Ministerul Sănătății al Republicii Moldova

# GHID NAȚIONAL
# de tratament şi îngrijiri în infecția HIV şi SIDA

Chişinău 2009

Elaborarea Ghidului de tratament şi îngrijiri în infecţia HIV şi SIDA se bazează pe protocoalele pentru tratament şi îngrijiri ale biroului regional pentru Europa al Organizaţiei Mondiale a Sănătăţii, ediţia 2007.

Ghidul naţional privind acordarea asistenţei şi tratamentului în infecţia HIV şi SIDA se adresează în primul rând medicilor infecţionişti şi medicilor de familie, dar şi tuturor acelor care, deşi fac parte din alte specialităţi, au de rezolvat în practica medicală cazuri ce se încadrează în infecţia HIV: ftiziatri, ginecologi, obstetricieni, medicii de laborator şi alţii.

Este în obiectivul Ministerului Sănătăţii perfectarea permanentă a asistenţei medicale persoanelor cu infecţia HIV şi SIDA.

Astfel, Ghidul Naţional va actualiza cunoştinţele de diagnostic, tratament şi conduită clinică în infecţia HIV, inclusiv în cazul maladiilor oportuniste şi infecţiei mixte TB-HIV şi TB-hepatite parenterale. Ghidul include, de asemenea, principii de organizare a asistenţei paliative bolnavilor cu SIDA, a profilaxiei transmiterii materno-fetale a infecţiei HIV şi profilaxiei profesionale post-expunere.

Se aduc mulţumiri specialiştilor care au acceptat amabil să între în componenţa comitetului de experţi tehnici pentru adaptarea protocoalelor OMS, în componenţa următoare:

- Dr Serbulenco Aliona, Direcţia Servicii Medicale Publice, Ministerul Sănătăţii
- Dr Gherman Andrei, medic şef, IMSP DDVR
- Dr Holban Tiberiu, d.m., conferenţiar universitar, şef catedră boli infecţioase şi tropicale, USMF "N.Testemiţanu"
- Dr Rusu Galina, d.m., conferenţiar universitar, şef catedră boli infecţioase copii, USMF "N.Testemiţanu"
- Dr Rotaru Mihai, d.m., conferenţiar universitar, şef Direcţie managementul calităţii şi standarde de tratament, Ministerul Sănătăţii
- Dr Calistru Viorel, medic şef adjunct, IMSP DDVR
- Dr Gheorghiţa Ştefan, prim vice director al CNŞPMP, director Centrul SIDA
- Dr Bologan Ion, d.m., conferenţiar universitar, Catedra de Obstetrică şi Ginecologie, USMF "N.Testemiţanu"
- Dr Climaşevschi Iurie, membru al Grupului Tehnic de Lucru pentru tratamentul infecţiei HIV al Consiliului Naţional de Coordonare
- Dr Goncear Alexandru, director, Centrul SIDA şi boli infecţioase, Tiraspol
- Dr Marandici Ludmila, medic infecţionist, Departamentul Instituţii Penitenciare, Ministerul Justiţiei
- Dr Popovici Svetlana, şef de secţie terapia HIV, IMSP DDVR;
- Dr Ssonko Charles, medic infecţionist, Medicii Fără Frontiere
- Dr Stratulat Silvia, medic infecţionist, Centrul SIDA
- Dr Untura Liudmila, director, ONG 'Copilărie pentru toţi', Liga persoanelor cu status seropozitiv

Ministerul Sănătăţii exprimă recunoştinţă pentru contribuţiile şi sugestiile ce au îmbunătăţit conţinutul protocoalelor echipei de experţi tehnici, reprezentanţi ai agenţiilor internaţionale, în următoarea componenţă:

- Dr Matic Srdan, OMS/EURO
- Dr Eramova Irina, OMS/EURO

- Dr Munz Monique, OMS/EURO
- Dr Antoniak Svitlana, Medic Şef, Clinica Lavra, Expert OMS, Kiev, Ucraina
- Dr Ciobanu Silviu, OMS Moldova
- Dr Ionaşcu Gabriela, reprezentantul programului ONU-SIDA în Moldova
- Dr Malyuta Ruslan, Cartierul General al UNICEF

# Cuprins

Cuprins ..... 4
Abrevieri ..... 16
Capitolul I ..... 21
Evaluarea pacientului şi tratamentul antiretroviral al adulţilor şi adolescenţilor ..... 21
Sumar general ..... 21
I. Introducere ..... 25
II. Conduita pacienţilor cu HIV ..... 25
1. Evaluarea iniţială a pacientului ..... 26
*1.1. Anamneza personală, familială şi medicală* ..... 26
*1.2. Examenul fizic* ..... 27
*1.3. Examenul de laborator şi alte investigaţii* ..... 29
*1.4. Investigaţii suplimentare* ..... 30
2. Consilierea în aspecte legate de HIV-infecţie ..... 30
3. Prevenirea infecţiilor oportuniste şi a altor infecţii ..... 31
4. Tratamentul antiretroviral ..... 32
*4.1. Iniţierea TARV* ..... 32
4.1.1. Considerente clinice şi imunologice ..... 32
4.1.2. Considerente pentru încărcătura virală ..... 33
4.1.3. Considerente pentru testarea rezistenţei medicamentoase ..... 33
*4.2. Schemele TARVIA de prima linie* ..... 34
4.2.1. Considerente pentru componenta INTI ..... 34
4.2.2. Considerente pentru componenta INNTI ..... 35
4.2.3. Schemele TARV alternative de prima linie ..... 35
*4.3. Aderenţa la TARV* ..... 36
4.3.1. Obstacolele pentru o aderenţă mare şi strategiile de contracarare ..... 36
*4.4. Succesul şi eşecul TARV* ..... 38
4.4.1. Răspunsul virusologic ..... 39
4.4.2. Răspunsul imunologic ..... 39
4.4.3. Răspunsul clinic ..... 39
4.4.4. Răspunsurile virusologic şi imunologic disociate ..... 39
*4.5. Schemele TARVIA de linia a doua* ..... 40
4.5.1. Considerente pentru componenta INTI ..... 40
4.5.2. Considerente pentru componenta IP ..... 40
*4.6. Schemele de rezervă* ..... 41
*4.7. Întreruperile structurate ale tratamentului* ..... 41
5. Monitorizarea clinică a pacienţilor cu HIV ..... 42
*5.1. Monitorizarea indicatorilor de laborator anterior de TARV* ..... 42
*5.2. Monitorizarea indicilor de laborator la pacienţii cu TARV* ..... 43
*5.3. Sindromul inflamator de recuperare imună (SIRI)* ..... 43
*5.4. Monitorizarea aderenţei* ..... 43
*5.5. Conduita toxicităţii şi efectelor adverse ale remediilor ARV* ..... 44
*5.6. Interacţiunile medicamentoase* ..... 47
III. Datele minime sugerate pentru a fi colectate la nivel clinic ..... 50
Anexa 1. Informaţia esenţială din anamneza personală în tratamentul şi îngrijirile în HIV/SIDA ..... 51
Anexa 2. Determinarea revizuită a stadiilor clinice după OMS pentru HIV/SIDA pentru adulţi şi adolescenţi ..... 52
Anexa 2.5. Clasificarea CDC a infecţiei HIV la adulţi – categorii clinice ..... 54
Anexa 3. Testele pentru rezistenţă ..... 56
Anexa 4. Datele generale despre remediile ARV ..... 57
Anexa 5. Instrumentele pentru monitorizarea aderenţei ..... 62
Anexa 6. Lista remediilor antiretrovirale ..... 63
Anexa 7. Glosar ..... 67
Anexa 8. Viitorul ARV ..... 68
Bibliografie ..... 69
Capitolul II ..... 75
Conduita pacienţilor cu infecţii oportuniste şi simptome generale de HIV/SIDA ..... 75
I. Principii generale ..... 75
II. Conduita pacienţilor cu infecţii oportuniste ..... 75
1. Date generale ..... 75
2. Examenul primar ..... 76

3. Consultare în aspecte de IO şi alte stări ... 76
4. Profilaxia IO la pacienţii HIV-infectaţi ... 77
5. Diagnosticul şi tratamentul IO ... 78
*5.1. Infecţiile căilor respiratorii* ... 78
5.1.1. Pneumoniile bacteriene ... 78
5.1.2. Infecţiile cauzate de micobacteriile atipice ... 80
5.1.3. Pneumonia pneumocistică ... 81
5.1.4. Pneumonia de altă etiologie la persoanele cu imunodeficienţă ... 82
*5.2. Infecţiile sistemului gastrointestinal* ... 83
*5.3. Candidoza* ... 84
*5.4. Meningita criptococică* ... 86
*5.5. Histoplasmoza* ... 87
*5.6. Sarcomul Kaposi (SK)* ... 88
*5.7. Cancerul cervical* ... 89
*5.8. Alte neoformaţiuni maligne* ... 89
5.8.1. Limfomul non-Hodgkin ... 89
5.8.2. Limfomul Burkitt ... 89
*5.9. Infecţiile sistemului nervos* ... 90
5.9.1. Toxoplasmoza ... 91
5.9.2. Infecţiile cauzate de VHS ... 92
5.9.3. Zona zoster (48) ... 93
5.9.4. Infecţia citomegalovirotică ... 94
5.9.5. Infecţia cauzată de virusul Epstein—Barr ... 95
5.9.5.1. Leucoplachia viloasă a cavităţii bucale ... 95
5.9.5.2. Pneumonita interstiţială limfoidă ... 95
III. Simptome generale ... 95
1. Limfadenopatia generalizată persistentă la adulţii HIV-infectaţi ... 95
2. Febra ... 96
3. Scăderi ponderale la adulţii HIV-infectaţi ... 97
4. Diareea cronică la adulţii HIV-infectaţi ... 97
5. Afectarea cavităţii bucale ... 97
6. Afecţiuni ale tegumentelor cutanate şi unghiilor ... 98
*6.1. Dermatomicoze* ... 98
*6.2. Onicomicozele* ... 99
*6.3. Dermatita seboreică* ... 99
*6.4. Scabia* ... 99
*6.5. Foliculita stafilococică* ... 100
*6.6. Molluscum contagiosum* ... 100
Bibliografie ... 102
Capitolul III ... 104
Acordarea asistenţei paliative persoanelor ce trăiesc cu HIV/SIDA ... 104
I. Conceptul, principiile de bază şi organizarea serviciilor ... 104
1. Conceptul de bază ... 104
2. Principii ... 104
3. Organizarea serviciilor ... 104
II. Aspecte generale în acordarea asistenţei paliative la domiciliu persoanelor ce trăiesc cu HIV/SIDA ... 105
1. Măsurile de precauţie în îngrijirile la domiciliu ... 105
2. Instruirea în îngrijirile pacientului ... 105
3. Asistenţa psihosocială familiei pacientului ... 106
III. Examinarea primară ... 106
IV. Tratament ... 107
1. Tratamentul durerii ... 107
2. Tratamentul altor simptome ... 116
3. Conduita în pierderi ponderale ... 121
4. Conduita în febră ... 121
5. Conduita în caz de nausea şi vomă ... 121
6. Conduita în ulcere în cavitatea bucală şi în durere la deglutiţie ... 122
7. Conduita în caz de xerostomie ... 123
8. Conduita în caz de sughiţ ... 123
9. Conduita în diaree ... 124
10. Evaluarea deshidratării la adulţi ... 125

