            |             |             |             |                    |
| 0                      |  | 1                             |             |             |             |                    | 9                      |  | 1                             |             |             |             |                    |
| 1                      |  | 1                             |             |             |             |                    | 10                     |  | 1                             |             |             |             |                    |
| 2                      |  | 1                             |             |             |             |                    | 11                     |  | 1                             |             |             |             |                    |
| 3                      |  | 1                             |             |             |             |                    | 12                     |  | 1                             |             |             |             |                    |
| 4                      |  | 1                             |             |             |             |                    | 13                     |  | 2                             |             |             |             |                    |
| 5                      |  | 2                             |             |             |             |                    | 14                     |  | 2                             |             |             |             |                    |
| 6                      |  | 2                             |             |             |             |                    | 15                     |  | 3                             |             |             |             |                    |
| 7                      |  | 3                             |             |             |             |                    | 16                     |  | 4                             |             |             |             |                    |
| 8                      |  | 4                             |             |             |             |                    | 17                     |  | 5                             |             |             |             |                    |
| 9                      |  | 5                             |             |             |             |                    | 18                     |  | 6                             |             |             |             |                    |
| 10                     |  | 6                             |             |             |             |                    | 19                     |  | 8                             |             |             |             |                    |
| 11                     |  | 8                             |             |             |             |                    | 20                     |  | 11                            |             |             |             |                    |
| 12                     |  | 10                            |             |             |             |                    | 21                     |  | 14                            |             |             |             |                    |
| 13                     |  | 12                            |             |             |             |                    | 22                     |  | 17                            |             |             |             |                    |
| 14                     |  | 16                            |             |             |             |                    | 23                     |  | 22                            |             |             |             |                    |
| 15                     |  | 20                            |             |             |             |                    | 24                     |  | 27                            |             |             |             |                    |
| 16                     |  | 25                            |             |             |             |                    | ≥25                    |  | ≥30                           |             |             |             |                    |
| ≥17                    |  | ≥30                           |             |             |             |                    |                        |  |                               |             |             |             |                    |

Valores estimados para o risco de morte ou infarto do miocárdio em 10 anos (NCEP ATP III 2001).

Nota: os escores de Framingham adotados nas III Diretrizes Brasileiras de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose avaliam o risco de DAC total (infarto, morte e angina).

Todo paciente seropositivo deve ter seu risco cardiovascular aferido no início de seu acompanhamento e em caso de introdução de TARV. De acordo com a pontuação obtida, avalia-se o risco do paciente. Para avaliação do risco cardiovascular e manuseio preventivo e terapêutico, pode-se seguir no diagrama 3.

**Diagrama 3. Avaliação do risco cardiovascular e manuseio preventivo e terapêutico do paciente seropositivo:**



**Tabela 24- Conduas para atingir as Meta do LDL de acordo com o risco cardiovascular:**

| Valores de LDL     |                    |                                   |                         |
|--------------------|--------------------|-----------------------------------|-------------------------|
| Categoria de risco | Objectivos (mg/dl) | Mudança do estilo de vida (mg/dl) | Iniciar terapia (mg/dl) |
| Baixo (< 10%)      | <130               | > 130                             | >160                    |
| Médio (10 a 20%)   | < 130              | > 130                             | > 130                   |
| Alto (>20%)        | <100               | > 100                             | >130                    |

*Recomendações para Terapia Antiretroviral em Adultos infectados pelo VIH (2008).*

As doses de estatinas e fibratos, assim como suas considerações gerais estão descritos nas Tabelas 25 e 26.

**Tabela 25. Doses de fibratos que podem ser utilizados:**

| Fibrato      | Dose                                             |
|--------------|--------------------------------------------------|
| Gemfibrozil  | 600mg 2x/dia 30 minutos antes das refeições (BI) |
| Fenofibrato  | 200mg 1x/dia                                     |
| Benzafibrato | 200mg 2x/dia                                     |
| Ciprofibrato | 100mg/dia                                        |

**Tabela 26. Doses das estatinas que podem ser utilizadas:**

| Estatina      | Dose                  |
|---------------|-----------------------|
| Pravastatina  | 20 a 40mg 1x/dia (AI) |
| Atorvastatina | 10mg 1x/dia (BII)     |

**Considerações gerais:**

- (1) A sinvastatina e a lovastatina não devem ser utilizadas, pois interagem com antiretrovirais, aumentando o risco de toxicidade.
- (2) **Eventos adversos das estatinas:** são muito raros (hepatite, miosite e rabdomiólise). Recomenda-se monitorização cuidadosa dos pacientes com mialgia ou que apresentam CK 3 a 7 vezes o LSN. Devem ser suspensas em caso de persistência da mialgia ou quando a CK atingir níveis superiores a 10 vezes o LSN. Podem ser reintroduzidas após normalização, porém em doses mais baixas.
- (3) **Eventos adversos dos fibratos:** são raros os eventos muito graves. Intolerância gastrointestinal, mialgia, prurido, erupção cutânea são os mais comuns. Devem ser utilizadas com cautela nos seguintes casos: portadores de doença biliar, uso de anticoagulante oral, pacientes com insuficiência renal crônica e em associação com estatinas.
- (3) Em alguns casos de subida de triglicérides e subida de LDL, há necessidade de associar fibratos e estatinas, o que aumenta a chance de rabdomiólise.
- (4) **Gestação:** as estatinas deverão ser evitadas em gestantes, assim como os fibratos (pesar risco/benefício em gestantes com hipertrigliceridemia muito grave, ou seja, acima de 1000mg/dl).

### 9.1.1 Medidas não farmacológicas

Prevenção do tabagismo, controle nutricional e actividade física compõem um estilo de vida que contribui para o equilíbrio metabólico, redução da distribuição inadequada de gordura corporal e para a formação de massa muscular. A interrupção do fumo eleva as taxas de colesterol-HDL (o bom colesterol). Em pacientes com elevação do colesterol e dos triglicérides, o aumento do consumo de alimentos ricos em fibras e a restrição de alguns tipos de alimentos são necessários para um melhor controle metabólico. No caso de elevação de glicose e triglicérides, recomenda-se controle do peso e redução na ingestão de carboidratos simples (açúcares) e de gorduras saturadas e hidrogenadas (carne bovina gorda, frituras, chocolates, doces, etc.)

### 9.2 Diabetes mellitus

Juntamente com o aumento na incidência de diabetes tipo 2 na população em geral, relacionado principalmente com obesidade, observou-se também aumento de alterações do metabolismo da glicose em paciente VIH+. Particularmente maior incidência de diabetes, intolerância à glicose e resistência à insulina, após a instituição do tratamento anti-retroviral potente (TARV). Embora não necessária a concomitância de alterações lipídicas de glicose podem ser observadas e podem levar ao maior risco de eventos cardiovasculares. Outros factores que elevam o risco cardiovascular são a lipodistrofia com lipohipertrofia central e o

processo inflamatório persistente associado à infecção pelo VIH, que pode estar relacionado à gênese primária da placa aterosclerótica no endotélio. O diagnóstico de Diabetes Mellitus (DM) em portadores de VIH não se diferencia em relação à população geral. São considerados critérios diagnósticos, duas glicemias de jejum maior ou igual a 126 mg/dl, realizadas em dias diferentes. Outros critérios incluem: uma glicemia 2 horas após sobrecarga oral com 75 gramas de glicose superior ou igual a 200mg/dl ou valor superior ou igual a 200mg/dl em amostra coletada em qualquer hora do dia (independente de jejum) e em quaisquer condições, desde que acompanhada de sintomas característicos. Os sintomas clássicos de diabetes são os mesmos descritos na população geral: poliúria, polidipsia e perda de peso sem causa aparente.

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

### 9.3 Lipodistrofia associada à infecção pelo VIH

A partir do final dos anos 90, foram descritas alterações corporais significativas nos pacientes em uso de TARV. Essas alterações caracterizam-se principalmente por uma redistribuição dos depósitos de gorduras – descritos como lipodistrofia ou síndrome lipodistrófica associada à infecção pelo VIH e incluem:

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

Ainda que inicialmente relacionadas ao uso dos Inibidores da Protease (IP), observou-se que a sua gênese é multifactorial, incluindo factores genéticos, idade, sexo, tempo de exposição aos ARV, alterações metabólicas, *nadir* do CD4 no momento do início da TARV, entre outros.

A etiologia da lipodistrofia parece estar associada com a toxicidade mitocondrial e alteração da diferenciação dos adipócitos induzidos pelos IP, ITRN e ITRNN, podendo ou não estar relacionada a alterações metabólicas, como alteração da homeostase da glicose e dislipidemias. A prevalência da lipodistrofia é muito variável nas diversas publicações, podendo ocorrer entre 10 e 80% dos pacientes. Essa grande variação é devida à ausência de uma caracterização consensual da síndrome, determinando variadas interpretações com baixa reprodutibilidade e definições heterogêneas. Para minimizar esta heterogeneidade conceitual, estabeleceu-se que uma das alterações típicas está presente quando o paciente e o médico(a)

que o(a) acompanha concordam com a presença da alteração. Essa é a melhor forma de definir a lipodistrofia, e as alternativas de tratamento devem ser discutidas, evitando-se perda da auto-estima, repercussões sociais negativas e impacto desfavorável na adesão ao tratamento. Entre as mudanças corporais, deve ser ressaltada a lipoatrofia facial que se apresenta com a perda progressiva da gordura da região malar (gordura de Bichat), temporal e pré-auricular. Surgem áreas de depressão, acentuação do arcabouço ósseo e aspecto de envelhecimento. Essa condição trouxe de volta o estigma da SIDA, quebra do sigilo (pois permite identificação dos pacientes) e dificuldades de socialização. Várias abordagens têm sido propostas para essa nova síndrome, sendo essencial em todas uma intervenção multiprofissional, que inclui:

- Realização de actividades físicas frequentes;
- Melhoria da qualidade nutricional;
- Procedimentos estéticos na face e abdómen.

#### **9.4 Alterações renais no paciente VIH/SIDA**

O acometimento renal é, actualmente, uma das principais complicações do paciente VIH/SIDA. Estudos de coorte observaram que aproximadamente 30% dos pacientes já apresentam alguma alteração renal (seja diminuição da função renal, distúrbios ácido-base ou hidroeletrólítico, presença de proteinúria) no momento do diagnóstico.

A frequência de insuficiência renal aguda em pacientes seropositivos foi estimada em 5,9 casos/100 pacientes-ano de acordo com uma análise prospectiva de 754 pacientes realizada num hospital universitário nos Estados Unidos. As causas responsáveis são multifactoriais, dificultando a identificação dos factores responsáveis e adiando o diagnóstico correcto e sua respectiva conduta. Todavia, as causas mais comuns encontradas foram: toxicidade renal droga-específica (mais relacionadas: aminoglicosídeos, anfotericina B, foscarnet, cotrimoxazol, TDF, IDV e aciclovir) e estados pré-renais associados à desidratação.

Os principais factores de risco associados ao desenvolvimento de insuficiência renal foram: estadio avançado da doença, co-infecção VIH/VHC e uso de TARV previamente. É importante também verificar a presença de hipertensão arterial e diabetes mellitus.

As lesões renais mais comuns observadas em pacientes seropositivos, além das nefrotoxicidades, responsáveis por mais de 1/3 do total, são: nefropatia associada ao VIH (HIVAN- HIV associated nephropathy), microangiopatia trombótica, síndrome hemolítico-urémica (SHU), púrpura trombocitopênica trombótica (PTT) e glomerulopatia por imunocomplexos.

É importante a identificação precoce de pacientes com factores de risco para desenvolvimento de disfunção renal com a finalidade de adoptar medidas preventivas e terapêuticas precoces.

##### **9.4.1 Nefropatia associada ao VIH (HIVAN)**

No continente africano, estudos de coorte sugerem uma frequência excepcionalmente alta desta nefropatia. No Quênia, foi verificada uma frequência de 6% e na Nigéria, 38%. Além destes, foram publicadas séries de casos na África do Sul.

Na maioria dos casos, apresenta-se com um rápido declínio da função renal associada a proteinúria variada (moderada a níveis nefróticos). A ecografia das vias urinárias mostra rins de

tamanho e ecogenicidade aumentados e o estudo histopatológico confirma o diagnóstico ao verificar glomeruloesclerose segmentar focal com lesão túbulo-intersticial.

O diagnóstico de HIVAN constitui um grande problema nesta região, uma vez que há necessidade da realização de biópsia renal para sua confirmação, procedimento diagnóstico não realizado rotineiramente.

Seu tratamento baseia-se na introdução de TARV, a despeito do valor de sua contagem de linfócitos T CD4+. Outros adjuvantes no tratamento são os inibidores da enzima conversora de angiotensinogênio II (iECA), caso a tensão arterial do paciente permita.

#### 9.4.2 Avaliação da função renal

Em Angola, para avaliação renal dos pacientes seropositivos, pode-se utilizar duas ferramentas: o cálculo do clearance de creatinina através da equação de Cockcroft-Gault (em pacientes sem insuficiência renal crônica, seu resultado é estimado) e a análise do sedimento urinário, em busca de evidências de proteinúria, que é um marcador de doença glomerular. A fórmula da equação está descrita no Quadro 8.

**Quadro 8. Cálculo do Clearance de Creatinina de acordo com a equação de Cockcroft-Gault:**

$$\frac{(140 - \text{idade}) \times \text{peso ideal}}{72 \times (\text{cr em mg/dl})} \quad (\times 0,85 \text{ se mulher})$$

O paciente será considerado nefropata quando apresentar proteinúria (acima dos valores fisiológicos) e/ou alteração de seu clearance de creatinina segundo a tabela 27.

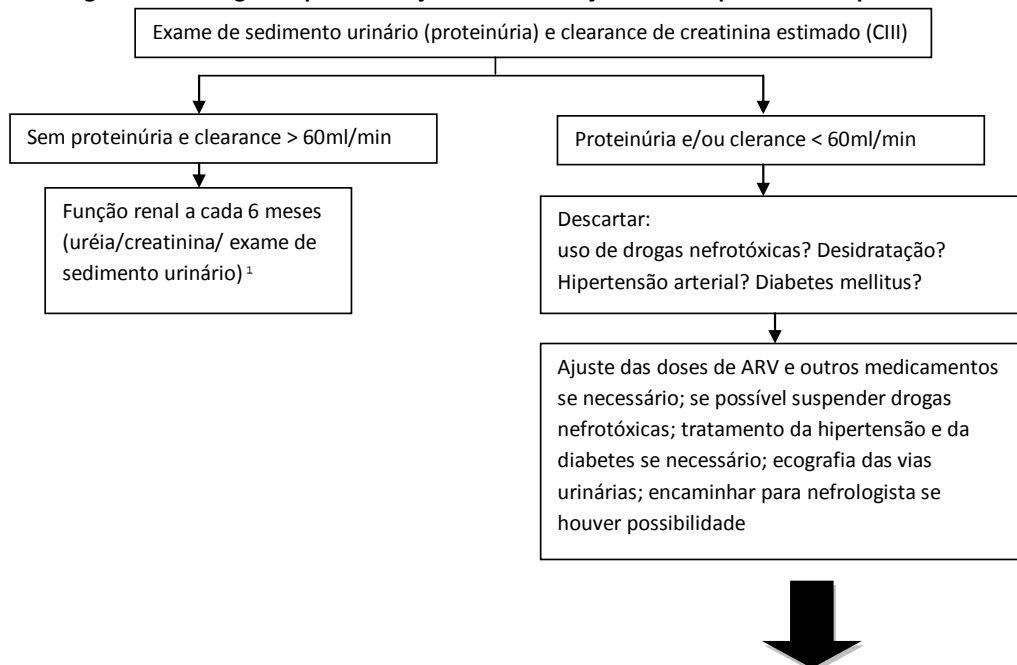
**Tabela 27. Estádios da disfunção renal:**

| Estadio | Clearance de Creatinina (ml/min) | Descrição                          |
|---------|----------------------------------|------------------------------------|
| I       | > 90                             | Função renal sem alteração         |
| II      | 60 a 89                          | Pequena alteração da função renal  |
| III     | 30 a 59                          | Moderada alteração da função renal |
| IV      | 15 a 29                          | Grave alteração da função renal    |
| V       | <15                              | Falência renal                     |

*Clin Infect Dis 2005; 40: 1559-85.*

No Diagrama 4 está descrito o fluxograma para avaliação da função renal do paciente seropositivo.

**Diagrama 4. Fluxograma para avaliação inicial da função renal do paciente seropositivo:**



| Recomendações                                                                                  | Observação                                                                                        |
|------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Controle da tensão arterial (tensão sistólica < 120 mmHg e tensão diastólica < 80 mmHg) (BIII) | Preferência aos iECA em caso de proteinúria; (evitar bloqueadores de cálcio em caso de uso de IP) |
| Hemodiálise e confecção de fístula arterio-venosa (AII)                                        | Não protelar se houver necessidade;                                                               |
| Início de TARV quando realizado diagnóstico de HIVAN (BII)                                     | Não adiar TARV pela gravidade da disfunção renal;                                                 |

(1) Atenção para os grupos de risco: CD4 < 200 células/mm<sup>3</sup>; antecedente pessoal de HAS/DM/VHC

Apesar da dificuldade em diagnosticar um paciente com nefropatia associada ao VIH, é importante sempre adicionar esta hipótese ao depararmos com um paciente seropositivo com disfunção renal, pois a sua principal conduta é a introdução de ARV, que não deve ser adiada pela gravidade da alteração renal, a respeito do seu CD4. Porém, esta introdução somente é realizada, caso não haja indicação pela contagem de CD4, após descarte de outras causas mais comuns.

Na Tabela 28 estão descritas as orientações sobre o ajuste dos ARV de acordo com o clearance de creatinina.

**Tabela 28. Orientações sobre o ajuste das doses dos ARV de acordo com o clearance de creatinina dos pacientes com insuficiência renal:**

| ARV                    | Dose padrão                                         | Dose ajustada de acordo com Clearance de Creatinina (ml/min)                                                                                                                                                                |
|------------------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Abacavir (ABC)         | 300mg 12/12 horas                                   | Sem necessidade de ajuste                                                                                                                                                                                                   |
| Didanosina EC (DDI EC) | Peso>60kg: 400mg 1x/dia;<br>Peso<60kg: 250mg 1x/dia | Clearance <60kg >60kg<br>30 – 59 200mg 125mg<br>10 – 29 125mg 125mg<br>< 10 ou HD 125mg 75mg <sup>1</sup>                                                                                                                   |
| Lamivudina (3TC)       | 150mg 12/12 horas ou 300mg 1x/dia                   | 30 – 49: 150mg 1x/dia<br>10 -29: 150mg na 1ª dose; depois 100mg 1x/dia<br>6 – 9: 150mg na 1ª dose; depois 50mg 1x/dia<br>< 5 ou HD: 50mg na 1ª dose; depois 25mg 1x/dia<br>(dar a dose após HD caso estiver no dia da dose) |
| Estavudina (d4T)       | 40mg 12/12 horas                                    | 26 - 50: 15mg 12/12 horas<br><25 ou HD: 15mg 1x/dia<br>(dar a dose após HD caso estiver no dia da dose)                                                                                                                     |
| Tenofovir (TDF)        | 300mg 1x/dia                                        | 30 – 49:300mg 48/48 horas<br>10 – 29: 300mg 2x/semana<br>< 10 sem HD: não recomendado<br>HD: 300mg por semana após uma das sessões de HD                                                                                    |
| Efavirenz              | 600mg 1x/dia                                        | Sem necessidade de ajuste                                                                                                                                                                                                   |
| Nevirapina             | 200mg 12/12 horas                                   | Sem necessidade de ajuste                                                                                                                                                                                                   |
| Indinavir/r            | 800/100mg 12/12 horas                               | Sem necessidade de ajuste                                                                                                                                                                                                   |
| Lopinavir/r            | 400/100mg 12/12 horas                               | Sem necessidade de ajuste                                                                                                                                                                                                   |
| Saquinavir/r           | 1000/100mg 12/12 horas                              | Sem necessidade de ajuste                                                                                                                                                                                                   |

(1) Utilizar solução oral;

## 9.5 Hepatotoxicidade

O fígado é frequentemente acometido na infecção pelo VIH podendo estar relacionado a infecções oportunistas que acometem o fígado ou através de toxicidades variáveis associadas a medicamentos, particularmente os ARV e outros frequentemente utilizados no tratamento e profilaxias das IO e co-morbidades. Mais recentemente descreve-se a esteato hepatite possivelmente relacionada a um estado inflamatório prolongado nos pacientes sem ARV justificando muitas vezes o início da TARV fora das situações aceites para início deste tratamento.



Vários mecanismos primários de toxicidade hepática causada pelos ARV são descritos. Os ITRN podem causar dano hepático por toxicidade mitocondrial (inibição da polimerase gama mitocondrial dos hepatócitos) , podendo acarretar: esteatose, acidose láctica e insuficiência hepática. Os IPs podem desencadear toxicidade por mecanismo pouco conhecido, mas provavelmente tem relação com o desenvolvimento de metabólitos tóxicos levando a alterações idiossincrásicas. Alterações hepáticas por reações de hipersensibilidade são vistas em todas as classes de ARV, principalmente com a nevirapina e o abacavir. A presença de eosinofilia, exantema e febre chamam a atenção para essa possibilidade e podem desde as primeiras semanas até após três meses de terapia. A síndrome da reconstituição imune, principalmente na presença de infecção crônica pelo vírus B, pode acarretar dano hepático. O atazanavir e o indinavir podem causar elevação da bilirrubina, mas sem refletir dano hepático.

## **9.6 Efeitos adversos neuropsiquiátricos da terapia anti-retroviral**

### **9.6.1 Sistema Nervoso Central**

O Efavirenz tem os efeitos adversos centrais mais importantes entre os ARV incluindo: tontura, cefaléia, insônia, sonhos vívidos, pesadelos, depressão, agitação, irritabilidade, despersonalização, alucinações, dificuldade de concentração, ansiedade, depressão e idéia suicida. Aproximadamente 50% dos pacientes apresentam pelo menos uma manifestação neuropsiquiátrica, embora a necessidade de interrupção do medicamento raramente ocorra por esse motivo. Essas manifestações costumam iniciar-se nas primeiras quatro semanas, geralmente são transitórias e de leve a moderada intensidade. Atenção especial deve ser dada aos pacientes com antecedentes neuropsiquiátricos. As estratégias para minimizar estes efeitos adversos do efavirenz incluem: informar o paciente sobre os possíveis efeitos adversos a fim de evitar interrupções desnecessárias, orientar tomada do medicamento à noite, considerar técnicas de relaxamento; eventualmente considerar o uso de benzodiazepínicos, antidepressivos ou antipsicóticos e acompanhamento do profissional de saúde mental.

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

### **9.6.2 Sistema Nervoso Periférico**

#### **9.6.2.1 Neuropatia periférica**

A neuropatia periférica está diretamente relacionada ao uso de ITRN (particularmente o d4T e o ddI, principalmente quando associados), menos frequentemente associada ao AZT e 3TC. As manifestações clínicas incluem: hipoestésias, parestésias, disestésias e dor neuropática. A neuropatia tóxica é principalmente sensorial, distal e simétrica, com comprometimento predominante dos membros inferiores. Em muitos casos, a neuropatia tóxica está associada à neuropatia causada pelo próprio VIH. A confirmação do diagnóstico pode ser feita por estudo eletroneuromiográfico. A presença de associação temporal dos sintomas com o início destes medicamentos e a melhora clínica ou eletrofisiológica depois da interrupção dos mesmos juntamente com a hiperlactatemia e o efeito *coasting*, definido como uma piora transitória, duas a quatro semanas após a interrupção, sugerem a etiologia do medicamento.

O tratamento inclui a interrupção do medicamento suspeito, quando possível. Em torno de dois terços dos pacientes apresentam expressiva melhoria dos sintomas. A presença de sintomas residuais pode se dever a lesão tóxica irreversível, concomitante neuropatia pelo VIH ou outras co-morbidades (diabetes, deficiência vitamínica, outras drogas neurotóxicas etc).

O tratamento da neuropatia tóxica é fundamentalmente sintomático e segue as recomendações da OMS para o manejo da dor crónica, incluindo analgésicos, antiinflamatórios, medicações tópicas, narcóticos e outras drogas adjuvantes. Alguns ensaios clínicos demonstraram o benefício da gabapentina ou lamotrigina, bem como as tradicionais amitriptilina e carbamazepina. Em casos refratários, o uso de narcóticos (metadona ou morfina) e de adesivos de capsaicina podem ser úteis. As doses dos medicamentos para dor neuropática são descritas na Tabela 29.

**Tabela 29. Doses dos medicamentos para dor neuropática:**

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

#### 9.6.2.2 Síndrome de fraqueza neuromuscular ascendente

A síndrome de fraqueza neuromuscular ascendente foi inicialmente associada ao uso do d4T; porém, outros medicamentos, como o ddI, também podem estar implicados. A apresentação clínica é similar à Síndrome de Guillain-Barré, caracterizando-se pela presença de sintomas sensitivos e paraparesia flácida arreflexica ascendente. A maioria dos pacientes apresenta hiperlactatemia, com ou sem outras manifestações de toxicidade mitocondrial, incluindo acidose láctica. O tratamento recomendado inclui a imediata interrupção do análogo de nucleosídeo e correção das alterações metabólicas. Apesar de pouco frequente, merece destaque pela mortalidade superior a 20%, após a presença de expressivo déficit motor, associado à acidose metabólica.

#### 9.7 Toxicidade mitocondrial

A toxicidade mitocondrial é um importante efeito adverso do tratamento com ITRN, podendo determinar: miopatia, neuropatia periférica, lipoatrofia, esteatose hepática e acidose láctica. Felizmente uma minoria dos pacientes em uso dos ITRN desenvolvem este efeito adverso. Os factores de risco para toxicidade mitocondrial incluem gênero feminino, gravidez, d4T e associação de ribavirina com d4T. Os ITRN podem se ligar a DNA polimerases humanas, como a DNA polimerase gama e a DNA polimerase mitocondrial gama, que é responsável exclusivamente pela replicação do DNA mitocondrial (mt-DNA). A inibição da polimerase gama e a consequente diminuição do mt-DNA resultam em disfunção com prejuízo da fosforilação oxidativa, que é a responsável pela produção de energia celular na forma de adenosina trifosfato (ATP). As consequências dessa toxicidade mitocondrial incluem baixa produção de energia e aumento da produção de lactato. O padrão ouro para o diagnóstico de toxicidade

mitocondrial relacionada aos ITRN é a biópsia muscular ou hepática. Todos os ITRN possuem graus diferentes de afinidade com a DNA polimerase mitocondrial gama, explicando os diferentes graus de toxicidade de cada uma das drogas. O ddl e o D4T são os medicamentos com maior risco de toxicidade mitocondrial, o d4T deve ser evitado e os pacientes em uso devem ser avaliados para a suspensão do mesmo, o ddl deve ser usado com cautela e sinais de toxicidade devem ser avaliados frequentemente. Quanto ao risco de toxicidade mitocondrial os medicamentos podem ser considerados na seguinte potência:

**ddl > D4T**

**AZT > TDF = 3TC = FTC (emtricitabina) = ABC**

A miopatia (incidência entre 8 a 18% dos pacientes em uso de AZT) é uma das manifestações da toxicidade mitocondrial ocorrendo após uso prolongado dos ITRN. Caracteriza-se pelo comprometimento predominante da musculatura proximal dos membros inferiores. As manifestações clínicas incluem fraqueza muscular e mialgia. A maioria dos pacientes tem níveis elevados de CPK e ocasionalmente níveis de lactato elevados., A eletromiografia pode mostrar sinais de miopatia proximal mesmo com enzimas normais, mas o diagnóstico definitivo é estabelecido por achados característicos no estudo histopatológico após a biópsia muscular. O tratamento inclui, quando possível, a interrupção do AZT e, habitualmente, a melhora dos sintomas ocorre após quatro a seis semanas. A inexistência de resposta à interrupção do AZT sugere a presença de dano permanente ou de outra afecção muscular como, por exemplo, polimiosite ou hipotireoidismo.

A esteatose hepática associada à insuficiência hepática com acidose láctica são raros e graves efeitos dos ITRN. Os casos relatados, em sua maioria, estão relacionados ao uso associado de d4T com ddl. A esteatose hepática microvesicular está quase sempre presente e está relacionada à disfunção mitocondrial. Sem intervenção, a acidose láctica tem desfecho fatal devido às insuficiências hepática e renal, além de arritmia cardíaca. A suspensão imediata dos anti-retrovirais é obrigatória.

A acidemia láctica é definida como toda dosagem de lactato > 2 mmol/l e acidose láctica ocorre quando o pH arterial é < 7,35, refletindo um sério distúrbio metabólico de toxicidade mitocondrial, com desfecho quase sempre fatal. A alteração da função hepática é um pré-requisito importante para o acúmulo de lactato, pois o fígado é o órgão mais importante para sua depuração. Geralmente ocorre após um período de seis meses de tratamento com ITRN, particularmente o d4T e em uso combinado com ddl. As manifestações clínicas mais frequentes são fadiga, dispnéia ou taquipnéia, náuseas, vômitos, dor abdominal e perda de peso, na presença de altos níveis de lactato no sangue arterial. Ainda não existem estudos conclusivos quanto aos benefícios de monitorar os níveis de lactato para diagnóstico de disfunção mitocondrial e a hiperlactatemia crônica encontrada nos pacientes assintomáticos tem valor preditivo pobre. A Correlação entre o grau de acidose e manifestações clínicas são apresentadas na Tabela 30.

**Tabela 30. Correlação entre grau de acidose, manifestações e mortalidade:**

| <b>Grau de acidose</b> | <b>Lactato mmol/l</b> | <b>Acidose</b> | <b>Sintomas</b> | <b>Mortalidade (%)</b> |
|------------------------|-----------------------|----------------|-----------------|------------------------|
| Grave                  | >10                   | Rara           | Sempre          | 50-80%                 |
| Moderado               | 5-10                  | Frequente      | Às vezes        | 0                      |
| Leve                   | 2-5                   | Não            | Raros           | 0                      |

## Capítulo 10. Profilaxia de Infecções Oportunistas

A prevenção de infeções oportunistas (IO) em indivíduos infectados pelo VIH é uma intervenção de grande efectividade e que proporciona redução significativa da morbimortalidade. Esta prevenção tem diversos aspectos:

- **Prevenção da exposição:** é uma estratégia que reduz o risco do aparecimento de IO e consiste na adopção de um estilo de vida capaz de diminuir o contacto com patógenos oportunistas e agentes de co-infeções (Tabela 31).
- **Profilaxia primária:** visa evitar o desenvolvimento de doenças em pacientes com exposição prévia estabelecida ou provável. Os critérios para prescrição de profilaxia primária estão na tabela 32.
- **Profilaxia secundária:** objectiva evitar a recidiva de uma IO prévia. Os critérios para prescrição de profilaxia secundária estão na tabela 33.

**Tabela 31. Orientação para prevenção de exposição ao agente oportunista:**

| Agente infeccioso        | Recomendação                                                                                  |
|--------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Toxoplasma gondii</i> | - evitar contacto com gatos e suas fezes;<br>- evitar ingestão de carne vermelha mal passada; |
| <i>Cryptococcus sp</i>   | - evitar exposição a fezes de pássaros;<br>- evitar limpar galinheiros ou pombais;            |
| <i>Histoplasma sp</i>    | - evitar entrar em cavernas em áreas endémicas;                                               |
| HPV e HSV                | - evitar relação sexual sem uso de preservativo;                                              |

Fonte: Recomendações para Terapia Antiretroviral em Adultos infectados pelo VIH (2008).