11. Conduita în constipație cu durata mai mare de 2 zile ... 125
12. Conduita în incontinență urinară și fecală ... 126
13. Conduita în prurit ... 126
14. Conduita în escare ... 115
15. Conduita în afecțiuni psihice ... 116
16. Conduita în dereglarea somnului ... 118
17. Conduita în dereglări afective ... 119
17.1. Depresia ... 119
17.2. Mania și dereglarea afectivă bipolară (DAB) ... 121
18. Conduita în demență ... 122
19. Conduita în tuse sau respirație dificilă ... 123
20. Profilaxia rigidității și a contracturilor ... 125
21. Conduita în caz de eliminări vaginale în cancerul de col uterin. ... 125
22. Interacțiuni medicamentoase ... 125
V. Îngrijirea muribunzilor: recomandări speciale ... 126
1. Pregătirea pentru deces ... 126
2. Participare ... 126
3. Îngrijiri ... 126
4. Reacția la pierdere ... 126
VI. Lista minimală de date ce sunt recomandate spre a fi colectate în cadrul instituțiilor medicale ... 131
Anexa 1. Dozele echivalente ale diverșilor analgezici opioizi ... 132
Bibliografie ... 133
Capitolul IV ... 135
Tuberculoza și infecția HIV: tactica conduitei pacienților cu infecție mixtă ... 135
I. Epidemiologia tuberculozei, co-infecției TBC/HIV și influența reciprocă a TBC și infecției HIV ... 135
1. Epidemiologia tuberculozei ... 135
2. Epidemiologia co-infecției TBC/HIV ... 135
3. TBC și infecția HIV: influența reciprocă ... 136
*3.1. Influența infecției HIV asupra evoluției TBC active* ... 136
*3.2. Influența infecției HIV asupra transmiterii TBC* ... 136
*3.3. Influența infecției HIV asupra manifestărilor clinice ale TBC* ... 136
*3.4. Influența TBC asupra morbidității și mortalității în infecția HIV* ... 136
II. Diagnosticul tuberculozei și al infecției HIV la adulți și adolescenți ... 137
1. Evaluarea riscului și diagnosticul TBC la PTHS ... 137
2. Evaluarea riscului și diagnosticul infecției HIV la pacienții cu TBC ... 138
III. Tactica conduitei adulților și adolescenților cu tuberculoză și infecție HIV ... 138
1. Conduita pacienților cu co-infecție M. tuberculosis și HIV ... 139
2. Conduita pacienților infectați cu HIV cu TBC activă ... 139
*2.1. Terapia antituberculoasă* ... 139
*2.2. Inițierea TARV* ... 139
*2.3. Schemele TARVIA de prima linie* ... 140
2.3.1. Particularitățile utilizării schemelor de linia întâi ... 141
2.3.2. Ineficacitatea tratamentului ... 141
*2.4. Schemele TARVIA de linia a doua* ... 141
2.4.1. Particularitățile utilizării schemelor de linia a doua ... 141
*2.5. Interacțiunile medicamentoase între preparatele anti-TBC și ARV: tactica conduitei pacientului* ... 142
*2.6. Profilaxia primară cu cotrimoxazol* ... 142
3. Tactica conduitei pacienților cu TBC/HIV în anumite circumstanțe ... 142
*3.1. Insuficiență renală* ... 142
*3.2. Afecțiuni hepatice* ... 143
*3.3. Femeile de vârstă reproductivă* ... 143
*3.4. Femeile gravide* ... 143
*3.5. Consumatorii de substanțe narcotice injectabile* ... 144
4. Observarea pacienților cu co-infecție TBC/HIV ... 145
*4.1. Monitorizarea terapiei antituberculoase* ... 145
*4.2. Monitorizarea TARV* ... 145
*4.3. Respectarea regimului de tratament cu preparate antituberculoase și ARV* ... 147
IV. Diagnosticul tuberculozei și infecției HIV la copii ... 147
1. Diagnosticul TBC la sugarii și copiii HIV-infectați ... 147
2. Diagnosticul infecției HIV la copiii cu TBC activă ... 148
V. Tactica tratamentului copiilor cu TBC și infecția HIV ... 148

1. Tratamentul TBC ..... 148
2. Tratamentul HIV/SIDA ..... 148
*2.1. Inițierea TARV* ..... 148
*2.2. Schemele recomandate pentru TARVIA* ..... 149
*2.3. Recomandările de bază cu privire la remediile ARV* ..... 149
*2.4. Profilaxia primară cu cotrimoxazol* ..... 149
3. Monitorizarea copiilor cu co-infecție TBC/HIV ..... 149
VI. Lista minimală a datelor recomandate pentru a fi colectate în cadrul instituțiilor medicale ..... 150
Anexa 1. Posologia şi formele medicamentoase ale remediilor antituberculoase pentru adulți, adolescenți şi copii ..... 151
Anexa 2. Posologia şi formele medicamentoase ale preparatelor ARV pentru adulți şi adolescenți ..... 152
Bibliografie ..... 153
Capitolul V ..... 155
HIV/SIDA la consumatorii de droguri injectabile: tratament şi îngrijiri ..... 155
I. Principii de bază ..... 155
II. Date generale ..... 157
1. Epidemiologia infecției HIV şi consumul de droguri injectabile ..... 157
2. Consecințele medicale şi sociale ale consumului de droguri injectabile ..... 158
*2.1. Problemele medicale* ..... 158
*2.2. Problemele sociale* ..... 158
2.2.1. Stigmatizarea, discriminarea şi statutul social scăzut ..... 159
2.2.2. Instituțiile corecționale ..... 159
3. Terapia de substituție cu opioide ..... 159
III. Organizarea asistenței şi tratamentului ..... 160
1. Serviciile pentru CDI ..... 160
*1.1. Practica medicală generală* ..... 160
1.1.1. Principii ..... 160
1.1.2. Abordare în echipă ..... 161
1.1.3. Componentele asistenței ..... 161
*1.2. Reducerea riscului* ..... 162
*1.3. Tratamentul dependenței narcotice şi terapia de substituție cu opioide* ..... 162
*1.4. Suportul psihosocial* ..... 164
2. Modele de asistență multilaterală pentru CDI în HIV/SIDA ..... 164
3. Instituții corecționale ..... 164
IV. Asistența medicală pentru CDI HIV-infectați ..... 165
1. Examenul primar ..... 165
*1.1. Evaluarea consumului de substanțe narcotice şi a dependenței de acestea* ..... 165
*1.2. Evaluarea primară a statutului HIV* ..... 166
*1.3. Examinarea clinică ulterioară* ..... 166
*1.4. Evaluarea psihosocială* ..... 167
2. Tratamentul dependenței opioide ..... 168
*2.1. Terapia de substituție cu opioide* ..... 168
2.1.1. Metadona ..... 169
2.1.2. Buprenorfina ..... 169
*2.2. Programele de detoxificare (abstinența de substanțe narcotice sub control medical)* ..... 169
*2.3. Alte metode de tratament* ..... 170
*2.4. Tratamentul dependenței nonopioide (inclusiv, dependența cocainică şi amfetaminică)* ..... 171
2.4.1. Simptome şi remedii ..... 171
2.4.2. Profilaxia recidivelor ..... 171
2.4.3. Alte măsuri ..... 172
3. Efectuarea TARVIA la CDI cu HIV/SIDA ..... 172
*3.1. Selectarea schemei TARVIA* ..... 173
*3.2. Schemele TARVIA recomandate pentru CDI* ..... 174
*3.3. Hepatotoxicitatea preparatelor ARV* ..... 176
*3.4. Tactica conduitei CDI cu hepatită virală C şi infecție HIV* ..... 177
*3.5. Tactica conduitei CDI cu tuberculoză şi infecție HIV* ..... 177
*3.6. Aderența la tratament* ..... 177
3.6.1. Factorii ce influențează aderența la terapie ..... 178
4. Conduita CDI în procesul terapeutic ..... 179
*4.1. Monitorizarea procesului terapiei de substituție* ..... 179
*4.2. Monitorizarea indicatorilor de laborator* ..... 179
*4.3. Tactica în caz de manifestare a toxicității şi efectelor adverse ale preparatelor ARV* ..... 179