**Tabela 32. Critérios para prescrição de profilaxia primária:**

| Agente                         | Indicação                            | 1ª opção                                        | Alternativas                                                                                                                                                                                                                                                          | Suspensão                                                                                                                                  |
|--------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Toxoplasma gondii</i>       | CD4 < 100 células/mm <sup>3</sup>    | Cotrimoxazol 960mg 1x/dia (AII) <sup>2</sup>    | •Cotrimoxazol 960mg 3x/semana (BIII) <sup>1</sup> ou<br>•Dapsona <sup>1</sup> 50mg/dia + pirimetamina 50mg/semana + ácido folínico 25mg/semana (BI) <sup>1</sup> ou<br>•Atovaquone 750mg 2x/dia + pirimetamina 25mg/dia + ácido folínico 15mg/dia (CIII) <sup>1</sup> | CD4 > 200 células/mm <sup>3</sup> por um período superior a 3 meses (AI)<br><br>Observação: reiniciar se CD4 < 100 células/mm <sup>3</sup> |
| <i>Cryptococcus neoformans</i> | Sem indicação de profilaxia primária |                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                            |
| <i>P.jiroveci</i>              | CD4 < 200 células/mm <sup>3</sup>    | Cotrimoxazol 960mg/dia (AI) ou<br>•Cotrimoxazol | •Dapsona <sup>1</sup> 100mg/dia (BI)<br>•Dapsona <sup>1</sup> 50mg/dia + pirimetamina                                                                                                                                                                                 | CD4 > 200 células/mm <sup>3</sup> por um período                                                                                           |

|                                     |                                                                                     |                                                      |                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                            |
|-------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                     |                                                                                     | 960mg/3x por semana (BI)                             | 50mg/semana + ácido folínico 25mg/semana (BI) ou<br>•Atovaquone 1500mg/dia (BI) ou<br>•Atovaquone 750mg 2x/dia + pirimetamina 25mg/dia + ácido folínico 15mg/dia (CIII) ou<br>•Pentamidina inalatória <sup>1</sup> (BI) <sup>3</sup> | superior a 3 meses (BII)<br><br>Observação: reiniciar se CD4 < 200 células/mm <sup>3</sup> |
| Histoplasmose                       | Sem indicação de profilaxia primária                                                |                                                      |                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                            |
| CMV (corioretinite)                 | Sem indicação de profilaxia primária                                                |                                                      |                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                            |
| <i>Mycobacterium tuberculosis</i>   | PPD > ou igual a 5mm; sem evidência de TB activa e sem tratamento prévio de TB (AI) | Isoniazida 5mg/kg/dia ou dose máxima 300mg/dia (AII) |                                                                                                                                                                                                                                      | Após 6 meses                                                                               |
| <i>Complexo Mycobacterium avium</i> | Após despiste de MAC: CD4 < 50 células/mm <sup>3</sup> (AI)                         | Azitromicina 1200mg VO 1x/semana (AI)                | •Clarithromicina 500mg VO 12/12 horas (AI) ou<br>•Azitromicina 600mg VO 2x/semana (BIII)                                                                                                                                             | CD4 >100 células/mm <sup>3</sup> por um período maior que 3 meses (AI)                     |

Fonte: DHHS Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents (2009)

(1) medicamento não disponível em Angola; (2) esquema também activo contra PCP; (3) administração da pentamidina 300 mg em 6 ml de água destilada em inalador Respigard II 6L/min

**Tabela 33. Critérios para prescrição de profilaxia secundária:**

| Agente                   | Indicação                 | 1ª opção                                                                                      | Alternativas                                                                                   | Suspensão                                                                                                      |
|--------------------------|---------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <i>Toxoplasma gondii</i> | Após tratamento da doença | Sulfadiazina 500mg 4x/dia + pirimetamina 25mg/dia + ácido folínico 15mg/dia (AI) <sup>1</sup> | Clindamicina† 600mg 3x/dia + pirimetamina 25mg/dia + ácido folínico 15mg/dia (BI) <sup>2</sup> | CD4 > 200 células/mm <sup>3</sup> por um período superior a 6 meses (AI)<br>Observação: reiniciar se CD4 < 200 |

|                                |                                                                 |                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                            |
|--------------------------------|-----------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                |                                                                 |                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | células/mm <sup>3</sup>                                                                                                                                                                                    |
| <i>Cryptococcus neoformans</i> | Após término do tratamento (fases de indução e de consolidação) | Fluconazol 200mg/dia (AI)                                                                                                         | Itraconazol† 200mg/Kg 2x/dia (BI)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | CD4 > 200 células/mm <sup>3</sup> por um período superior a 6 meses (BII)<br>Observação: reiniciar se CD4 < 100 células/mm <sup>3</sup>                                                                    |
| <i>P. jiroveci</i>             | Após tratamento da doença                                       | <ul style="list-style-type: none"> <li>•Cotrimoxazol 960mg/dia (AI) ou</li> <li>•Cotrimoxazol 960mg/3x por semana (BI)</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>•Dapsona† 100mg/dia (BI)</li> <li>•Dapsona† 50mg/dia + pirimetamina 50mg/semana + ácido folínico 25mg/semana (BI) ou</li> <li>•Atovaquone 1500mg/dia (BI) ou</li> <li>•Atovaquone 750mg 2x/dia + pirimetamina 25mg/dia + ácido folínico 15mg/dia (CIII) ou</li> <li>•Pentamidina inalatória<sup>3</sup> (BI)†</li> </ul> | CD4 > 200 células/mm <sup>3</sup> por um período superior a 3 meses (BII)<br><br>Observação: reiniciar se CD4 < 200 células/mm <sup>3</sup>                                                                |
| Histoplasmose                  | Após término de tratamento                                      | Itraconazol† 200mg/dia VO (AII)                                                                                                   | Fluconazol 800mg/dia VO (CII)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Somente para casos que obedecerem os seguintes critérios: (1) uso de itraconazol durante 12 meses; (2) CD4 > 150 células/mm <sup>3</sup> ; (3) hemoculturas negativas; (4) uso de TARV por mais de 6 meses |
| CMV (corioretinite)            | Após término de tratamento                                      | Ganciclovir 5mg/kg EV 1x/dia 5 a 7 dias da semana (AI)                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Quando CD4 > 100 células/mm <sup>3</sup> em período superior a 3-6 meses. Orienta-                                                                                                                         |

|                                     |                           |                                                                       |  |                                                          |
|-------------------------------------|---------------------------|-----------------------------------------------------------------------|--|----------------------------------------------------------|
|                                     |                           |                                                                       |  | se consultar um oftalmologista antes da suspensão. (BII) |
| <i>Mycobacterium tuberculosis</i>   | Não há indicação          |                                                                       |  |                                                          |
| <i>Complexo Mycobacterium avium</i> | Após tratamento da doença | Claritromicina 500mg VO 12/12 horas e Etambutol 15mg/kg/dia VO 1x/dia |  |                                                          |

Fonte: DHHS Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents (2009)

(1) esquema também eficiente contra PCP; (2) esquema não protege contra PCP; (†) medicamento não disponível em Angola; (3) administração da pentamidina 300 mg em 6 ml de água destilada em inalador Respigard II 6L/min.



## **Capítulo 11. Profilaxia pós Exposição a Material Biológico**

### **11.1 Exposição Ocupacional**

O acidente por exposição ocupacional ao VIH deve ser tratada como emergência médica, uma vez que a quimioprofilaxia deve ser iniciada o mais rapidamente possível, preferencialmente até duas horas após o acidente e no máximo 72 horas. Porém a melhor e mais segura medida de prevenção para a exposição, é sem dúvida a estrita observação das regras de biossegurança. A indicação da quimioprofilaxia para a exposição ocupacional deve ser avaliada com cuidado, considerando-se, principalmente, o risco do paciente-fonte estar ou não infectado pelo VIH.

O Profissional exposto deve realizar o teste anti -VIH no momento do acidente, para verificar a sua condição serológica. Se o resultado for negativo para o profissional, deve avaliar-se o paciente fonte. Se este for positivo, iniciar logo a quimioprofilaxia, dentro de 2 h, no máximo até 72 h. O profissional exposto deverá repetir o teste anti -VIH à 6ª e 12ª semanas e após 6 meses. A quimioprofilaxia, quando indicada, tem a duração de 4 semanas (28 dias) Se o teste do profissional for positivo, não está indicada profilaxia da infecção, devendo no entanto proceder-se à avaliação do estado imunológico do mesmo. Em acidentes envolvendo fonte desconhecida ou pacientes com serologia ignorada, geralmente não se recomenda quimioprofilaxia, excepto em situações epidemiológicas de maior risco. A avaliação inicial do risco determina a prescrição ou não de uma profilaxia anti-retroviral.

#### **11.1.1 Notificação e seguimento de profissionais com acidente ocupacional**

A Ficha de Notificação de Acidente Ocupacional deve ser preenchida pela unidade onde ocorreu o acidente e pela unidade onde se efectuar o seguimento do acidentado. Os medicamentos para a profilaxia devem ser fornecidos gratuitamente, assim como o acompanhamento e os testes serológicos.

#### **11.1.2 Tipos de Exposição**

- Exposição "massiva": picada profunda, dispositivo intravascular, agulha perfurada de grande calibre, produto de laboratório concentrado;
- Exposição "intermédia": corte com bisturi através de luvas, picada superficial com uma agulha em bisel;
- Exposição "mínima": simples erosão epidérmica com agulha de sutura ou de pequeno calibre.

#### **11.1.3 Natureza da profilaxia medicamentosa**

Em situações de maior risco (exposição massiva ou intermédia) recomenda-se 2 ITNNs + 1 IP de semi-vida curta, por exemplo: AZT + 3TC + LPV/r ou IDV, durante 4 semanas.

#### OPÇÕES:

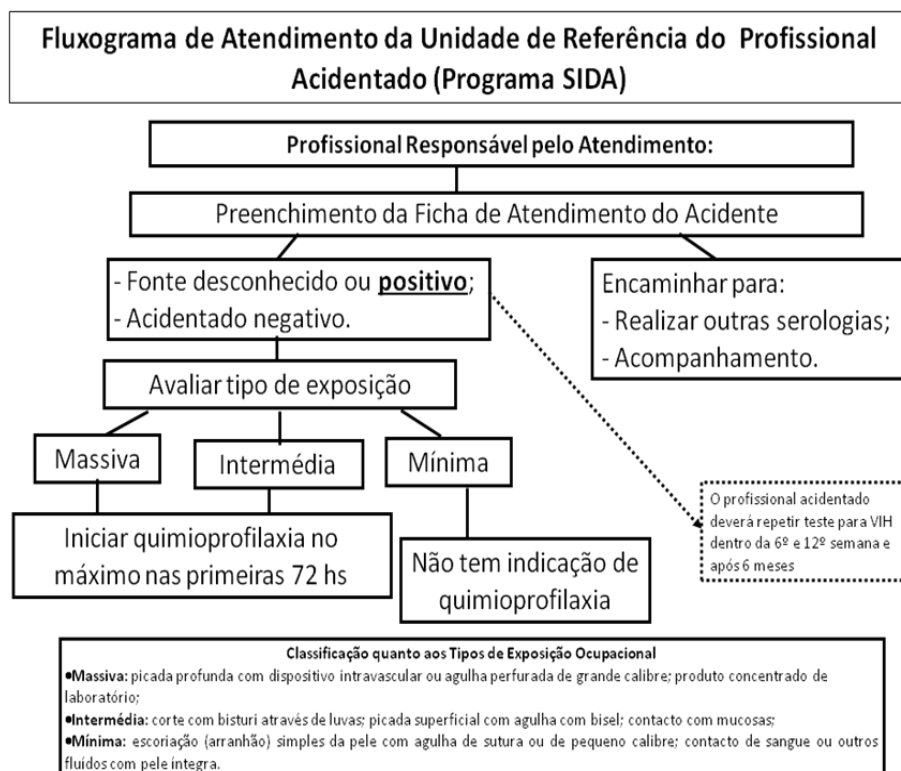
- AZT + 3TC + NFV: 1 cp 300 mg AZT + 1 cp 150 mg 3TC + 5 cp 250 mg NFV ao pequeno almoço e jantar x 4 semanas;
- AZT + 3TC + LPV/r: 1 cp 300 mg AZT + 1 cp 150 mg 3TC e 2 cp 200/50 mg LPV/r, de 12/12 hs x 4 semanas;
- AZT + 3TC + IDV: 1 cp 300 mg AZT + 1 cp 150 mg 3TC ao pequeno almoço e jantar x 4 semanas + 2 cp 400 mg IDV de 8/8h em jejum x 4 semanas.

Em situações de menor risco (exposição mínima e de mucosas):

- Na exposição mínima, em geral recomendam-se as medidas higiénicas e seguimento do acidentado.
- Nas situações de exposição de mucosas com presença de sangue do paciente, deve ser avaliado caso a caso e eventualmente indicada a profilaxia com ARV. Nesses casos pode-se optar pela terapia dupla, TDF + 3TC, por 4 semanas: 1 cp 300 mg TDF e 2 cp 150 mg 3TC /dia x 4 semanas.

O Diagrama 5 mostra o fluxograma para Atendimento Pós-Exposição Ocupacional a Material Biológico.

Diagrama 5. Atendimento Pós-Exposição Ocupacional a Material Biológico:



### **11.2 Estupro e outras formas de Exposição Sexual**

O uso de profilaxia ARV em situações de exposição sexual está bem estabelecida e deve ser realizada juntamente com amparo a vítima no menor prazo de tempo possível. Em geral, nestas situações o estado serológico do agressor não é conhecido e o caso deve ser avaliado individualmente e a prescrição de profilaxia com ARV deve ser discutida com a vítima. É importante avaliar-se o tipo da exposição e o risco potencial. A profilaxia deve ser instituída nas situações especiais de preferência nas primeiras 2 horas após o evento e no máximo até 72 horas. Os medicamentos e esquemas são os mesmos para a profilaxia após exposição ocupacional. É importante informar a vítima/pessoa exposta sobre os efeitos colaterais associados à profilaxia a utilizar e a necessidade de adesão estrita ao esquema prescrito. Deve-se ainda esclarecer que a protecção conferida pela profilaxia contra a infecção pelo VIH não é absoluta, mesmo com o início precoce e boa adesão.

## Capítulo 12. Doses do ARV para adultos e Adolescentes e Principais Eventos Adversos associados aos ARV

As doses dos ARV para adultos e adolescentes e as apresentações estão na tabela 34 e as co-formulações disponíveis com as respectivas doses a prescrever estão na tabela 35.

**Tabela 34. Doses dos ARV para adultos e adolescentes:**

| Nome Genérico                               | Apresentação                                    | Dose a prescrever                                                |
|---------------------------------------------|-------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|
| <b>ITRN</b>                                 |                                                 |                                                                  |
| Abacavir (ABC)                              | 300mg/cp                                        | 300mg 12/12horas                                                 |
| Didanosina EC (ddI)                         | 250mg/cp e 400mg/cp (enteric coat) <sup>1</sup> | Peso > 60kg: 250mg 1x/dia e peso < 60kg: 400mg 1x/dia            |
| Estavudina (d4T)                            | 40mg/cp                                         | 40mg 12/12horas                                                  |
| Lamivudina (3TC)                            | 150mg/cp                                        | 150mg 12/12 horas ou 300mg 1x/dia                                |
| Tenofovir (TDF)                             | 300mg/cp                                        | 300mg 1x/dia                                                     |
| Zidovudina (AZT)                            | 300mg/cp                                        | 300mg 12/12horas                                                 |
| <b>ITRNN</b>                                |                                                 |                                                                  |
| Nevirapina (NVP)                            | 200mg/cp                                        | Nos primeiros 15 dias: 200mg 1x/dia. Depois: 200mg 12/12 horas   |
| Efavirez (EFV)                              | 600mg/cp ou 200mg/cp                            | 600mg 1x/dia à noite de preferência                              |
| <b>IP</b>                                   |                                                 |                                                                  |
| Indinavir + ritonavir <sup>2</sup> (IDV/r)  | IDV: 400mg/cap e RTV: 100mg/cap                 | 800mg de IDV + 100mg de RTV 12/12 horas                          |
| Lopinavir/ritonavir (LPV/r)                 | 200/50mg/tab                                    | 400/100mg 12/12 horas ou 2 tab 12/12 horas                       |
| Saquinavir + ritonavir <sup>2</sup> (SQV/r) | SQV: 500mg/cap e RTV: 100mg/cap                 | 1000/100mg 12/12 horas ou 2cap de SQV + 1 cap de RTV 12/12 horas |

(1) quando a formulação presente for EC, deve-se tomar ou em jejum ou 120 minutos após refeição; (2) o RTV deverá ser mantido sob refrigeração até dispensação; estável em ambiente não refrigerado até 30 dias.

**Tabela 35. ARV disponíveis em co-formulações:**

| Co-formulações de duas drogas        | Dose a prescrever |
|--------------------------------------|-------------------|
| AZT + 3TC                            | 1cp 12/12 horas   |
| d4T + 3TC                            | 1cp 12/12 horas   |
| <b>Co-formulações de três drogas</b> |                   |
| AZT + 3TC + NVP                      | 1cp 12/12 horas   |
| d4T + 3TC + NVP                      | 1cp 12/12 horas   |

Na Tabela 36, estão os principais eventos adversos associados ao uso de ARV e seu manuseamento.

**Tabela 36. Principais eventos adversos relacionados aos ARV e seu manuseamento:**

| <b>Evento Adverso</b>          | <b>ARV associado</b> | <b>Início/Manifestação clínica</b>                                                                                                        | <b>Frequência estimada</b>                                     | <b>Factores de risco</b>                                                                                                               | <b>Prevenção/monitorização</b>                                                                                                                                                                                                                 | <b>Manuseio</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|--------------------------------|----------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Exantema (rash cutâneo)</b> | NVP e EFV            | <b>Início:</b> Primeiros dias até semanas<br><b>Sintomas:</b> Exantema geralmente maculopapular tipo eritema multiforme                   | •NVP: 7% dos casos<br>•40% pode ter reação cruzada com EFV     | 0,5% dos que desenvolvem exantema podem desenvolver Síndrome de Steven-Johnson ou necrólise epidérmica tóxica                          | NVP: iniciar com metade da dose e aumentar para dose plena após 14º dia                                                                                                                                                                        | Deve ser suspenso quando exantema for extenso, comprometer mucosas, associada a manifestações tipo resfriado e/ou ocorrência de linfonodopatias                                                                                                                                                                                        |
| <b>Pancreatite</b>             | ddl; ddl + d4T       | <b>Início:</b> semanas a meses;<br>↑ sérico da amilase 3xLSN;<br><b>Sintomas:</b> dor abdominal de moderada a grande intensidade, vômitos | •ddl: até 7%;<br>•↑ frequência se ddl utilizado com d4T ou TDF | •↑ concentração sérica de ddl;<br>•Etilismo;<br>•Hipertrigliceridemia;<br>•Uso de ddl + d4T;<br>•Uso de ddl + TDF sem ↓ da dose do ddl | •ddl não deve ser utilizado em pacientes com pancreatite prévia;<br>•evitar uso concomitante de d4T e TDF;<br>•reduzir dose de ddl se em conjunto com TDF;<br>•tratar hipertrigliceridemia;<br>•monitorização assintomática não é recomendada; | •descontinuar possíveis agentes responsáveis;<br>• <b>manuseamento sintomático:</b> curto período de jejum, hidratação EV, analgesia, introdução gradual da alimentação;<br>•descartar outras causas: etilismo, coledoclitase, hipertrigliceridemia;<br><u>Observação:</u> 60% dos pacientes seropositivos tem ↑ amilase assintomática |
| <b>Neuropatia Periférica</b>   | ddl, d4T             | <b>Início:</b> semanas a meses após introdução de                                                                                         | •ddl: 12 a 34% nos ensaios                                     | •neuropatia periférica prévia;                                                                                                         | •evitar utilizar drogas responsáveis                                                                                                                                                                                                           | •suspender agente responsável;                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |

|  |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                          |                                                                                              |                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|--|--|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  |  | TARV (mais precoce caso já exista previamente);<br><b>Sintomas:</b> início com dormência e parestesia dos dedos e pés; pode progredir para neuropatia dolorosa dos pés e calcâneo; membros superiores pouco acometidos; pode ser irreversível apesar da suspensão do agente responsável (ao exame físico: hipoestesia, reflexos calcâneos reduzidos ou ausentes) | clínicos;<br>d4T: 52% em ensaio clínico;<br>•frequência aumenta com exposição prolongada | •uso combinado de ARV e também outras drogas que podem causar neuropatias<br>• SIDA avançada | em pacientes com factores de risco;<br>• evitar uso combinado destes agentes;<br>•avaliar paciente cuidadosamente e toda consulta | • descartar etilismo, deficiência de Vit B12, diabetes, outras medicações (isoniazida);<br>• <b>Manuseio farmacológico</b> (resposta variada):<br>- analgesia comum;<br>- amitriptilina <sup>1</sup> 25mg VO 1x/dia à noite durante 15 dias aumentando para 50mg 1x/dia à noite depois (dose máxima 100mg/dia) ou<br>- Carbamazepina 200 a 400mg VO 12/12 horas ou 8/8 horas |
|--|--|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

(1) Orientar o paciente de que os efeitos somente serão sentidos após 20 dias de uso da medicação; eventos adversos: ondas de calor, boca seca, hipotensão ortostática, retenção urinária. Para pacientes com idade > 60 anos, atenção para arritmias (prolongamento QT). Solicitar ECG prévio ao início do tratamento, 30 dias depois e a cada 3 meses no primeiro ano.

| Evento Adverso                                                   | ARV associado                              | Início/Manifestação clínica                                                                                                                                                         | Frequência estimada            | Factores de risco           | Prevenção/monitorização                                                                                             | Manuseio                                                                                                                                                |
|------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|-----------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Resistência periférica à insulina/ Diabetes mellitus (DM)</b> | ITRN<br>timidínicos (AZT, d4T) e alguns IP | <b>Início:</b> semanas a meses após a introdução de ARV;<br><b>Quadro clínico:</b> polidipsia, poliúria, polifagia, astenia, perda ponderal, piora da hiperglicemia em pacientes já | •mais que 3% em algumas séries | •antecedente familiar de DM | •glicemia de jejum antes do início da TARV e 30 a 90 dias depois de seu início; depois a cada 6 meses ou anualmente | •orientar alterações no estilo de vida: dieta, exercícios, perda de peso em caso de obesidade (IMC >30) e controle da tensão arterial (TAS < 130 mmHg e |

|  |  |                                                                                                                                                                                                    |  |  |  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|--|--|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--|--|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  |  | diabéticos;<br><b>Diagnóstico de DM:</b> duas glicemias de jejum igual ou maiores que 126mg/dl realizadas em dias diferentes ou glicemia de jejum de valor superior a 200mg/dl em qualquer ocasião |  |  |  | TAD< 90 mmHg);<br>•se após 3 meses, manutenção da glicemia apesar das medidas: introduzir <b>tratamento farmacológico:</b> Metformina 500 a 850mg VO 2 a 3 x/dia (15 minutos antes das refeições principais). Devem ser pedidos TGO/TGP/Cr. A metformina é contra-indicada para pacientes com Cr > 1,6 e com disfunção hepática. Também prescrever AAS 100mg VO 1x/dia;<br>•se após 3 meses não houver alteração, referenciar ao especialista; se estiver em uso de IP, avaliar possibilidade de troca para ITRNN |
|--|--|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--|--|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Fonte: DHHS Pannel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents (2009)

| Evento Adverso                | ARV associado | Início/Manifestação clínica                                               | Frequência estimada              | Factores de risco                            | Prevenção/monitorização                      | Manuseio                                   |
|-------------------------------|---------------|---------------------------------------------------------------------------|----------------------------------|----------------------------------------------|----------------------------------------------|--------------------------------------------|
| <b>Insuficiência hepática</b> | NVP           | <b>Início:</b> maior risco nas primeiras 6 semanas, porém pode ocorrer ao | 2,5 a 11% em diferentes ensaios; | •pacientes virgens de tratamento que iniciam | •orientar pacientes quanto sinais e sintomas | •suspender ARV;<br>•se possível, suspender |

|                                            |     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                   |                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                   |
|--------------------------------------------|-----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                            |     | longo de 18 semanas;<br><b>Sintomas:</b> início abrupto de sintomas inespecíficos: astenia, mialgia; dor abdominal, icterícia, febre com ou sem rash; pode evoluir para insuficiência hepática; Metade dos casos pode ser acompanhado de rash (DRESS: rash medicamentoso com eosinofilia e sintomas sistêmicos)       |                                   | NVP com CD4 >200 células/mm <sup>3</sup> (mulheres);<br>•mulheres tem risco aumentado em 3x quando comparadas com homens;<br>•pacientes seronegativos que fazem profilaxia pós-exposição com NVP | hepatite e necessidade de procurar assistência médica;<br>•monitoramento das transaminases: basal, 15 e 30 dias após sua introdução, mensalmente nos primeiros 3 meses e depois a cada 6 meses;<br>•transaminases se rash;<br>•não esquecer o escalonamento; | outras drogas hepatotóxicas;<br>•descartar outras causas de hepatite;<br>• <b>nunca mais reintroduzir NVP;</b>                                                                                                                                    |
| <b>Reação de hipersensibilidade ao ABC</b> | ABC | <b>Início:</b> em média, 9 dias. 90% ocorre nas primeiras 6 semanas;<br><b>Sintomas:</b> normalmente 2 ou 3 dos seguintes: febre alta, rash, astenia, cefaléia, mialgia, diarreia, vômitos, artralgia, desconforto respiratório; se houver manutenção do ABC, sintomas pioram: hipotensão, insuficiência respiratória | Em média, 8% em ensaios clínicos; | •HLA-B 57:01;<br>•↑ frequência de reação de hipersensibilidade graus 3 e 4 em pacientes que utilizaram 600mg dose única de ABC ao invés de 300mg 2x/dia em um estudo                             | •orientar pacientes quanto sintomas e necessidade de procurar assistência médica;                                                                                                                                                                            | •suspender ABC e substituir por outro ITRN;<br>•descartar outra causa de rash;<br>•maioria dos sinais e sintomas melhoram após 48 horas de suspensão;<br>•casos mais graves: antipirético, hidratação EV;<br>• <b>nunca mais reintroduzir ABC</b> |

Fonte: DHHS Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents (2009)



| Evento Adverso       | ARV associado                                                                                                                           | Início/Manifestação clínica                                                                                                                                                                                                                                                                              | Frequência estimada                | Factores de risco                                                                                                                                               | Prevenção/monitorização                                                                                                                                                      | Manejo                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Anemia</b>        | AZT                                                                                                                                     | <b>Início:</b> semanas a meses;<br><b>Sintomas:</b> fadiga, dispnéia aos esforços;<br><b>Laboratorialmente:</b> anemia (macrofítica) e neutropenia associada;<br><b>Classificação:</b> grau I (8 a 9g/dl); grau II (7 a 7,9g/dl), grau III (6,1 a 6,9g/dl) e grave (< 6g/dl)                             | Anemia graus III e IV em 1,1 a 4%  | •SIDA avançada;<br>•anemia prévia;<br>•uso concomitante de outros agentes mielosuppressores (cotrimoxazol, ganciclovir) ou drogas que causam anemia hemolítica; | •evitar em pacientes com alto risco;<br>•evitar outras drogas mielossuppressoras se possível;                                                                                | •substituir AZT por outro ITRN (evitar uso de d4T; dar preferência ao ABC);<br>•identificar e tratar outras causas de anemia (ferropriva: hemorragias ou carenciais; deficiências de folato ou vitB12; uso de outras drogas mielotóxicas <sup>1</sup> ; anemia hemolítica e invasão medular por agentes oportunistas ou neoplasias <sup>2</sup> );<br>•transfusão sanguínea se cor anêmico <sup>3</sup> |
| <b>Lipodistrofia</b> | <b>Lipoatrofia:</b> d4T> AZT> TDF > ABC> 3TC;<br><b>Lipohipertrofia:</b> regimes baseados em IP e ITRNN associados a análogos timidíni- | <b>Início:</b> gradual (meses após início da TARV);<br><b>Sintomas:</b><br><b>Lipoatrofia:</b> perda do tecido adiposo subcutâneo periférico(perda de gordura na face, glúteos, pernas e braços);<br><b>Lipohipertrofia:</b> acúmulo de gordura visceral no abdome, nas mamas, na região cervical (giba) | Alta; frequência exacta é incerta; | Baixo índice de massa corpórea (IMC);                                                                                                                           | <b>Lipoatrofia:</b> evitar análogos timidínicos ou substituir D4T ou AZT por ABC ou TDF;<br><b>Lipohipertrofia:</b> programa de exercícios e dieta pode reduzir a frequência | <b>Lipoatrofia:</b> substituir D4T ou AZT por ABC ou TDF; pode não haver melhora significativa;<br><b>Lipohipertrofia:</b> exercícios e dieta;                                                                                                                                                                                                                                                          |

|  |                |  |  |  |  |  |
|--|----------------|--|--|--|--|--|
|  | cos (d4T, AZT) |  |  |  |  |  |
|--|----------------|--|--|--|--|--|

Fonte: DHHS Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents (2009)

(1) pirimetamina, sulfadiazina, cotrimoxazol, dapsona, ganciclovir, anfotericina, fenitoína; (2) MAC, tuberculose, histoplasmoze, CMV, parvovirus B19, sarcoma de Kaposi, linfoma; (3) cor anêmico = insuficiência cardíaca por anemia.

| Evento Adverso             | ARV associado      | Início/Manifestação clínica                                                                                                                                                                                                                                                        | Frequência estimada                                                                          | Factores de risco                                                                                                                                                          | Prevenção/monitorização                                                                                                                                                                                          | Manejo                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|----------------------------|--------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Hiperlipidemia</b>      | Todos IP; d4T; EFV | <b>Início:</b> semanas a meses após introdução da TARV;<br><b>Apresentação:</b><br><b>Todos IP:</b> ↑ LDL e colesterol total (CL); ↑ triglicérides (TG);<br><b>Observação:</b> LPV causa ↑ desproporcional do TG;<br><b>Efavirenz</b> (aumento em menor escala): ↑ CT e TG         | Depende dos diferentes agentes; Coorte suíça: ↑ TG e CT 1,7 a 2,3 em pacientes utilizando IP | •↑ hiperlipidemia prévia;<br>•risco aumenta de acordo com ARV utilizados:<br><b>IP:</b> todos ↑ CT e TG;<br><b>ITRNN:</b> EFV > NVP;<br><b>ITRN:</b> d4T > AZT > ABC > TDF | •acessar factores de risco para doença cardiovascular <sup>1</sup> ;<br>•perfil lipídico inicial, 3 a 6 meses após início de ARV, depois anualmente ou mais frequentemente se indicado (pacientes de alto risco) | •calcular risco para doença cardiovascular <sup>1</sup> ;<br>•modificações do estilo de vida: dieta e exercícios;<br>•substituição de agentes que possam aleterar o perfil lipídico;<br>• <b>manejo farmacológico:</b><br><b>(1) fibratos<sup>2</sup>:</b> 1ª escolha no tratamento de dislipidemia mista (↑TG e ↑CT);<br><b>(2) estatinas<sup>2</sup>:</b> 1ª escolha no tratamento de ↑ de CT; |
| <b>Insuficiência Renal</b> | IDV; TDF           | <b>Início:</b><br><b>IDV:</b> meses após terapia;<br><b>TDF:</b> semanas a meses após terapia;<br><b>Sintomas:</b><br><b>IDV:</b> assintomático; raramente progride para IRC;<br><b>TDF:</b> de assintomático a sinais de diabetes insipidus nefrogênica e síndrome de Fanconi com | Toxicidade grave é rara                                                                      | <b>Para IDV e TDF:</b><br>•antecedente de doença renal; cr basal aumentada;<br>•uso concomitante de drogas nefrotóxicas;<br>• <b>TDF:</b> idade avançada, baixo IMC; baixa | •evitar uso de drogas nefrotóxicas se possível;<br>•hidratação adequada se uso de IDV;<br>•monitoramento da cr e potássio séricos e proteinúria em pacientes com factores de risco;                              | •suspender agente responsável;<br>•tratamento de suporte;<br>•reposição electrolítica se necessário;                                                                                                                                                                                                                                                                                             |

|  |  |                                                                                                                                                                                                          |  |                 |  |  |
|--|--|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|-----------------|--|--|
|  |  | astenia;<br><b>Outros achados:</b><br><b>IDV:</b> ↑ cr, piúria, hidronefrose ou atrofia renal;<br><b>TDF:</b> ↑ cr, proteinúria, hipofosfatemia, glicosúria, hipokalemia, acidose metabólica sem ↑ de AG |  | contagem de CD4 |  |  |
|--|--|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|-----------------|--|--|

Fonte: DHHS Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents (2009)

(1) verificar tabela 23; (2) verificar doses nas tabelas 25 e 26.

| Evento Adverso                                         | ARV associado | Início/Manifestação clínica                                                                                                               | Frequência estimada                                                             | Factores de risco                                                                                                                                                                                                                                             | Prevenção/monitorização                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Manuseio                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|--------------------------------------------------------|---------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Eventos cardiovasculares (inclusive AVCi e IAM)</b> | IP            | <b>Início:</b> meses a anos após terapia;<br><br><b>Apresentação:</b> assintomático a sintomas compatíveis com síndrome coronariana aguda | 3 a 6 para cada 1000 pacientes / ano<br><br>AVCi: 1 a cada 1000 pacientes / ano | <ul style="list-style-type: none"> <li>•tabagismo;</li> <li>•idade;</li> <li>•hiperlipidemia;</li> <li>•hipertensão;</li> <li>•DM;</li> <li>•antecedente familiar de doença cardiovascular;</li> <li>•antecedente pessoal de doença cardiovascular</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>•avaliação dos factores de risco cardiovascular;</li> <li>•identificar pacientes com hiperlipidemia e DM;</li> <li>•considerar esquema ARV com menor efeito dislipidémico;</li> <li>•modificação do estilo de vida para ↓ dos factores de risco (cessação do tabagismo, dieta, actividade física)</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>•prevenir e tratar se necessário factores de risco: (hiperlipidemia, DM, hipertensão) através do diagnóstico precoce, modificação do estilo de vida e medicação;</li> <li>•modificação do estilo de vida (cessação do tabagismo, dieta, actividade física);</li> <li>•trocar para esquema ARV com menor efeito dislipidémico</li> </ul> |
| <b>Eventos neurológicos</b>                            | EFV           | <b>Início:</b> durante as primeiras doses;<br><br><b>Apresentação:</b> pode incluir um ou mais dos sintomas: tontura,                     | Mais de 50% dos pacientes experimentam algum sintoma                            | <ul style="list-style-type: none"> <li>•antecedente psiquiátrico;</li> <li>•uso concomitante de medicação com efeito</li> </ul>                                                                                                                               | <ul style="list-style-type: none"> <li>•ingesta duas a três horas antes de dormir;</li> <li>•orientação para restrição de actividades</li> </ul>                                                                                                                                                                                                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>•sintomas normalmente diminuem ou desaparecem em 2 a 4 semanas;</li> <li>•considerar troca de EFV em casos</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                   |

|  |  |                                                                                                                                                                                                      |  |                                                               |                                                                                |                                                                                                         |
|--|--|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|---------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  |  | sonolência, insônia, sonhos vívidos, déficit de concentração, depressão, alucinação, exacerbação de doença psiquiátrica, psicose, ideação suicida;<br>- a maioria dos sintomas diminui em 2 semanas; |  | neuropsiquiátrico;<br>•antecedente de uso de droga injetável; | de risco (ex: dirigir, operar maquinário) 2 a 4 semanas após introdução de EFV | de persistência dos sintomas, causam problemas na vida cotidiana ou quando exacerba doença psiquiátrica |
|--|--|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|---------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Fonte: DHHS Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents (2009)

| Evento Adverso                               | ARV associado      | Início/Manifestação clínica                                                                                                                                            | Frequência estimada                                                           | Factores de risco                                                                 | Prevenção/monitorização                                                                                                                                                                                 | Manuseio                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|----------------------------------------------|--------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Intolerância Gastrointestinal</b>         | Todos IP, AZT, ddI | <b>Início:</b> durante as primeiras doses;<br><br><b>Apresentação:</b> náuseas, vômitos, dor abdominal (epigastria); também diarreia, principalmente com IP            | Varia de acordo com os diferentes agentes utilizados                          | Todos pacientes são elegíveis                                                     | •tomar as medicações com alimento pode diminuir a intensidade destes sintomas (porém, não é válido para ddI);<br>•alguns pacientes podem necessitar de anti-eméticos pré-ARV ou agentes anti-motilidade | •descartar outras causas como pancreatite ou gastroenterite;<br>• sintomas normalmente diminuem ou tornam-se toleráveis, caso contrário substituir;<br>•para náuseas e vômitos: metoclopramida 10mg VO 15 minutos antes do ARV);<br>•para diarreia: loperamida 2mg VO 12/12 horas (dose máxima: 16mg/dia) |
| <b>Nefrolitíase/ Urolitíase/ Cristalúria</b> | IDV                | <b>Início:</b> qualquer após o início da terapia, principalmente em épocas de menor ingestão líquida;<br><br><b>Laboratorialmente:</b> piúria, hematúria, cristalúria; | 12,4% de nefrolitíase em ensaios clínicos (4,7 a 34,4% em ensaios diferentes) | •antecedente de nefrolitíase;<br>•ingestão hídrica inadequada;<br>•clima tropical | •orientar paciente a ingerir 1,5 a 2,0 litros de líquido/dia;<br>•↑ ingestão hídrica ao primeiro sinal de urina escurecida;                                                                             | •↑ da hidratação;<br>•analgesia;<br>•se possível, substituir agente causador                                                                                                                                                                                                                              |

|  |  |                                                                                                      |  |  |                                                                  |  |
|--|--|------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--|------------------------------------------------------------------|--|
|  |  | raramente ↑ da cr e insuficiência renal aguda;<br><br><b>Apresentação:</b> dor em flancos, hematúria |  |  | •monitorar com exame de sedimento urinário e cr a cada 3-6 meses |  |
|--|--|------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--|------------------------------------------------------------------|--|

Fonte: DHHS Pannel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents (2009)

| Evento Adverso                                                                             | ARV associado                       | Início/Manifestação clínica                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Frequência estimada                                                                                                            | Factores de risco                                                                                                                          | Prevenção/monitorização                      | Manuseio                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|--------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Acidose láctica, esteatose hepática +/- pancreatite (toxicidade mitocondrial grave)</b> | ITRN, principalmente d4T, ddl e AZT | <b>Início:</b> meses após introdução dos ITRN;<br><br><b>Sintomas:</b> início insidioso com pródromo inespecífico gastrointestinal (náusea, vômito, dor abdominal), perda ponderal e fadiga;<br>•sintomas subsequentes podem evoluir rapidamente: taquicardia, taquipnéia, icterícia, fraqueza muscular, confusão mental);<br>•pode evoluir para falência de múltiplos órgãos (insuficiência hepática, encefalopatia, insuficiência respiratória);<br><b>Laboratorialmente:</b><br>•↑lactato>5mmol/L;<br>•baixo pH arterial; | Ocorrência rara, depende da TARV e do sexo do paciente;<br><br>África do Sul: 16,1 casos/1000 mulheres e 1,2 casos/1000 homens | •d4T + ddl;<br>•d4T, AZT e ddl (d4T mais frequente implicado);<br>•uso prolongado de ITRN;<br>•sexo feminino;<br>•obesidade;<br>•gestação; | •monitoramento do lactato não é recomendado; | •casos leves: substituir prováveis ARV por alternativas seguras;<br>•casos graves: suspender todas drogas em caso de suspeita alta (sintomas, uso dos ARV mais comumente envolvidos e nível de lactato);<br>- hidratação EV rigorosa;<br>- em alguns casos há necessidade de hemodiálise, nutrição parenteral e até ventilação mecânica;<br>- atenção: hiperlactetemia assintomática é de difícil interpretação;<br>• opções de ARV:<br>- uso de ITRN com menor propensão p/ acidose láctica (ABC, TDF);<br>- recomendada monitorização dos níveis de lactato após reintrodução dos novos ITRN |

|  |  |                                                                                                                                                                                                                                                 |  |  |  |  |
|--|--|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--|--|--|
|  |  | <ul style="list-style-type: none"> <li>•baixa concentração sérica de bicarbonato;</li> <li>•↑transaminases, bilirrubinas, tempo de protrombina;</li> <li>•achados histológicos hepáticos: esteatose microvesicular ou macrovesicular</li> </ul> |  |  |  |  |
|--|--|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|--|--|--|

Fonte: DHHS Pannel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents (2009)

## Bibliografia

1. Primary human immunodeficiency virus type 1 infection: Review of pathogenesis and early treatment intervention in humans. *J Inf Dis* 1993; 168.
2. Persistent diffuse lymphadenopathy in homosexual men. *Ann inter Med.* 1983; 100.
3. Predictors of the acquired immunodeficiency syndrome developing in a cohort of seropositive homosexual men. *N Eng L Med* 1987.
4. Incubation period of AIDS in San Francisco. *Nature*, 1989.
5. Mandell, Douglas and Bennett's *principles and practice of infectious diseases* (6ª edição).
6. Repeated measures longitudinal analyses of HIV virological response as a function of percent adherence, dose timing, genotypic sensitivity and other factors *JAIDS*, 2006; 41(3): 315-22.
7. Sociodemographic and psychological variables influencing adherence to antiretroviral therapy. *AIDS*, 1999; 10(13): 1763-9.
8. Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. *Ann Intern Med*, 2000; 133(1): 21-30.
9. WHO. Antiretroviral Therapy for HIV infection in adults and adolescents in Resource-limited settings: Towards Universal Access. 2006:78-80.
10. Panel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. *Department of Health and Human Services*. December 1, 2009; 1-161.
11. Towards universal access : scaling up priority HIV/AIDS interventions in the health sector : progress report, WHO, April 2007.
12. Antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents : recommendations for a public health approach. WHO 2006 rev.
13. "Planning Consultation on Clinical Mentoring Approaches and Tools to Support Scaling-Up of Antiretroviral Therapy and HIV Care in Low-Resource Settings, Geneva, Switzerland, 7-8 March 2005 : Working Meeting on Clinical Mentoring Approaches and Tools to Support the Scaling-Up of Antiretroviral Therapy and HIV Care in Low-Resource Settings, Kampala, Uganda, 16-18 June 2005" (WHO).
14. Recomendações para Terapia Anti-retroviral em Adultos Infectados pelo HIV: 2008/Ministério da Saúde do Brasil, Secretaria de Vigilância em Saúde, *Programa Nacional de DST e Aids*. 7ª Ed.

15. Effect of Early versus Deferred Antiretroviral Therapy for HIV on Survival. *N Engl J Med*, April, 1<sup>o</sup> 2009; 360.
16. 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 do Brasil, 2008.
17. CDC. Managing Drug Interactions in the Treatment of HIV-Related Tuberculosis [online]. 2007.
18. Rapid advice: antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents (WHO 2009).
19. Improving the diagnosis and treatment of smear negative pulmonary and extra-pulmonary tuberculosis among adults and adolescents WHO/HTM/TB 2007.
20. Approaches to tuberculosis screening and diagnosis in people with HIV in resource-limited settings *Lancet Infect Dis* 2009; 9: 173–84.
21. Guidelines for the Evaluation and Management of Dyslipidemia in Human Immunodeficiency Virus (HIV)-Infected Adults Receiving Antiretroviral Therapy: Recommendations of the HIV Medicine Association of the Infectious Disease Society of America and the Adult AIDS Clinical Trials Group *Clinical Infectious Diseases* 2003; 37: 613–27.
22. TB/HIV: a clinical manual WHO/HTM/TB 2004.
23. Tuberculosis care with TB-HIV co-management : Integrated Management of Adolescent and Adult Illness (IMAI). “WHO/HTM/TB/2007.380”.
24. Adherence to Antiretroviral Therapy in Sub-Saharan Africa and North America: A Meta-analysis *JAMA*. 2006; 296(6): 679-690.
25. Explaining Adherence Success in Sub-Saharan Africa: An Ethnographic Study. *PLoS Medicine* January 2009 | Volume 6 | Issue 1.
26. Evaluation of the Rapid Immunoassay Determine HIV 1/2 for Detection of Antibodies to Human Immunodeficiency Virus Types 1 and 2. *JOURNAL OF CLINICAL MICROBIOLOGY*, Aug. 2003, p. 3868–3869.
27. Limitations of rapid HIV-1 tests during accuracy study screening for trials in Uganda: diagnostic test. *BMJ* 2007; 335: 188.
28. The Evaluation of a Rapid In Situ HIV Confirmation Test in a Programme with a High Failure Rate of the WHO HIV Two-Test Diagnostic Algorithm. *PLoS ONE* February 2009 | Volume 4 | Issue 2 | e4351.



29. Second-line antiretroviral therapy in resource-limited settings: the experience of Medecins Sans Frontieres. *AIDS* 2008, 22:1305–1312.
30. Malaria Attributable to the HIV-1 Epidemic, Sub-Saharan Africa. *Emerging Infectious Diseases* • www.cdc.gov/eid • Vol. 11, No. 9, September 2005.
31. Malaria and HIV interactions and their implications for public health policy. *WHO*, 2005.
32. How Much Malaria Occurs in Urban Luanda, Angola? A Health Facility-Based Assessment. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, 80(3), 2009, pp. 487–491.
33. Antiretroviral Nephrotoxicities. *Seminars in Nephrology*, Vol 28, No 6, November 2008, pp 563-575.
34. Estimating Glomerular Filtration Rate in Patients With HIV Infection *Seminars in Nephrology*, Vol 28, No 6, November 2008, pp 576-580.
35. Guidelines for the Management of Chronic Kidney Disease in HIV-Infected Patients: recommendations of the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases* 2005; 40:1559–85.
36. Pathogenesis of HIV-Associated Nephropathy *Seminars in Nephrology*, Vol 28, No 6, November 2008, pp 523-534.
37. HIV-Associated Nephropathy: Clinical Presentation, Pathology, and Epidemiology in the Era of Antiretroviral Therapy *Seminars in Nephrology*, Vol 28, No 6, November 2008, pp 513-522.
38. Macronutrient Supplementation for Malnourished HIV-Infected Adults: A Review of the Evidence in Resource-Adequate and Resource-Constrained Settings *Clinical Infectious Diseases* 2009; 49:787–98.
39. A Randomized Trial of Multivitamin Supplements and HIV Disease Progression and Mortality *N Engl J Med* 2004;351:23-32.
40. Development and evaluation of a clinical algorithm to monitor patients on antiretrovirals in resource-limited settings using adherence, clinical and CD4 cell count criteria *Journal of the International AIDS Society* 2009, 12:3.
41. Monitoring HIV Treatment in Resource-Limited Settings: Reassuring News on the Usefulness of CD4\_ Cell Counts *The Journal of Infectious Diseases* 2009; 199:1255–7.
42. Scaling up antiretroviral treatment in resource-poor settings *Lancet* 2006; 367: 1870–72.
43. Antiretroviral regimens for patients with HIV who fail first- line antiretroviral therapy (Review) *The Cochrane Library* 2007, Issue 4.

44.IV Diretriz Brasileira Sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* - Volume 88, Suplemento I, Abril 2007.

45.I DIRETRIZ BRASILEIRA DE DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO DA SÍNDROME METABÓLICA\* *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* –volume 84, Suplemento I, Abril 2005.

## **Secção 2**

### **Normas de Tratamento e Prevenção da Transmissão Vertical do VIH em Gestantes**

## Introdução

O Programa de Prevenção da Transmissão Vertical do VIH (PTV) é um dos componentes essenciais para o combate da infecção no mundo em geral e em particular em Angola. Neste sentido, o Governo da República de Angola apostou, desde cedo, neste programa para o combate ao VIH e SIDA, além de outras estratégias de combate a epidemia. Actualmente esta estratégia constitui uma das grandes prioridades do país visando a interrupção da transmissão materno-fetal e contribuindo para o alcance dos Objectivos do Desenvolvimento do Milénio (ODM).

Apesar da epidemia ainda continuar em expansão no país, além da reestruturação da rede sanitária e da limitação de recursos técnicos e humanos, muito tem sido feito em relação ao programa de PTV/SIDA.

Em 2004 os primeiros serviços de PTV foram implantados em três unidades de saúde como projecto-piloto na capital do país. Posteriormente no ano 2005-2006 iniciou-se a extensão às 18 capitais provinciais. A partir de 2007, com o propósito de expandir estes serviços em unidades com consultas pré-natais, adoptou-se a estratégia de integrar o programa de PTV nos programas de Saúde Reprodutiva permitindo maior acesso das grávidas ao diagnóstico e tratamento. Em 2009, dos 164 Municípios existentes, foram implantados em 111 Municípios (77,7%).

Em 2009 foram testadas 203.463 gestantes dos quais resultaram 4.780 positivas, onde 3.053 (64%) iniciaram profilaxia resultando em 2435 crianças expostas. Destas, foram testadas por Teste de Amplificação de Ácidos Nucleicos (AAN) 773, sendo 18 positivas (2,3%).

A expansão do programa para todas as províncias de Angola através da profilaxia da transmissão vertical (períodos gestacional, intra-parto, recém-nascido exposto e aleitamento) e seguimento clínico e laboratorial das gestantes e dos recém-nascidos são medidas fundamentais nas reduções das taxas de transmissão do VIH materno-infantil.

Este Manual foi actualizado com a participação dos membros efectivos e por assessores do Instituto Nacional de Luta contra a SIDA. Todas as directrizes foram discutidas amplamente nos grupos e baseadas nas melhores evidências disponíveis actualmente na literatura médica científica. Todos os profissionais de saúde que atendem as gestantes VIH+ devem ter acesso ao documento de maneira simples para a consulta de dúvidas e orientações.

## **Capítulo 1. Prevenção da Transmissão Vertical do VIH (PTV)**

### **1.1 O que é transmissão vertical do VIH?**

Transmissão vertical do VIH é a transmissão do Vírus de Imunodeficiência Humana da mãe para o filho, que pode ocorrer durante a gestação, momento do intra-parto ou no puerpério (através do aleitamento materno). Cerca de 90% das infecções pelo VIH em recém-nascido e crianças ocorrem através da transmissão materno-fetal. Esta taxa de transmissão varia ao redor de 2% nos países desenvolvidos e 30% nos países em desenvolvimento, onde as consultas do período pré-natal são mal feitas ou não realizadas, o acesso à TARV é limitado e o aleitamento materno é a opção mais utilizada e de maneira prolongada.

De acordo com estudos europeus e norte-americanos sem qualquer intervenção, entre 20 a 45% dos recém-nascidos de mães seropositivas tornam-se infectados, com risco estimado de 5 a 10% durante a gestação, 10 a 20% no trabalho de parto e 5 a 10% durante o aleitamento materno. As taxas de transmissão variam de acordo com as condições sócio-económicas, sanitárias e culturais das diferentes regiões geográficas do mundo.

A estratégia de prevenção da transmissão vertical do VIH permite reduzir a transmissão da infecção em crianças expostas para menos de 5%. Na ausência desta intervenção a progressão da doença é rápida, levando a uma mortalidade de 50% antes dos dois anos.

Em Angola, o diagnóstico em crianças expostas iniciou em 2006 com a aplicação de testes serológicos rápidos a partir de 18 meses de idade. Em 2009, implementou-se a técnica de Amplificação de Ácidos Nucleicos (AAN) por PCR qualitativo para detecção do DNA pró viral permitindo um diagnóstico precoce em crianças nascidas de mães seropositivas a partir de seis semanas de idade.

Segundo os dados do INLS/MINSA, das 773 crianças nascidas de mães seropositivas submetidas ao teste por PCR qualitativo, 18 resultaram positivas com uma prevalência de 2,3%. Estes resultados permitem aferir que a mulher grávida que faz a profilaxia com três ARVs e segue outras recomendações no parto e pós-parto (aleitamento) o risco de transmissão vertical reduz em 97,7%.

### **1.2 Infecção perinatal pelo VIH – momentos da transmissão**

A transmissão intra-uterina ocorre por via transplacentária ou por transfusão materno-fetal, principalmente se há descolamento da placenta e/ou ruptura de membranas.

Estudos sugerem que a infecção ocorre relativamente tarde no decorrer da gestação, sendo o envelhecimento da placenta o principal factor de risco associado.

A transmissão intraparto é a principal via de transmissão da maioria das crianças infectadas pelo VIH, que ocorre ou durante o trabalho de parto ou no período expulsivo. A infecção pode ocorrer através da transfusão materno-fetal durante o trabalho de parto ou durante o parto por contacto da pele ou mucosas da criança com o sangue materno ou outras secreções que contenham o VIH.

Na transmissão pós-parto, o principal factor de risco é o aleitamento materno, que é responsável por cerca de um terço do total dos casos de transmissão vertical em populações cujo aleitamento materno é o principal alimento disponível (por factores socio-económicos e

culturais). A transmissão dá-se por prolongado contacto da mucosa oral ou gastrintestinal da criança com o leite materno infectado. O risco de transmissão vertical aumenta com a duração do tempo de aleitamento e também por outros factores maternos (mastites, fissuras) e do recém nascido (presença de monilíase oral). Entretanto, vários estudos sugerem que a maior taxa de infecção pelo VIH se produz nas primeiras semanas ou meses de vida. Outros estudos demonstraram que essa taxa de infecção é mais acentuada quando o aleitamento materno não é exclusivo (e sim misto, associado ao leite artificial, água ou outros líquidos e alimentos sólidos), pois o contacto com este tipo de alimento aumenta o processo inflamatório da mucosa gástrica, ocasionando quebra de barreira e facilitando, desta maneira, a infecção pelo VIH.

Durante as consultas de pré-natal, a gestante deverá ser informada a respeito do risco de transmissão do VIH através do aleitamento materno, sobre as vantagens e desvantagens da alimentação a ser adotada e o risco aumentado de uma alimentação mista. Os profissionais de saúde poderão orientá-la em sua decisão, que deve levar em conta sua condição sócio-econômica.

### **1.3 Patologia da transmissão vertical do VIH**

A tabela 1 descreve os factores que influenciam a transmissão vertical em gestantes VIH positivas.

**Tabela 1. Factores que influenciam a transmissão vertical do VIH:**

|                                                                                                                                                                                                 |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Factores virológicos</b>                                                                                                                                                                     |
| Subtipo viral;<br>Carga viral;<br>Resistência viral                                                                                                                                             |
| <b>Factores maternos</b>                                                                                                                                                                        |
| Estado imunológico e clínico da mãe;<br>Relações sexuais sem uso de preservativo;<br>Uso de TARV como profilaxia;<br>Lesões em região vulvar e ou vaginais;<br>Malária;<br>ITS prévia ou actual |
| <b>Factores obstétricos</b>                                                                                                                                                                     |
| Rotura prematura de membranas;<br>Tipo de parto – eutócico ou distócico;<br>Hemorragia intraparto;<br>Procedimentos obstétricos (vários toques vaginais);<br>Episiotomia                        |
| <b>Factores fetais/infantis</b>                                                                                                                                                                 |
| Prematuridade;<br>Gravidez múltipla;<br>Aleitamento materno e misto;<br>Sistema imunológico imaturo                                                                                             |
| <b>Factores sócio-culturais</b>                                                                                                                                                                 |
| Equidade de género e violência doméstica;<br>Pobreza;<br>Higiene;<br>Condições sanitárias e habitacionais;<br>Deficiente acesso à educação e emprego;<br>Prática de sexo comercial.             |

## **Capítulo 2. Gestante Seropositiva**

### **2.1 Considerações Gerais**

Primeiramente, é necessário estabelecer um vínculo entre a equipe de saúde e a gestante seropositiva com a finalidade de poder transmitir conceitos e definições e assegurar uma gestação tranquila. A relação de confiança será estabelecida ao longo da gestação, fundamental para o sucesso da implementação das condutas terapêuticas que visam um alvo principal: a diminuição da transmissão vertical.

A equipe deve verificar o nível de conhecimento da paciente a respeito da doença, de seu seguimento, do potencial de transmissão do vírus para seu filho e das condutas que podem ser tomadas para diminuir este risco. Deve enfatizar os benefícios da TARV, principalmente nas gestantes que já o necessitam e a eficácia da terapia caso haja compromisso e uma boa adesão. Também deve ser abordada a questão da testagem do(s) parceiro(s) e de sua prole, principalmente os menores de 10 anos. A abordagem de sinais e sintomas compatíveis com infecções de transmissão sexual (ITS) deve ser feita para diagnóstico e tratamento da afecção, além da orientação a respeito do uso de preservativo (masculino ou feminino) em toda relação sexual. Além disso, durante a consulta, estimular a paciente a esclarecer as suas dúvidas.

### **2.2 Seguimento da gestante seropositiva**

O acompanhamento clínico da gestante seropositiva deve respeitar as rotinas já estabelecidas para as consultas de pré-natal do Programa de Saúde Reprodutiva (MINSa): as consultas, medidas de peso, tensão arterial e altura uterina. Recomenda-se que o número de consultas realizado durante o período gestacional seja de cinco, no mínimo.

Toda gestante deve receber complemento vitamínico, ácido fólico e sulfato ferroso pelas carências nutricionais decorrentes da gestação. A OMS preconiza suplementação de 30 a 40 mg de ferro elementar durante o 3º trimestre de gestação. Em caso de anemia, são recomendadas dosagens maiores, entre 60 a 120 mg por dia durante toda gestação (cada comprimido = 40mg).

A paciente deve estar ciente das três etapas que compõem a prevenção da transmissão vertical. A primeira etapa é a introdução de TARV a partir da 20ª semana de gestação (conduta para uma paciente virgem de tratamento, assintomática) ou mais precocemente caso a paciente apresente quadro clínico compatível com estádios 3 e 4 da OMS, contagem de linfócitos T CD4+ menor do que 350 células/mm<sup>3</sup> ou contagem de Linfócitos Totais menor que 1200 células. Para as pacientes já em uso de TARV, explicar que as medicações serão mantidas ou substituídas em caso de teratogenicidade (exemplo: EFV) ou falência terapêutica (esquema de resgate). Seria prudente explanar a respeito dos eventos adversos mais comuns, orientando a paciente procurar assistência médica em caso de gravidade.

A segunda etapa é o uso do AZT (endovenoso ou via oral) durante o trabalho de parto. Explicar como é feito o procedimento e que somente será realizado em um serviço hospitalar. Portanto, partos domiciliares não são recomendados, o que culturalmente pode ser inaceitável. Cabe ao profissional expor à paciente as vantagens da realização de um parto institucional, porém a decisão é da paciente. Caso a paciente aceite, já deve estar ciente de qual maternidade



procurar no momento do trabalho de parto (local será indicado durante as consultas de pré-natal).

A terceira etapa consiste na administração da solução oral de AZT para o recém-nascido durante um período de 4 semanas.

### 2.2.1 Análises laboratoriais para acompanhamento da gestante seropositiva

A tabela 2 sumariza as análises laboratoriais a serem solicitadas para as gestantes seropositivas. Observa-se que deve-se repetir a serologia para sífilis e avaliação criteriosa de eventos adversos dos ARV: dosagem de transaminases (hepatotoxicidade pela NVP) e hemograma (mielotoxicidade pelo AZT). A quantificação de carga viral deverá ser solicitada no início do seguimento clínico e, se possível, após 8 semanas do uso de TARV. Esta medida não visa definir via de parto, mas sim verificar a eficácia do regime (objectivo: carga viral indetectável).

**Tabela 2. Análises laboratoriais durante o período gestacional:**

| Exame                       | Inicial | Periodicidade                                                        | Observações                                                           |
|-----------------------------|---------|----------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
| Hemograma                   | Sim     | Se em uso de AZT, mensal nos primeiros 3 meses                       | Se for necessário, monitorar com mais frequência                      |
| Grupo sanguíneo             | Sim     |                                                                      |                                                                       |
| VDRL                        | Sim     | Início 2º e 3º trimestres e no momento do parto, se possível         |                                                                       |
| Pesquisa de Plasmodio       | Sim     |                                                                      | Solicitar novamente se sintomas compatíveis                           |
| Falciformação               | Sim     |                                                                      |                                                                       |
| Exame de sedimento urinário | Sim     | Trimestral                                                           | Verificar proteinúria                                                 |
| Uréia e creatinina          | Sim     | Trimestral                                                           |                                                                       |
| Glicemia de jejum           | Sim     | Trimestral                                                           |                                                                       |
| AgHBs                       | Sim     |                                                                      |                                                                       |
| Ecografia obstétrica        | Sim     | Trimestral                                                           |                                                                       |
| Transaminases               | Sim     | Se em uso de NVP, mensal nos primeiros 3 meses e no último trimestre | Se CD4 < 250 células/mm <sup>3</sup> , monitorar com maior frequência |
| CD4/CD8                     | Sim     | A cada 3 meses                                                       |                                                                       |
| Carga Viral                 | Sim     | 12 semanas após introdução de TARV e ao final da gestação            | Na possibilidade de realização                                        |

### 2.2.2 Profilaxias durante a gestação

Além da prescrição de ARV, as gestantes deverão receber profilaxia para a malária (Fansidar®- sulfadoxina/pirimetamina) e para infecções oportunistas (IO) se houver indicação (de

acordo com o valor de CD4).

Para a profilaxia de IO, os medicamentos e as dosagens utilizadas encontram-se no Manual para Profilaxia e Tratamento de Infecções Oportunistas associadas ao VIH e SIDA.

Caso a paciente apresente contagem de células T CD4+ menor que 200 células/mm<sup>3</sup>, esta indicado profilaxia para IO e não há necessidade de prescrever profilaxia para malária. Para profilaxia da malária, caso a gestante não esteja utilizando cotrimoxazol (profilaxia de IO), são fornecidas três doses de Fansidar, na 24ª, 28ª e 32ª semanas de gestação, de acordo com as normas do MINSA. Recomenda-se ainda a utilização de mosquiteiros impregnados com permetrina.

### 2.2.3 Esquema vacinal para gestante seropositiva

A imunização da gestante seropositiva dever ser sempre considerada quando houver risco elevado de exposição ao patógeno para a mãe e seu filho e quando o risco de infecção materno e do recém-nascido for alto. Também avaliar se a vacina em questão pode ser administrada em gestantes e se o valor da contagem de linfócitos T CD4+ permite sua utilização.

As vacinas de vírus vivos atenuados são contra-indicadas em gestantes, assim como seu uso deve ser avaliado em pacientes seropositivas com imunodepressão grave (CD4 < 200 células/mm<sup>3</sup>), pois há diminuição da seroconversão.

A imunização de gestantes pode elevar transitariamente (< 4 semanas) a viremia. Este aumento de viremia pode aumentar a taxa de transmissão vertical, conforme demonstrou-se em alguns estudos. Desta maneira, a vacinação deve ser adiada até a recuperação imunológica da gestante e evitada no final da gestação, quando há aumento do risco de transmissão vertical. O quadro 1 resume o esquema de imunização sugerido para a gestante seropositiva.

**Quadro 1. Esquema de imunização sugerido para gestante seropositiva:**

| Vacina        | Observação                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|---------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Tétano        | Reforço a cada 10 anos. Se não houver registro da vacina, recomendam-se 2 doses a partir do 2º trimestre de gestação (esquema padrão com intervalo de 1 mês) e a 3ª dose no puerpério.                                                                                                                                                   |
| Febre amarela | Contra-indicada para gestante, porém pesar risco-benefício individual (situação epidemiológica da região). Se for indicada, avaliar resultado de CD4:<br>CD4 > 350 células/mm <sup>3</sup> : indicar vacinação;<br>CD4 entre 200 e 350 células/mm <sup>3</sup> : oferecer vacinação;<br>CD4 < 200 células/mm <sup>3</sup> : não indicar. |

### 2.2.4 Amamentação do futuro bebe durante os primeiros 6 meses de sua vida.

Durante o seguimento da gestante seropositiva, uma questão primordial deve ser levantada em todas as consultas: a alimentação do futuro bebe durante os primeiros 6 meses de sua vida.

**As vantagens do aleitamento materno são inúmeras:** estabelecimento de um elo entre mãe e filho, alimento completo do ponto de vista nutricional, gratuito e capaz de reduzir o risco de infecções agudas. Porém, em algumas situações particulares, o aleitamento materno é

contra-indicado. Caso exista uma contra-indicação para uso do leite materno ou uma opção da mãe, o leite artificial deve ser utilizado. Os 5 pré-requisitos abaixo devem ser atendidos para garantir o melhor alimento artificial para o recém-nascido (Quadro 2).

**Quadro 2. Preceitos para garantir aleitamento artificial exclusivo e de boa qualidade:**

| <b>5 pré-requisitos que devem ser atendidos para garantir o melhor alimento artificial para o recém-nascido</b>                                                                                                |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ▪ <b>aceitável:</b> não há barreiras culturais ou sociais para optar ou mesmo medo de discriminação. A paciente tem suporte familiar qualquer seja sua opção.                                                  |
| ▪ <b>factível:</b> a mãe tem tempo adequado, conhecimento, habilidade e outros recursos para preparar a fórmula artificial e oferecer a seu bebe.                                                              |
| ▪ <b>acessível:</b> a mãe e sua família têm condição financeira de arcar com todos os gastos inerentes no processo de preparação da fórmula (todos os equipamentos, ingredientes, combustível e água potável). |
| ▪ <b>sustentável:</b> o alimento substituto do leite materno deve ser fornecido durante os 6 meses, dia e noite e o estoque mantido e aumentado ao longo da evolução do bebe                                   |
| ▪ <b>segura:</b> o alimento substituto deve ser estocado correctamente.                                                                                                                                        |

A única forma de alimentação **expressamente proibida é a mista**. Normalmente é observada quando a mãe opta pelo aleitamento artificial, mas logo após um período passa a amamentar, seja por dificuldade financeira em obter fórmulas, seja por pressão da sociedade. Deve ficar bem claro para a mãe e seu parceiro de que o aleitamento misto não é benéfico para o bebe, uma vez que pode aumentar a chance de transmissão vertical.

A mãe também deve estar ciente de que seus ARV serão suspensos logo após seu bebe completar 6 meses, caso esteja fazendo ARV de maneira profilática. Portanto, não poderá mais amamentar seu filho. Mesmo a paciente que usa TARV em carácter de tratamento deverá interromper o aleitamento materno nesta época.

Apesar da escolha do tipo de alimento do bebe nos primeiros 6 meses de vida seja uma decisão difícil, ela pode ser feita com relativa calma, desde que no início do acompanhamento esta questão seja apresentada a mãe e seu parceiro e seja retomada a cada consulta.

### Capítulo 3. TARV durante a gestação

A frequência de transmissão vertical do VIH sem intervenção alguma é cerca de 25 a 30% e ocorre principalmente no período intraparto. Portanto, um dos principais métodos para evitá-la é o uso de ARV, seja como profilaxia ou tratamento. O uso de ARV na prevenção da transmissão vertical encontrou embasamento científico após a publicação do estudo PACTG076, em que era prescrito AZT oral para gestante a partir da 14ª semana, AZT endovenoso durante o parto e AZT solução oral para o recém-nascido até a 6ª semana de vida. A taxa da transmissão vertical foi reduzida em 67%. Após esta comprovação, foram realizados outros estudos que avaliaram diferentes esquemas (monoterapia ou terapia combinada) e períodos.