*4.4. Interacţiuni medicamentoase la CDI* ..... 180
4.4.1. Metadona şi preparatele ARV ..... 180
4.4.2. Metadona şi alte remedii ..... 182
4.4.3. Buprenorfina şi remediile ARV ..... 184
4.4.4. Substanţele narcotice ilegale / recreaţionale şi remediile ARV ..... 185
*4.5. Asistenţă în respectarea regimului terapeutic şi supraveghere* ..... 186
*4.6. Tactica în caz de sindrom algic acut şi cronic (inclusiv pacienţii ce beneficiază de TSO)* ..... 187
4.6.1. Tratamentul sindromului algic la pacienţii cărora li se administrează metadonă ..... 187
4.6.2. Tratamentul sindromului algic la pacienţii ce beneficiază de buprenorfină ..... 188
V. Lista minimală a datelor recomandate a fi colectate în cadrul instituţiilor medico-sanitare ..... 188
Bibliografie ..... 224
Capitolul VI ..... 229
Hepatita B şi infecţia cu HIV: conduita pacienţilor cu infecţie mixtă ..... 229
I. Epidemiologia şi evoluţia naturală a hepatitei B ..... 229
1. Prevalenţa hepatitei cronice B ..... 229
2. Căile de transmitere şi factorii de risc ..... 229
3. Genotipurile virusului ..... 230
4. Epidemiologia infecţiei cu VHB la persoanele HIV-infectate ..... 230
5.Evoluţia naturală a hepatitei virale B ..... 230
*5.1. Complicaţiile hepatitei cronice B* ..... 230
*5.2. Fazele evolutive ale infecţiei cronice cu VHB* ..... 231
6. Influenţa reciprocă între infecţiile HIV şi VHB ..... 232
*6.1. Influenţa HIV infecţiei asupra evoluţiei VHB infecţiei* ..... 232
*6.2. Influenţa VHB infecţiei asupra evoluţiei HIV infecţiei* ..... 232
II. Depistarea VHB şi HIV ..... 232
1. Evaluarea riscului infectării cu VHB şi diagnosticul hepatitei B la pacienţii HIV infectaţi ..... 232
*1.1. Evaluarea primară de laborator a statutului VHB* ..... 232
*1.2. Evaluarea severităţii hepatitei B* ..... 232
1.2.1. Evaluarea clinică a afectării hepatice ..... 232
1.2.2. Nivelul AlAT ..... 233
1.2.3. Determinarea HBeAg ..... 233
1.2.4. Nivelul ADN VHB ..... 233
1.2.5. USG şi alte examinări ..... 234
1.2.6. Examenul histologic ..... 234
1.2.7. Situaţii în care nu este necesară efectuarea biopsiei hepatice ..... 235
2. Evaluarea stărilor şi patologiilor asociate ..... 235
*2.1. Tulburări psihice* ..... 235
*2.2. Abuzul de alcool* ..... 235
*2.3.Consumul de droguri* ..... 236
*2.4. Alte boli şi stări asociate* ..... 236
3. Evaluarea riscului infectării cu HIV şi diagnosticul HIV/SIDA la pacienţii cu infecţie VHB ..... 236
III. Conduita clinică a pacienţilor cu infecţie mixtă VHB/HIV ..... 236
1. Pacienţi cu infecţie mixtă VHB/HIV, care nu necesită tratament ..... 237
2. Pacienţii cu infecţie mixtă VHB/HIV, care necesită doar tratament al hepatitei B ..... 237
*2.1. Remediile pentru tratamentul hepatitei B la pacienţii care nu necesită TARV (doze şi scheme)* ..... 237
2.1.1. INF şi INF-PEG ..... 237
2.1.2. Adefovir ..... 238
*2.2. Algoritmele de diagnostic şi tratament ale hepatitei cronice B la pacienţii HIV infectaţi, care nu necesită TARV* ..... 238
2.2.1. Algoritmul 1 ..... 238
2.2.2. Algoritmul 2 ..... 239
2.2.3. Tratamentul pacienţilor cu infecţie mixtă VHB/HIV şi ciroză hepatică decompensată (*29*) ..... 240
3. Pacienţi cu infecţie mixtă VHB/HIV, care necesită doar tratament al infecţiei HIV sau a ambelor boli ..... 241
*3.1. Recomandări pentru tratamentul hepatitei B* ..... 241
3.1.1. Pacienţi cu numărul limfocitelor CD4 200-350/µl şi simptome clinice ale infecţiei HIV ..... 241
3.1.2. Pacienţi cu numărul limfocitelor CD4 <200/µl ..... 241
3.1.3. Pacienţi infectaţi cu HIV cu manifestări clinice ale cirozei hepatice ..... 241
*3.2. Recomandări privind tratamentul infecţiei HIV* ..... 241
3.2.1. Iniţierea TARV ..... 241
3.2.2. Scheme TARV de prima linie ..... 242
3.2.3. Scheme TARV de linia a doua ..... 242

*3.3. Pacienţi cu infecţie mixtă VHB/HIV infectaţi cu tulpini VHB rezistente la lamivudină* ... 243
*3.4. Sumarul schemelor ARV pentru conduita specifică a co-infecţiei HIV-HVB:* ... 243
4. Monitorizarea şi evaluarea eficacităţii tratamentului la pacienţii cu infecţie mixtă VHB/HIV ... 243
*4.1. Criterii de apreciere a eficienţei tratamentului hepatitei B* ... 243
4.1.1. Monitorizarea nivelului ADN VHB ... 244
4.1.2. Monitorizarea activităţii ALAT ... 244
*4.2. Monitorizarea şi evaluarea eficacităţii TARV la pacienţii cu infecţie mixtă VHB/HIV* ... 244
*4.3. Monitorizarea aderenţei la tratament* ... 244
*4.4. Conduita în cazul apariţiei hepatotoxicităţii* ... 244
4.4.1. Sindromul de recuperare a imunităţii la pacienţii cu infecţie mixtă VHB/HIV ... 245
4.4.2. Hepatotoxicitatea determinată de administrarea de medicamente ... 245
4.4.3. Hepatotoxicitatea preparatelor antituberculoase în hepatita B cronică (51, 52) ... 245
IV. Lista minimă a datelor recomandate pentru colectare în instituţiile medicale ... 246
Anexa 2.5. Clasificarea CDC a infecţiei HIV la adulţi – categorii clinice ... 247
* Categoriile A3, B3, C1, C2, C3 reprezintă definiţia extinsă a cazului de SIDA la adolescenţii şi adulţii HIV-seropozitivi.Bibliografie ... 248
Bibliografie ... 249
Capitolul VII ... 251
Hepatita C şi infecţia cu HIV: conduita de tratament a pacienţilor cu infecţie mixtă ... 251
I. Epidemiologia şi evoluţia obişnuită a hepatitei virale C la persoanele HIV infectate ... 251
1. Prevalenţa, factorii de risc şi căile de transmitere ... 251
*1.1. Prevalenţa infecţiei VHC în rândul persoanelor HIV-infectate* ... 251
*1.2. Principalele căi de transmitere* ... 253
*1.3. Genotipurile VHC* ... 253
2. Accesul pacienţilor cu infecţi mixtă HIV/HVC la tratamentul HVC ... 254
3. Influenţa reciprocă între infecţiile cu HIV şi VHC ... 254
*3.1. Influenţa infecţiei HIV asupra evoluţiei VHC infecţiei* ... 254
*3.2 Influenţa infecţiei cu VHC asupra evoluţiei infecţiei HIV* ... 255
II. Depistarea VHC şi HIV ... 255
1. Evaluarea riscului infectării cu VHC şi diagnosticul hepatitei C la pacienţii HIV infectaţi ... 255
*1.1. Evaluarea primară de laborator a statutului VHC* ... 255
*1.2. Evaluarea severităţii hepatitei C* ... 257
1.2.1. Tabloul clinic de afectare hepatică ... 257
1.2.2. Parametri biochimici ... 257
1.2.3. Scorul *Child-Pugh* ... 257
1.2.4. USG ... 257
1.2.5. Examenul histologic ... 258
1.2.6. Metodele neinvazive de apreciere a fibrozei hepatice ... 258
1.2.7. Situaţii clinice în care nu este necesară efectuarea biopsiei hepatice ... 259
*1.3. Evaluarea stărilor şi patologiilor asociate* ... 259
1.3.1. Tulburări psihice ... 259
1.3.2. Abuzul de alcool ... 259
1.3.3. Consumul de droguri ... 260
1.3.4. Alte patologii şi stări concomitente ... 260
*1.4. Algoritme de diagnostic de laborator şi tratament ale hepatitei C* ... 260
1.4.1.Algoritmul 1 ... 260
1.4.2. Algoritmul 2 ... 262
2. Evaluarea riscului infectării cu HIV şi diagnosticul HIV/SIDA la pacienţii cu infecţia VHC ... 263
III. Managementul clinic a pacienţilor cu infecţie mixtă HIV/VHC ... 264
1. Pacienţi cu infecţie mixtă VHC/HIV, care nu necesită tratament ... 265
2. Pacienţi cu infecţia mixtă VHC/HIV, care necesită doar tratamentul hepatitei virale C ... 265
*2.1. Indicaţii pentru tratamentul hepatitei virale C* ... 265
*2.2. Indicatorii de pronostic al răspunsului viral susţinut* ... 265
*2.3. Contraindicaţii pentru tratamentul hepatitei C* ... 265
*2.4. Tratamentul hepatitei C acute* ... 266
*2.5. Tratamentul hepatitei C cronice (doze şi scheme)* ... 266
*2.6. Durata tratamentului* ... 267
3. Pacienţii cu infecţie mixtă HIV/VHC, care necesită doar tratament contra infecţiei HIV ... 267
*3.1. Iniţierea TARV* ... 267
*3.2. Selectarea schemei TARV* ... 268
*3.3. Schemele TARV de prima linie* ... 268

*3.4. Scheme TARV de linia a doua* ... 269
*3.5. Sumarul schemelor ARV pentru conduita specifică a tratamentului co-infecției HIV-HVC* ... 269
4. Pacienți cu infecție mixtă HIV/VHC, care necesită tratament atât al infecției HIV, cât şi al infecției VHC ... 270
*4.1. Strategia de inițiere a tratamentului* ... 271
*4.2. Recomandări privind TARV în cazul tratamentului simultan al infecției HIV şi hepatitei C.* ... 271
*4.3. Hepatotoxicitatea preparatelor ARV* ... 272
*4.4. Ajustarea dozelor preparatelor ARV la pacienții cu ciroză* ... 272
5. Monitorizarea clinică a tratamentului ... 274
*5.1. Monitorizarea răspunsului viral* ... 274
*5.2. Monitorizarea răspunsului histologic* ... 274
*5.3. Monitorizarea toleranței la tratament* ... 274
*5.4. Conduita toxicității şi a efectelor adverse în tratamentul cu INF-PEG şi RBV* ... 275
5.4.1.Anemia şi neutropenia ... 275
5.4.2. Ajustarea dozelor INF-PEG şi RBV ... 275
5.4.3. Simptomele paragripale ... 276
5.4.4. Nausea ... 276
5.4.5. Depresia ... 276
5.4.6. Disfuncțiile glandei tiroide ... 276
*5.5. Monitorizarea aderenței la tratament* ... 276
*5.6. Conduita în cazul pacienților cu lipsa răspunsului la tratament* ... 277
*5.7. Conduita în cazul pacienților cu boală hepatică în stadiul terminal (BHST)* ... 277
5.7.1. Diagnosticarea carcinomului hepatocelular ... 277
5.7.2. Diagnosticarea varicelor esofagiene ... 277
*5.8. Interacțiuni medicamentoase* ... 277
5.8.1. Interacțiunea între preparatele ARV şi remediile utilizate în tratamentul hepatitei C ... 277
5.8.2. Interacțiunea între droguri, preparatele pentru terapia de substituție, preparatele pentru tratamentul VHC şi preparatele ARV ... 278
*5.9. Hepatotoxicitatea preparatelor anti-tuberculoase în hepatita cronică C* ... 278
IV. Lista minimă a datelor recomandate pentru colectare în instituțiile medicale ... 278
Anexa 1. Diagnosticul de laborator al hepatitei C (31) ... 280
Anexa 2. Metode biochimice de apreciere a fibrozei hepatice ... 282
Anexa 3. Chestionare pentru depistarea abuzului de alcool ... 283
Anexa 3.5. Clasificarea CDC a infecției HIV la adulți – categorii clinice ... 284
Anexa 4. Conduita pacienților cu boală hepatică în stadiu terminal ... 286
Anexa 5. Direcții de cercetare şi tipuri noi de tratament ... 288
Capitolul VIII ... 295
Profilaxia hepatitelor A, B, C şi a acțiunii altor factori hepatotoxici la persoanele cu HIV/SIDA ... 295
I. Strategiile profilaxiei ... 295
1. Vaccinarea contra hepatitelor B şi A ... 295
*1.1. Hepatita B* ... 295
*1.2. Hepatita A* ... 296
2. Profilaxia transmiterii maternofetale a virușilor hepatitei ... 297
*2.1. Profilaxia transmiterii VHB* ... 297
*2.2. Profilaxia transmiterii VHC* ... 297
3. Profilaxia şi reducerea riscului infectării ... 298
*3.1. Comportament sexual protejat* ... 298
*3.2. Reducerea riscurilor asociate consumului de droguri intravenoase* ... 298
4. Consilierea privind reducerea acțiunii factorilor nocivi asupra ficatului ... 298
5. Profilaxia transmiterii virușilor hepatitei în transfuziile de sânge şi ale produselor din sânge. ... 299
6. Profilaxia transmiterii hepatitelor virale în instituțiile medicale ... 299
Bibliografia ... 300
Capitolul IX ... 301
Suport pentru sănătatea reproducerii şi sexualității persoanelor care trăiesc cu HIV/SIDA ... 301
I. Introducere ... 301
II. Context ... 301
III. Principiile serviciilor de sănătatea reproducerii şi sexualității pentru PTHS ... 301
1. Principii generale ... 301
2. Principiile consilierii şi testării HIV ... 302
3. Consilierea pacienților ... 302
IV. Sănătatea sexuală a PTHS ... 302
1. Anamneza sexuală ... 303

2. Starea de bine sexuală ... 303
*2.1. Disfuncţiile sexuale la femei* ... 303
*2.2. Disfuncţiile sexuale la bărbaţi* ... 303
*2.3. Interacţiuni între medicamentele pentru disfuncţie erectilă şi ARV* ... 304
*2.4. Consumul de substanţe* ... 305
*2.5. Aspecte privind sănătatea psihică* ... 305
3. ITS şi ITG ... 306
*3.1. Notificarea partenerului* ... 307
*3.2. Interacţiuni între medicamentele pentru tratamentul ITS/ITG şi ARV* ... 307
4. Violenţa bazată pe diferenţa de gen şi sexualitate ... 308
5. Impactul dizabilităţilor şi al bolilor cronice asupra sănătăţii sexuale ... 309
V. Contracepţia ... 310
1. Vizita primară ... 310
2. Criterii medicale de eligibilitate pentru utilizarea contraceptivelor de către femei care trăiesc cu HIV/SIDA ... 310
3. Metodele contraceptive în general ... 311
*3.1. Metodele de barieră şi spermicidele* ... 311
3.1.1. Protecţia dublă ... 311
3.1.2. Prezervativele masculine din latex ... 311
3.1.3. Prezervativele feminine ... 311
3.1.4. Alte metode de barieră (diafragmele, cupolele cervicale) ... 312
3.1.5. Spermicidele ... 312
*3.2. Contraceptivele orale combinate (COC) cu doză scăzută* ... 312
*3.3. Contraceptivele numai cu progestativ (CNP)* ... 312
*3.4. Contraceptivele combinate sub formă injectabilă, plasture şi inel* ... 313
*3.5. Dispozitivele intrauterine* ... 314
*3.6. Contracepţia de urgenţă* ... 315
3.6.1. Schemele terapeutice de comprimate pentru contracepţia de urgenţă ... 315
3.6.2. DIU pentru contracepţia de urgenţă ... 315
3.6.3. Mifepriston ... 316
*3.7. Procedurile de sterilizare chirurgicală* ... 316
*3.8. Metodele de conştientizare a fertilităţii şi coitul întrerupt* ... 316
*3.9. Metoda amenoreei de lactaţie* ... 316
*3.10. Perspective* ... 316
4. Contracepţia pentru femeile care utilizează remediile ARV ... 316
*4.1. Interacţiuni între ARV şi steroizii din contraceptivele hormonale* ... 317
*4.2. Interacţiuni între remediile ARV şi DIU* ... 317
*4.3. Teratogenicitatea EFV* ... 317
*4.4. Complianţa la contracepţie şi tratament HIV/ITS* ... 318
5. Metode contraceptive pentru femei cu dublu tratament, TARV şi contra TBC ... 318
6. Consideraţii privind cele mai vulnerabile categorii de populaţie ... 318
*6.1. Lucrătorii sexului comercial (bărbaţi şi femei)* ... 318
*6.2. BSB* ... 318
*6.3. CDI* ... 318
7. Recomandări pentru metode contraceptive ... 318
VI. Avortul fără riscuri ... 319
1. Consilierea pentru avort ... 319
2. Metodele chirurgicale şi medicamentoase de avort ... 320
3. Îngrijirea post-avort şi planificarea familială ... 321
4. Recomandări ... 321
VII. Reproducerea naturală sau asistată medical ... 321
1. Consilierea reproductivă pentru cuplurile cu HIV ... 321
2. Fertilitatea ... 322
3. Durata sarcinii şi rezultate ... 322
4. Consilierea înainte de concepţie ... 322
5. Reducerea riscului de transmitere sexuală a HIV în timpul concepţiei ... 322
*5.1. Spălarea spermei şi determinarea virusologică a HIV în spermă* ... 323
6. Tehnologia reproducerii asistate în caz de infecţie HIV ... 323
*6.1. Cuplurile fertile* ... 323
*6.2. Cuplurile infertile* ... 323
VIII. Leziunile intraepiteliale ale colului uterin şi cancerul de col uterin ... 323
1. Evaluarea iniţială şi în timpul urmăririi ... 324

2. Conduita generală în cazul pacientelor cu CIN ... 324
3. Tratamentul leziunilor intraepiteliale ale colului uterin ... 324
4. Conduita terapeutică în cancerul invaziv ... 325
5. Screening-ul anal ... 325
IX. Sugestii pentru colectarea la nivel clinic a unui minim set de date ... 325
Anexa 1. Sugestii pentru subiecte şi întrebări ce pot fi adresate în timpul anamnezei sexuale ... 326
Anexa 2. Conduita terapeutică în sifilis la PTHS ... 327
Anexa 3. Conduita terapeutică în candidoza vulvovaginală la femeile care trăiesc cu HIV/SIDA ... 328
Anexa 4. Conduita terapeutică în vaginoza bacteriană la femeile care trăiesc cu HIV/SIDA ... 328
Anexa 5. Metode de screening pentru cancerul de col uterin ... 329
Anexa 6. Raportarea frotiurilor Papanicolau, conform sistemului Bethesda din 2001 ... 329
Anexa 7. Conduita terapeutică recomandată în cazul frotiurilor Papanicolau anormale ... 329
Bibliografie ... 330
Capitolul X ... 332
Prevenirea transmiterii materno-fetale a infecţiei HIV ... 332
I. Concepţia de bază ... 332
II. Date generale ... 332
III. Examinarea primară ... 333
1. Examenul primar al gravidelor în cadrul serviciilor de asistenţă prenatală ... 333
2. Consilierea ... 333
IV. Realizarea PTMF în cadrul serviciilor de asistenţă prenatală şi maternităţi ... 334
1. Scenarii posibile de realizare a PTMF în cadrul serviciilor de asistenţă prenatală şi în maternităţi ... 334
*1.1. Gravidele HIV-infectate, care potrivit stării sănătăţii nu necesită deocamdată administrarea TARV* ... 334
*1.2. Gravidele HIV-infectate, care, conform stării sănătăţii, necesită acum sau ar necesita în viitorul apropiat administrarea TARV* ... 335
*1.3. Gravidele HIV-infectate, care au început administrarea TARV până la graviditate* ... 336
*1.4. Gravidele HIV-infectate, care nu s-au adresat serviciilor respective până în momentul naşterii* ... 337
*1.4.1. Sumarul schemelor ARV specifice administrate în caz de PTMF:* ... 337
*1.5. PTMF la femeile gravide HIV-infectate, cu tuberculoză activă* ... 338
2. Supravegherea gravidelor HIV-infectate, consumatoare de droguri injectabile ... 338
*2.1. Organizarea asistenţei* ... 338
*2.2. Estimarea dependenţei de droguri şi simptomelor de abstinenţă la gravide* ... 339
*2.3. Influenţa substanţelor psihoactive şi sindromul de abstinenţă în timpul sarcinii* ... 339
*2.4. Consilierea şi tratarea în dependenţa de droguri* ... 340
*2.5. Tratamentul de substituţie cu opiacee în timpul sarcinii* ... 340
2.5.1. Tratamentul de substituţie cu metadonă ... 340
2.5.2. Tratamentul de substituţie cu buprenorfină ... 342
*2.6. Supravegherea gravidelor HIV–infectate dependente de droguri, care au fost internate la naştere şi nu au beneficiat de asistenţă prenatală* ... 342
2.6.1. Analgezia ... 342
3. Supravegherea femeilor în perioada post-partum ... 342
*3.1. Consilierea privind alimentarea copilului* ... 342
*3.2. Consilierea privind contracepţia postnatală* ... 343
4. Conduita nou-născuţilor la maternitate ... 343
*4.1. Diagnosticul de laborator al infecţiei HIV la nou-născuţi* ... 343
*4.2. Conduita nou-născuţilor cu dependenţă de droguri şi sindrom de abstinenţă* ... 343
4.2.1. Examinarea clinică ... 343
4.2.2. Tratamentul sindromului de abstinenţă la nou-născuţi ... 344
*4.3. Imunizarea* ... 344
5. Referirea medicală pentru primirea ulterioară a asistenţei medicale ... 344
V. Lista minimă a datelor, care trebuie colectate în instituţiile medicale ... 345
Anexa 1. Preparatele care se utilizează pentru tratarea dependenţei de substanţe psihoactive la gravide ... 346
Anexa 2. Determinarea condiţiilor alimentării artificiale ... 348
Anexa 3. Estimarea gradului de gravitate a sindromului de abstinenţă la nou-născuţi (în grade) ... 349
BIBLIOGRAFIE ... 350
Capitolul XI ... 352
Tratamentul şi asistenţa în HIV/SIDA la copii ... 352
I. Introducere ... 352
II. Diagnosticul de laborator al HIV-infecţiei ... 352
*1. Diagnosticul HIV-infecţiei la copiii sub 18 luni* ... 352
1.1. Diagnosticul la copiii ce sunt alimentaţi artificial (faceţi referinţă la algoritmul din Imaginea 1 ce urmează): ... 352