Em Angola, foi preconizado o uso de três anti-retrovirais para profilaxia da transmissão vertical do VIH, tanto pela segurança, eficácia como pelo menor risco de selecção de vírus resistentes. Optou-se por iniciar a partir da 20ª semana de gestação baseado em estudos epidemiológicos e de acordo também com a proposição do Programa de Saúde Reprodutiva que recomenda a desparasitação e profilaxias da malária e tétano a partir da 20ª semana de gestação.

Para a profilaxia das gestantes o esquema inaugural poderá ser a associação de 2 ITRN + 1 ITRNN ou 1 IP/r sem discriminação de esquema preferencial ou alternativo como no tratamento de adultos e adolescentes. A gestante em uso de ARV deverá manter o seu esquema evitando-se apenas o uso de EFV no primeiro trimestre. O uso da Nevirapina em gestantes com CD4 > 250 células/mm<sup>3</sup> pode determinar maior risco de hepatotoxicidade porém com o controle laboratorial adequado isto pode ser perfeitamente controlado. Na tabela 3 estão discriminados os esquemas aceites para profilaxia das gestantes. As categorias de risco para a gestação e a classificação dos ARV estão descritas nas Tabelas 4 e 5.

**Tabela 3. Esquemas de ARV preconizados para profilaxia das gestantes:**

|                  |                                                                         |
|------------------|-------------------------------------------------------------------------|
| <b>com IP</b>    | <b>2 ITRN + LPV/r</b>                                                   |
| <b>com ITRNN</b> | <b>2 ITRN + EFV (após 1º trimestre gestação)</b><br><b>2 ITRN + NVP</b> |

**Tabela 4. Categorias de Risco segundo FDA (Food and Drug Administration):**

| <b>Categoria</b> | <b>Risco</b>                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| A                | Estudos adequados e bem controlados em gestantes não demonstram um risco para o feto durante o primeiro trimestre da gestação.                                                                                                                                                   |
| B                | Estudos de reprodução em animais não demonstram um risco para o feto e estudos adequados e bem controlados de gestantes não foram realizados.                                                                                                                                    |
| C                | A segurança na gestação humana não foi determinada; estudos em animais ou são positivos para o risco para o feto ou ainda não foram realizados e o medicamento não deveria ser utilizado a não ser que o benefício em potencial seja maior que o risco em potencial para o feto. |
| D                | Evidência positiva para o feto humano baseada em dados de reações adversas em experiências investigacionais ou mercadológicas. Contudo, pode ser que os benefícios em potencial da utilização do medicamento em gestantes sejam aceitáveis, apesar dos riscos em potencial.      |
| X                | Estudos com animais ou relatos de reações adversas indicaram que o risco associado à utilização do medicamento é muito maior que qualquer eventual benefício.                                                                                                                    |

**Tabela 5. Categoria de risco de ARV durante a gestação:**

| <b>Classe</b> | <b>ARV</b> | <b>Categoria</b> | <b>Recomendações sobre seu uso</b>                                                                                                                                     |
|---------------|------------|------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ITRN          | ABC        | C                | Pode ser utilizado como alternativa a um ITRN de escolha;                                                                                                              |
|               | 3TC        | C                | 3TC + AZT é a dupla de ITRN mais recomendada para profilaxia ou tratamento das gestantes seropositivas;                                                                |
|               | d4T        | C                | Pode ser utilizado em situações excepcionais como alternativa a um ITRN de escolha, porém não associar com ddl;                                                        |
|               | AZT        | C                | AZT + 3TC é a dupla de ITRN mais recomendada para profilaxia ou tratamento das gestantes seropositivas, excepto se mielotoxicidade grave ou resistência já confirmada; |
|               | TDF        | B                | Pode ser utilizado como alternativa a um ITRN de escolha, porém após avaliação criteriosa, pois desconhece-se se efeito sobre os ossos fetais;                         |
|               | ddl        | B                | Pode ser utilizado como alternativa a um ITRN de escolha, porém evitar associação com d4T ou TDF;                                                                      |
| ITRNN         | NVP        | B                | É o ITRNN de escolha, porém atenção ao risco de rash ou hepatotoxicidade em mulheres com CD4 > 250 células/mm <sup>3</sup> ;                                           |
|               | EFV        | D                | Proscrito durante o 1º trimestre da gestação;                                                                                                                          |
| IP            | LPV/r      | C                | É o IP de escolha em caso de necessidade. Administrar em associação com ritonavir (booster);                                                                           |
|               | SQV/r      | B                | Pode ser utilizado como alternativa ao IP de escolha; administrar em associação com ritonavir (booster);                                                               |

Decisões a respeito da escolha da melhor combinação de ARV para gestantes devem ser individualizadas levando em consideração a idade gestacional, a situação clínica da gestante e a disponibilidade das análises de contagem de células T CD4+ ou da contagem de linfócitos e estão descritas na Tabela 6.

**Tabela 6. Recomendações para início/manutenção da TARV em gestantes seropositivas:**

| Situação clínica                                                                                                   | Idade gestacional          | Observações                                                                                                            |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Assintomáticas e sem contagem de CD4                                                                               | > 20 semana                | Colectar CD4, CV (se possível) e iniciar TARV                                                                          |
| Assintomática e sem contagem de CD4 ou com CD4 > 350 células/mm <sup>3</sup> , ou Linfócitos Totais > 1200 células | < 20 semana                | Aguardar até 20ª semana para iniciar profilaxia                                                                        |
| Assintomática com CD4 > 350 células/mm <sup>3</sup> ou Linfócitos Totais > 1200 células                            | > 20 semanas               | Profilaxia com TARV                                                                                                    |
| Assintomática com CD4 entre 200 e 350 células/mm <sup>3</sup> ou Linfócitos Totais < 1200 células                  | < 20 semanas               | Iniciar TARV                                                                                                           |
| Assintomática com CD4 entre 200 e 350 células/mm <sup>3</sup> ou Linfócitos Totais < 1200 células                  | > 20 semanas               | Iniciar TARV                                                                                                           |
| Assintomática com CD4 < 200 células/mm <sup>3</sup> ou Linfócitos Totais < 1200 células                            | > 20 semanas               | Iniciar TARV e profilaxias para IO                                                                                     |
| Assintomática com CD4 < 200/mm <sup>3</sup> células ou Linfócitos Totais < 1200 células                            | < 20 semanas               | Iniciar TARV e profilaxias para IO                                                                                     |
| Sintomática (estádios 3 e 4)                                                                                       | Qualquer idade gestacional | Iniciar TARV e se necessário profilaxias para IO                                                                       |
| Paciente seropositiva <sup>1</sup> em uso de TARV a longo prazo                                                    | Qualquer idade gestacional | Verificar CV → se detectável, repetir CV; se confirmada resultado da CV anterior → substituir para esquema de resgate. |

(1) Caso a paciente esteja em uso de EFV, substituir se estiver no 1º trimestre por risco de teratogenicidade.

A dupla de ITRN mais utilizada neste contexto é AZT e 3TC, que deve sempre ser utilizada com cautela pela mielotoxicidade do AZT (vide Tabela 36 Normas Adultos e Adolescentes), uma vez que um dos factores de risco é anemia prévia (característica destas gestantes). A melhor prevenção é o monitoramento constante (mensal, pelo menos nos três primeiros meses de uso). Nas situações de anemia Grau III e IV o AZT deve ser substituído por TDF (vide Tabela 36 Normas Adultos e Adolescentes). Já a dupla ddI e d4T deve ser evitada, pois a chance de desenvolver acidose láctica (toxicidade mitocondrial) parece ser aumentada nesta população.

O ITRNN pode ser a NVP que deve ser monitorizada por sua hepatotoxicidade, principalmente em mulheres com CD4 > 250 células/mm<sup>3</sup>. As transaminases também devem ser colectadas mensalmente, principalmente nos primeiros 3 meses. O EFV poderá ser utilizado para profilaxia somente após a 20ª semana de gestação (como indicado nestas Normas), cuidado especial para o puerpério quando a mulher pode engravidar novamente e o EFV é proscrito durante o primeiro trimestre da gestação.

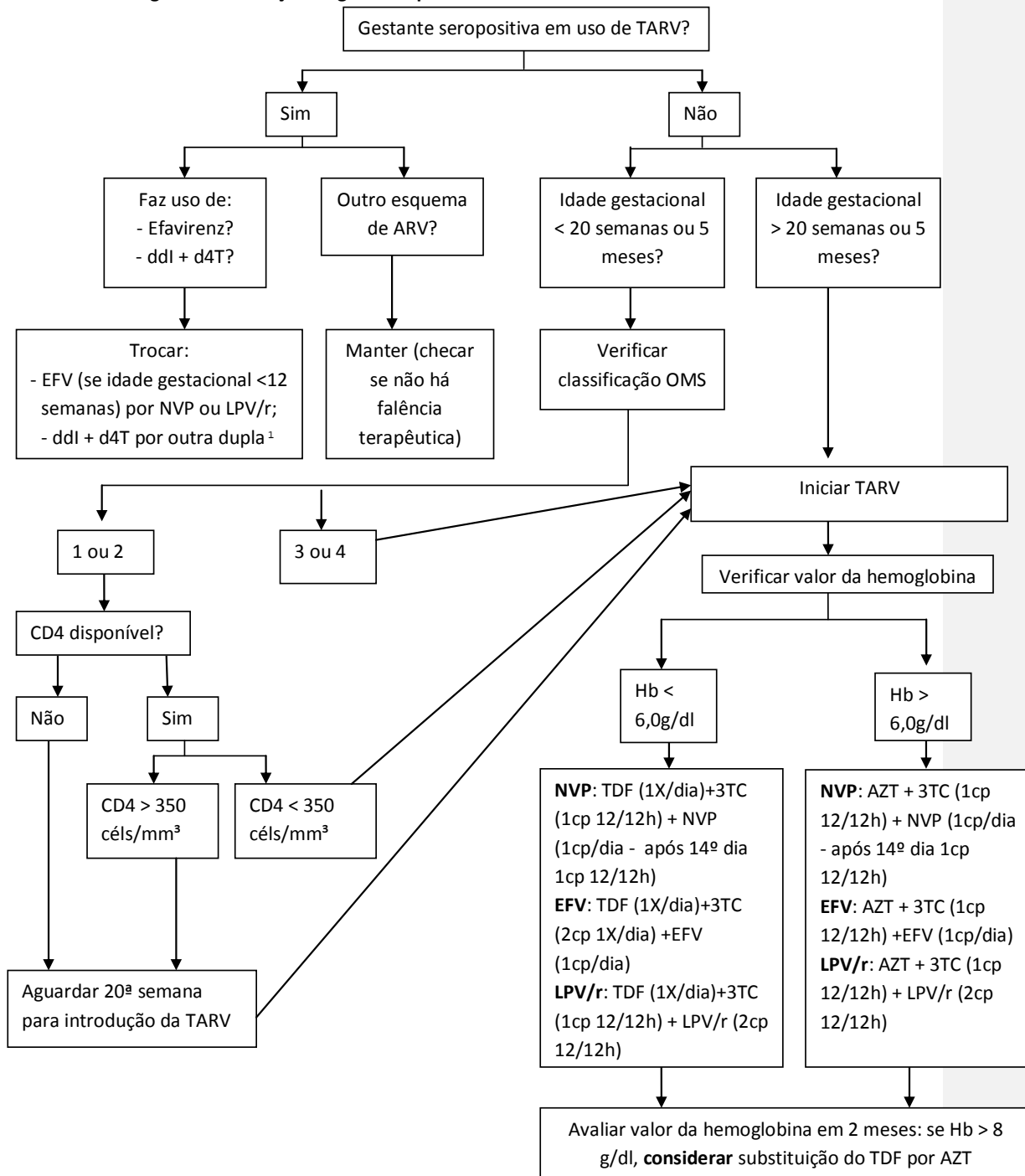
O esquema para profilaxia poderá ser feito com IP (LPV/r) devido ao risco menor de hepatotoxicidade e ausência de problemas durante o primeiro trimestre da gestação. Também é o esquema preferencial para compor os esquemas de resgate ou quando a paciente apresentar evento adverso grave à NVP (transaminases superiores a 5 a 10 vezes o limite inferior de detecção ou reações de hipersensibilidade).

Ao iniciar à TARV numa gestante seropositiva, deve-se discutir com ela os seguintes tópicos:

- risco de progressão da doença materna, riscos e benefícios do início da terapia para sua própria saúde;
- diminuição dos valores da CV, diminui o risco de transmissão vertical;
- a possibilidade do desenvolvimento de resistência, caso não haja adesão adequada.

Os critérios para início de TARV estão resumidos no diagrama I.

Diagrama I: Avaliação da gestante para início de TARV:



(1) avaliar quais duplas de ITRN já foram prescritas



#### Capítulo 4. Manuseio durante o período intraparto

O parto é um período crítico dentro da estratégia de Prevenção da Transmissão Vertical do VIH, pois é durante o período intraparto que ocorre a maior chance de transmissão do VIH (cerca de 60% dos casos). Portanto, o parto de uma mãe seropositiva deve ser realizado dentro de uma instituição que tenha condições adequadas (materiais e humanas), com uma equipa multiprofissional treinada para atender as necessidades especiais desta paciente e do seu recém-nascido.

Ao longo da sua gestação, é aconselhável estabelecer a que instituição a mulher se deve dirigir, no momento inicial de seu trabalho de parto. A mãe seropositiva deve ser aconselhada e informada, a respeito da importância do parto ser realizado em local apropriado e por profissionais preparados para atender tal situação. Deve compreender os riscos inseridos na prática do parto domiciliar no seu caso.

As competências do profissional de saúde responsável pelo atendimento da gestante seropositiva em trabalho de parto são seguintes:

- manutenção da TARV prescrita durante a gestação: solicitar à paciente ou familiares que apresentem o medicamento que foi prescrito durante as consultas de pré-natal, para continuar sua administração durante o trabalho de parto, parto e puerpério com a finalidade de manter a actividade supressora da replicação viral e evitar a indução de resistência;
- administração do protocolo AZT endovenoso ou via oral durante o trabalho de parto e parto;
- administração de AZT para o recém-nascido mais precocemente possível (até 48 horas depois).

##### 4.1 Gestante em trabalho de parto que não fez o teste anti-VIH

Toda gestante admitida em trabalho de parto que não foi submetida ao teste anti-VIH, tem o direito de conhecer o seu estado serológico.

Os profissionais das maternidades devem estar aptos a aconselhar e oferecer o teste anti-VIH e dar as orientações e condutas de acordo com o resultado do teste, no momento da admissão em trabalho de parto.

- Se resultado negativo:
  - Orientar repetir o teste em 3 meses;
  - Aconselhar quanto as medidas de prevenção;
- Se resultado positivo:
  - Orientar quanto ao significado do resultado positivo;
  - Iniciar TARV conforme protocolo PTV;
  - Se a evolução do trabalho de parto se prolongar por mais de três horas além do início da TARV, administrar o protocolo AZT endovenoso ou via oral durante o trabalho de parto e parto;
  - Administrar AZT solução oral para o recém-nascido mais precocemente possível (até 48 horas depois);
  - Orientar a manutenção do esquema TARV até o retorno em 1 semana no Programa PTV;
  - Orientar amamentação exclusiva;

- Aconselhar quanto as medidas de prevenção.
- Se resultado indeterminado:
  - Orientar repetir o teste em 1 mês;
  - Orientar quanto ao significado do resultado indeterminado;
  - Iniciar TARV conforme protocolo PTV;
  - Se a evolução do trabalho de parto prolongar por mais de três horas do início da TARV, administrar o protocolo AZT endovenoso ou via oral durante o trabalho de parto e parto;
  - Administrar AZT solução oral para o recém-nascido mais precocemente possível (até 48 horas depois);
  - Orientar a manutenção do esquema TARV até o retorno em 1 semana no Programa PTV para avaliação;
  - Orientar amamentação exclusiva;
  - Aconselhar quanto as medidas de prevenção;

#### 4.2 Profilaxia com Zidovudina (AZT) durante o trabalho de parto e parto

Baseado em evidências científicas, o MINSA optou pela adoção do esquema realizado pelo estudo PACTG 076, em que se preconiza a administração de AZT endovenoso para mãe durante o trabalho de parto até ao clampeamento do cordão umbilical. A opção pelo uso de ARV por via oral durante o parto também é recomendada particularmente nos centros com dificuldades em manipular medicação endovenosa.

Além desta conduta, também há a administração do AZT solução oral para o recém-nascido. O Quadro 3 resume o Protocolo para administração de AZT endovenoso intraparto e na Tabela 7 estão as doses para infusão do AZT de acordo com o peso da gestante (Dose de ataque e Dose de manutenção). O Quadro 4 resume o Protocolo para administração de AZT via oral intraparto para as gestantes.

##### Quadro 3. Protocolo para administração de AZT EV intraparto para gestantes:

| <b>ZIDOVUDINA INJETÁVEL:</b> Esquema preferencial para administração intraparto                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>Apresentação:</b> frasco ampola de 200mg com 20ml (10mg/ml)</p> <p><b>Dose de ataque:</b> <b>2mg/kg;</b> diluir em 100 ml de soro glicosado a 5% e infundir em uma hora, (cálculo da diluição e gotejamento conforme tabela 7). A concentração não deve exceder 4mg/ml.</p> <p><b>Manutenção:</b> <b>1mg/kg/hora;</b> diluir em 500 ml de soro glicosado a 5% e fazer infusão contínua até o clampeamento do cordão umbilical. (cálculo da diluição e gotejamento conforme tabela 7).</p> <p><b>Importante:</b> a parturiente deve receber AZT endovenoso desde o início do trabalho de parto até ao clampeamento do cordão umbilical. Esta recomendação se faz referência a todo tipo de parto, incluindo cesareana eletiva, sendo que nesta se inicia a zidovudina intravenosa quatro horas antes da intervenção cirúrgica.</p> |

**Tabela 7. Doses para infusão do AZT endovenoso de acordo com o peso da gestante em soro glicosado 5% (ataque e manutenção):**

|                                           | Peso da Paciente                | 40kg         | 50kg         | 60kg         | 70kg         | 80kg         | 90kg         |
|-------------------------------------------|---------------------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| Ataque (2mg/kg) Infusão em 1 hora         | Quantidade de AZT em 100ml SG5% | 8ml          | 10ml         | 12ml         | 14ml         | 16ml         | 18ml         |
| Infusão contínua                          | Nº de gotas/minuto              | 36 gotas/min | 37 gotas/min | 37 gotas/min | 38 gotas/min | 39 gotas/min | 39 gotas/min |
| Manutenção (1mg/kg) a infundir em 5 horas | Quantidade de AZT em 500ml SG5% | 20ml         | 25ml         | 30ml         | 35ml         | 40ml         | 45ml         |
| Infusão contínua                          | Nº de gotas/minuto              | 35 gotas/min | 35 gotas/min | 35 gotas/min | 36 gotas/min | 36 gotas/min | 36 gotas/min |

**Quadro 4. Protocolo para administração de AZT via oral (VO) intraparto para gestantes:**

**ZIDOVUDINA ORAL – Esquema na situação de opção AZT por via oral (VO)**

**Apresentação:** comprimidos de 300 mg

**Posologia:** 300mg de zidovudina VO no começo do trabalho de parto e, a partir de então, 300mg a cada três horas, até ao clampeamento do cordão umbilical.

**Importante:** em virtude da dificuldade de acesso às maternidades para pacientes que residem em áreas rurais, esse esquema pode ser orientado no momento em que a paciente inicia o trabalho de parto.

#### 4.3 Kit AZT Parto

Para assegurar um bom resultado, foi criado o “Kit AZT-parto”, composto pelos materiais necessários para administrar o medicamento à mãe e ao filho e garantir o cumprimento das regras de biossegurança. Este “Kit AZT-parto” foi desenvolvido pelo INLS e entregue de forma gratuita às unidades que implementaram o programa de PTV.

Deverá ser realizado um trabalho conjunto com parteiras tradicionais e autoridades de saúde para sua conscientização a respeito da importância dessas medidas serem implementadas

no momento do parto. O apoio desta categoria é muito valioso para que as intervenções sugeridas pelo programa de PTV sejam implementadas com sucesso.

#### 4.4 Período Intraparto – uso de AZT Endovenoso ou por Via Oral

Como parte da estratégia para melhorar a adesão ao parto insitucional, uma vez que grande parte das pacientes vivem em áreas rurais com dificuldades a nível de transporte para a instituição no início do trabalho de parto, alguns serviços contam com casas de espera, onde gestantes de alto risco que estão próximas à data de parto podem permanecer. Para a manutenção desta estratégia, é necessário o trabalho conjunto entre autoridades administrativas e de saúde da região.

No Quadro 5 são descritas as condições para manuseamento do AZT Endovenoso ou por Via Oral e devem servir como orientação para decisão da Unidade de Saúde.

**Quadro 5. Condições das Unidades para Opção por AZT Endovenoso ou por Via Oral:**

|                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|----------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Protocolo AZT endovenoso:</b> | <ul style="list-style-type: none"><li>• Mediante condições adequadas e profissionais de saúde treinados e capazes da execução da técnica, o esquema de profilaxia é a administração do AZT endovenoso devido à eficácia demonstrada na literatura científica.</li><li>• Os ARV da parturiente devem ser mantidos, por via oral, independentemente do jejum prescrito.</li><li>• As gestantes com esquemas ARV alternativos devem mantê-los e o AZT deve ser administrado por via endovenosa.</li></ul>                                                           |
| <b>Protocolo AZT via oral :</b>  | <ul style="list-style-type: none"><li>• Quando não houver condições adequadas (falta de material, falta de Equipamentos de Proteção Individual - EPI para o profissional) para administração do AZT endovenoso.</li><li>• Não deve ser usada a NVP em dose única, já que há risco de resistência viral para a mãe e seu filho.</li><li>• Os ARV da parturiente devem ser mantidos, por via oral, independentemente do jejum prescrito.</li><li>• As gestantes com esquemas ARV alternativos devem mantê-los e o AZT deve ser administrado por via oral</li></ul> |

#### 4.5 Parto Não Institucional

Todo esforço deve ser feito para que a gestante tenha o parto insitucional. Caso não seja possível os profissionais devem orientar as gestantes durante todo o pré-natal quanto a importância de retornar a instituição onde faz o seguimento para orientações, de acordo com o Quadro 6.

**Quadro 6. Orientações após parto não institucional:**

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Orientações as gestantes durante o pré-natal quanto a importância de retornar a instituição, caso tenha parto não institucional                                                                                                                                                                                     |
| ▪Aconselhar a gestante durante o pré-natal a manter seu esquema antiretroviral até a primeira consulta de retorno no pós-parto no Programa PTV.                                                                                                                                                                     |
| ▪Solicitar à gestante que leve às consultas sempre um acompanhante que seja de sua confiança, que poderá ser instruído para a importância do parto institucional e manutenção dos ARV.                                                                                                                              |
| ▪Orientar a mãe que deve levar o recém-nascido ao centro de saúde nas primeiras 48 horas de vida com a finalidade de iniciar o AZT solução xarope, explicando a importância desta medida. Uma das opções é envolver sobas e parteiras tradicionais, considerados autoridades locais, para facilitar a argumentação. |

**4.6 Escolha do tipo do parto**

A efectividade da cesareana electiva na prevenção da transmissão vertical tem sido revista e uma metanálise em 2005 avaliou a efectividade desta, na transmissão vertical do VIH. Observou-se uma diminuição do risco de transmissão apenas em gestantes seropositivas que não realizaram profilaxia durante a gestação ou naquelas que apenas utilizaram AZT como profilaxia. Não foi comprovado benefício em pacientes com carga viral baixa. Aliás, foi observada uma frequência aumentada de complicações pós cirúrgicas nesta população se comparada às seronegativas (infecções urinárias, tromboembolismo, endometrite).

Se a carga viral for inferior a 1000 cópias/ml e os anti-retrovirais foram introduzidos no momento adequado e utilizados correctamente, não há diferença estatisticamente significativa entre as taxas de transmissão vertical comparando os dois procedimentos (cesareana electiva X parto vaginal). O risco-benefício do procedimento cirúrgico deve ser pesado, levando em conta a disponibilidade de recursos técnicos, infra-estrutura, cumprimento das normas de biossegurança (precauções básicas e universais), além da preparação técnica adequada dos profissionais de saúde.

Portanto, a via de parto de escolha em gestantes seropositivas depende da indicação obstétrica, que considera factores maternos e fetais, além da dinâmica do trabalho de parto. Levando em conta as condições de saúde pública no nosso país, as cesareanas electivas não são uma opção factível.

**4.6.1 Recomendações para o parto vaginal****▪Durante o trabalho de parto:**

- Não há necessidade de isolamento de contacto desta paciente. Existe apenas a necessidade de utilizar materiais necessários para precaução padrão dos profissionais de saúde.
- Iniciar o protocolo AZT segundo recomendações do MINSA.

- Administrar a terapia anti-retroviral prescrita durante a gestação no período da sua estadia na instituição de saúde.
- Perguntar à gestante, qual a opção de aleitamento escolhido: materno exclusivo ou artificial exclusivo.
- Devem ser tomadas todas as medidas de biossegurança como em qualquer parto.
- Monitorar o trabalho de parto cuidadosamente, evitando toques repetidos (usar o partograma).
- Sempre que possível, manter a bolsa d'água íntegra até o período expulsivo.
- Evitar que as pacientes permaneçam com bolsa d'água rota por mais de 4 horas, ou em trabalho de parto prolongado, já que a taxa de transmissão aumenta cerca de 2% a cada hora após quatro horas de bolsa rota.
- Está indicado o uso de ocitócitos na condução do trabalho de parto, respeitando as contra-indicações e o manuseio correcto destes.
- São contra-indicados os procedimentos invasivos durante a gestação, trabalho de parto e parto, tais como a amniocentese, amniotomia, uso de fórceps e ventosa.
- Recomenda-se a utilização de antibiótico/profilaxia nas situações de manipulação vaginal excessiva, trabalho de parto prolongado ou ocorrência de amniorrexe por mais de quatro horas.

▪ **Parto:**

- No parto vaginal evitar sempre que possível a episiotomia devido ao sangramento e por razões de biossegurança.
- Realizar o clameamento imediato do cordão umbilical.
- Não ordenhar o cordão umbilical.
- Optar pela dequitação fisiológica (evitar manobra de Credê).
- Aspirar delicadamente as vias aéreas do recém-nascido, evitando traumatismos nas mucosas.
- Quando houver condições (água limpa e morna) imediatamente após o parto, lavar o recém-nascido com água e sabão.
- Efectuar o protocolo de prevenção da transmissão vertical (AZT) para o RN (descrito no capítulo 7).

#### 4.6.2 Recomendações do parto por cesareana

- A cesareana deve ser realizada apenas em casos de indicação obstétrica.
- A confirmação da idade gestacional é obrigatória, para prevenir a prematuridade iatrogênica. A avaliação deve ser feita utilizando-se parâmetros clínicos-obstétricos (data da última menstruação, altura de fundo uterino) e da ecografia obstétrica, realizada, preferencialmente, antes da 20ª semana (1ª metade da gestação). Esses critérios auxiliam no estabelecimento do dia do parto operatório, que deverá ser realizado entre a 38ª e 39ª semana, a fim de evitar o nascimento de recém nascidos prematuros.
- As cesarianas electivas devem ser evitadas, podem ser uma opção em situações muito especiais e devem ser programadas e executadas em condições adequadas para reduzir os riscos de morbilidade materna e perinatal.

- A gestante deve ser orientada a procurar o banco de urgências imediatamente no caso de iniciar o trabalho de parto antes da data prevista para a cesareana electiva.
- Manter o esquema anti-retroviral via oral, independente do jejum prescrito.
- Procurar um acesso venoso exclusivo para a administração do AZT e um outro para o procedimento anestésico, evitando assim a suspensão do AZT EV intraparto.
- O AZT EV deve ser iniciado 4 horas antes da cirurgia de acordo ao protocolo do MINSA (ver tabela 6) e mantido até ao clampeamento do cordão umbilical, que deve ser realizado imediatamente após a retirada do RN.
- Sempre que possível proceder ao parto impelido (retirada do neonato mantendo a bolsa das águas íntegra).
- Se possível, realizar a troca dos campos secundários antes da realização da histerotomia, para reduzir a quantidade de secreções com a qual o recém-nascido entrará em contacto.
- Utilizar antibiótico profilático após o clampeamento do cordão:
  - 1ª escolha: cefazolina ou cefalotina 2g EV dose única
  - Alternativa: ampicilina 2g EV dose única ou Amoxicilina 2g EV dose única

#### 4.6.3 Ruptura de membranas

Existem evidências de que a prematuridade e o tempo de ruptura prolongado das membranas estão associados a maior risco de transmissão vertical do VIH, portanto é recomendado:

- Evitar ruptura artificial de membranas durante o trabalho de parto até o período expulsivo.
- O AZT endovenoso deverá ser iniciado imediatamente após a admissão da maternidade.

Ruptura de membranas na prematuridade: em caso de ruptura de membranas em pacientes com idade gestacional menor de 34 semanas, não existem dados que possam definir com segurança a conduta a ser tomada quando é uma gestante seropositiva. Assim sendo:

- A conduta a ser instituída deverá ser particularizada para cada caso, não havendo recomendações específicas para a gestante seropositiva em situações de trabalho de parto prematuro ou amniorrexe prematura pré-termo.
- A conduta deverá ser instituída conforme as rotinas previstas na amniorrexe prematura buscando promover a maturidade fetal, a redução dos riscos de transmissão perinatal do VIH e da morbilidade/mortalidade materna.
- Deve ser administrado o esquema anti-retroviral rigorosamente, conforme preconizado.
- Nestes casos, a cesareana electiva não reduz a taxa de transmissão vertical, porém se está previsto um trabalho de parto prolongado, pode-se indicar cesareana na tentativa de redução de riscos.

## **Capítulo 5. Manuseio da puérpera seropositiva**

### **5.1 Escolha do tipo de aleitamento: Aleitamento materno exclusivo x aleitamento artificial exclusivo**

O tipo de aleitamento é uma decisão a ser tomada pela mãe e parceiro em conjunto com o profissional de saúde, que deve aconselhá-los ao longo das consultas realizadas no período pré-natal, explicando de maneira clara e em linguagem compreensível as vantagens, desvantagens e implicações de cada opção. O aconselhamento é de responsabilidade da equipa multiprofissional e cabe a ela ajudar a gestante e seu parceiro na escolha, para que no momento do parto, ela já esteja confortável e confiante a respeito do tipo de aleitamento escolhido. O parceiro e a família configuram uma fonte de apoio.

A certeza da escolha deve ser sempre reforçada pelo argumento de que o aleitamento misto é contra-indicado dada as evidências de aumento do risco de transmissão vertical. As opções de aleitamento exclusivo são:

- Materno: até os 6 meses de idade, com suspensão súbita e troca para alimentação artificial segundo normas do MINSA
- Artificial: recomendar uso exclusivo quando todas as condições já debatidas no capítulo 2 estiverem garantidas.

### **5.2 Recomendação pelo aleitamento materno exclusivo:**

- Manter aleitamento exclusivo por 6 meses com suspensão súbita e mudança para alimentação alternativa (normas do MINSA).
- O uso de ARV deve ser mantido durante o tempo de duração do aleitamento materno com o objectivo de suprimir a replicação viral e assim diminuir a concentração de vírus no leite materno.
- Em cada consulta de retorno, a equipa deve questionar a mãe se o aleitamento é materno exclusivo, se existe alguma oposição familiar. Realizar exame físico para verificar se houve supressão da produção do leite e pesquisar factores que podem aumentar o risco da transmissão viral, como fissuras do mamilo, mastite, lesões orais na criança.
- Solicitar a presença de um acompanhante em todas as consultas se possível com a finalidade de reforçar o cumprimento das recomendações e o apoio emocional, enfatizando a necessidade de adesão às consultas e ao tratamento para conseguir os resultados desejados: uma criança exposta não infectada e o bem-estar materno.
- Antes da suspensão do aleitamento materno, deve ser realizado aconselhamento em nutrição para crianças expostas (normas do MINSA).
- Uma vez suspenso o aleitamento materno, o médico deve tomar a decisão sobre a suspensão ou não dos ARV de acordo a indicação da paciente (profilaxia/tratamento). Caso a mãe e a criança sejam acompanhadas por médicos diferentes, estes devem comunicar-se para tomar a decisão conjunta ou pelo menos, o pediatra deve avisar ao clínico sobre a suspensão do aleitamento materno.



### **5.3 Opção pelo aleitamento artificial exclusivo:**

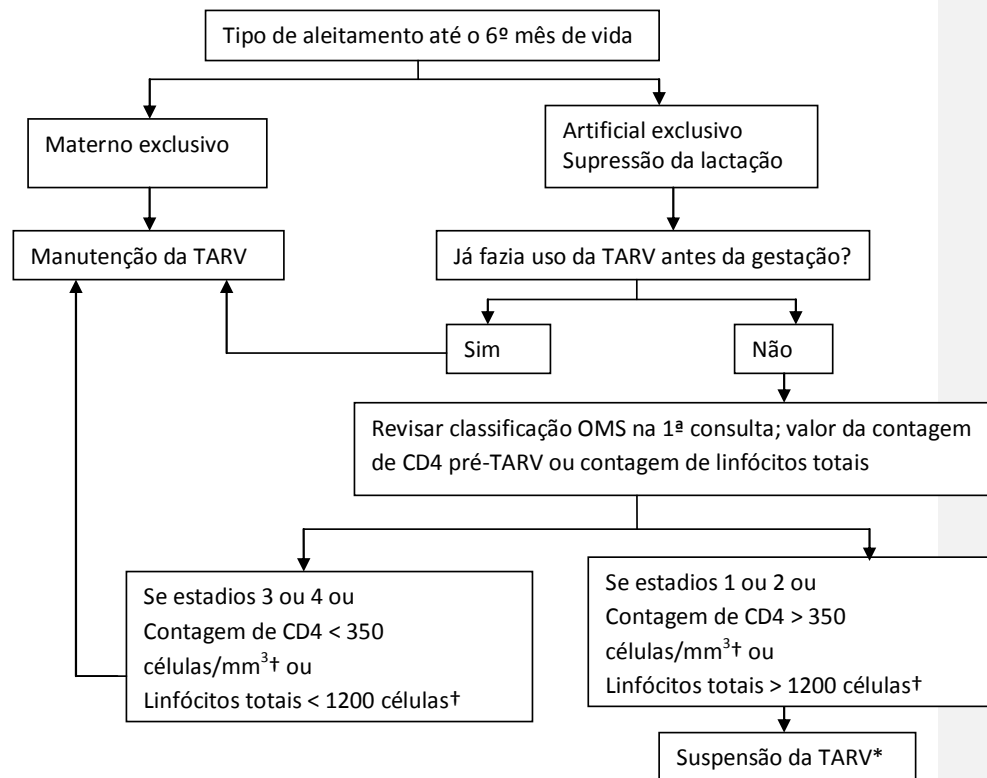
- Orientar a puérpera quanto ao preparo dos eventuais substitutos do leite materno.
- É importante que a puérpera receba suporte da equipa de saúde para não se sentir discriminada por não amamentar.
- Supressão da lactação: a medida mais simples consiste no enfaixamento das mamas imediatamente após o parto com o cuidado para não restringir os movimentos respiratórios ou causar desconforto materno. Essa medida isolada já alcança sucesso em 80% dos casos. O enfaixamento é recomendado por um período de dez dias, evitando-se a manipulação e estimulação das mamas. Verificar em cada consulta se houve inibição da lactação. A supressão farmacológica deverá ser realizada como medida de PTV (na rede pública de saúde há disponível bromocriptina 2,5 mg cuja posologia é de 1 comprimido 12/12h, durante 14 dias, sendo contraindicado nas pacientes com alterações hepáticas e hipertensão arterial, com opção alternativa de carbegolina 1 mg dose única/por semana até supressão da lactação – até 3 doses).

### **5.4 Decisão, quando suspender a TARV**

O objectivo da TARV na gestante é de alcançar a supressão virológica máxima com a finalidade de prevenir a transmissão vertical (profilaxia). Após o parto e suspenso o aleitamento materno, a manutenção dos ARV é indicada exclusivamente para as puérperas que apresentam indicação clínica e imunológica.

No Diagrama 2 estão as orientações para a decisão de suspender ou manter a TARV.

**Diagrama 2. Decisão de suspender (profilaxia) ou manter TARV (tratamento e/ou aleitamento materno)**



(†) estes valores são válidos para colectas realizadas antes da introdução da TARV ou em até 30 dias após sua introdução.

(\*) caso a NVP ou EFV estejam no esquema de ARV, a retirada deve ser escalonada: NVP primeiro e 7 dias depois a dupla de ITRN.

Sendo assim:

(1) Deve continuar a tomar a TARV toda puérpera que:

- Optou pelo aleitamento materno;
- Já utilizava ARV prévios a gestação;
- Não tomava TARV antes da gestação, porém tem indicação de tratamento: CD4 inicial menor que 350 células/mm<sup>3</sup> ou Linfócitos Totais < 1200 células e/ou estadio OMS 3 ou 4.

(2) O médico deve suspender a TARV de toda paciente que não faz aleitamento materno e não tem indicação terapêutica de TARV (contagem inicial de CD4 maior que 350 células/mm<sup>3</sup> ou Linfócitos Totais > 1200 células e estadio OMS I ou II).

**Atenção:** muitas pacientes ao procurarem os serviços de referência não apresentam carta de transferência. Muitas desconhecem os nomes dos ARV, o início do tratamento e ignoram o valor de sua contagem de linfócitos T CD4+. Nestes casos, a tentativa de uma anamnese bem feita, exame físico e o bom senso dos profissionais de saúde poderão ajudar a conduzir o caso.

### 5.5 Planeamento Familiar para casais que convivem com o VIH

A maioria de pacientes infectados pelo VIH são jovens e adultos em idade reproductiva, portanto a equipa de saúde multiprofissional deve falar abertamente com o casal sobre quais são as suas expectativas em relação a maternidade e paternidade.

A abordagem do tema deve ser cuidadosa, considerando os seguintes factos:

- A infecção pelo VIH não é contraindicação absoluta para gravidez.
- A proibição de engravidar é causa de abandono do seguimento clínico, podendo culminar na não adopção de medidas de prevenção da transmissão vertical, o que aumenta o risco de transmissão.
- O programa de PTV faz parte do sistema de cuidados integrados da saúde materno infantil, inserido no pacote básico de serviços e toda gestante seropositiva tem direito a este benefício gratuito.
- Devem ser explicados os riscos para a criança. Mesmo seguindo o protocolo completo de prevenção da transmissão vertical, sua eficácia não é de 100% e há um pequeno risco de infecção do recém-nascido (2 a 3 de cada 100 nascimentos).
- A abordagem deve ser ampla, considerando aspectos biopsicossociais.
- Deve ser realizado o aconselhamento para planeamento familiar, saúde sexual e reproductiva.

Caso o casal decida ter um filho, ainda sem ter uma normatização definida, o médico deve colocar e discutir as condições mínimas desejáveis para uma mulher seropositiva engravidar:

▪ **Condições necessárias para planear uma gravidez:**

- Ausência de doença(s) activa(s);
- Contagem de linfócitos T CD4+ maior a 350 células/mm<sup>3</sup> mantida e prolongada;
- Uso correcto de TARV;
- Bom estado nutricional
- Ter as duas últimas cargas virais indetectáveis em vigência do esquema terapêutico que será mantido durante a potencial gestação.

▪ **Condições que contra-indicam relativamente uma gravidez:**

- Presença de co-morbidades (IO, hipertensão, diabetes, doença renal, doença hepática não controladas);
- Coinfecção VIH/VHB;
- Uso actual de droga teratogênica;
- Falência terapêutica.

## Capítulo 6. Manuseio do recém-nascido exposto ao VIH

O recém-nascido de uma mãe seropositiva é uma criança exposta a um alto risco de infecção pelo VIH, portanto, é de vital importância o treinamento de todas as enfermeiras e médicos da unidade de saúde que trabalham no banco de urgência, sala de partos, berçário/alojamento conjunto para o correcto manuseamento destes pacientes.

Durante o parto, devem ser tomados alguns cuidados especiais:

- Não ordenhar o cordão umbilical e fazer o clampeamento imediatamente após o parto.
- Aspirar cuidadosamente as vias aéreas quando necessário, evitando o traumatismo das mucosas.
- Quando houver disponibilidade de água limpa e morna, lavar o recém-nascido com água e sabão.
- O recém-nascido deve ser avaliado preferencialmente por um médico especialista em neonatologia, pediatra, ou médico geral segundo a disponibilidade na instituição.
- Iniciar o tipo de aleitamento escolhido pela mãe, seja materno exclusivo ou artificial exclusivo, sob orientação e assistência da equipa.

### 6.1 Profilaxia com zidovudina para o recém-nascido exposto

Recém-nascidos de mulheres infectadas pelo VIH devem receber solução oral de Zidovudina (AZT), mesmo que suas mães não tenham recebido anti-retrovirais durante a gestação e/ou parto. A profilaxia com AZT deve ser administrada, de preferência, nas primeiras horas de vida, ajustando o horário a cada 12 horas.

No caso de parto vaginal em período expulsivo, a profilaxia deve ser administrada imediatamente após o nascimento (nas duas primeiras horas de vida). Não é recomendado iniciar o AZT para o RN após as 48 horas de nascimento, já que não há estudos que comprovem benefício do início da profilaxia após este período.

A administração da solução oral de AZT deve ser feita nas seguintes posologias: 4 mg/kg a cada 12 horas, para RN de termo e peso superior a 2 kg; para o RN pré-termo e/ou peso inferior a 2 kg, administrar 2mg/kg a cada 12 horas nas duas primeiras semanas e na terceira e quarta semana 2 mg/kg a cada 8 horas conforme exposto no quadro 7. A profilaxia será mantida durante as quatro primeiras semanas de vida, sendo suspensa após este período pelo profissional de saúde do programa.

A principal toxicidade da zidovudina é a anemia, que deve ser monitorada através da dosagem de hemoglobina na 1ª e 4ª semana.

**Quadro 7. Prescrição de AZT xarope para RN termo e pré-termo:**

|                                                                                                                                                                                                                                                                               |                       |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| <b>RN A TERMO E COM PESO SUPERIOR 2,0 KG</b><br>- Dose: 4 mg por kg de 12/12 horas por 4 semanas<br>- Administrar a 1ª dose do AZT (apresentação 10mg/1ml) dentro das primeiras 12 horas do nascimento, encaixando nos horários padronizados (às 6h e 18 horas)               |                       |
| <b>PESO</b>                                                                                                                                                                                                                                                                   | <b>DOSE DO AZT</b>    |
| 2.000 até 2.490 kg                                                                                                                                                                                                                                                            | 0,8 ml de 12/12 horas |
| 2.500 até 2.990 kg                                                                                                                                                                                                                                                            | 1,0 ml de 12/12 horas |
| 3.000 até 3.490 kg                                                                                                                                                                                                                                                            | 1,2 ml de 12/12 horas |
| 3.500 até 3.990 kg                                                                                                                                                                                                                                                            | 1,4 ml de 12/12 horas |
| 4.000 até 4.490 kg                                                                                                                                                                                                                                                            | 1,6 ml de 12/12 horas |
| 4.500 até 4.990 kg                                                                                                                                                                                                                                                            | 1,8 ml de 12/12 horas |
| 5.000 até 5.490 kg                                                                                                                                                                                                                                                            | 2,0 ml de 12/12 horas |
| <b>RN PREMATURO OU COM PESO ABAIXO DE 2,0 KG</b><br>- Dose na 1ª e 2ª semana: 2 mg por kg de 12/12 horas (6:00 h – 18:00 h) depois aumentar para:<br>- Dose na 3ª e 4ª semana: 2mg por kg de 8/8 horas (6:00h – 14:00 h – 22:00 h)<br>- Suspender após completar a 4ª semana. |                       |
| <b>PESO</b>                                                                                                                                                                                                                                                                   | <b>DOSE DO AZT</b>    |
| 1.000 kg a 1.490 kg                                                                                                                                                                                                                                                           | 0,2 ml de 12/12 horas |
| 1.500 kg a 1.990 kg                                                                                                                                                                                                                                                           | 0,3 ml de 12/12 horas |

Quando houver situações de alto risco de infecção para a criança, como parto domiciliar, parto complicado, parto prolongado, gestante que não realizou profilaxia com ARV ou a fez em período inferior a 4 semanas, rotura prematura de membranas, a primeira dose de AZT deve ser administrada imediatamente após o parto, de preferência até duas horas depois, encaixando as seguintes doses nos horários padronizados a cada 12 horas.

A criança deve ser encaminhada para o alojamento conjunto com a mãe, pois não há indicação de isolamento.

A enfermeira deve ensinar a mãe como administrar o AZT solução oral para o RN, e conferir sua compreensão.

**6.2 Esquema vacinal para o RN exposto ao VIH na maternidade**

O RN exposto deve receber o esquema vacinal padrão, conforme as normas preconizadas pelo Programa de Imunizações de Angola, sendo que antes da alta devem ser aplicadas as vacinas para BCG e pólio.

Se a mãe for co-infectada VIH/VHB, a criança deve receber a 1ª dose da vacina para hepatite B antes de 12 horas de vida e ser encaminhada para completar o esquema (repetir no 1º e 6º mês de vida).

## Capítulo 7. Orientações na alta da maternidade

O momento da alta é crucial para evitar o abandono de seguimento da mãe e criança. A equipa de saúde multiprofissional devem dedicar tempo e atenção para explicar claramente os próximos passos a seguir, seus objectivos e quais planos terapêuticos para ambos. Devem insistir na importância de continuar o acompanhamento ambulatorial. Cada instituição deve elaborar uma rotina de alta que seja seguida por todos os profissionais de saúde envolvidos no acompanhamento dos pacientes seropositivos e suas crianças expostas na maternidade, como mostra o Quadro 8.

**Quadro 8. Orientações e acções com a puérpera e RN no momento da alta da maternidade:**

|                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|----------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Mãe:</b>                | <ul style="list-style-type: none"><li>• Orientar a mãe quanto à importância do acompanhamento clínico dela, da criança e do parceiro se este for seropositivo</li><li>• Marcar retorno após uma semana para a mãe e o RN no Programa PTV. As consultas da mãe e da criança devem ser marcadas na mesma data sempre que possível</li><li>• Orientar a mãe para continuar o tratamento com ARV até a próxima consulta</li><li>• Verificar se a paciente dispõe da quantidade de comprimidos suficientes até ao retorno, quando será avaliado a necessidade ou não de continuar</li></ul>                                        |
| <b>RN exposto:</b>         | <ul style="list-style-type: none"><li>• Solicitar a colecta de hemoglobina para ser avaliada na 1ª consulta de retorno pelo profissional de saúde do Programa PTV.</li><li>• Verificar se a mãe sabe como administrar o AZT solução oral para o RN: de 12/12 horas.</li><li>• Reforçar as orientações sobre o aleitamento exclusivo (materno ou artificial), insistir no prejuízo do aleitamento misto.</li></ul>                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Orientações gerais:</b> | <ul style="list-style-type: none"><li>• Recomendar o planeamento familiar e ao uso de preservativo em todas as relações sexuais.</li><li>• Reforçar a ideia de que os únicos métodos contraceptivos eficazes para prevenir a disseminação do VIH são os métodos de barreira, tais como os preservativos masculinos e femininos.</li><li>• Solicitar a presença de um acompanhante, que pode ser marido, mãe ou uma pessoa de confiança da paciente, para ajudá-la a seguir seu plano terapêutico, além do suporte emocional.</li><li>• Retorno para avaliação clínico-obstétrica pelo menos até o 8º dia pós-parto.</li></ul> |

Após a consulta de alta do puerpério, encaminhar a mãe para o serviço de referência (programa SIDA) para seu seguimento clínico, preenchendo correctamente o formulário de transferência com as informações necessárias para continuação de acompanhamento adequado. O formulário deve conter: data do diagnóstico do VIH, exame físico da paciente na época, data da contagem de linfócitos T CD4+ se disponível ou contagem de Linfócitos Totais, data do início da TARV caso realizado, qual foi esquema de ARV prescrito, data do parto, plano terapêutico (se ARV foi suspenso ou mantido).

Encaminhar a criança para o pediatra com o formulário de transferência preenchido com os dados das condutas (mãe recebeu ARV durante gestação? Por quanto tempo? Parto institucional ou domiciliar? Iniciou ARV no intra-parto? Recebeu AZT intraparto? Apresenta CV após início de TARV? RN recebeu AZT solução oral e durante quanto tempo?) e intercorrências do parto e primeiras semanas.

## Bibliografia:

1. Perinatal HIV Guidelines Working Group. *Public Health Service Task Force Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States*. April 29, 2009; pp 1-90.
2. Recomendações para Terapia Anti-retroviral em Gestantes Infectadas pelo HIV: 2009 (versão preliminar)/Ministério da Saúde do Brasil, Secretaria de Vigilância em Saúde, *Programa Nacional de DST e Aids*. 7a Ed.
3. Antiretroviral drugs for treating pregnant women and preventing HIV infection in infants: towards universal access: recommendations for a public health approach. – WHO 2006 version.
4. International recommendations on antiretroviral drugs for treatment of HIV-infected women and prevention of mother-to-child HIV transmission in resource-limited settings: 2006 update *American Journal of Obstetrics & Gynecology* Supplement to SEPTEMBER 2007.
5. Antiretrovirals for reducing the risk of mother-to-child transmission of HIV infection (Review) The Cochrane Collaboration and published in *The Cochrane Library* 2007, Issue 2.
6. BHIVA and CHIVA guidelines for the management of HIV infection in pregnant women 2008: *British HIV Association and Children's HIV Association* Consultation draft.
7. Advances and Failures in Preventing Perinatal Human Immunodeficiency Virus Infection *CLINICAL MICROBIOLOGY REVIEWS*, July 2009, p. 493–507.
8. Rapid advice: use of antiretroviral drugs for treating pregnant women and preventing HIV infection in infants, WHO, November 2009.
9. Efficacy of three short-course regimens of zidovudine and lamivudine in preventing early and late transmission of HIV-1 from mother to child in Tanzania, South Africa, and Uganda (Petra study): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial *Lancet* 2002; 359: 1178–86
10. Antiretroviral Treatment and Prevention of Peripartum and Postnatal HIV Transmission in West Africa: Evaluation of a Two-Tiered Approach. *PLOS Medicine*; 2007, 4(8): 1362-1373.
11. Single-dose tenofovir and emtricitabine for reduction of viral resistance to non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor drugs in women given intrapartum nevirapine for perinatal HIV prevention: an open-label randomised trial; *Lancet* 2007; on line.
12. Breast milk and HIV-1: vector of transmission or vehicle of protection? *Lancet* 3, 786–793 (2003).



13. Comparison of the effect of two systems for the promotion of exclusive breastfeeding. *Lancet* 366, 1094-1100 (2005).
14. Razões médicas aceitáveis para uso de substitutos do leite materno ATUALIZAÇÃO – OMS, 2009.
15. Mother-to-child transmission of HIV-1 infection during exclusive breastfeeding in the first 6 months of life: an intervention cohort study *Lancet* 2007; 369: 1107–16.
16. Nutrient adequacy of exclusive breastfeeding for the term infant during the first six months of life. WHO (2001).
17. Rapid advice: revised WHO principles and recommendations on infant feeding in the context of HIV – November 2009.
18. Moodley D, Moodley J, Coovadia H, et al. A multicenter randomized controlled trial of nevirapine versus a combination of zidovudine and lamivudine to reduce intrapartum and early postpartum mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1. *J Infect Dis*, 2003. 187(5):725-35.
19. Taha TE, Kumwenda NI, Gibbons A, et al. Short postexposure prophylaxis in newborn babies to reduce mother-to-child transmission of HIV-1: NVAZ randomised clinical trial. *Lancet*, 2003. 362(9391):1171-7.
20. Taha TE, Kumwenda NI, Hoover DR, et al. Nevirapine and zidovudine at birth to reduce perinatal transmission of HIV in an African setting: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2004. 292(2):202-9.
21. Shapiro RL, Thior I, Gilbert PB, et al. Maternal single-dose nevirapine versus placebo as part of an antiretroviral strategy to prevent mother-to-child HIV transmission in Botswana. *AIDS*, 2006. 20(9):1281-8.
22. Manual – Manejo de Casos de Malária; PNCM/DNSP/MINSA; 2009.
23. Relatório sobre o Progresso do País para dar Seguimento aos Compromissos da Sessão Especial sobre VIH e SIDA da Assembleia Geral das Nações Unidas 2008-2009/INLS-MINSA; Março 2010.

### **Secção 3**

## **Normas de Tratamento Anti-Retroviral em Crianças**

## Introdução

Estima-se que no mundo mais de 1500 crianças com idade inferior a 15 anos são infectadas diariamente pelo VIH e destas, 90% encontram-se em países em desenvolvimento e estão associadas a transmissão materno-fetal.

Desde 2004, o Instituto Nacional de Luta contra a SIDA desenvolve acções para a abordagem das crianças expostas e infectadas pelo VIH. Manuais de tratamento foram elaborados visando uma orientação nacional quanto as políticas do país para o diagnóstico, tratamento e acompanhamento das crianças expostas e infectadas pelo VIH.

A maneira mais efectiva de reduzir o número de crianças infectadas pelo VIH é através da promoção e adopção de medidas de prevenção da transmissão vertical do VIH. Em Angola foi implantado o Programa de Prevenção da Transmissão Vertical do VIH em todas as províncias e diversos municípios do país, desde 2004.

O diagnóstico precoce das crianças é fundamental, pois frequentemente estas já apresentam sinais e sintomas compatíveis com diagnóstico de SIDA nos primeiros meses de vida. Mais de 80% destas crianças já são candidatas à Terapia Anti-retroviral (TARV) antes de completarem 6 meses de vida. Um terço das crianças morrem durante o primeiro ano de vida. Ainda em crianças menores de 12 meses, observou-se em estudos clínicos, que as assintomáticas com percentagem de CD4 > 25% e que iniciaram TARV logo após o diagnóstico de VIH tiveram uma drástica redução da taxa de mortalidade quando comparados a crianças que iniciaram TARV após o início de sintomas e sinais de SIDA.

A partir de 2009, com a evolução dos conhecimentos, o INLS reviu os algoritmos para o diagnóstico precoce da criança exposta ao VIH antes dos 12 meses de idade em contraposição aos 18 meses definidos anteriormente. A partir dos 9 meses de idade, todas as crianças que não tenham recebido aleitamento materno nos últimos 4 meses, devem fazer o teste rápido para definição do caso e interrupção das medidas profiláticas. Optou-se ainda pelo tratamento precoce de todas as crianças menores de 12 meses com diagnóstico de infecção pelo VIH visando a redução da mortalidade das crianças e a velocidade de evolução da doença. Esforços têm sido feitos para a implementação de uma nova tecnologia diagnóstica, que permita o conhecimento da infecção a partir das 6 semanas de vida. Desde o segundo semestre de 2009, um projeto piloto está em andamento em 4 unidades de saúde de referência, localizados em Luanda avaliando a acurácia do teste diagnóstico de amplificação do DNA viral através da técnica de PCR com o sangue colhido das crianças em papel de filtro (DBS). Os resultados iniciais são promissores.

## Capítulo 1. Manuseamento da criança exposta

O tratamento e seguimento destas crianças é um desafio. Os obstáculos a serem ultrapassados são muitos e variam desde problemas de infra-estrutura (recursos humanos e materiais limitados) àqueles inerentes aos cuidados na assistência do doente infantil crónico (relação paciente-cuidadores-profissionais de saúde, revelação do diagnóstico, acesso e adesão ao tratamento, abandono do seguimento, enfrentamento precoce da morte, entre outros).

É inequívoco que o Programa de Prevenção da Transmissão Vertical do VIH (PTV) é o instrumento mais efectivo para a eliminação desta forma de transmissão do vírus no mundo e todo esforço deve ser centrado na identificação das gestantes VIH positivas e a instituição das medidas previstas nas Normas para Gestante do país. Algumas medidas intervencionistas são capazes de reduzir dramaticamente o número de novos casos.

São conhecidas três vias de transmissão materno-fetal: transplacentária, intraparto e através do aleitamento materno. A maior probabilidade de transmissão da infecção ocorre durante o parto (60%), já que o VIH pode estar presente em secreções do tracto genital feminino e o contacto do bebé com o sangue materno é significativo. A segunda via ocorre através do aleitamento materno, sendo responsável por 25 a 40% dos casos, principalmente em populações em que a alimentação com o leite materno é a única alternativa existente.

O VIH já foi isolado no sangue de cordão umbilical, no líquido amniótico e em material fetal obtido em aborto. A infecção através da via transplacentária é responsável por menos de 10% dos casos.

As taxas de transmissão variam de acordo com as condições sócio-económicas e sanitárias das diferentes regiões geográficas do mundo, na ausência de qualquer intervenção variam entre 13-40%. Na Europa, sem qualquer intervenção, a taxa de transmissão era de 13%; nas Américas, entre 15 a 30% e no continente africano situava-se entre 25 a 45%. Com a implementação de programas de prevenção da transmissão vertical, foi observada uma importante queda do número destes casos. Nos últimos anos, a Europa Ocidental tem registado um número total anual de crianças nascidas infectadas de apenas três dígitos.

Para reduzir o número de crianças infectadas pelo VIH, o PTV preconiza intervenções que envolvem tanto as mães quanto as crianças. Neste capítulo será abordado o manuseio clínico da criança exposta (quadro 1).

### Quadro 1. Definição de criança exposta:

- Crianças menores de 18 meses, nascidas de mães infectadas pelo VIH, que ainda não tem o diagnóstico definitivo em relação ao VIH e/ou
- Crianças de qualquer idade que estão em aleitamento materno cuja mãe é portadora do VIH

Todas as crianças nascidas de mães infectadas pelo VIH devem ser atendidas em unidades de saúde com o programa PTV/SIDA implantado, pelo menos até a definição de seu diagnóstico, o mais precoce possível (ver próximo capítulo). As crianças definitivamente infectadas devem permanecer em atendimento nessas unidades, ao passo que as crianças não infectadas devem ser encaminhadas para acompanhamento pediátrico regular nas Unidades

de Saúde. Nos centros de atendimento especializado em países desenvolvidos, recomenda-se que as crianças não infectadas realizem visitas periódicas até ao final da adolescência em virtude da exposição ao VIH e aos antiretrovirais durante o período intra-uterino e o desconhecimento de eventuais eventos adversos tardios para estas crianças.

Cabe reforçar que, após o nascimento, o teste rápido para VIH não deve ser realizado pois o resultado será invariavelmente positivo devido a presença de anticorpos maternos adquiridos pela criança de maneira passiva da mãe para o feto.

### **1.1 Cuidados com o recém-nascido na maternidade**

Após o parto, algumas acções contribuem para diminuir o risco de infecção da criança exposta:

- Limpar o RN das secreções e sangue materno, se for possível dar banho com água e sabão, isto é, quando houver condições de água limpa e morna; evitar hipotermia da criança.
- Aspirar delicadamente com pêra de borracha, se necessário, as vias aéreas do RN, evitando traumatismo das mucosas.
- Se houver necessidade de canalizar uma veia ou de aplicar uma injeção, fazer uma desinfecção cuidadosa no local da punção.
- Iniciar a profilaxia com AZT xarope (ver ponto 1.2).
- Realizar as profilaxias de rotina para todo RN.
- Assim que possível, colocar a criança em alojamento conjunto com a mãe.
- Se a mãe optou pelo aleitamento materno, encorajar o início imediato da amamentação, factor crítico para melhorar a sobrevivência infantil.

Toda criança exposta ao VIH deve ser avaliada por um médico, de preferência por um pediatra, se disponível. De preferência, a mãe e o RN devem permanecer na maternidade de 24 a 72 horas ou pelo período de tempo necessário para ela entender as recomendações sobre cuidados gerais, aleitamento, administração de ARV para o RN e para si própria e importância do acompanhamento na consulta externa.

Em relação à alimentação do RN, o profissional de saúde deve :

- Verificar se a mãe recebeu aconselhamento durante o pré-natal sobre os tipos de aleitamentos (materno ou artificial) e inquirir sobre qual foi a decisão tomada em conjunto com o profissional de saúde que fez as consultas. Caso a mãe não tenha feito uma escolha ou apresente dúvidas, realizar novamente o aconselhamento, explicando claramente sobre as vantagens e desvantagens das duas opções, enfatizando a importância da exclusividade da opção (materno ou artificial) e o prejuízo do aleitamento misto (materno + artificial).
- Explicar os cuidados relacionados à opção de aleitamento escolhida; assistir a mãe durante a alimentação do RN.
- Caso a opção seja aleitamento artificial, ensinar a mãe a preparar adequadamente o leite, assistir durante a alimentação e iniciar medidas para inibição da lactação através do enfaixamento das mamas (cuidado para não restringir os movimentos respiratórios). Manter o enfaixamento por 10 dias, evitando a manipulação ou estimulação das mamas. Esta medida pode ser suficiente em até 80% dos casos. A supressão farmacológica ajuda a evitar desconforto, diminuindo o tempo de

supressão. Para esta finalidade, pode ser prescrita a bromocriptina 2,5mg duas vezes ao dia durante 14 dias.

No momento da alta:

- Pela possibilidade de ocorrência de anemia no RN em uso de AZT, recomenda-se a realização do exame de hemoglobina durante a primeira semana de tratamento; portanto, na alta hospitalar, o profissional de saúde da maternidade deve solicitar o exame de hemograma para ser apresentado na primeira consulta.
- Marcar a consulta de retorno (mãe e RN) no serviço de referência para uma semana após o parto, de preferência contactando o profissional responsável do PTV.
- Reforçar as orientações para a mãe: sobre a administração do AZT xarope para o RN, aleitamento exclusivo (materno ou artificial);
- Orientar a mãe sobre a necessidade da consulta do puerpério no 8º dia onde o médico irá decidir a manutenção ou suspensão do esquema antiretroviral.
- Solicitar a presença de um familiar (de preferência marido ou mãe da paciente) para reforçar as orientações; perguntar pelas dúvidas que a paciente ou seu familiar possam apresentar e explicar a importância da adesão aos medicamentos e às consultas.

## **1.2 Profilaxia com zidovudina para o recém-nascido**

Recém-nascidos de mulheres infectadas pelo VIH devem receber solução oral de Zidovudina (AZT), mesmo que suas mães não tenham recebido anti-retrovirais durante a gestação e/ou parto. A profilaxia com AZT deve ser administrada, de preferência, nas primeiras horas de vida, ajustando o horário a cada 12 horas.

No caso de parto vaginal em período expulsivo, a profilaxia deve ser administrada imediatamente após o nascimento (nas duas primeiras horas de vida). Não é recomendado iniciar o AZT para o RN após as 48 horas de nascimento, já que não há estudos que comprovem benefício do início da profilaxia após este período.

A administração da solução oral de AZT deve ser feita nas seguintes posologias: 4 mg/kg a cada 12 horas, para RN de termo e peso superior a 2 kg; para o RN pré-termo e/ou peso inferior a 2 kg, administrar 2mg/kg a cada 12 horas nas duas primeiras semanas e na terceira e quarta semana 2 mg/kg a cada 8 horas conforme exposto no quadro 2. A profilaxia será mantida durante as quatro primeiras semanas de vida, sendo suspensa após este período pelo profissional de saúde do programa.

A principal toxicidade da zidovudina é a anemia, que deve ser monitorada através da dosagem de hemoglobina na 1ª e 4ª semana.