1.2. Diagnosticul la copiii alimentaţi natural la sân ..... 354
1.3. Diagnosticul la copiii supuşi acţiunii remediilor ARV în procesul PTMF ..... 354
1.4. Diagnosticul la copiii născuţi din mame cărora li se administrează TARV ..... 354
*2. Diagnosticul HIV-infecţiei la copiii cu vârsta peste 18 luni* ..... 354
III. Conduita copiilor HIV-infectaţi ..... 354
*1. Investigaţiile clinice şi de laborator la copiii HIV-infectaţi* ..... 354
*2. Suportul alimentaţiei* ..... 355
*3. Consultarea persoanelor ce îngrijesc de copil* ..... 355
3.1. Atenţia la nevoile adolescenţilor ..... 356
*4. TARV la copii* ..... 357
4.1. Criteriile imunologice pentru iniţierea TARV în funcţie de vârstă ..... 357
4.2. Schemele TARVIA de prima linie ..... 358
4.3. Schemele TARVIA în circumstanţe speciale ..... 359
4.4. TARV la copiii care n-au fost expuşi acţiunii remediilor ARV ..... 359
4.5. Dozele remediilor ARV şi corecţia acestora în funcţie de vârstă ..... 360
4.6. Respectarea regimului de tratament ..... 360
4.7. Ineficacitatea TARV ..... 360
4.8. Schemele TARV de linia a doua ..... 361
4.9. Conduita în caz de ineficienţă a schemei de linia a doua ..... 361
*5. Monitorizarea copiilor cu HIV/SIDA* ..... 361
5.1. Monitorizarea copiilor până la iniţierea TARV ..... 361
5.2. Monitorizarea copiilor ce beneficiază de TARVIA ..... 362
5.3. Sindromul inflamator de recuperare a imunităţii ..... 362
5.4. Monitorizarea toxicităţii remediilor ARV ..... 362
5.5. Monitorizarea respectării regimului de tratament ..... 366
5.6. Monitorizarea şi suportul alimentaţiei ..... 366
5.7. Evaluarea dezvoltării ..... 367
IV. Profilaxia şi tratamentul principalelor infecţii oportuniste ..... 367
1. Tuberculoză ..... 367
2. Infecţii diseminate cauzate de micobacterii atipice ..... 367
3. Pneumonia pneumocistică (PPC) ..... 368
4. Infecţiile bacteriene (cu excepţia celor micobacteriene) ..... 370
5. Toxoplasmoza ..... 370
6. Infecţiile micotice ..... 372
6.1. Candidoza ..... 372
7. Infecţiile virale ..... 374
7.1. Infecţia cu citomegalovirus (CMV) ..... 374
7.2. Infecţia cauzată de virusul varicelei / *zona zoster* (virusul *varicella-zoster*) ..... 375
7.3. Infecţia cauzată de virusul herpesului simplu (VHS) ..... 376
V. Tratamentul durerii la copii ..... 377
1. Date generale ..... 377
2. Metodele de tratament al durerii ..... 378
VI. Lista minimală de date recomandate pentru a fi colectate în instituţiile medico-sanitare ..... 378
Anexa 1. Clasificarea clinică revizuită după OMS a HIV/SIDA la copii ..... 380
Anexa 2. Clasificarea după OMS a imunodeficienţei HIV-asociate la copii ..... 382
Anexa 3. Tabelul de control pentru evaluarea dezvoltării copilului ..... 382
* Categoriile A3, B3, C1, C2, C3 reprezintă definiţia extinsă a cazului de SIDA la adolescenţii şi adulţii HIV-seropozitiviAnexa 4. Dozele remediilor ARV ..... 384
Anexa 4. Dozele remediilor ARV ..... 385
Bibliografie ..... 387
Capitolul XII ..... 391
Imunizarea persoanelor care trăiesc cu HIV/SIDA şi a persoanelor cu risc ridicat pentru HIV-infecţie ..... 391
I. Introducere ..... 391
II. Principiile generale ale imunizării PTHS ..... 391
III. Utilizarea vaccinurilor şi a imunoglobulinelor ..... 392
1. Vaccinuri vii atenuate ..... 392
*1.1. Vaccinul BCG* ..... 392
*1.2. Vaccinul contra holerei (CVD 103-HgR)* ..... 393
*1.3. Vaccinurile împotriva rujeolei, oreionului şi rubeolei (rujeolă + tuse convulsivă + rubeolă, rujeolă + rubeolă, vaccinul antirujeolic, vaccinul împotriva rujeolei)* ..... 393
*1.4. Vaccinul poliomielitic oral (VPO)* ..... 394

*1.5. Vaccinul contra rotavirus* ... 394
*1.6. Vaccinul contra tifosului abdominal (Ty21a)* ... 394
*1.7. Vaccinul contra virusului varicelei / zona zoster (virusul varicella zoster)* ... 395
*1.8. Vaccinul contra febrei galbene* ... 395
2. Vaccinurile ucise sau inactivate ... 396
*2.1. Vaccinul contra holerei (WC/rBs)* ... 396
*2.2. Vaccinurile împotriva difteriei, tusei convulsive şi a tetanosului (DTP, DTP acelular, ADT pentru copii şi pentru adulți, AT)* ... 396
*2.3. Vaccinul contra Haemophilus influenzae tip b* ... 397
*2.4. Vaccinul contra hepatitei A* ... 397
*2.5. Vaccinul contra hepatitei B* ... 398
2.5.1. Schema recomandată de vaccinare contra hepatitei B pentru persoanele HIV-infectate ... 399
2.5.2. Răspunsul la vaccinul contra hepatitei B ... 399
2.5.3. Recomandările pentru monitorizarea post-vaccinare contra hepatitei B la persoanele HIV-infectate ... 399
*2.6. Vaccinul antigripal* ... 399
*2.7. Vaccinul meningococic* ... 400
*2.8. Vaccinul pneumococic* ... 400
2.8.1. Vaccinul pneumococic polizaharidic (VPP) ... 400
2.8.2. Vaccinul pneumococic conjugat (VPC) ... 401
*2.9. Vaccinul poliomielitic inactivat (VPI)* ... 401
*2.10. Vaccinul antirabic* ... 402
*2.11. Vaccinul contra encefalitei acariene* ... 402
*2.12. Vaccinul subunitar de tifos abdominal (Vi-polizaharidică)* ... 403
*2.13. Alte vaccinuri inactivate* ... 403
3. Utilizarea imunoglobulinelor ... 404
*3.1. Imunoglobulina contra hepatitei B (IgHB)* ... 404
*3.2. Imunoglobulina umană normală (IgNU)* ... 404
3.2.1. Hepatita A ... 404
3.2.2. Rujeola ... 405
*3.3. Imunoglobulina umană antirabică (IgUAR)* ... 405
*3.4. Imunoglobulina antitetanos (IgAT)* ... 406
*3.5. Imunoglobulina contra virusului varicelei / zona zoster (varicella zoster) (IgVZ)* ... 406
Anexa 1. Sumarul succint al recomandărilor cu privire la imunizarea pacienților cu imunodeficiență cauzată de HIV/SIDA ... 407
Anexa 2. Clasificația OMS a imunodeficienței HIV-asociate la copii ... 409
Anexa 3. Vaccinarea contra rabiei ... 410
Anexa 4. Dicționar de termeni ... 411
Bibliografie ... 414
Capitolul XIII ... 416
Profilaxia post-expunere a HIV-infecției ... 416
I. Principii fundamentale ... 416
II. Definiții şi date generale ... 416
1. Expunerea profesională la HIV ... 416
*1.1. Definiție* ... 416
*1.2. Riscul de infectare* ... 417
*1.3. Lichidele biologice potențial periculoase (5)* ... 417
*1.4. Factorii ce influențează riscul infectării cu HIV după o expunere profesională* ... 417
2. Expunerea la HIV necorelată cu activitatea profesională ... 417
*2.1. Definiție* ... 418
*2.2. Riscul infectării* ... 418
III. Evaluarea expunerii, investigarea sursei potențiale de infectare şi a persoanei ce a contactat cu aceasta ... 419
1. Evaluarea expunerii ... 419
2. Investigarea sursei potențiale de infectare ... 419
3. Evaluarea persoanei expuse ... 420
*3.1. Obținerea informației suplimentare în caz de expunere neprofesională* ... 420
IV. Acordarea asistenței în caz de expunere accidentală la HIV ... 421
1. Asistența de urgență ... 421
2. Consultarea persoanelor expuse ... 422
3. Conduita în lipsa indicațiilor pentru PPE ... 422
4. Momentul inițierii şi durata PPE ... 423
5. Selecția preparatelor ARV pentru PPE ... 423

6. Schemele şi preparatele ARV pentru PPE ..... 424
*6.1. Schemele formate din două preparate ARV* ..... 424
*6.2. Schemele cu trei remedii ARV* ..... 424
*6.3. Posologia remediilor ARV* ..... 424
*6.4. Preparatele ARV nerecomandate pentru PPE* ..... 425
7. Monitorizarea în dinamică a persoanelor expuse ..... 425
V. Profilaxia expunerilor profesionale şi intraspitaliceşti ..... 426
1. Măsurile standard de precauţie ..... 426
2. Reducerea riscului expunerii profesionale în instituţiile medical-curative ..... 427
*2.1. Principalele măsuri profilactice şi reguli ale tehnicii securităţii la locul muncii* ..... 427
*2.2. Remedii şi echipament de protecţie* ..... 428
*2.3. Controlul tehnologic* ..... 429
*2.4. Mijloace de protecţie individuale şi utilizarea acestora* ..... 429
IV. Lista minimală a datelor recomandate spre a fi colectate în cadrul instituţiilor medico-sanitare ..... 430
Anexa 1. Consimţământul informat: formular pentru persoanele ce reprezintă sursa potenţială de infectare ..... 430
Anexa 2. Consimţământul informat: formularul pentru persoana expusă ..... 432
Anexa 3. Exemplu de formular pentru înregistrarea cazului de expunere profesională (informaţie confidenţială) ..... 433
Anexa 4. Exemplu de formular pentru înregistrarea expunerii necorelate cu activitatea profesională (informaţie confidenţială) ..... 435
Anexa 5. Memoriu despre măsurile standard de precauţie (49) ..... 437
Bibliografie ..... 441