**Quadro 2. Prescrição de AZT xarope para RN termo e pré-termo:**

| <b>RN A TERMO E COM PESO SUPERIOR 2,0 KG</b>                                                                                                                                                                              |              |                       |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|-----------------------|
| - Dose: 4 mg por kg de 12/12 horas por 4 semanas<br>- Administrar a 1ª dose do AZT (apresentação 10mg/1ml) dentro das primeiras 12 horas do nascimento, encaixando nos horários padronizados (às 6h e 18 horas)           |              |                       |
| PESO                                                                                                                                                                                                                      |              | DOSE DO AZT           |
| 2.000                                                                                                                                                                                                                     | até 2.490 kg | 0,8 ml de 12/12 horas |
| 2.500                                                                                                                                                                                                                     | até 2.990 kg | 1,0 ml de 12/12 horas |
| 3.000                                                                                                                                                                                                                     | até 3.490 kg | 1,2 ml de 12/12 horas |
| 3.500                                                                                                                                                                                                                     | até 3.990 kg | 1,4 ml de 12/12 horas |
| 4.000                                                                                                                                                                                                                     | até 4.490 kg | 1,6 ml de 12/12 horas |
| 4.500                                                                                                                                                                                                                     | até 4.990 kg | 1,8 ml de 12/12 horas |
| 5.000                                                                                                                                                                                                                     | até 5.490 kg | 2,0 ml de 12/12 horas |
| <b>RN PREMATURO OU COM PESO ABAIXO DE 2,0 KG</b>                                                                                                                                                                          |              |                       |
| - Dose na 1ª e 2ª semana: 2 mg por kg de 12/12 horas (6:00 h – 18:00 h) depois aumentar para:<br>- Dose na 3ª e 4ª semana: 2mg por kg de 8/8 horas (6:00h – 14:00 h – 22:00 h)<br>- Suspender após completar a 4ª semana. |              |                       |
| PESO                                                                                                                                                                                                                      |              | DOSE DO AZT           |
| 1.000 kg                                                                                                                                                                                                                  | a 1.490 kg   | 0,2 ml de 12/12 horas |
| 1.500 kg                                                                                                                                                                                                                  | a 1.990 kg   | 0,3 ml de 12/12 horas |

Tabela formatada

### 1.3 Alimentação da criança exposta, aconselhamento e suporte nutricional

Apesar do conhecimento de que a transmissão vertical pode ocorrer através do leite materno, a OMS recomenda a amamentação em áreas de recursos limitados, onde doenças como diarreia, pneumonia e desnutrição contribuem substancialmente para elevadas taxas de morbimortalidade infantil, baseada no argumento de que os benefícios do aleitamento materno superam os riscos de transmissão do VIH. Por outro lado, em locais nos quais as doenças infecciosas não são a principal causa de óbito na infância, a OMS recomenda que as gestantes seropositivas para o VIH sejam aconselhadas a não amamentar e sim a usar alternativas de alimentação mais seguras para seus bebês. As evidências para a escolha do tipo de alimentação do RN são as seguintes:

- O leite contém vírus livre e vírus associado a células, os dois estão implicados na transmissão vertical, porém há aspectos ainda não esclarecidos em relação a fisiopatogenia. Foi demonstrado que no leite materno, a carga viral é maior imediatamente após o parto. Entretanto, o leite materno é rico em anticorpos, quimiocinas, citocinas, linfócitos T helper e citotóxicos, natural killer e macrófagos, células responsáveis pela resposta anti-VIH;
- O risco de transmissão do VIH através do leite materno varia segundo o padrão de alimentação. Estudos mostraram que em crianças testadas aos 15 meses, quando não tiveram nenhuma outra intervenção, a transmissão foi de 36% no aleitamento misto, 25% no materno exclusivo e 19% quando usado aleitamento artificial exclusivo. Por isto,

recomenda-se sempre manter um tipo de aleitamento exclusivo, seja materno ou artificial, e evitar sempre o aleitamento misto que está relacionado com alta taxa de transmissão do VIH;

- Quando a opção é o aleitamento materno, o tempo de duração é também um factor de risco: quanto maior o tempo de lactação materna, maior o risco de transmissão do VIH, aumentando o risco em 1% por mês. Por isso, recomenda-se aleitamento materno exclusivo até ao 6º mês de vida, mudando para alimentação artificial a partir desta idade. Para tal fim, devem ser consultadas as normas de nutrição para crianças expostas. Os possíveis efeitos protectores do leite materno contra a infecção pelo VIH na criança seriam a manutenção da integridade da barreira da mucosa intestinal através da protecção da microflora intestinal, aumentando a resistência contra infecções e a modulação da resposta imunológica da criança;

- Na lactação exclusiva materna, a adesão e o tempo de duração dependem de aconselhamento e educação continuada da mãe; as intervenções periódicas dos profissionais de saúde e intervenções comunitárias para que a mãe mantenha a amamentação exclusiva até 6 meses após o parto são de grande importância, caso contrário a tendência é fazer amamentação mista;

- O uso de ARV durante o aleitamento como medida profilática ainda é tema de discussão, porém a partir de alguns estudos realizados em países como Ruanda, Tanzânia e Moçambique, evidências sugerem que o uso de ARVs pela mãe, durante o período de aleitamento materno é uma estratégia viável e efectiva para diminuir a transmissão vertical do VIH durante o período pós-natal. Estudos clínicos randomizados em curso devem elucidar mais dúvidas, principalmente a respeito da exposição da criança aos ARV excretados no leite materno (toxicidade e indução de resistência caso a criança estiver infectada pelo VIH).

O aleitamento artificial ou com fórmula é o meio de alimentação do lactente que apresenta a menor taxa de transmissão do VIH. Porém, quando não há condições adequadas para sua administração, pode estar associada a um aumento da morbilidade e mortalidade infantil. Alguns estudos revelam um aumento da taxa de mortalidade infantil nas crianças alimentadas com fórmula quando comparadas às crianças que receberam aleitamento exclusivo materno (em um dos estudos: mortalidade aos 3 meses: 15% em crianças em uso de aleitamento artificial e 6,1% em crianças em aleitamento materno exclusivo e mortalidade aos 7 meses: 9,3% em artificial e 4,9% em materno exclusivo).

Em relação a morbilidade infantil, alguns estudos mostram que crianças em lactação artificial tem 2 vezes mais chance de apresentar doença se comparadas àquelas em lactação materna exclusiva durante os primeiros dois meses de vida, provavelmente pela falta de condições higiénicas no preparo e manipulação das fórmulas.

### **1.3.1 Eleição do tipo de aleitamento**

Cada situação é particular e os profissionais de saúde precisam adaptar as suas orientações às necessidades socio-económicas individuais de cada mãe. A escolha sobre a alimentação infantil cabe à mãe, porém essa decisão deve ser baseada no aconselhamento dos profissionais do programa PTV (quadro 3), que devem expor claramente os riscos e benefícios



de cada alternativa e dar o apoio necessário para tornar a escolha da mãe a mais segura possível.

**Quadro 3. Recomendações do aleitamento materno e artificial exclusivos:**

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Aleitamento materno exclusivo.</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <ul style="list-style-type: none"><li>- Orientar a fazê-lo de forma exclusiva até os 6 meses de vida, oferecendo sempre que a criança quiser;</li><li>- A criança não deve receber outro tipo de alimentos como água, sumos, papas, sendo a única exceção os medicamentos prescritos;</li><li>- A mãe deve permanecer em uso de TARV sob orientação médica a fim de diminuir a chance de transmissão do VIH pelo leite materno;</li><li>- Orientar técnicas adequadas de amamentação, assim como procurar atendimento e tratar problemas mamários (fissuras no mamilo, mastite) e candidíase oral no bebé;</li><li>- Lembrar em cada retorno que o aleitamento misto não deve ser realizado, uma vez que resulta em uma maior taxa de infecção pelo VIH;</li></ul>                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Aleitamento artificial exclusivo</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <ul style="list-style-type: none"><li>- Recomendar <u>só</u> quando houver todas as seguintes condições favoráveis: situação social e educativa que permita a adequada técnica de preparação e administração do leite, situação económica que permita a aquisição do leite ou pelo menos possibilidade de administração gratuita sustentadamente, disponibilidade de água potável em casa, recursos para ferver a água, não ter risco de sofrer discriminação por parte da família e comunidade que a leve fazer aleitamento misto, condições de sustentabilidade da opção;</li><li>- É recomendável orientar medidas para inibição da lactação que podem ser manuais (enfaixamento das mamas por 8 dias) e farmacológicas, evitando o risco do aleitamento misto;</li><li>- A mãe deve ser apoiada na sua escolha, recebendo educação sobre preparo higiénico do leite ou outro substituto (fórmulas), cuidados de saúde e deve receber orientação nutricional até a criança completar pelo menos 2 anos de vida;</li></ul> |

#### 1.4 Acompanhamento clínico da criança exposta ao VIH

O acompanhamento da criança exposta deve ser feito por um médico (preferencialmente pediatra com experiência em VIH/SIDA) e compõe-se dos cuidados da puericultra geral acrescido de abordagens específicas, visando o diagnóstico precoce das crianças com VIH/SIDA para o início do tratamento se necessário.

##### **Roteiro de consultas:**

Na primeira consulta, é importante obter todas as informações pertinentes para avaliação do risco de infecção da criança em questão, com o preenchimento do processo clínico para criança exposta padronizado pelo programa PTV. São de grande importância os antecedentes maternos, como estado imunológico durante a gravidez e o parto, presença de co-infecções como Hepatite B e tuberculose, uso e adesão aos ARV.

O acompanhamento deve ser mensal nos primeiros 6 meses e a cada 2 meses a partir do 2º semestre de vida até o diagnóstico definitivo.

- **Anamnese**

A anamnese deve ser cuidadosa, contendo perguntas acerca das condições habituais de vida da criança, alimentação, sono, comportamento, desenvolvimento neuropsicomotor e intercorrências infecciosas recentes ou regressas.

- **Exame físico detalhado**

A avaliação clínica deve sempre conter: peso, comprimento ou estatura e perímetro cefálico (este até os 4 anos de idade); estas medidas devem ser colocadas em tabelas de percentis da OMS de acordo com o sexo da criança (disponível no cartão de seguimento da criança).

Em todas as visitas verificar a tensão arterial, frequência cardíaca e respiratória; descrição e localização de lesões de pele (inclusive de hemangiomas); descrição de alterações estruturais ou anomalias presentes; presença ou não de gânglios (descrição das cadeias envolvidas, tamanho, aspecto e consistência dos gânglios). Relatar outras alterações com detalhes e incluir sempre a avaliação do desenvolvimento neuropsicomotor.

Em cada consulta, deve ser avaliada sistematicamente sinais e sintomas relativos a imunodeficiência. Uma vez presentes deve ser considerado o diagnóstico provável de SIDA (quadro 4) e deve-se avaliar a indicação de ARV nesta criança.

**Quadro 4. Definição de caso provável de SIDA em crianças menores de 9 meses – OMS:**

| <b>Caso suspeito de SIDA:</b> quando uma criança apresenta pelo menos <b>2 sinais principais</b> associados a pelo menos <b>2 sinais secundários</b> , na ausência de outras causas conhecidas de imunossupressão |                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Sinais principais</b><br>ou sinais maiores                                                                                                                                                                     | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Perda de peso ou ausência de desenvolvimento;</li> <li>• Diarreia crónica (por mais de 1 mês);</li> <li>• Febre prolongada (por mais de 1 mês)</li> </ul>                                                                                    |
| <b>Sinais Secundários</b><br>ou sinais menores                                                                                                                                                                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Linfadenopatia;</li> <li>• Candidíase orofaríngea;</li> <li>• Infecções comuns recorrentes;</li> <li>• Tosse persistente (por mais de 1 mês);</li> <li>• Dermatite generalizada;</li> <li>• Mãe com infecção pelo VIH confirmada;</li> </ul> |

Crianças nascidas de mães infectadas pelo VIH também podem ter maior risco de exposição a outros agentes infecciosos durante o período intra-uterino e perinatal. Destacam-se o *Treponema pallidum*, o vírus da Hepatite B e a *Mycobacterium tuberculosis*. Nestes casos, a investigação com métodos diagnósticos específicos para tais agentes deve ser considerada em conjunto com os dados de história e epidemiologia que envolvem o núcleo familiar, sobretudo aqueles referentes à mãe biológica. O reconhecimento precoce e o tratamento de possíveis co-infecções devem ser considerados prioritários no atendimento dessas crianças, devendo tal abordagem ser incluída em suas primeiras consultas.

### 1.5 Acompanhamento laboratorial da criança exposta ao VIH

Propõe-se um roteiro de análises laboratoriais para o acompanhamento de crianças expostas ao VIH, que deve ser adaptado às condições de cada serviço (quadro 5). A justificação para a realização deste conjunto de análises baseia-se na necessidade de monitoramento de eventos adversos pela exposição intra-uterina e pós-natal aos ARV, assim como a importância da identificação precoce das repercussões sistêmicas da infecção pelo VIH caso a criança esteja infectada.

**Quadro 5. Roteiro para acompanhamento laboratorial das crianças expostas ao VIH/SIDA:**

| Análises         | 1ª<br>Semana | Meses (correspondendo as consultas médicas) |   |   |   |   |   |   |                |    |    |    |    |    |    |
|------------------|--------------|---------------------------------------------|---|---|---|---|---|---|----------------|----|----|----|----|----|----|
|                  |              | 1                                           | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 8 | 9              | 12 | 14 | 16 | 18 | 21 | 24 |
| Hemograma        | x            | x                                           | x |   | x |   | x |   |                | x  |    |    | x  |    | x  |
| TGO/TGP          | x            | x                                           | x |   | x |   |   |   |                |    |    |    |    |    |    |
| Glicemia         | x            |                                             | x |   |   |   | x |   |                | x  |    |    | x  |    |    |
| Sífilis          | x            |                                             |   |   |   |   |   |   |                |    |    |    |    |    |    |
| AgHBS            | x            |                                             |   |   |   |   |   |   |                |    |    |    |    |    |    |
| Teste rápido VIH |              |                                             |   |   |   |   |   |   | x <sup>1</sup> |    |    |    | x  |    |    |

<sup>1</sup>**Diagnóstico para VIH:** Toda criança exposta deve ser testada para VIH o mais cedo possível, de acordo ao algoritmo nacional (capítulo 2); dependendo da técnica, pode realizar o primeiro teste aos 9 meses (teste rápido) ou às 6 semanas de vida (técnica PCR – DBS), quando estiver disponível. Se confirmado o diagnóstico de infecção pelo VIH, a criança deve ser referida de imediato para a consulta de SIDA pediátrico com a finalidade de iniciar acompanhamento e tratamento antiretroviral.

### 1.6 Eventos adversos associados ao tratamento anti-retroviral materno, no feto, recém-nascido e lactente

Efeitos dos ARV sobre o feto, incluindo seus potenciais de teratogenicidade, carcinogénese e toxicidade, devem ser considerados, uma vez que são poucas informações sobre a farmacocinética no feto. Esses medicamentos são de uso relativamente recente e não há dados suficientes ou conclusivos para definir a sua segurança. Vale ressaltar que a maioria dos estudos, até ao momento, é resultado de análises de exposições em modelos animais e o valor preditivo de risco de evento adverso para os humanos não está estabelecido. A criança ainda estará exposta aos ARV durante o aleitamento materno, quando a mãe mantém o uso destes medicamentos. As categorias de risco dos ARV durante a gestação são apresentadas nas Normas de Tratamento e Prevenção da Transmissão do VIH em Gestantes. Todos os ARV disponíveis podem apresentar algum grau de risco para o feto e criança, aqueles considerados como B e C podem ser usados com cautela durante a gestação.

Em cada consulta de retorno, além da rotina já exposta, a criança deve ser avaliada à procura de sinais e sintomas de toxicidade aos ARVs a que foi ou está a ser exposta. Entre os ARV mais utilizados destacamos:

#### **ZIDOVUDINA (AZT):**

Um dos ARV mais antigos, a quantidade de informações a seu respeito é igual. É considerada segura. Prováveis eventos adversos:

**Hematológicos:** o evento adverso relacionado ao uso do AZT a curto prazo no RN é a anemia, em geral de intensidade leve, que é resolvida espontaneamente na maioria das ocasiões (reversível após a suspensão da droga). Porém, pode ser mais prolongada, além de acometer as demais séries hematológicas. O monitoramento das alterações hematológicas deve ser mantido após a suspensão.

**Malformações:** não houve descrição de aumento da incidência de malformações congênitas nas crianças expostas cujas mães utilizaram AZT durante a gestação ao serem comparadas com a população geral.

**Crescimento e desenvolvimento:** não foi identificado impacto desfavorável.

**Potencial carcinogênico:** há estudos realizados em camundongos com resultados divergentes, porém o acompanhamento de mais de 700 crianças com exposição intra-uterina ao AZT por período superior a seis anos não observou a ocorrência de doenças malignas. Portanto, concluiu-se que os benefícios superam os riscos teóricos, porém recomenda-se o seguimento das crianças até o final da adolescência com exames clínicos periódicos anuais.

#### **EFAVIRENZ (EFV):**

**Malformações:** em estudos realizados em primatas, o uso da droga na gestação em doses comparáveis às humanas esteve associada a defeitos congênitos considerados graves: anencefalia, anoftalmia, microcefalia e defeitos do palato, sugerindo que seu uso deve ser evitado na gravidez. Existem relatos de cinco RN humanos com defeitos do tubo neural (4 casos de meningomielocoele e uma Síndrome de Dandi Walker) concebidos por mães que receberam EFV no início do período gestacional.

#### **INDINAVIR (IDV):**

**Hepáticos:** hiperbilirrubinemia indireta.

**Renal:** aumento do risco de litíase renal. Devido à preocupação com o risco de litíase renal em RN, que não podem hidratar-se voluntariamente e da exacerbação da hiperbilirrubinemia, em especial para os RN prematuros, recomenda-se evitar seu uso no final da gestação.

#### **TENOFOVIR (TDF):**

Estudos em macacos expostos a este ARV durante a gestação resultaram em recém-nascidos símios com níveis mais baixos de factores de crescimento, diminuição da porosidade óssea e comprimento 13% menor quando comparados com os não expostos. A administração pós-natal continuada do TDF aos recém-nascidos símios foi seguida por redução significativa do crescimento e toxicidade óssea grave em 25% dos expostos.

### **1.7 Vacinação da criança exposta ao VIH**

Deve-se destacar que crianças expostas, por serem filhas de mãe e/ou pai infectados pelo VIH, são oriundas de ambientes onde pode haver risco aumentado de exposição a infecções como tuberculose e hepatite B. A vacinação contra a tuberculose (vacina BCG-ID) e contra o vírus da hepatite B, preferencialmente, deverá ser iniciada na maternidade, logo após o nascimento.

Como o tempo para a definição do diagnóstico da infecção pelo VIH é longo, não se justifica o adiamento do início da vacinação das crianças assintomáticas, expostas por via

vertical ao VIH, sob o risco de deixá-las sem protecção. Recomenda-se que, durante o seu acompanhamento, as crianças recebam todas as vacinas do calendário oficial. Estar atento para o facto de que os pais dessas crianças podem apresentar graus variáveis de deficiência imunológica. No caso específico da vacina oral contra a poliomielite, deve-se atentar para o facto de que o vírus vacinal pode ser transmitido aos pais imunodeficientes (obrigatoriedade da lavagem das mãos após o procedimento de troca de fraldas após evacuação). Para as crianças menores de 1 ano de idade, com suspeita clínica de infecção pelo VIH/SIDA ou com diagnóstico definitivo de infecção pelo VIH, seguir as modificações do calendário (vide comentários na tabela 1).

**Tabela 1. Recomendações nacionais do calendário vacinal para crianças expostas ao VIH:**

| IDADE       | VACINA                                            | VIA DE ADMINISTRAÇÃO             |
|-------------|---------------------------------------------------|----------------------------------|
| 0 a 28 dias | BCG *                                             | Intradérmica                     |
| 2 meses     | Pentavalente**-1<br>Polio- 1                      | Intramuscular<br>Oral            |
| 4 meses     | Pentavalente-2<br>Polio-2                         | Intramuscular<br>Oral            |
| 6 meses     | Pentavalente-3<br>Polio-3<br>Vitamina A 1ª dose   | Intramuscular<br>Oral<br>Oral    |
| 9 meses     | Sarampo<br>Febre-amarela***<br>Vitamina A 2ª dose | Subcutânea<br>Subcutânea<br>Oral |
| 15 meses    | DPT†<br>Pólio-4                                   | Intramuscular<br>Oral            |
| 5 anos      | DPT<br>Pólio-5                                    | Intramuscular<br>Oral            |

\* BCG está indicada para todas as crianças expostas e infectadas pelo VIH assintomáticas. Está contra-indicada apenas nas crianças infectadas pelo VIH sintomáticas ou com peso < 2kg. Deve-se administrar ao nascimento ou o mais precocemente possível. Para as crianças que chegam ao serviço ainda não vacinadas, a vacina só deve ser indicada para crianças assintomáticas e sem imunodepressão. Não se indica a revacinação de rotina.

\*\* a vacina Pentavalente é composta por: hepatite B; Hib ( Haemophilus influenzae tipo b); DPT (difteria, coqueluche e tétano).

\*\*\* Febre amarela: indicar nas crianças com teste negativo para VIH. Não é recomendada em crianças VIH positivas pelas possíveis complicações decorrentes de ser esta uma vacina de vírus vivo atenuado em paciente imunodeprimido.

\*\*\*\* A vacina DPT é composta por difteria, coqueluche e tétano.

#### **Observações:**

- Outras vacinas fora do PAV podem ser prescritas a critério médico.
- **ATENÇÃO:** se a mãe for AgHBs positiva (marcador de infecção aguda ou crónica pelo vírus da hepatite B), a vacina contra hepatite B deve ser iniciada ao nascimento em dose individual, preferencialmente nas primeiras 12 horas de vida, como medida de prevenção para a infecção pelo vírus da hepatite B. Em caso de criança comprovadamente infectada pelo VIH, deve ser aplicada uma quarta dose 6 a 12 meses após a terceira, mesmo que a mãe não seja AgHBs

positiva. Para as crianças com evidência clínica ou laboratorial de imunodeficiência, recomenda-se a utilização do dobro da dose de rotina.

### 1.8 Profilaxia primária para a pneumonia por *Pneumocystis jiroveci*

A pneumonia por *P. jiroveci* (pneumocistose) é a mais frequente infecção oportunista em crianças com SIDA, sendo o período de maior risco até o primeiro ano de idade. 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 linfócitos TCD4+ não é marcadora. Como medida profilática, recomenda-se que todas as crianças expostas ao VIH recebam Sulfametoxazol/Trimetoprim (SMX-TMP ou cotrimoxazol) a partir da 4ª semana de idade até o resultado definitivo do teste anti-VIH (tabela 2).

A suspensão do cotrimoxazol está indicada quando for excluída a infecção pelo VIH, em caso de reacções adversas (farmacodermia, neutropenia) e em crianças infectadas com VIH sem sinais de imunodeficiência que cumpram os seguintes critérios: assintomáticas, em tratamento ARV por mais de 6 meses e dois resultados de CD4 > 25% (idade entre 12 meses a 5 anos) ou CD4 > 200 células/mm<sup>3</sup> (mais de 6 anos de idade).

**Tabela 2. Profilaxia para *P.jiroveci* nas crianças expostas (Cotrimoxazol: apresentação 5ml/240 mg):**

| Condição da criança                               | Idade                                | Recomendação            | Dose                        |
|---------------------------------------------------|--------------------------------------|-------------------------|-----------------------------|
| - Não testada (estado serológico desconhecido)    | Nascimento até a 4ª semana           | Não indicada profilaxia | --                          |
| - Resultado indeterminado para VIH                | 4ª semana a 6 meses                  | Indicar profilaxia      | 2,5 ml / dia ou ¼ cp 480 mg |
| - Resultado positivo para VIH*                    | 6º mes até a 1ª                      | Indicar profilaxia      | 5 ml/dia ou ½ cp 480 mg     |
| - Em aleitamento a qualquer idade                 | até a 1ª                             |                         |                             |
|                                                   | testagem definitiva (retirar 1 até)  |                         |                             |
| - Resultado negativo para VIH (infecção excluída) | Qualquer idade a partir da 4ª semana | Não indicada            | --                          |

\* Para crianças infectadas, ver tabela 22 (capítulo 5)

#### Atenção: Durante consulta da criança exposta não esquecer:

- O controle do crescimento estatura-ponderal e desenvolvimento psicomotor da criança;
- O diagnóstico e tratamento das infecções agudas;
- A pesquisa de sinais e sintomas sugestivos de imunodeficiência;
- A educação nutricional, verificar alimentação exclusiva até 6 meses (materno ou artificial);
- O controle da vacinação (PAV);
- O ajuste da dose para profilaxia com Zidovudina (até 4ª semana) ou Cotrimoxazol (a partir da 4ª semana) de acordo a idade/peso;
- Solicitar análises indicadas para a próxima consulta (lembrar diagnóstico precoce da infecção pelo VIH)
- O aconselhamento sobre HIV/SIDA;

Tabela formatada

Formatada: Cor do tipo de letra: Vermelho

Formatada: Cor do tipo de letra: Vermelho

Formatada: Cor do tipo de letra: Vermelho

- O apoio psico-social à família.

## Capítulo 2. Diagnóstico da infecção pelo VIH/SIDA em crianças

A definição da situação da criança é fundamental para o estabelecimento de acções que visem o início imediato de TARV ou a definição de criança não infectada pelo VIH. A definição precoce do diagnóstico nas crianças menores de 12 meses é fundamental para o início da TARV, isto ficou bem demonstrado em estudos realizados na África do Sul, onde observou-se redução da mortalidade em 76%, das crianças identificadas como VIH+ que iniciaram TARV imediatamente. O início precoce de TARV nesta situação reduz a velocidade da evolução da doença e das taxas de morbi-mortalidade das crianças seropositivas.

Os métodos diagnósticos serológicos (pesquisa de anticorpos), como o teste rápido, foram preconizados inicialmente para pacientes com idade superior a 18 meses, o que dificulta o diagnóstico precoce nesta faixa etária. Até os 18 meses é o intervalo de tempo necessário para desaparecimento dos anticorpos maternos contra o VIH que passaram para o feto por via transplacentária. Como descrito anteriormente tem sido preconizado a pesquisa serológica após os 9 meses de vida levando em conta diversos requisitos para a definição mais precoce da situação da criança, descrito abaixo.

Com a disponibilização de testes de Amplificação do Ácido Nucleico Viral (AAN) como os testes qualitativos para DNA pró-viral e os testes quantitativos de amplificação do RNA viral é possível o diagnóstico precoce após o 2º mês de vida da criança, desde que a mesma não esteja em amamentação materna.

Neste capítulo serão revistos os métodos utilizados para o diagnóstico das crianças expostas e discutidos os algoritmos propostos para o programa de PTV e SIDA em Angola, baseados nas novas recomendações da OMS e UNICEF (Novembro 2009) para o diagnóstico precoce infantil.

### 2.1 Diagnóstico por Teste rápido

O teste rápido (TR) é um método simples e disponível em todas as unidades de saúde com o programa PTV/SIDA implantado, sendo usado para diagnóstico de acordo com algoritmo preconizado pelo MINSa desde 2003 (vide avaliação dos TR usados em Angola com definição de sensibilidade e especificidade nas Normas de Tratamento Anti-Retroviral em Adultos e Adolescentes).

Como já exposto, o TR detecta anticorpos contra o VIH e sua interpretação deve ter em conta o desaparecimento dos anticorpos maternos até os 18 meses de idade da criança.

A OMS recomenda a testagem serológica a partir do 9º mês, uma vez que nesta época já pode ter ocorrido o desaparecimento dos anticorpos maternos. Um teste negativo afasta a infecção pelo VIH, porém um resultado positivo não pode ser considerado definitivo. Neste caso, a criança deve continuar a ser seguida segundo o algoritmo diagnóstico e repetir o teste após 3 meses; se o teste for negativo, será excluída a infecção, porém se positivo, deve-se repetir mais uma vez o teste após 3 meses. Se aos 18 meses o teste rápido for positivo, deve ser realizado um segundo teste confirmatório (Unigold®), conforme esta indicado para os adultos. A criança será considerada infectada pelo VIH caso apresente dois testes rápidos diferentes positivos.



Durante o período em que não há elucidação do estado infeccioso da criança, esta deve ser cuidadosamente monitorada para sinais e sintomas sugestivos de imunodeficiência; aquelas que cumpram os critérios de diagnóstico presuntivo de SIDA devem ser incluídas no programa de SIDA pediátrico e iniciar TARV.

## **2.2 Diagnóstico por técnicas de Amplificação de Ácido Nucleico Viral (AAN Viral)**

As técnicas de AAN viral permitem a detecção precoce do DNA pró-viral (DNA do VIH integrado no núcleo de células infectadas) ou RNA de vírus livre circulante no plasma, as técnicas utilizadas mais amplamente são: PCR, bDNA e NASBA. Estes testes podem ser realizados a partir da 4ª semana de vida, com sensibilidade e especificidade elevadas.

Uma criança será considerada infectada pelo VIH quando houver detecção do vírus em duas amostras coletadas em momentos diferentes, porém já desde a primeira amostra positiva a criança deve iniciar o acompanhamento no programa SIDA e fazer a avaliação para programar o início de TARV. Os testes de AAN viral são altamente sensíveis e específicos; a primeira amostra positiva seria suficiente para comprovar a infecção e a segunda é coletada principalmente para afastar resultados falsos positivos (troca de amostras, erros no processamento etc).

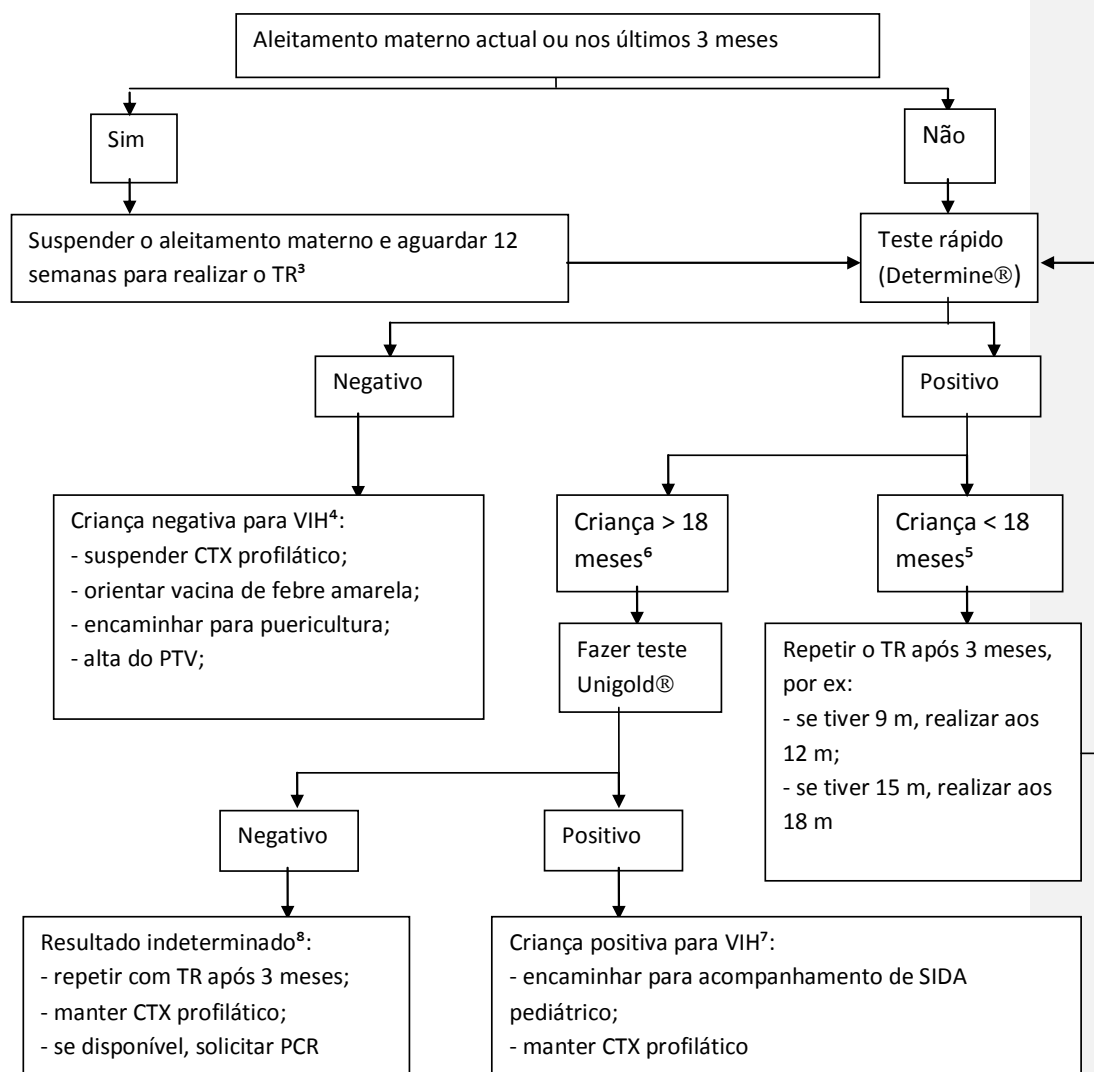
O método mais avaliado é a detecção de DNA, que determina qualitativamente a presença ou não de DNA viral. Outra alternativa é a detecção quantitativa do RNA viral (carga viral) e para sua interpretação devem ser considerados como positivos quando acima de 10.000 cópias. Ainda que estes testes de biologia molecular sejam cada vez mais sensíveis e específicos devem ser avaliados individualmente, resultados negativos ou indetectáveis podem ocorrer pela acção de anti-retrovirais usados pela mãe como profilaxia da transmissão vertical pelo leite materno, o que pode diminuir a sensibilidade e o valor preditivo positivo dos testes.

Desde 2009, está a ser implantado o diagnóstico precoce infantil pela técnica PCR qualitativo a partir de amostras coletadas em papel de filtro (Dried Blood Spot – DBS) em algumas unidades pilotos de Angola. Aguarda-se a extensão nacional deste tipo de teste diagnóstico.

## **2.3 Diagnóstico da infecção pelo VIH em Crianças Expostas em Angola**

De acordo com recursos diagnósticos disponíveis no local, pode ser seguido o diagrama 1 (teste rápido) ou diagrama 2 (teste rápido + detecção viral).

**Diagrama 1. Diagnóstico infantil<sup>1</sup> da infecção pelo VIH em crianças maiores de 9 meses<sup>2</sup>:**



**Notas do Diagrama 1 (diagnóstico com TR)**

(1) Utiliza apenas o teste rápido.

(2) Recomenda-se iniciar a testagem aos 9 meses (clareamento dos anticorpos maternos). A mãe ou responsável da criança deve ser aconselhada e esclarecida sobre os prováveis resultados.

(3) Suspensão do aleitamento materno por pelo menos 3 meses (12 semanas) antes do teste (transmissão pelo leite materno). A criança pode estar em período de janela imunológica e apresentar a seroconversão meses depois da última vez que houve aleitamento.

(4) Resultado negativo após os 9 meses de idade em uma criança que não recebe leite materno há mais de 3 meses afasta a infecção pelo VIH. Após comunicar o resultado a mãe, recomenda-se suspender o co-trimoxazol e dar alta do programa PTV (encaminhar para consultas de puericultura).

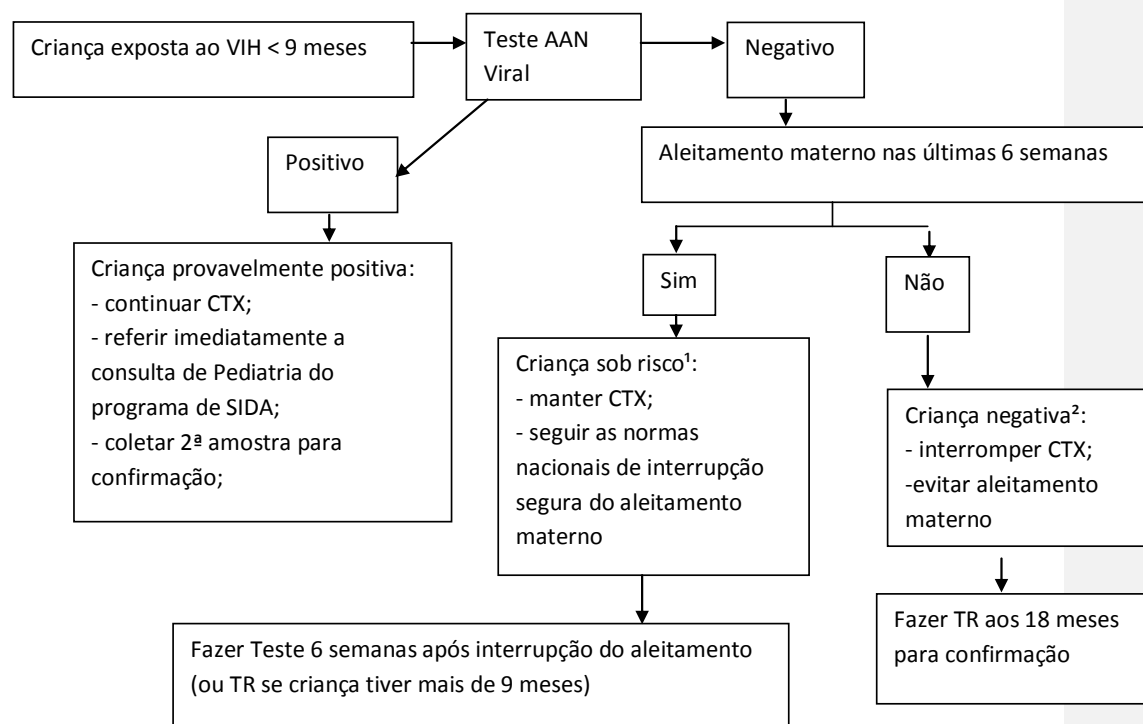
(5) Resultado positivo antes dos 18 meses NÃO é conclusivo; o TR deve ser repetido 3 meses depois (por exemplo: se a criança foi testada aos 9 meses com resultado positivo, deve ser repetido aos 12 meses; se aos 12 meses o TR for positivo, deve ser repetido aos 15 meses; e se aos 15 for positivo, deve ser repetido aos 18 meses).

(6) Resultado positivo no teste de triagem (Determine®) aos 18 meses ou mais deve ser confirmado com um segundo teste (Unigold®) da mesma forma que se realiza nos adultos.

(7) A criança será considerada infectada pelo VIH se apresenta dois testes rápidos diferentes positivos. Deve ser encaminhada imediatamente para a consulta de sida pediátrico mantendo o cotrimoxazol. De preferência devem ser solicitadas as análises para primeira consulta (CD4, hemograma, bioquímica, VDRL, serologia para hepatite B) e outros a critério médico segundo a sintomatologia que apresentar.

(8) Resultado indeterminado: quando crianças com 18 meses ou mais apresentam o teste de triagem (Determine®) positivo e o confirmatório (Unigold®) negativo; devem continuar em acompanhamento e em uso de cotrimoxazol, e repetir o algoritmo após 3 meses para elucidação diagnóstica. Se houver disponibilidade, deve ser solicitado os Testes Virais (carga viral ou DNA-PCR).

**Diagrama 2. Diagnóstico infantil da infecção pelo VIH em crianças menores do que 9 meses:**



**Notas do Algoritmo 2: diagnóstico com TR + AAN Viral**

- nos sítios que dispõem Testes AAN Viral e Teste rápido, a implementação deste diagrama viabiliza o diagnóstico precoce das crianças expostas a partir da quarta semana de vida.

- toda criança com idade entre 1 a 9 meses deve realizar o teste AAN Viral; exame realizado através da coleta de uma amostra de sangue por punção capilar em papel de filtro (DBS).

(1) em caso de teste AAN Viral Negativo e criança em aleitamento materno actualmente ou suspenso há menos de 6 semanas: esta criança pode ter sido infectada via leite materno, porém o teste é negativo, sendo assim deve ser repetido o mesmo 6 semanas após a suspensão da amamentação, tempo necessário para detectar a replicação viral.

(2) em caso de teste AAN Viral Negativo e criança sem aleitamento materno há mais de 6 semanas: esta criança pode ser considerada livre da infecção pelo VIH. Recomenda-se um retorno aos 18 meses para realizar o teste rápido, prova serológica que confirma o status e para verificar a evolução da criança.

- crianças maiores de 9 meses que iniciam o algoritmo com teste rápido: se este teste for negativo, a conduta é a mesma do algoritmo 1, começando por verificar que não tenha recebido leite materno nos últimos 3 meses. Caso o teste rápido seja positivo, deve ser coletada uma amostra para o teste AAN Viral, continuando o algoritmo 2.

## 2.4 Diagnóstico presuntivo de SIDA - Definição clínica da OMS

O quadro clínico de SIDA nas crianças menores de 18 meses, infectadas por transmissão vertical, pode progredir rapidamente em até 30% dos casos. O diagnóstico presuntivo de SIDA deve ser feito quando não houver a disponibilidade do diagnóstico precoce (testes de AAN Viral) e a criança apresentar os critérios de caso suspeito de SIDA – sinais principais e sinais secundários, conforme o quadro 6.

### Quadro 6: Caso suspeito de SIDA – Sinais Principais e Sinais Secundários:

|                                                                                                                                                                                                                                 |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Caso suspeito de SIDA: criança apresenta pelo menos 2 sinais principais, associados a pelo menos 2 sinais secundários, na ausência de outras causas conhecidas de imunossupressão.                                              |
| <b>1. Sinais principais ou sinais maiores</b><br>–Perda de peso ou ausência de desenvolvimento;<br>–Diarreia crônica (por mais de 1 mês);<br>–Febre prolongada (por mais de 1 mês);                                             |
| <b>2. Sinais Secundários</b><br>–Linfadenopatia;<br>–Candidíase orofaríngea;<br>–Infecções comuns recorrentes;<br>–Tosse persistente (por mais de 1 mês);<br>–Dermatite generalizada;<br>–Mãe com infecção pelo VIH confirmada; |

## 2.5 Crianças com idade maior ou igual a 18 meses

Aos 18 meses já houve desaparecimento dos anticorpos maternos nas crianças exposta ao VIH e o diagnóstico deve ser realizado da mesma maneira que os adultos. Um teste rápido negativo afasta a infecção pelo VIH, recomenda-se o seguimento desta criança anualmente até os 5 anos. Se o teste de triagem (Determine®) for positivo, deve ser confirmado com um segundo teste (Unigold®) de acordo com o algoritmo de Angola. Se o diagnóstico definitivo for positivo a criança deve manter o seguimento na unidade e avaliada por parâmetros laboratoriais e clínicos.

### Importante para lembrar:

- Crianças menores de 18 meses requerem testes que detectem a presença do vírus para diagnosticar a infecção pelo VIH, já que há persistência dos anticorpos maternos (Teste AAN Viral). Os testes recomendados são VIH-DNA PCR e VIH- RNA PCR (carga viral).
- Em caso de teste negativo, é recomendado confirmá-lo através de um teste serológico (teste rápido) aos 18 meses.
- Em crianças maiores de 18 meses são usados testes serológicos (TR) da mesma forma que os adultos.
- Antes de dar um diagnóstico definitivo, verificar sempre se a criança não faz aleitamento materno pelo menos há 12 semanas (teste rápido) ou 6 semanas (Teste AAN Viral)

### Capítulo 3 - Características clínicas da infecção pelo VIH em crianças

O surgimento das primeiras manifestações clínicas da infecção pelo VIH podem ser precoce (algumas semanas) ou mais tardio (alguns anos).

Muitos sinais e sintomas descritos em crianças infectadas pelo VIH não são específicos e podem ser encontrados em outras doenças tais como: malária, desnutrição, tuberculose e sarampo. Uma característica importante desses sinais e sintomas é que eles em geral são persistentes ou recorrentes.

#### 3.1 Sistema de Classificação e Definição Clínica da SIDA

O principal objectivo da classificação é estratificar a criança de acordo com critérios clínicos e imunológicos para definir a conduta terapêutica. Isto pressupõe um limite bem definido entre "SIDA" e "infecção pelo VIH" no espectro das doenças relacionadas ao VIH.

Assim, segundo a OMS, são clinicamente definidos como SIDA os estádios clínicos 3 e 4 e/ou contagem de linfócitos T CD4+ < 25%, de acordo com as tabelas 3 e 4.

**Tabela 3. Classificação da OMS para Imunodeficiência associada ao VIH em Lactentes e Crianças:**

| Classificação da imunodeficiência | Valores de CD4 por idade |                 |                 |                                  |
|-----------------------------------|--------------------------|-----------------|-----------------|----------------------------------|
|                                   | ≤ 11 Meses (%)           | 12-35 Meses (%) | 36-59 Meses (%) | ≥ 5 anos Células/mm <sup>3</sup> |
| Não significativa                 | > 35                     | > 30            | > 25            | > 500                            |
| Leve                              | 30 - 35                  | 25 - 30         | 20 - 25         | 350-499                          |
| Avançada                          | 25 - 29                  | 20 - 24         | 15 - 19         | 200- 349                         |
| Grave                             | < 25                     | < 20            | < 15            | <200 ou < 15%                    |

Fonte: OMS 2007

**Tabela 4. Classificação das Categorias Clínicas para Crianças com VIH/SIDA:**

| <b>Estadio I</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | <b>Estadio II</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Assintomáticos<br>Linfadenopatia generalizada persistente                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Hepatoesplenomegalia persistente inexplicável<br>Erupção papular pruriginosa<br>Infecções fúngicas das unhas<br>Queilite angular<br>Eritema gengival linear<br>Lesão extensa por papilomavírus<br>Molusco contagioso disseminado<br>Úlceras orais recorrentes<br>Hipertrofia das parótidas<br>Herpes Zoster<br>Infecções recorrentes ou crónicas das vias aéreas superiores(IVAS):<br>Otitite média com ou sem otorrêia, Sinusite e Amigdalite)                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Estadio III</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | <b>Estadio IV</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Condições em que o diagnóstico presuntivo pode ser feito com base em sinais clínicos ou outras investigações</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                        | <b>Condições onde o diagnóstico presuntivo pode ser feito com base em sinais clínicos ou outras investigações</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Malnutrição moderada (défice estatura ponderal) que não responde ao tratamento usual<br>Diarreia persistente(> que 14 dias)<br>Febre persistente (intermitente ou constante, > 1 mês)<br>Candidíase oral persistente (além do período neonatal)<br>Leucoplasia pilosa oral<br>Gengivite/periodontite aguda necrotizante<br>Tuberculose Pulmonar<br>Pneumonia presumidamente bacteriana, grave e recorrente | Malnutrição grave (défice estatura ponderal) que não responde ao tratamento usual<br>Pneumonia por Pneumocystis jiroveci<br>Infecções presumidamente bacteriana, grave e recorrente(empiema piomiosite, ósteo-artrites, meningite, excepto pneumonia)<br>Infecção crónica por herpes simples (orolabial ou cutânea > 1 mês, visceral ou em qualquer local)<br>Tuberculose extrapulmonar<br>Sarcoma de Kaposi<br>Candidíase esofágica(ou de traqueia, brônquios e pulmões)<br>Toxoplasmose SNC (depois do período neonatal)<br>Encefalopatia pelo VIH                                                                                                                                                  |
| <b>Condições que necessitam de teste diagnóstico confirmatório para o agente etiológico</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | <b>Condições que necessitam de teste diagnóstico confirmatório para o agente etiológico</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Pneumonia linfóide intersticial (LIP) sintomática.<br>Doença pulmonar crónica, associada ao VIH, incluindo bronquiectasia<br>Anemia inexplicada(< 8g/dl), e ou neutropenia (< 500/mm3) e ou trombocitopenia (<50.000/mm3) > 1 mês.                                                                                                                                                                         | Infecções pelo CMV (retinite ou infecções em órgãos que não fígado baço e Igânglios linfáticos, início após 1 mês de idade)<br>Criptococose extrapulmonar (incluindo meningite)<br>Micose endémica disseminada (histoplasmose extrapulmonar, coccidiomicose, peniciliose)<br>Criptosporidiose crónica (diarreia)<br>Isosporíase crónica<br>Micobacteriose não-tuberculosa disseminada (at)<br>Candidíase da traqueia, brônquios ou pulmão<br>Linfoma do SNC ou linfoma de células B não – Hodgkin<br>Leucoencefalopatia multifocal progressiva (LEMP)<br>Miocardiopatia ou nefropatia associada ao VIH<br>Fístula reto-vaginal adquirida, associada ao VIH<br>Reactivação de Tripanosomiasis Africana |

### 3.2 Quadro Clínico

Na criança o intervalo entre a infecção pelo VIH e o surgimento de sinais e sintomas compatíveis com SIDA é geralmente muito mais curto quando comparado aos adultos. Na ausência de tratamento antiretroviral (TARV), cerca de 75% de todas as crianças infectadas morrerão antes de completarem 5 anos de idade.

**Tal como os adultos, as crianças são agrupadas em:** progressores rápidos e progressores lentos. Nos raros casos em que há transmissão vertical do VIH-2, estas crianças são quase sempre progressores lentos ou muito lentos.

**A progressão do SIDA pode ser acelerada por:** desnutrição, doenças associadas (tuberculose, malária, sarampo, infecções respiratórias e gastroenterites).

Os progressores rápidos são geralmente sintomáticos por volta de 6-12 meses de idade. Desenvolvem doença grave e na ausência de TARV, a grande maioria morre nos 2 primeiros anos de vida. Compreendem cerca de 30 - 40% das crianças infectadas. Usualmente, cursam com carga viral alta e baixa contagem de linfócitos T CD4+.

Já os progressores lentos desenvolvem sintomas após o primeiro ano de vida. Têm sintomatologia mais atenuada e um período de sobrevida mais longo. Muitas vezes atingem a adolescência e compreendem cerca de 60 - 70% das crianças infectadas.

## Capítulo 4. Quando iniciar o tratamento anti-retroviral e quais esquemas recomendados

### 4.1 Indicações de terapia

Quando a transmissão do VIH ocorre no período perinatal, a probabilidade de progressão da doença é rápida nos primeiros meses de vida; mais de 80% das crianças infectadas apresentam critérios para início de terapia logo nos primeiros 6 meses de vida. Estudos observacionais e ensaios clínicos demonstraram que a introdução precoce de TARV no primeiro ano de vida reduz drasticamente o risco de morte e a progressão da doença.

O tratamento anti-retroviral da criança infectada pelo VIH tem como objectivos:

- Melhorar a qualidade de vida do paciente;
- Diminuir a morbi-mortalidade;
- Preservar ou restituir a imunidade para diminuir o risco de desenvolvimento de doenças oportunistas;
- Suprimir a replicação viral e consequentemente a progressão da doença;
- Assegurar o crescimento e desenvolvimento adequados.

O tratamento está indicado para todas crianças VIH positivas com idade menor de 12 meses, independente de seu estadio clínico pela OMS e/ou contagem de linfócitos T CD4 +. Para crianças com idade acima dos 12 meses, a indicação de TARV baseia-se na contagem de linfócitos T CD4+ e no estadiamento clínico. Resumo para indicações de TARV em crianças está na tabela 5.

**Tabela 5. Parâmetros imunológicos e clínicos para início de TARV em crianças:**

| Idade         | Critérios                                                                                                                                                                | Recomendação        |
|---------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|
| < 12 meses    | Independente da contagem de CD4 ou manifestações clínicas                                                                                                                | Tratar              |
| 12 a 35 meses | Critério clínico: estadios 3 e 4 da OMS;<br>Critério imunológico: CD4 < 20% ou < 750 células/mm <sup>3</sup> ou contagem de linfócitos totais menor do que 3000 células; | Tratar <sup>1</sup> |
| 36 a 60 meses | Critério clínico: estadios 3 e 4 da OMS;<br>Critério imunológico: CD4 < 15% ou < 350 células/mm <sup>3</sup> ou contagem de linfócitos totais menor do que 2500 células; | Tratar <sup>1</sup> |
| > 5 anos      | Critério clínico: estadios 3 e 4 da OMS;<br>Critério imunológico: CD4 < 15% ou < 350 células/mm <sup>3</sup> ou contagem de linfócitos totais menor do que 2000 células; | Tratar <sup>1</sup> |

(1): exceto os casos de LIP, tuberculose pulmonar, febre persistente e episódio único de pneumonia (critérios do estadio 3 da OMS).



## 4.2 Esquemas anti-retrovirais propostos

O tratamento inicial deve ser composto de três medicamentos antiretrovirais, com duas classes de fármacos distintas (tabela 6). A escolha do esquema de tratamento deve levar em consideração: supressão viral contínua e melhoria clínica e imunológica, eventos adversos precoces e tardios, facilidade posológica (número de comprimidos, necessidade de jejum ou alimento, além da palatabilidade das formulações), apresentação dos ARV de acordo com a idade e interações medicamentosas.

**Tabela 6. Esquemas de ARV preconizados para tratamento inicial de crianças:**

|                               |                                                                                          |
|-------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Esquemas preferenciais</b> | <b>2 ITRN + 1 ITRNN</b><br>EFV (>3 anos) ou NVP (<3 anos ou necessidade de solução oral) |
| <b>Esquemas alternativos</b>  | <b>2 ITRN + 1 IP/r</b>                                                                   |
| <b>Situações especiais</b>    | <b>3 ITRN: AZT ou d4T + 3TC + ABC</b>                                                    |

A dupla de ITRN pode ser composta da seguinte maneira: AZT/3TC, ABC/3TC e ddl/3TC. Já na escolha do ITRNN, deve-se considerar a idade da criança: menores de 3 anos devem utilizar NVP e o uso de EFV está liberado para maiores de 3 anos. **A estavudina (d4T), não deve ser usado como recomendação geral, tanto na apresentação isolada quanto associada a outros Análogos, pois o risco de toxicidade é muito alto e bem documentado:** toxicidade mitocondrial, neuropatia periférica e lipodistrofia. Em situações muito especiais, particularmente nos pacientes sem opções terapêuticas, onde outros ITRN estão contraindicados ou não disponíveis, o d4T pode ser usado.

Nos pacientes em tratamento para tuberculose e com indicação de tratamento antiretroviral, o esquema preferencial é o que utiliza 2 ITRN + 1 ITRNN, evitando-se a prescrição em conjunto de rifampicina e lopinavir, pela interação medicamentosa. Também pode-se recorrer ao esquema que contempla 3 ITRN, lembrando-se sempre de sua capacidade de supressão virológica inferior.

Nas crianças previamente expostas a ARV (uso de ARV pela mãe durante período gestacional e/ou pelo recém-nascido para profilaxia da transmissão vertical) deve-se ter especial atenção na monitorização da eficácia do esquema pela possibilidade de transmissão de vírus com algum grau de resistência<sup>(1, 4)</sup>.

## 4.3 Associações e esquemas inaceitáveis

Seguem abaixo algumas associações de antiretrovirais que não devem ser prescritas, algumas delas pela supressão virológica menos eficiente e outras pelas interações medicamentosas prejudiciais:

- Monoterapia ou terapia dupla, excepto na profilaxia na exposição a material biológico;
- Associação de AZT + d4T;
- Terapia de 3 ITRN com TDF + 3TC + ddl;

- Associações sinérgicas nas toxicidades, como d4T+ddl;
- Dois ITRNN;
- Três ou mais IPs, excepto em esquema de resgate com IPs.

#### 4.4 Avaliação do sucesso terapêutico

Tendo em vista que o objectivo do tratamento anti-retroviral é o controle da replicação viral com posterior melhoria imunológica e consequentemente clínica, o sucesso terapêutico é caracterizado pela supressão virológica máxima, mantida e associada à restauração imunológica e clínica. Portanto torna-se necessária a solicitação periódica de carga viral e contagem de linfócitos T CD4+. Idealmente, o primeiro exame de carga viral deveria ser requisitado 8 a 12 semanas após a introdução de TARV, em que uma redução superior a 1,0 log, já é um indício de sucesso terapêutico. Em Angola, a dosagem da Carga Viral do VIH está disponível, porém por questões de infra-estrutura e logística, a acessibilidade ao teste ainda não é universal. O parâmetro da eficácia da TARV considerado é o seguinte:

- Carga Viral indetectável após 6 meses de TARV (atenção: em lactentes e com viremia alta, a não detecção poderá somente ser atingida após 12 meses);

Em alguns casos, pode ocorrer melhoria clínica e imunológica, porém com persistência de carga viral detectável após 12 meses de tratamento. Pode-se manter o esquema ARV e monitorar imunológica e clinicamente o paciente, porém deve-se lembrar que a supressão viral incompleta pode levar ao surgimento e acúmulo de mutações, diminuindo as probabilidades terapêuticas futuras.

#### 4.5 Mudanças na terapia anti-retroviral

Após o início da TARV, o paciente deve ser seguido com a finalidade de verificar a sua adaptação ao esquema prescrito, eventuais toxicidades que possam impedir a sua adesão, entendimento do cuidador em relação à posologia. Existem algumas situações em que há indicação da substituição dos esquemas:

##### • Intolerância:

Nos casos de intolerância leve, sintomas como náuseas, vômitos, epigastria, rash de pequena intensidade, astenia, deve-se primeiro tratar com medicamentos sintomáticos (por exemplo, anti-eméticos, protetores gástricos, anti-histamínicos, analgésicos), pois eles geralmente desaparecem após algumas semanas de uso. Nos casos refratários deve-se considerar a troca de ARV e proceder-se apenas à substituição do medicamento responsável, (ou o mais provável) não sendo necessária a troca de todo o esquema.

##### • Toxicidade:

A introdução da TARV provoca com frequência efeitos adversos. Cabe ao profissional de saúde avaliar quanto ao grau de gravidade e a conduta a seguir (variam desde a prescrição de medicação sintomática à suspensão de todo esquema e a necessidade de efetuar sua substituição). A literatura científica permitiu a correlação do uso de antiretrovirais com o surgimento de alguns eventos adversos. Na tabela 7 seguem exemplos de toxicidade dos ARV.

**Tabela 7. Toxicidades dos ARV:**

|                                                                           | <b>Síndrome clínica</b>                                                                                                                    | <b>Alterações laboratoriais</b>                                                                    | <b>Conduta recomendada</b>                                                                                                                                                                   |
|---------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Manifestações gastrointestinais (mais comum NVP)</b>                   | Icterícia, sintomas gastrointestinais, anorexia, rash cutâneo, febre após 6 a 8 semanas                                                    | - ↑ transaminases;<br>- ↑ bilirrubinas;                                                            | - suspender TARV até resolução dos sintomas;<br>- monitorar transaminases;<br>- se usou de NVP, nunca mais utilizá-la;<br>- reiniciar substituindo a NVP                                     |
| <b>Pancreatite aguda (d4T, ddl)</b>                                       | Náuseas, vômitos, dor abdominal de grande intensidade; pode ser acompanhada de acidose láctica                                             | - ↑ amilase (75% dos pacientes seropositivos tem aumento da amilase assintomático);<br>- ↑ lipase; | - suspender todos ARV até resolução dos sintomas;<br>- monitorar amilase se possível;;<br>- reiniciar substituindo provável ITRN                                                             |
| <b>Reação de Hiperssensibilidade (ABC)</b>                                | Febre, fadiga, mialgia, dispnéia, rash, náuseas, vômitos (6 a 8 semanas após introdução)                                                   | - ↑ transaminases;<br>- ↑ eosinófilos;                                                             | - suspender imediatamente os ARV;<br>- ABC não deve ser reintroduzido;<br>- reiniciar esquema sem ABC                                                                                        |
| <b>Acidose láctica (mais comum d4T)</b>                                   | Fadiga e fraqueza generalizada, náuseas, vômitos, perda ponderal, dispnéia                                                                 | - ↑ lactato;<br>- ↑ anion gap;<br>- ↑ transaminases;<br>- ↑ CPK e DHL                              | - suspender todos ARV até resolução dos sintomas;<br>- suporte clínico;<br>- reiniciar substituindo provável ITRN                                                                            |
| <b>Rash leve/ Rash grave e síndrome de Steve Johnson (mais comum NVP)</b> | Rash mobiliforme ou maculopapular difuso;<br>Lesões vesiculares extensas e difusas ou ulcerações envolvendo duas ou mais mucosas distintas | - ↑ transaminases;                                                                                 | - se rash leve, manter ARV e tratar com sintomáticos;<br>- se rash grave, suspender todos ARV até resolução dos sintomas;<br>- suporte clínico;<br>- reiniciar substituindo o provável ITRNN |
| <b>Anemia grave (AZT)</b>                                                 | Fadiga, taquicardia, sintomas compatíveis com insuficiência cardíaca congestiva                                                            | - hemoglobina baixa                                                                                | - se refratária, substituir por outro ITRN                                                                                                                                                   |
| <b>Lipodistrofia/ síndrome metabólica (d4T e IP)</b>                      | Aumento da gordura abdominal e das mamas; perda do tecido                                                                                  | - ↑ triglicéridos;<br>- ↑ colesterol total;<br>- hiperglicemia                                     | - substituição do d4T por AZT ou ABC em caso de lipodistrofia;<br>- substituição de IP se                                                                                                    |

|                                          |                                                                                         |        |                                                                                             |
|------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|--------|---------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                          | subcutâneo nos membros, glúteos e face;<br>Aumento da resistência periférica à insulina |        | terapia farmacológica para dislipidemia não for suficiente                                  |
| <b>Neuropatia periférica (d4T e ddl)</b> | Diminuição da sensibilidade distal; perda da força motora                               | Nenhum | - substituir ITRN responsável;<br>- resolução pode levar semanas a meses e pode ser parcial |

A identificação do possível agente pode facilitar sua substituição caso não haja outra medida a não ser a troca. As doses dos medicamentos nunca devem ser diminuídas (mantem-se ou substitui-se o ARV).

A OMS padronizou a classificação dos principais eventos adversos relacionados ao uso de ARV (graus de toxicidade) com a finalidade de uniformizar as condutas (tabela 8).

**Tabela 8. Graus de toxicidade aos ARV em crianças maiores de 3 anos de idade:**

| Gravidade                                      | Grau I           | Grau II           | Grau III                                                 | Grau IV                                              |
|------------------------------------------------|------------------|-------------------|----------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|
| Hemoglobina (g/dl)                             | 8,5-10,0         | 7,5-8,5           | 6,5-7,5                                                  | < 6,5                                                |
| Contagem de neutrófilos (cél/mm <sup>3</sup> ) | 750-1200         | 400-749           | 250-399                                                  | <250                                                 |
| Plaquetas (cél/mm <sup>3</sup> )               | > 75.000         | 50.000-75.000     | 25.000 - 49.999                                          | < 25.000 ou sangramento                              |
| Bilirrubina                                    | 1,1-1,9 x LSN    | 2,0-2,9 x LSN     | 3,0-7,5 x LSN                                            | > 7,5 x LSN                                          |
| TGO (AST)<br>TGP (ALT)<br>Gama GT              | 1,1-4,9 x LSN    | 5,0-9,9 x LSN     | 10,0-15,0 x LSN                                          | > 15,0 x LSN                                         |
| Amilase pancreática                            | 1,1-1,4 x LSN    | 1,5-1,9 x LSN     | 2,0-3,0 x LSN                                            | > 3,0 x LSN                                          |
| Amilase total + lipase <sup>2</sup>            | 1,1-1,4 x LSN    | 1,5-2,4 x LSN     | 2,5-5,0 x LSN                                            | > 5,0 x LSN                                          |
| Colesterol                                     | 1- ≤ 1,3 x LSN   | >1,3- ≤ 1,6 x LSN | > 1,6- ≤ 2 x LSN                                         | >2 x LSN                                             |
| Triglicérides                                  | 1,8-2,2 x LSN    | 2,3-5,6 x LSN     | 5,7-10 x LSN                                             | >10 x LSN                                            |
| Glicemia de jejum                              | 111-157 mg/dl    | 158-247 mg/dl     | 248-396 mg/dl                                            | > 396 mg/dl                                          |
| Diarréia                                       | Fezes amolecidas | Fezes líquidas    | Fezes líquidas e desidratação leve, fezes sanguinolentas | Desidratação requerendo terapia endovenosa ou choque |

|                                   |                                                               |                                                                                  |                                                                                                                      |                                                                                               |
|-----------------------------------|---------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                   |                                                               |                                                                                  |                                                                                                                      | hipovolêmico                                                                                  |
| Obstipação                        | Leve                                                          | Moderada                                                                         | Grave                                                                                                                | Distensão e vômitos                                                                           |
| Náusea                            | Leve                                                          | Moderada, diminuição de ingestão oral                                            | Grave, pouca ingestão oral                                                                                           | Incapacidade de ingerir alimentos ou líquidos por > 24 horas                                  |
| Rash                              | Rash macular localizado                                       | Rash mobiliforme ou maculopapular difuso                                         | Rash mobiliforme ou maculopapular difuso com vesículas ou úlceras superficiais restritas a um sítio                  | Lesões vesiculares extensas e difusas ou ulcerações envolvendo duas ou mais mucosas distintas |
| Alteração do nível de consciência | Mínimo impacto em actividades funcionais ou sociais           | Letargia ou sonolência leves com alteração das actividades funcionais ou sociais | Confusão, déficit cognitivo, distúrbio de memória com dificuldade no desempenho de actividades funcionais ou sociais | Início de delírio, coma                                                                       |
| Neuropatia periférica             | Assintomática (alteração mínima somente no exame neurológico) | Parestesia que pode causar alterações funcionais                                 | Parestesia que impede o desempenho de actividades funcionais                                                         | Parestesia que afecta actividades funcionais e de cuidados próprios                           |

(1) LSN = limite superior da normalidade;

(2) Tanto amilase quanto lipase devem estar elevadas no mesmo grau ou maior (por exemplo, se a toxicidade da amilase situa-se no grau 4, mas da lipase somente no grau 1, a toxicidade pancreática é estadiada no grau 1).

No manuseio da toxicidade associada ao uso de ARV, primeiro deve-se avaliar a gravidade deste evento. Em seguida, verificar qual o ARV mais provavelmente responsável por tal evento (observar também outras medicações em uso pelo paciente) e considerar outras hipóteses diagnósticas (uma vez que toxicidade por drogas é sempre um diagnóstico diferencial). A conduta deve ser baseada na magnitude da gravidade do evento. Resumidamente:

- grau leve: normalmente conduzida com sintomáticos, sem necessidade de troca de terapia;
- grau moderado: considerar manutenção da TARV, porém se persistência dos sinais e sintomas, proceder à substituição do ARV mais provável (se neuropatia periférica ou lipodistrofia, considerar troca mais precoce);
- grau grave: substituir ARV responsável;

- risco de vida: suspensão imediata de todo o esquema, prover suporte clínico e reintroduzir TARV com as modificações necessárias quando o doente estiver estável;

#### 4.6 Doses pediátricas dos ARV disponíveis

##### **Zidovudina (AZT):**

Apresentações: solução 10mg/ml e comprimidos de 300mg. Os comprimidos podem ser esmagados e dados imediatamente com líquidos ou comida.

Dose: 180 a 240mg/m<sup>2</sup> por dose, máximo de 300mg por dose, de 12/12 horas. Ou 7 a 8 mg/kg/dose de 12/12 hs. A tabela 9 apresenta a dose do AZT por peso.