# Abrevieri

| | |
|---|---|
| /r | Ritonavir în doză mică (pentru amplificarea IP) |
| 3TC | Lamivudină |
| ABC | Abacavir |
| ADN | Acid dezoxiribonucleic |
| ADT | Anatoxină difterico-tetanică adsorbită |
| Ag1549 | Capravirină |
| AGS | Analiza generală a sângelui |
| AIE | Analiză imunoenzimatică (ELISA) |
| AINS | Antiinflamatoare nesteroidiene |
| AlAT | Alaninaminotransferază |
| APV | Amprenavir |
| ARN | Acid ribonucleic |
| ARV | Antiretroviral |
| AsAT | Aspartataminotransferază |
| ASC-H | Celule scuamoase atipice, nu se poate exclude LISP |
| ASC-US | Celule scuamoase atipice cu semnificație nedeterminată |
| ASI | indicele de evaluare a severității adicției |
| AT | Anatoxină tetanică |
| ATV | Atazanavir |
| ATV/r | Atazanavir/ritonavir |
| AUC | Aria sub curba concentrație-timp |
| BCG | Bacilii lui Calmette–Guérin |
| BHST | Boală hepatică în stadiu terminal |
| BIP | Boală inflamatoare pelviană |
| BSB | Bărbați care întrețin relații sexuale cu bărbați |
| C max | Concentrație maximă în sânge |
| C min | Concentrație minimă în sânge |
| CD4 | Celule cu antigen cluster de diferențiere (subgrup de T-limfocite) |
| CDF | Combinație cu doză fixă |
| CDI | Consumator de droguri injectabile |
| CHC | Carcinom hepatocelular |
| CHOP | ciclofosfamidă, doxorubicină, vincristină, prednisolonă (schemă de chimioterapie) |
| CI50 | Concentrația de inhibiție 50% |
| CIB-10 | Clasificarea Internațională a Bolilor şi a altor probleme de sănătate, ediția 10 |
| CIC | Contraceptiv injectabil combinat |
| CK | Creatinkinază |
| CMA | Complexul Mycobacterium avium-intracellulare |
| CMV | Citomegalovirus |
| CNP | Contraceptiv numai cu progestativ |
| COC | Contraceptiv oral combinat |
| CPK | Creatinfosfokinază |
| CTV | Consiliere şi testare voluntară |
| CYP | Citocromul P450 |
| d4T | Stavudină |
| DAB | Dereglări afective bipolare |
| ddC | Zalcitabină |
| ddI | Didanozină |
| DIU | Dispozitiv intrauterin |
| DIU-Cu | Dispozitiv intrauterin cu eliberare de cupru |

| | |
|---|---|
| DIU-LNG | Dispozitiv intrauterin cu eliberare de levonorgestrel |
| DLV | Delavirdină |
| DMPA | Acetat de medroxiprogesteron depozit |
| DP | în două prize timp de 24 ore |
| DT | Delirium tremens |
| DTP | Vaccin adsorbit contra difteriei, tetanosului şi tusei convulsive (pertussis) |
| ECG | Electrocardiografie |
| EE | Etinil estradiol |
| EFV | Efavirenz |
| ELISA | Reacţie enzimatică de imunosorbţie (ELISA) |
| ENF | Enfuvirtid |
| EPOCH | etopozid, prednisolonă, vincristină, ciclofosfamidă, doxorubicină (schemă de chimioterapie) |
| EuropASI6 | indicele de evaluare a severităţii adicţiei, versiunea Europeană 6 |
| FIGO | Federaţia Internaţională de Ginecologie şi Obstetrică |
| FPV | Fosamprenavir |
| FPV/r | Fosamprenavir/ritonavir |
| Frotiu Pap | Frotiu colorat după Papanicolau pentru investigaţiile citologice |
| FTC | Emtricitabină |
| GC | Gonococi |
| GGT | Gama-glutamiltransferază |
| GI | Gastrointestinal |
| HBcAg | Antigen nucleic al virusului hepatitei B |
| HBsAg | Antigen de suprafaţă al virusului hepatitei B |
| Hib | Haemophilus influenzae de tip b |
| HIV | Virusul imunodeficienţei umane |
| HIV/ITS | HIV şi alte infecţii cu transmitere sexuală (ITS) |
| HR | Reducerea riscului |
| HSF | Hormon Stimulant Folicular |
| HSV | Virusul herpes simplex |
| HT | Hormonul tireotrop |
| i/m | intramuscular |
| i/v | intravenos |
| IDV | Indinavir |
| IgAT | Imunoglobulină antitetanică |
| IGD | Indicele de gravitate a dependenţei |
| IgG | Imunoglobulină G |
| IgHB | Imunoglobulină contra virusului hepatitei B |
| IgNU | Imunoglobulină normală umană |
| IgUAR | Imunoglobulina umană antirabică |
| IgVZ | Imunoglobulină contra virusului varicella zoster |
| IÎ | Interval de încredere |
| INF | Interferon |
| INF-PEG | Interferon pegilat |
| INNTI | Inhibitor nonnucleozidic al transcriptazei inverse |
| INTI | Inhibitor nucleozidic / nucleotidic al transcriptazei inverse |
| IO | Infecţie oportunistă |
| IP | Inhibitor al proteazei |
| IPP | Inhibitor al pompei protonice |
| ISRS | inhibitor selectiv al recaptării serotoninei |
| ITG | Infecţii ale tractului genital |
| ITS | Infecţie cu transmitere sexuală |

| | |
|---|---|
| ÎV | Încărcătură virală |
| IVCU | Inspecție vizuală a colului uterin |
| LBA | Lavaj bronhoalveolar |
| LCR | Lichid cefalorahidian |
| LDFS | Lipoproteină cu densitate foarte scăzută |
| LDH | Lactatdehidrogenază |
| LEEP | Procedura de excizie chirurgicală cu ansa diatermică |
| LGP | Limfadenopatie generalizată persistentă |
| LGV | Limfogranulomatoză venerică |
| LH | Hormon luteinizant |
| LISP | Leziune intraepitelială scuamoasă de grad pronunțat |
| LISR | Leziune intraepitelială scuamoasă de grad redus |
| LMP | Leucoencefalopatie multifocală progresivă |
| LNG | Levonorgestrel |
| LNH | Limfom non-Hodgkin |
| LPDM | Lipoproteină cu densitate mare |
| LPV | Lopinavir |
| LPV/r | Lopinavir/ritonavir |
| MABT | Micobacterii, alte decât bacilii tuberculoşi (micobacterii atipice) |
| MAI | Mycobacterium avium-intracellulare |
| MAN | Mutație în analogul nucleozidic |
| MAO | Monoaminoxidază |
| MAT | Mutația analogului timidinei |
| MDMA | 3,4-metilendioximetamfetamină |
| MTM | Monitorizarea terapeutică a medicației |
| NE | Noretindronă |
| NET-EN | Enantat de noretisteronă |
| NFV | Nelfinavir |
| NIC | Neoplasm intraepitelial cervical |
| NICU | Neoplazie intraepitelială a colului uterin |
| NVP | Nevirapină |
| OC | Operație cezariană |
| OCP | Operație cezariană programată |
| ODZ | odată la două zile |
| OMS | Organizația Mondială a Sănătății |
| OMS | Organizația Mondială a Sănătății |
| PAE | Programul pentru acces extins |
| PCC | Psihoterapie cognitiv-comportamentală |
| PCR | Proteina C-reactivă |
| PO | per os (pe cale orală) |
| PP | de patru ori pe zi (în patru prize) |
| PPC | Pneumonia pneumocistică |
| PPE | Profilaxie post-expunere |
| PTHS | Persoane care trăiesc cu HIV/SIDA |
| PTMF | Profilaxia transmiterii materno-fetale a HIV-infecției |
| PVU | Papiloma virusul uman |
| Q | la interval de (de ex., Q8H=la interval de 8 ore) |
| RHP | Reacție de hemaglutinare pasivă |
| RIE | Reacția imunoenzimatică |
| RIN | Raportul internațional normalizat |
| RMN | Rezonanță magnetică nucleară |

| | |
|---|---|
| ROR | Rujeolă, oreion şi rubeolă |
| RPL | Reacția de polimerizare în lanț |
| RPR | Reagină plasmatică rapidă |
| RTV | Ritonavir |
| RVS | Răspuns viral susținut la tratament |
| s/c | subcutanat |
| SDRA | Sindromul dereglării respiratorii achiziționate |
| SGI | Sistemul gastrointestinal |
| SIDA | Sindromul imunodeficienței umane |
| SIDA | Sindromul imunodeficienței achiziționate |
| SIRI | Sindromul inflamator de recuperare a imunității |
| SK | Sarcomul Kaposi |
| SMEM | Sistem de monitorizare a evenimentului de medicație |
| SNC | Sistem nervos central |
| SP | odată pe zi (singură priză) |
| SQV | Saquinavir |
| SQV/r | Saquinavir/ritonavir |
| SR | Sănătatea reproducerii |
| SRC | Studii randomizate cu grupuri control |
| SRşi S | Sănătatea reproducerii şi sexualității |
| T max | Timpul de atingere a concentrației maxime |
| TAR | Tratament antiretroviral |
| TARV | Tratament antiretroviral |
| TARVIA | Tratament antiretroviral intens activ |
| TBC | Tuberculoză |
| TBP | Tuberculoză pulmonară |
| TC | Tomografia computerizată |
| TDF | Tenofovir |
| TFH | Test al funcțiilor hepatice |
| THC | Tetrahidrocannabinol |
| TIC | Testul de identificare a comprimatelor |
| TMc114 | Darunavir |
| TMc125 | Etravirină |
| TMF | Transmitere materno-fetală a HIV-infecției |
| TMP/SMX | Trimetoprim-sulfametoxazol (cotrimoxazol) |
| TOD | Tratament sub observație directă |
| TOF | Transplant ortotopic de ficat |
| TP | de trei ori pe zi (trei prize) |
| TPV | Tipranavir |
| TSH | Hormon stimulant tiroidian |
| TSO | Terapia de substituție cu opioide |
| UNG | Uretrită non-gonococică |
| US | Ureea sanguină |
| USG | Ultrasonografie |
| VB | Vaginoză bacteriană |
| VDRL | Testul serologic standard pentru sifilis (venereal disease research laboratory slide test) |
| VHA | Virusul hepatitei virale A |
| VHB | Virusul hepatitei virale B |
| VHC | Virusul hepatitei virale C |
| VHS | Virusul herpes simplex |
| VPC | Vaccin pneumococic conjugat |

| | |
|---|---|
| VPI | Vaccin poliomielitic inactivat |
| VPO | Vaccin poliomielitic oral |
| VPP | Vaccin pneumococic polizaharidic |
| VPU | Virusul papilomului uman |
| VVC | Candidoză vulvovaginală |
| VVZ | Virusul varicella zoster (virusul varicella / zona zoster) |
| ZDV | Zidovudină, cunoscută şi ca azidotimidină (AZT) |

# Capitolul I

## Evaluarea pacientului şi tratamentul antiretroviral al adulţilor şi adolescenţilor

### Sumar general

al tuturor schemelor ARV pentru conduita specifică a infecţiei HIV:

**Schemele ARV pentru consumatorii de droguri injectabile (CDI) HIV-pozitivi în funcţie de situaţiile clinice**

| Situaţia clinică | Linia I de preferinţă | Linia I alternativă | Linia II de preferinţă | Linia II alternativă |
|---|---|---|---|---|
| CDU + TARV, lipsa afecţiunilor concomitente majore | AZT[3, 9] + 3TC + EFV[10]<br><br>TDF[1] + FTC[2] + EFV[10] | AZT → TDF: TDF + 3TC + EFV<br><br>AZT → ABC: ABC[4, 5, 12] + 3TC + EFV[10]<br><br>EFV → ABC: AZT + 3TC + ABC[4, 5, 12]<br><br>În caz de efecte adverse la ABC: AZT + (3TC sau FTC) + TDF<br><br>În anumite situaţii: EFV → LPV/r (AZT sau TDF) + (3TC sau FTC) + LPV/r[11]<br><br>În caz că nu există alte opţiuni: EFV → NVP: (AZT sau TDF) + (3TC sau FTC) +NVP[6] (monitorizarea funcţiilor hepatice) | ABC + ddI + LPV/r<br><br>TDF (dacă nu a fost administrat anterior) + (3TC sau FTC) + LPV/r<br><br>AZT + (3TC sau FTC) + TDF + LPV/r | $PI_1$/r → $PI_2$/r<br><br>ABC → AZT sau d4T (dacă nu a fost administrat anterior) |
| CDU + TARV + indicaţii pentru tratamentul HEP-B | TDF[1] + FTC[2] + EFV[10]<br><br>TDF[1] + 3TC + EFV[10] | EFV → AZT: TDF + (3TC sau FTC) + AZT<br><br>AZT → ABC: ABC[4, 5, 12] + 3TC + EFV[10]<br><br>EFV → ABC: AZT + 3TC + ABC[4, 5, 12] TDF +FTC + ABC[5, 12]<br><br>AZT + 3TC[7] + EFV | AZT + (3TC sau FTC) + TDF + LPV/r<br><br>ABC + ddI + LVP/r + (TDF sau 3TC sau FTC)[8] | LPV/r + $PI_2$ + (TDF sau 3TC sau FTC) |
| CDU + TARV + indicaţii pentru tratamentul TBC | AZT[3, 9] + 3TC + EFV[10]<br><br>TDF[1] + FTC[2 +] EFV[10] | În caz de efecte adverse la EFV: AZT + 3TC + ABC[4, 5, 12] | ABC + ddI + (LPV/r + r)[13] (dacă cu rifampicină)<br><br>AZT + (3TC sau | AZT + 3TC + TDF + $PI_2$/r + trecerea la rifabutină<br><br>ABC + ddI + $PI_2$/r + trecerea la rifabutină |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | AZT + (3TC sau FTC) + TDF<br><br>AZT → ABC: ABC[4, 5, 12] + 3TC + EFV[10]<br><br>În caz de efecte adverse la AZT: TDF + (3TC sau FTC) + EFV<br><br>În caz că nu există alte opțiuni: EFV → NVP: (AZT sau TDF) + (3TC sau FTC) +NVP[6] (monitorizarea funcțiilor hepatice) | FTC) + TDF + (LPV/r + r) [13] (dacă cu rifampicină)<br><br>ddI + 3TC + (LPV/r + r)[13] (dacă cu rifampicină) | TDF[14] + ddI + $PI_2$/r + trecerea la rifabutină |
| CDU + TARV + indicații pentru tratamentul HEP-C | TDF[1] + (3TC sau FTC[2]) + EFV[10] | EFV → ABC[4, 5, 12, 15]: TDF + (3TC sau FTC) + ABC[15]<br><br>AZT → ABC: ABC[4, 5, 12] + 3TC + EFV[10]<br><br>ABC → d4T: d4T + (3TC sau FTC) + TDF<br><br>Ca excepție: EFV → LPV/r: TDF + (3TC sau FTC) + LPV/r[11]<br><br>d4T + 3TC + LPV/r | $PI_0$ → $PI_1$: TDF + (3TC sau FTC) + $PI_1$/r<br><br>ddI + (3TC sau FTC) + $PI_1$/r | TDF + 3TC + $PI_1$/r + $PI_2$ [16] |

**TARV + HEP-B**

| Linia I de preferință | Linia I alternativă | Linia II de preferință | Linia II alternativă |
|---|---|---|---|
| TDF[1] + (3TC sau FTC[2]) + EFV | În caz de contraindicații pentru TDF & 3TC/FTC: AZT + FTC/3TC + EFV<br><br>AZT + (3TC sau FTC) + TDF<br><br>AZT + 3TC + ABC[4,5]<br><br>AZT → ABC: ABC[4, 5, 12] + 3TC + EFV[10] | TDF + AZT + 3TC + LPV/r<br><br>ABC + ddI + LPV/r + (TDF sau 3TC sau FTC) | (TDF sau 3TC sau FTC) + LPV/r + $PI_2$ |

**Scheme TARV pentru adulții și adolescenții cu mono-infecție HIV**

| Linia I de preferință | Linia I alternativă | Linia II de preferință | Linia II alternativă |
|---|---|---|---|
| (AZT[3] sau TDF[1]) + (3TC sau FTC[2]) + (EFV sau NVP) | AZT + (3TC sau FTC) + TDF<br><br>(TDF sau AZT) + (3TC sau FTC) + ABC[4,5]<br><br>AZT → ABC: ABC[4, 5, 12] + 3TC + EFV[10]<br><br>Ca excepție: | Dacă TDF și 3TC/FTC au eșuat: (ABC sau AZT) + ddI + LPV/r<br><br>În cazul în care AZT și 3TC/FTC și ABC au fost deja administrate: (TDF sau FTC/3TC) + ddI + | AZT + ddI + LPV/r<br><br>În caz de contraindicații sau utilizare anterioară a AZT & ABC: d4T + (3TC sau FTC) + LPV/r<br><br>(AZT sau TDF) + (3TC sau FTC) + LPV/r + $PI_2$ |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | (TDF sau AZT) + (3TC sau FTC) + LPV/r | LPV/r<br><br>În caz de efecte adverse la ABC → AZT:<br>AZT + TDF + (3TC sau FTC) + LPV/r | Schimbarea a două remedii şi a se considera Darunavir / Tipranavir, şi Enfuvirtid |

| **TARV + HEP-C** | | | |
|---|---|---|---|
| **Linia I de preferinţă** | **Linia I alternativă** | **Linia II de preferinţă** | **Linia II alternativă** |
| TDF[1] + (3TC sau FTC[2]) + EFV | EFV → ABC:<br>TDF + (3TC sau FTC) + ABC<br><br>AZT → ABC:<br>ABC[4, 5, 12] + 3TC + EFV[10]<br><br>ABC → d4T:<br>d4T + (3TC sau FTC) + TDF<br><br>Ca excepţie:<br>ABC → PI/r:<br>TDF + (3TC sau FTC) + $PI_0$/r<br><br>d4T + 3TC + $PI_0$/r | ABC + ddI + LPV/r<br><br>TDF → d4T<br>3TC ↔ FTC<br>d4T + (FTC sau 3TC) + LPV/r | $PI_0$ → $PI_1$:<br>(TDF sau d4T) + (FTC sau 3TC) + $PI_1$/r<br><br>TDF + (FTC sau 3TC) + $PI_1$/r + $PI_2$ |

| **Scheme TARV pentru copiii cu mono-infecţie HIV** | | | |
|---|---|---|---|
| **Linia I de preferinţă** | **Linia I alternativă** | **Linia II de preferinţă** | **Linia II alternativă** |
| (ABC sau AZT[3]) + 3TC + NVP<br><br>(ABC sau AZT[3]) + 3TC + EFV | AZT + 3TC + ABC[4,5]<br><br>Ca excepţie:<br>AZT + 3TC + LPV/r | ddI + (ABC sau AZT) + LPV/r<br><br>ABC + 3TC + LVP/r | |

| **Profilaxia transmiterii materno-fetale a infecţiei HIV** | | | |
|---|---|---|---|
| **Mame HIV+ ce nu au indicaţii pentru TARV** | **Mame HIV+ necesitând TARV** | **Mame HIV+ în TARV** | **Mame HIV+ fără profilaxie în timpul sarcinii (şi/sau naşterii)** |
| Mamă:<br>AZT + 3TC + LPV/r<br>În caz de anemie, ABC + 3TC + LPV/r<br><br>Copil:<br>AZT sirop 7 zile | Mamă (CD4 <200)<br>AZT + 3TC + NVP<br>În caz de anemie, ABC + 3TC + NVP<br><br>Mamă (CD4 200-350):<br>AZT + 3TC + LPV/r<br>În caz de anemie, ABC + 3TC + LPV/r<br><br>Copil:<br>AZT sirop 7 zile | Potrivit indicaţiilor clinice, cu excepţia EFV | Mamă:<br>AZT + 3TC + NVP →<br>AZT + 3TC 7 zile<br><br>În caz de anemie,<br>ABC + 3TC + NVP →<br>ABC + 3TC 7 zile<br><br>Copil:<br>AZT sirop 4 săptămâni + 3TC 4 săptămâni + NVP<br><br>Notă: În cazul în care mama HIV+ nu a primit nicio profilaxie ante- şi intra-partum, copilului i se va administra schema de profilaxie post-expunere [AZT sirop 4 săptămâni + 3TC 4 săptămâni + NVP (2 administrări, cu interval de 72 ore)] dacă de la naştere nu au trecut mai mult de 48-72 ore. În caz contrar, copilul va fi monitorizat potrivit protocoalelor pediatrice. |

[1] Tenofovir este INTI cel mai puţin hepatotoxic şi este activ contra HIV şi HVB.

[2] Emtricitabina şi lamivudina sunt remedii similare, cu aceeaşi eficacitate. Lamivudina nu trebuie să fie niciodată utilizată împreună cu emtricitabina, din moment ce ambele aceste remedii sunt analogi ai aceleiaşi nucleozide. Este preferabil a se utiliza formule de remedii combinate, inclusiv tenofovir şi

emtricitabină, care sunt active contra HIV şi HVB

[3] În caz de combinare a zidovudinei şi lamivudinei se preferă utilizarea medicamentului combinat care include ambele remedii într-un singur comprimat.

[4] În caz de combinare a abacavirului cu zidovudină şi lamivudină se preferă utilizarea remediilor combinate care le include pe toate trei într-un singur comprimat. În caz de combinare a abacavirului şi lamivudinei se preferă utilizarea remediilor combinate care le include pe ambele într-un singur comprimat.

[5] Este posibil a utiliza strategia de simplificare a schemelor de tratament ARV atunci când după utilizarea cu succes a schemei precedente cu INNTI (sau IP/r) (încărcătură virală nedetectabilă) este indicată administrarea a trei INTI.

[6] Nevirapina este remediul cel mai hepatotoxic. În cazul în care alte opțiuni nu sunt posibile, efavirenz poate fi substituit cu nevirapină cu monitorizarea funcțiilor hepatice.

[7] Lamivudina este activă contra HIV şi HVB dar la pacienții cu HVB este preferabilă utilizarea remediilor combinate. Lamivudina nu trebuie niciodată să fie utilizată împreună cu emtricitabina, deoarece ambele aceste remedii sunt analogi ai aceleiaşi nucleozide.

[8] Terapia de susținere cu lamivudină, emtricitabină sau/şi tenofovir este utilizată pentru prevenirea activării HVB.

[9] Metadona ar putea substanțial majora concentrația zidovudinei. Semnificația clinică a unei atare interacțiuni nu a fost studiată detaliat şi se impune monitorizarea minuțioasă a efectelor adverse.

[10] Efavirenz micşorează considerabil concentrația metadonei (circa 60%), astfel frecvent se atestă sindrom de abstinență metadonică. De regulă, se impune necesitatea creşterii dozei metadonei (în mediu, cu circa 50%).