**Tabela 9. Dose do AZT (Zidovudina) por peso:**

| PESO (kg) | DOSE (ml ou comprimido)     |
|-----------|-----------------------------|
| 5 – 5,9   | 6ml de 12/12 horas          |
| 6 – 6,9   | 7ml de 12/12 horas          |
| 7 – 7,9   | 8ml de 12/12 horas          |
| 8 – 8,9   | 9ml de 12/12 horas          |
| 9 – 11,9  | 10ml de 12/12 horas         |
| 12 – 13,9 | 11ml de 12/12 horas         |
| 14 – 24,9 | ½ cp de 12/12 horas         |
| 25 – 29,9 | 1cp de manhã e ½ cp à noite |
| >30       | 1cp de 12/12 horas          |

##### **Lamivudina (3TC):**

Apresentações: solução 10mg/ml e comprimidos de 150mg. Os comprimidos podem ser esmagados e dados imediatamente com líquidos ou comida.

Dose: crianças menores que 30 dias de idade: 2mg/kg/dose; crianças maiores que 30 dias de idade: 4mg/kg/dose, máximo 150mg por dose, de 12/12 horas. A tabela 10 apresenta a dose do 3TC por peso.

**Tabela 10. Dose do 3TC (Lamivudina) por peso:**

| PESO (kg) | DOSE (ml ou comprimido)     |
|-----------|-----------------------------|
| 5 – 6,9   | 3ml de 12/12 horas          |
| 7 – 9,9   | 4ml de 12/12 horas          |
| 10 – 11,9 | 5ml de 12/12 horas          |
| 12 – 13,9 | 6ml ou ½ cp de 12/12 horas  |
| 14 – 19,9 | ½ cp de 12/12 horas         |
| 20 – 24,9 | 1cp de manhã e ½ cp à noite |
| >25       | 1cp de 12/12 horas          |

**Zidovudina + Lamivudina (AZT + 3TC):**

Apresentação: comprimidos de 300mg/150mg. A tabela 11 apresenta a dose do AZT+3TC por peso.

**Tabela 11. Dose AZT (Zidovudina 300mg) + 3TC (Lamivudina 150mg) por peso:**

| PESO (kg) | DOSE (comprimido)           |
|-----------|-----------------------------|
| 14 – 19,9 | ½ cp de 12/12 horas         |
| 20 – 29,9 | 1cp de manhã e ½ cp à noite |
| >30       | 1cp de 12/12 horas          |

**Estavudina (d4T):**

**ATENÇÃO:** Como descrito acima o d4T não deve ser usado isoladamente ou em combinação com outros análogos. Somente em situações especiais e na ausência de alternativas deve compor a TARV.

Apresentações: solução 1mg/ml e cápsulas de 30mg.

Dose: 1mg/kg/dose, máximo 30mg por dose, de 12/12 horas. A tabela 12 apresenta a dose do d4T por peso.

**Tabela 12. Dose do d4T (Estavudina) por peso:**

| PESO (kg) | DOSE (ml ou cápsula) |
|-----------|----------------------|
| 5 – 5,9   | 6ml de 12/12 horas   |
| 6 – 6,9   | 7ml de 12/12 horas   |
| 7 – 7,9   | 8ml de 12/12 horas   |
| 8 – 8,9   | 9ml de 12/12 horas   |
| 9 – 9,9   | 10ml de 12/12 horas  |
| 10 – 13,9 | 15ml de 12/12 horas  |
| 14 – 24,9 | 20ml de 12/12 horas  |
| >25       | 1cp de 12/12 horas   |

**Estavudina + Lamivudina ( d4T+ 3TC):**

**ATENÇÃO:** Como descrito acima o d4T não deve ser usado isoladamente ou em combinação com outros análogos. Somente em situações especiais e na ausência de alternativas deve compor a TARV.

Apresentação: comprimidos de 30mg/150mg. A tabela 13 apresenta a dose do d4T+3TC por peso.

**Tabela 13. Dose d4T (Estavudina 30mg) + 3TC (Lamivudina 150mg) por peso:**

| PESO (kg) | DOSE (comprimido)           |
|-----------|-----------------------------|
| 10 – 13,9 | ½ cp de 12/12 horas         |
| 14 – 24,9 | 1cp de manhã e ½ cp à noite |
| >25       | 1cp de 12/12 horas          |

**Didanosina (ddI):**

Apresentações: solução 10mg/ml; comprimido mastigável de 25mg, 100mg e 200mg (estes devem ser mastigados ou amassados e dados com líquido); cápsula (EC) de 400mg.

Dose: até 3 meses de idade: 50mg/m<sup>2</sup>, entre 3 meses e 13 anos de idade: 90 a 120 mg/m<sup>2</sup>, maior que 13 anos: 200mg de 12/12 horas ou 400mg uma vez ao dia. A tabela 14 apresenta a dose do ddI por peso.



**Tabela 14. Dose ddi (Diadanosina) por peso:**

| PESO (kg)   | DOSE (ml)                                                            |
|-------------|----------------------------------------------------------------------|
| 5 – 5,9     | 4ml de 12/12 horas ou 2cps de 25mg de 12/12 horas                    |
| 6 – 6,9     | 5ml de 12/12 horas ou 2cps de 25mg de 12/12 horas                    |
| 7 – 10,0    | 6ml de 12/12 horas ou 2cps de 25mg de 12/12 horas                    |
| 10,0 – 10,9 | 6ml de 12/12 horas ou 2cps de 25mg pela manhã e 3cps de 25mg à noite |
| 11 – 13,9   | 7ml de 12/12 horas ou 3 cps de 25mg de 12/12 horas                   |
| 14 – 16,9   | 8ml de 12/12 horas ou 4cps de 25mg pela manhã e 3cps de 25mg à noite |
| 17 – 19,9   | 9ml de 12/12 horas ou 4cps de 25mg de 12/12 horas                    |
| 20 – 35     | 12,5ml de 12/12 horas ou 5 cps de 25mg de 12/12 horas                |

**Abacavir (ABC):**

Apresentações: solução 20mg/ml e comprimidos de 300mg.

Dose: menores de 16 anos ou de 37,5kg: 8mg/kg por dose de 12/12 horas, maiores de 16 anos e maiores de 37,5kg: 300mg por dose de 12/12 horas. Comprimidos podem ser esmagados e dados com líquido ou comida.

Atenção: pais devem ser orientados a respeito da reacção de hipersensibilidade. A tabela 15 apresenta a dose do ABC por peso.

**Tabela 15. Dose ABC (Abacavir) por peso:**

| PESO (kg) | DOSE (ml ou comprimido)     |
|-----------|-----------------------------|
| 5 – 5,9   | 2ml de 12/12 horas          |
| 6 – 6,9   | 3ml de 12/12 horas          |
| 7 – 9,9   | 4ml de 12/12 horas          |
| 10 – 10,9 | 5ml de 12/12 horas          |
| 11 – 11,9 | 5ml ou ½ cp de 12/12 horas  |
| 12 – 13,9 | 6ml ou ½ cp de 12/12 horas  |
| 14 – 19,9 | ½ cp de 12/12 horas         |
| 20 – 24,9 | 1cp de manhã e ½ cp à noite |
| >25       | 1cp de 12/12 horas          |

**Nevirapina (NVP):**

Apresentações: solução 10mg/ml e comprimidos de 200mg.

Dose: 160 a 200mg/m<sup>2</sup> por dose de 12/12 horas (dose máxima de 200mg 12/12 horas). Iniciar com uma dose por dia nos primeiros 14 dias. Os comprimidos podem ser divididos ao meio caso haja necessidade de dose igual a 100mg.

Cuidadores devem ser orientados sobre possíveis eventos adversos. A tabela 16 apresenta a dose da NVP por peso.

**Tabela 16. Dose da NVP (Nevirapina) por peso (Início e após 14 dias, sem intercorrências):**

| Início (primeiros 14 dias):        |                                            |
|------------------------------------|--------------------------------------------|
| PESO (kg)                          | DOSE (ml ou comprimido)                    |
| 5 – 5,9                            | 6ml 1X/dia                                 |
| 6 – 6,9                            | 7ml 1X/dia                                 |
| 7 – 7,9                            | 8ml 1X/dia                                 |
| 8 – 9,9                            | 9ml 1X/dia                                 |
| 10 – 11,9                          | 10ml ou ½ cp 1X/dia                        |
| 12 – 13,9                          | 11ml ou ½ cp 1X/dia                        |
| 14 – 16,9                          | ½ cp 1X/dia                                |
| >17                                | 1cp 1X/dia                                 |
| Após 14 dias, sem intercorrências: |                                            |
| PESO (kg)                          | DOSE (ml ou comprimido)                    |
| 5 – 5,9                            | 6ml de 12/12 horas                         |
| 6 – 6,9                            | 7ml de 12/12 horas                         |
| 7 – 7,9                            | 8ml de 12/12 horas                         |
| 8 – 8,9                            | 9ml de 12/12 horas                         |
| 9,0 – 9,9                          | 9ml de 12/12 horas ou ½ cp de 12/12 horas  |
| 10,0 – 11,9                        | 10ml de 12/12 horas ou ½ cp de 12/12 horas |
| 12 – 13,9                          | 11ml de 12/12 horas ou ½ cp de 12/12 horas |
| 14 – 24,9                          | 1cp de manhã e ½ cp à noite                |
| >25                                | 1cp de 12/12 horas                         |

**Efavirenz (EFV):**

Apresentações: cápsulas de 50mg e 200mg e comprimidos de 600mg.

Dose: 15mg/kg/dose, máximo de 600mg, uma vez ao dia. Não usar em crianças menores de 3 anos. Se peso superior a 40 Kg, dose igual a 600mg. As cápsulas podem ser abertas e misturadas a pequenas quantidades de líquido ou comida. A tabela 17 apresenta a dose do EFV por peso.

**Tabela 17. Dose EFV (Efavirenz) por peso:**

| PESO (kg) | DOSE (comprimido)          |
|-----------|----------------------------|
| 10 – 13,9 | 200mg 1X/dia               |
| 14 – 19,9 | 200mg + 50mg 1X/dia        |
| 20 – 24,9 | 200mg + 100mg 1X/dia       |
| 25 – 29,9 | 200mg + 100mg+ 50mg 1X/dia |
| 30 – 39,9 | 200mg + 200mg 1X/dia       |
| >40       | 600mg 1X/dia               |

**Saquinavir (SQV):**

Apresentação: cápsulas de 200mg (apresentação não-padrão em Angola) e comprimidos de 500mg.

Dose: Saquinavir : 500mg de 12/12 horas + 100mg de Ritonavir de 12/12 horas.

Usar somente em maiores de 16 anos e maiores de 25kg.

**Lopinavir/ritonavir (LPV/r):**

Apresentações: solução (Lopinavir 80mg+ritonavir 20mg/ml) e comprimidos de (liponavir200mg/ritonavir: 50mg). Solução oral deve ser mantida sob refrigeração ou em local fresco até 30 dias após abertura do frasco. Os comprimidos não podem ser partidos.

Dose: 10-16 mg/Kg/dose, duas vezes ao dia. A tabela 18 apresenta a dose de LPV/r por peso.

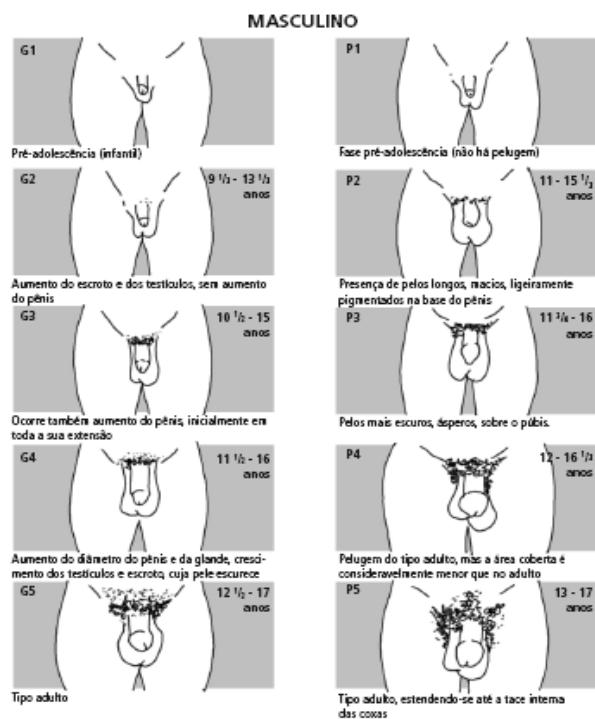
**Tabela 18. Dose LPV/r (Lopinavir/ritonavir) por peso:**

| PESO (kg) | DOSE (ml ou comprimido)             |
|-----------|-------------------------------------|
| 5 – 5,9   | 1ml de 12/12 horas                  |
| 6 – 7,9   | 1,5ml de 12/12 horas                |
| 8 – 11,9  | 2ml de 12/12 horas                  |
| 12 – 16,9 | 2ml ou 1cp de 12/12 horas           |
| 17 – 19,9 | 2,5ml ou 1cp de 12/12 horas         |
| 20 – 24,9 | 3ml ou 1cp de 12/12 horas           |
| 25 – 29,9 | 3,5ml ou 2cp de manhã e 1cp à noite |
| 30 – 34,5 | 4ml ou 2cp de 12/12 horas           |
| >35       | 5ml ou 2cp de 12/12 horas           |

#### **4.7 Dosagens para adolescentes**

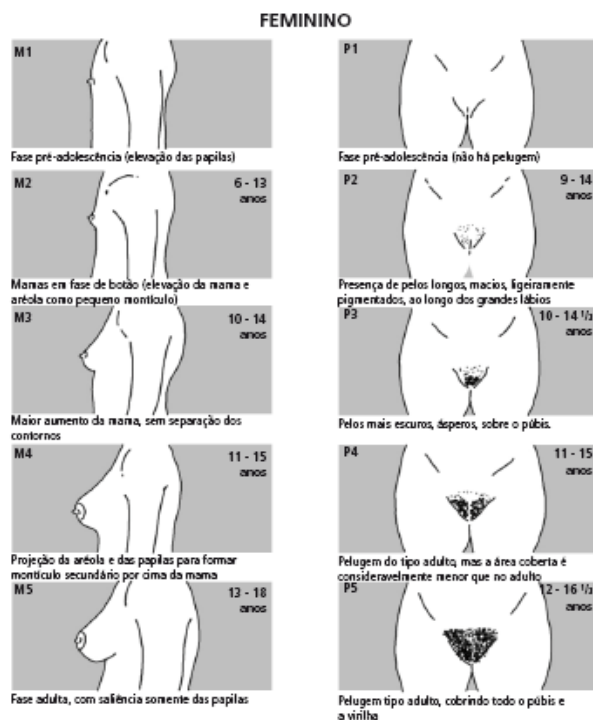
A OMS considera adolescentes, indivíduos entre a faixa etária dos 10 aos 19 anos. Portanto, a partir dos 10 anos, o médico deve atentar para o desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários e classificá-los de acordo com a escala de Tanner para Adolescentes Masculino (Figura 1) e Feminino (Figura 2). Adolescentes com Tanner I, II e III devem manter dosagens pediátricas (calculadas de acordo com o peso ou m<sup>2</sup>) e pacientes com Tanner IV e V devem ser prescritos como adultos.

**Figura 1. Classificação de Tanner para Adolescentes Masculino:**



Nos meninos, o estirão inicia-se geralmente em G3 e atinge o pico de velocidade máxima em G4, desacelerando em G5.

**Figura 2. Classificação de Tanner para Adolescentes Feminino:**



Nas meninas, o estirão inicia-se, geralmente, no estágio 2 de desenvolvimento mamário, atingindo a velocidade máxima em M3; a menarca geralmente ocorre entre M3 e M4, quando o crescimento já está desacelerando.

## Capítulo 5. Acompanhamento da criança com infecção pelo VIH

O acompanhamento deve ser mensal nos primeiros seis meses de vida e, no mínimo, trimestral a partir do 2º semestre de vida. Em todas as consultas deve-se registar o peso, o comprimento e os perímetros, em especial o cefálico. A avaliação sistemática do crescimento e desenvolvimento é extremamente importante, visto que as crianças infectadas pelo VIH podem, já nos primeiros meses de vida, apresentar dificuldade de ganho de peso.

A assistência à criança infectada pelo VIH inclui um monitoramento contínuo dos parâmetros clínico e imunológico; a prescrição das profilaxias para infecções oportunistas se necessárias; avaliação da vacinação e condição nutricional deste paciente, além de seu desenvolvimento neuropsicomotor e puberal ao longo de sua evolução.

Todas as consultas devem incluir uma história clínica completa, exame físico e análises clínicas (de acordo com a necessidade). Recomenda-se a seguinte periodicidade das consultas (tabela 19).

**Tabela 19. Seguimento proposto para crianças infectadas pelo VIH:**

| Idade                                                                                                                                                                                                                                    | Intervalo da consulta médica                                                         |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| 8 dias de vida                                                                                                                                                                                                                           | Primeiro atendimento conforme protocolo (criança exposta ao VIH)                     |
| Até os 6 meses                                                                                                                                                                                                                           | Mensal                                                                               |
| 6-24 meses                                                                                                                                                                                                                               | Trimestral                                                                           |
| <b>Maior que 24 meses sem indicação de TARV</b>                                                                                                                                                                                          |                                                                                      |
| As crianças sem indicação de TARV devem ser avaliadas clínica e laboratorialmente de maneira regular (detecção precoce de manifestações clínicas sugestivas de SIDA):<br>Se sintomática → mensalmente; se assintomática → a cada 3 meses |                                                                                      |
| <b>Crianças em uso de TARV</b>                                                                                                                                                                                                           |                                                                                      |
| Início de ARV                                                                                                                                                                                                                            | Retorno com 15 dias                                                                  |
| Seguimento da criança em uso de TARV                                                                                                                                                                                                     | Mensalmente nos primeiros meses até adequação da TARV; depois agendar a cada 3 meses |

### 5.1 Avaliação Clínica e Exame Físico

Uma vez que a infecção pelo VIH/SIDA pode acometer qualquer órgão, o exame físico deve ser minucioso, com revisão de todos os sistemas, devendo incluir:

- 1) avaliação de estado nutricional;
- 2) exame da pele e anexos, buscando dermatite seborreica, molusco contagioso, verrugas, piodermites, lesões herpéticas activas ou cicatriciais, psoríase e lesões pápulo pruriginosas;
- 3) exame de cadeias ganglionares, caracterizando volume, número, sensibilidade e mobilidade, considerando a possibilidade de tuberculose ganglionar e neoplasias;
- 4) exame de cavidade oral e orofaringe, avaliando as condições das gengivas e lesões sugestivas de candidíase e leucoplasia pilosa;

- 5) exame de genitália e região perianal;
- 6) exame de sistema nervoso, desenvolvimento psicomotor e neurológico da criança (andar, falar, sociabilidade, função cognitiva);

Na tabela 20 segue um roteiro com os exames laboratoriais necessários, para o acompanhamento da criança infectada pelo VIH e a periodicidade de solicitação dos mesmos.

**Tabela 20. Exames laboratoriais de rotina para criança infectada pelo VIH e sua periodicidade:**

| EXAMES                         | PERIODICIDADE                                                     |
|--------------------------------|-------------------------------------------------------------------|
| Hemograma                      | 1ª Consulta e cada 3 a 6 meses                                    |
| TGO e TGP                      | 1ª Consulta e cada 3 a 6 meses                                    |
| Glicemia                       | 1ª Consulta e anualmente, ou quando necessário                    |
| Bilirrubinas totais e fracções | 1ª Consulta e anualmente, ou quando necessário                    |
| Uréia/creatinina               | 1ª Consulta e anualmente, ou quando necessário                    |
| G6PD                           | 1ª Consulta                                                       |
| Teste tuberculínico            | Após 2 anos idade e anualmente se resultado inicial menor que 4mm |
| Rx de tórax                    | 1ª Consulta e quando houver sintomas                              |
| Linfócitos T CD4+/CD8+         | 1ª Consulta e cada 3 a 6 meses                                    |
| Carga Viral                    | Pós 6 meses início TARV                                           |

A contagem absoluta de linfócitos T CD4+ varia muito nos primeiros cinco anos de vida, o que não é observado com os valores percentuais. Portanto, variações na contagem percentual de linfócitos T CD4+ são parâmetros mais estáveis que variações na contagem absoluta para avaliar a progressão da doença em crianças na faixa etária de 0 a 5 anos. A interpretação das variações da contagem de linfócitos T CD4+ deve ser cuidadosa, lembrando que flutuações transitórias podem ocorrer devido a doenças intercorrentes leves, imunizações e métodos laboratoriais. Não se deve tomar a decisão de iniciar TARV ante a redução em uma única medida. Recomenda-se repetir o exame.

## 5.2 Vacinação da criança infectada pelo VIH

As crianças infectadas pelo VIH seguem o calendário vacinal preconizado pelo Ministério da Saúde de Angola de acordo com sua faixa etária. Porém, algumas observações devem ser feitas, conforme está listado na tabela 21:



**Tabela 21. Observações a cerca da vacinação em crianças infectadas pelo VIH:**

| Vacina                                             | Observações                                                                                                                          |
|----------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| BCG                                                | Deve ser aplicada o mais precocemente possível; a vacina deve ser aplicada em crianças assintomáticas e sem sinais de imunodepressão |
| Tríplice viral( contra sarampo, papeira e rubéola) | Não deve ser aplicada em crianças com imunodepressão grave                                                                           |
| Febre Amarela                                      | Não deve ser aplicada em crianças com imunodepressão grave                                                                           |

Com excepção das situações expostas na tabela 21, as crianças infectadas pelo VIH devem ser vacinadas conforme o quadro exposto no capítulo 1 (tabela 1).

### 5.3. Profilaxia para infecções oportunistas

Na tabela 22 estão as recomendações de profilaxia primária de pneumonia por *Pneumocystis jiroveci*.

**Tabela 22. Recomendações de profilaxia primária de pneumonia por *P.jiroveci*** (Dose preconizada de cotrimoxazol (SMX-TMP): 750mg de SMX/m<sup>2</sup>/dia ou 30mg/kg/dia):

| Patógeno                     | Indicação                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Regime                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                       |
|------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 1ª Escolha                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Alternativo                                                                                                                                                                                                           |
| <i>Pneumocystis jiroveci</i> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Crianças de 4 semanas a 12 meses de idade<sup>1</sup>;</li> <li>- Crianças infectadas &gt; 12 meses com CD4 não disponível: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sintomáticos (estágios 2, 3, e 4 da OMS);</li> <li>• Assintomáticos.</li> </ul> </li> <li>- Crianças 1-5 anos: <ul style="list-style-type: none"> <li>• CD4 &lt; 25%</li> </ul> </li> <li>- Crianças 6 -12 anos: <ul style="list-style-type: none"> <li>• CD4 &lt; 200 células/mm<sup>3</sup> (15%)</li> </ul> </li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>&lt; 6 meses: 100mg SMX/20mg TMP (1/4 comprimidos de 480 mg ou 2.5 ml) 1x/dia</li> <li>6 meses a 5 anos: 200mg SMX/740 mg TMP (1/2 comprimidos de 480 mg ou 5 ml) 1x/dia</li> <li>&gt; 6 a 13 anos: 400 mg SMX/80 mg TMP (1 comprimido de 480 mg ou 10 ml) 1x/dia</li> <li>&gt; 13 anos: 800mg SMX/160 mg TMP (1 comprimido de 960 mg) 1x/dia</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Crianças &gt; 5 anos: Pentamidina aerosol 300mg, 1x/mês ou dapsona 1mg/kg/dia; ou Pentamidina 4mg/kg, IV, a cada 2-4 semanas (medicações não disponíveis em Angola)</li> </ul> |

(1) Crianças verticalmente expostas devem receber profilaxia até 12 meses de idade, independentemente dos níveis de Linfócitos T CD4+, excepto nas quais a infecção pelo VIH for afastada definitivamente.

## Capítulo 6. Falência terapêutica

A falência terapêutica é definida como uma resposta inadequada ao tratamento antiretroviral e pode ser determinada a partir de critérios clínicos, imunológicos e/ou virológicos.

Frequentemente está relacionada à dificuldade de adesão ao tratamento, possibilidade que sempre deve ser investigada. Entretanto, um paciente com boa adesão pode ter falência relacionada a outros motivos como alterações de absorção dos fármacos, interações medicamentosas (entre os próprios ARV ou entre medicações de outras classes, resultando em queda do nível sérico terapêutico) e resistência primária (infecção por um vírus já resistente) ou secundária (vírus que desenvolve resistência ao longo do tratamento).

Antes da troca de esquema ser efectuada, o paciente em questão deve estar em uso prévio da TARV correctamente por pelo menos 24 semanas, avaliado quanto adesão à terapia, tratamento de qualquer Infecção Oportunista (IO) e descarte de Síndrome Inflamatória de Reconstituição Imunológico (SIRI).

### 6.1 Critérios para definição de falência

Nos quadros 7, 8 e 9 são apresentados os critérios virológicos, imunológico e clínico, respectivamente, de falência ao esquema em uso.

#### Quadro 7. Critérios virológicos de falência:

| Critérios virológicos                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>-Resposta virológica incompleta:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- <b>Sem Tratamento Prévio</b> : cargas virais repetidas &gt;400 cópias/ml, após 6 meses de terapia. Atenção, lactentes e crianças com cargas virais mais elevadas ao início da terapia, podem necessitar de mais tempo para supressão viral completa.</li><li>- <b>Em uso prévio de esquemas anti-retrovirais</b>: queda de carga viral &lt;1 log em relação ao basal, após 6 meses de tratamento com um novo esquema terapêutico.</li></ul>                                                                                                                                                                             |
| <b>-Rebote virológico:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- <b>Em uso de terapia anti-retroviral que previamente tenham conseguido supressão da replicação viral no nível de indetectção</b>, o rebote virológico é definido como detecção repetida de carga viral &gt;400 cópias/ml.</li><li>- <b>Em uso de terapia anti-retroviral que tenham alcançado uma resposta inicial de supressão parcial da replicação viral</b>, mas que persistem com o RNA do HIV detectável em níveis baixos, o rebote virológico é definido como o aumento confirmado de pelo menos 3 vezes (0,5 log) na carga viral nos maiores de 2 anos e de pelo menos 5 vezes (0,7 log 10) nos menores de 2 anos.</li></ul> |

A variabilidade deve ser considerada na interpretação da carga viral, só testes confirmados com nova análise refletem uma alteração relevante. A ocorrência de infecções transitórias e/ou vacinações, eventos muito comuns na faixa etária pediátrica, pode provocar aumentos temporários da carga viral, não relacionados à falha virológica. Assim, esta deve ser confirmada por dois testes de carga viral, com intervalo superior a três semanas.

**Quadro 8. Critérios imunológicos de falência:**

| <b>Critérios Imunológicos</b>                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>- resposta imunológica incompleta após um ano de tratamento:</b><br>(1) crianças com imunodeficiência grave (CD4 <15%) que não apresentam aumento superior a 5 pontos percentuais;<br>(2) crianças maiores de 5 anos que não tiveram um aumento superior a 50 células/mm <sup>3</sup> ;           |
| <b>- piora da resposta imunológica:</b><br>(1) queda mantida de 5 pontos percentuais na contagem de CD4 em qualquer idade (verificar pelo menos duas contagens seriadas);<br>(2) queda de CD4 a valores inferiores à contagem basal (primeiro CD4 ou pré-tratamento) em crianças maiores que 5 anos. |

É importante ressaltar que, ocasionalmente, encontramos pacientes nos quais a TARV resulta em controle da replicação viral (carga viral indetectável), porém não há um aumento satisfatório de linfócitos T CD4+, mesmo em pacientes que apresentam melhoria clínica. Tal facto não significa falha terapêutica, devendo ser avaliado com cautela, não necessariamente requerendo troca de terapia.

**Quadro 9. Critérios clínicos de falência:**

| <b>Critérios Clínicos</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| - deterioração neurológica progressiva;<br>- retardo do crescimento pômoro-estatural: declínio persistente da velocidade de ganho de peso apesar da nutrição adequada e da ausência de outras causas aparentes;<br>- progressão clínica: novo evento ou persistência de infecções ou doenças graves associadas ou à SIDA (excluindo síndrome inflamatória da reconstituição imune- SIRI) |

Em pacientes com parâmetros imunológicos e virológicos estáveis, a progressão da categoria clínica pode não representar uma indicação para mudança do tratamento; por exemplo, o desenvolvimento de uma nova infecção oportunista, em pacientes com imunodepressão grave logo após o início da TARV, pode não refletir uma falência, mas sim uma persistência da disfunção imunológica independente de uma resposta antiviral adequada, ou um evento relacionado à reconstituição imunológica (SIRI).

**6.2 Mudança do esquema anti-retroviral.**

Ante a suspeita de falência terapêutica, a escolha de um esquema alternativo idealmente deveria ser guiada por um exame de genotipagem, capaz de identificar os anti-retrovirais aos quais a cepa viral predominante desenvolveu resistência e que, portanto, devem ser evitados na composição do próximo esquema.

Para solicitar a genotipagem, o paciente deve estar em uso regular de TARV por quatro semanas. A genotipagem pré tratamento ainda é assunto de discussão na literatura, nas crianças expostas aos ARV durante a gestação pode ser importante a realização do teste embora ainda não padronizado e não disponível em Angola.

Quando não há disponibilidade do exame de genotipagem, a decisão da troca é baseada na análise dos ARV já utilizados, inferindo as possíveis resistências já existentes. Para facilitar a decisão, são elaboradas recomendações que orientam o médico na melhor escolha, porém, individualizando cada caso.

Em termos gerais, as opções de troca são:

- em uso de esquema triplo com 2 ITRN + ITRNN: trocar os dois ITRN e substituir o ITRNN por IP/r;
- em uso de esquema triplo com 2 ITRN + IP/r: trocar os dois ITRN e o IP/r, associando ITRNN (esquema quádruplo);
- em uso de esquema triplo com 3 ITRN: trocar por 2 ITRN novos associando ou 1 ITRNN ou 1 IP/r.

A troca dos ITRN deverá incluir preferencialmente dois novos ITRN, com perfis de resistência diferentes em relação aos anteriores. No Quadro 10 estão os esquemas de resgate sugeridos a partir do esquema prévio usado pelo paciente.

**Quadro 10. Esquemas sugeridos para TARV de segunda linha em caso de falência terapêutica em crianças:**

| Esquema inicial        | Esquema de resgate         |   |                 |
|------------------------|----------------------------|---|-----------------|
|                        | ITRN <sup>1</sup> ou ITRNN | + | IP <sup>2</sup> |
| AZT + 3TC+ NVP ou EFV  | ddI + ABC <sup>3</sup>     | + | LPV/r ou SQV/r† |
| ABC + 3TC+ NVP ou EFV  | ddI + AZT + 3TC            |   |                 |
| AZT ou d4T + 3TC + ABC | ddI + EFV* ou NVP          |   |                 |

- (1) manutenção do 3TC no esquema de 2ª linha deve ser considerado; (2) IP listados na ordem de potência e preferência; (3) não é recomendado o uso de AZT se já foi utilizado d4T e vice-versa (resistência cruzada); (\*) não é recomendado o uso de EFV em crianças menores que 3 anos; (†) SQV não deve ser utilizado em crianças com peso inferior a 25 quilos e menores de 16 anos.

**Bibliografia:**

1. Antiretroviral therapy of HIV infection in infants and children: towards universal access. Recommendations for a public health approach. WHO, 2006.
2. Guidelines for the use of antiretrovirus agents in pediatrics HIV infection. Working group on antiretroviral therapy and medical management of HIV infected children. July 29, 2008; 1-134.
3. Guia de tratamento clínico da infecção pelo HIV em pediatria. Secretaria de Vigilância em Saúde, Programa Nacional de DST e Aids. – 4a Ed. – Brasília: Ministério da Saúde, 2009.
4. Eshleman SH, Mracna M, Guay LA, Deseyve M, Cunningham S, Mirochnick M, Musoke P, Fleming T, Glenn Fowler M, Mofenson LM, Mmiro F, Jackson JB. Selection and fading of resistance mutations in women and infants receiving to prevent HIV-1 vertical transmission (HIVNET 012). AIDS, 2001 Oct 19;15(15):1951-7.
5. Sharland M, S Blanche S, Castelli G, Ramos J; Gibb DM. PENTA guidelines for the use of antiretroviral therapy. HIV Medicine (2004), 5, (Suppl. 2), 61–86.
6. Mock PA, Shaffer N, Bhadrakom C, Siriwasin W, Chotpitayasunondh T, Chearskul S, et al. Maternal viral load and timing of mother-to-child HIV transmission, Bangkok, Thailand. ABangkok Collaborative Perinatal HIV Transmission Study Group. AIDS 1999;13:407-14.
7. Fowler MG, Simonds RJ, Roongpisuthipong A. Update on perinatal HIV transmission. *Pediatr Clin North Am* 2000;47:21-38.
8. Institute of Medicine, National Research Council. Reducing the Odds: Preventing Perinatal Transmission of HIV in the United States. Washington, DC: National Academy Press; 1999.