[11] Potrivit datelor disponibile, lopinavir/ritonavir ar putea diminua concentrația metadonei, cauzând abstinență metadonică, sau sporeşte concentrația metadonei (în dependență de trăsăturile metabolice individuale), astfel s-ar putea să fie necesară ajustarea dozei metadonei. Este necesară monitorizarea minuțioasă a statului pacientului dat.

[12] Abacavir ar putea moderat micşora concentrația metadonei. Deşi riscul abstinenței metadonice este mic, iar necesitatea corecției dozei de metadonă este puțin probabilă, pentru unii pacienți se poate anticipa majorarea dozei metadonei.

[13] Lopinavir/ritonavir cu dozaj suplimentar de ritonavir (LPV/r + r) pentru tratamentul pacienților cu co-infecție HIV/TBC cărora li se administrează tratament cu rifampicină contra TBC: prescrierea suplimentară a 300 mg de ritonavir de două ori timp de 24 de ore (la fiecare 12 ore).

[14] Combinarea didanozinei cu tenofovirul nu este recomandată, din cauza creşterii toxicității pancreatice din partea didanozinei şi a efectului advers asupra răspunsului imun. Dacă didanozina este prescrisă împreună cu tenofovir, doza didanozinei urmează a fi corectată: 250 mg o dată în zi la pacienții cu masa ponderală mai mare de 60 kg şi 125 mg în zi pentru pacienții cu masa ponderală mai mică de 60 kg

[15] Abacavir ar putea cauza micşorarea concentrației ribavirinei datorită particularităților metabolice comune cu citocromii hepatici. Utilizarea abacavirului este asociată cu o probabilitate mai mică de răspuns virusologic susținut (RVS) în caz de tratament concomitent a HVC.

[16] Este necesar a se ține cont de faptul că nu toți IP pot fi combinați unul cu altul. Combinarea lopinavir/ritonavir cu saquinavir (în capsule gelatinoase solide) serveşte drept bun exemplu de combinare a 2 IP.

# I. Introducere

HIV/SIDA reprezintă o maladie cronică pe viață, fără vindecare cunoscută, şi astfel, persoanele ce trăiesc cu HIV/SIDA (PTHS) trebuie să fie monitorizate medical pentru restul vieții sale *(1–3)*. Componenta cheie a tratamentului şi îngrijirilor PTHS este acordarea tratamentului antiretroviral (TARV). TARV optimal sporeşte durata şi calitatea vieții pacienților HIV-infectați şi reduce transmiterea mai departe a virusului. OMS aprobă o abordare în aspect de sănătate publică față de TARV (*4*), care promovează selectarea rațională şi consecutivitatea diverselor clase de remedii ARV în cadrul schemelor de linia 1 şi 2, cu opțiuni de rezervă; conduita clinică simplificată şi standardizată, evidența standardizată pentru păstrarea opțiunilor terapeutice, minimizarea efectelor toxice şi adverse ale medicamentelor, plus maximizarea aderenței şi sprijinului obiectivelor de acces universal la TARV.

Obiectivele TARV sunt precum urmează:
- Clinice: prelungirea vieții şi îmbunătățirea calității acesteia;
- Virusologice: reducerea maximal posibilă a încărcăturii virale pentru o perioadă maximal posibilă de timp, pentru a stopa progresarea maladiei şi a preveni şi tergiversa dezvoltarea rezistenței medicamentoase;
- Imunologice: recuperarea imunologică cantitativă şi calitativă, menită să prevină debutul infecțiilor oportuniste;
- Epidemiologice: reducerea transmiterii HIV (*5*)

Anamneza medicală, examinarea constatărilor, anamneza exactă a terapiei antiretrovirale (TARV), rezultatele de laborator, rezultatele altor proceduri medicale şi circumstanțele sociale urmează să fie documentate pentru întreaga perioadă de tratament, care ar putea dura ani sau chiar decenii. Atare date sunt cruciale atât individual pentru pacient, cât şi pentru analiza retrospectivă (de exemplu, în procedurile endoscopice, scanarea prin TC, testare microbiologică avansată sau determinarea încărcăturii virale (ÎV)). Pentru a servi acestor scopuri, este recomandabilă crearea unui sistem electronic de păstrare a datelor, în particular la nivel clinic. Trebuie să fie asigurată confidențialitatea informației medicale.

Tratamentul şi îngrijirile optimale în HIV urmează să fie prestate de echipele clinice. Echipa medicală de bază ce asigură conduita de bază a cazului medical al unui pacient ar trebuie în mod ideal să fie formată dintr-un medic (deseori, infecționist), o asistentă medicală şi un lucrător social sau un prestator de servicii nemedicale. Fiecare din membrii echipei are roluri distincte în prestarea tratamentului şi îngrijirilor, iar serviciile acestora urmează să fie complementare. O rețea de alți specialişti şi grupuri de auto-ajutor trebuie să fie disponibilă în sprijinul PTHS (*6*). Pentru întrebările medicale, rețeaua trebuie să includă specialitățile în domenii cum ar fi hepatologia, investigațiile endoscopice, dermatologia (cu cunoaşterea examinărilor proctoscopice), oftalmologie, neurologie, chirurgie, patologie, oncologie, ginecologie şi, uneori, urologie şi psihiatrie.

# II. Conduita pacienților cu HIV

Evaluarea clinică a pacienților trebuie să includă serviciile de testare şi consiliere în aspecte de păstrare a sănătății în legătură cu HIV, precum şi alte maladii care ar putea influența conduita infecției HIV, în particular interacțiunile potențiale cu TARV. Conduita adecvată a PTHS este un proces de lungă durată, axat pe necesitățile pacienților:
- Testarea inițială la HIV şi confirmarea rezultatului.
- Consilierea adecvată pe durata procesului de identificare a HIV
- Evaluarea clinică
- Consilierea pacientului
- Monitorizarea sănătății pacientului
- Inițierea TARV şi susținerea acestuia

- Prevenirea şi tratamentul infecţiilor oportuniste (IO), a altor co-infecţii şi co-morbidităţi
- Sprijin psihosocial
- Sprijin pentru aderenţă
- Îndreptări medicale pentru a asigura continuitatea asistenţei.

## 1. Evaluarea iniţială a pacientului

Evaluarea iniţială a pacientului se axează pe determinarea stării complete a HIV-infecţiei acestuia/acesteia, pentru a elabora un fundament pentru conduita clinică ulterioară şi pentru îndreptare la serviciile nemedicale, după caz.

Evaluarea iniţială a pacientului trebuie să includă:
- Confirmarea statutului HIV, potenţial cu stabilirea momentului infectării, după caz;
- Anamneza detaliată personală, familială şi medicală;
- Examenul fizic;
- Investigaţiile de laborator şi altele; plus
- Examinările de către specialişti, după caz;
- Monitorizarea stadiilor clinice şi imunologice.

### *1.1. Anamneza personală, familială şi medicală*

Pacienţii nou-diagnosticaţi cu infecţia HIV sau pacienţii noi care au fost trataţi şi monitorizaţi în alte localităţi trebuie să ofere o anamneză completă înainte de examenul fizic *(7)*. Faceţi referinţă la Tabelul 1.

**Tabelul 1. INFORMAŢIA DIN ANAMNEZA MEDICALĂ NECESARĂ LA EVALUAREA INIŢIALĂ A PACIENTULUI**

**Informaţie generală**:
- Numele şi prenumele pacientului
- Data naşterii
- Sexul
- Data evaluării

**Informaţia cu privire la testare:**
- Data primului rezultat pozitiv al testului HIV
- Motivul testării
- Ultimul rezultat negativ al testului HIV, dacă se cunoaşte

**Categoria de transmitere şi riscul de expunere la HIV (dacă se cunoaşte):**
- Consumul de droguri injectabile
- Sexual (heterosexual, homosexual, felurile de relaţii sexuale: orale, vaginale, anale)
- Transfuzia de sânge sau produse din sânge, transplantul de organe şi ţesuturi
- Transmiterea infecţiei de la mamă la făt
- Expunerea profesională (descrieţi)
- Nu se cunoaşte
- Statutul HIV al partenerului(lor) sexual(i) (dacă se cunoaşte)
- Factorii de risc ai partenerului(lor) sexual(i), dacă se cunoaşte

**Timpul şi locul (ţara) infectării, cele mai probabile sau cunoscute** [a]

**Istoricul tratamentul şi îngrijirilor pentru HIV** (faceţi referinţă la Anexa 1):
- Timpul şi locul tratamentului sau serviciilor aferente HIV precedente, inclusiv întreruperile tratamentului,
- Regimurile curative
- Efectele adverse
- Aderenţa
- Datele de laborator (numărul limfocitelor CD4, ÎV, electroliţii, funcţiile hepatice, funcţiile renale,

analiza generală a sângelui, în ordine cronologică pentru pacienții cu infecție mai veche (cu durata de câțiva ani) (*7*))
- Rezultatele documentate ale testelor precedente la rezistență (dacă au fost efectuate)

**Afecțiunile şi stările aferente HIV:**
- tuberculoza
- infecțiile respiratorii
- infecții virale, alte infecții bacteriene şi micotice
- hepatitele virale C şi B
- neoplasme
- alte

**Alte maladii şi stări:**
- Spitalizări
- Intervenții chirurgicale
- Afectarea sănătății mintale (depresie, etc.)
- Afecțiuni renale sau hepatice
- Afecțiuni endocrinologice
- Infecțiile cu transmitere sexuală
- Vaccinările
- Alergii
- Schimbări în constituția corporală
- Medicațiile curente

**Anamneza medicală familială** (diabet zaharat, hipertensiune, leziuni cutanate, formațiuni maligne, etc.)

**Afecțiunile cardiovasculare şi riscurile pentru maladie** (obezitatea, fumatul, hipertensiunea, etc.)

**Contacte cu pacienții cu TBC (ale pacientului sau membrilor familiei sale)** [b]

**Medicația curentă** (inclusiv, terapia de substituție opioidă (TSO))

**Consumul de substanțe:**
- Consumul ilicit de droguri (în trecut şi în prezent)
- Consumul de alcool

**Sănătatea reproducerii şi sexuală:**
- Metodele contraceptive pentru pacienții de gen feminin
- Sarcini (precedente, curentă, planificată)
- Practici sexuale (oral, anal, vaginal)

**Anamneza socială:**
- Situația de viață (parteneri / soț/soție / membrii familiei, copii, etc.)
- Angajarea în câmpul muncii şi ocupația
- Rețelele de suport (asigurările socială şi de sănătate, grupuri comunitare, care cunosc statutul HIV al pacientului, etc.)

[a] Utilă pentru epidemiologie, subtipul de virus şi pentru profilul unei tulpini eventual rezistente la medicamente.
[b] Pentru evaluarea în continuare a TBC faceți referință la Capitolul 4, *Conduita tuberculozei în co-infecția cu HIV.*

### *1.2. Examenul fizic*

Examenul fizic trebuie să documenteze simptomele şi semnele la prezentare şi rezultatele ce pot fi reproduse, astfel încât alți medici să poată determina schimbările în stare. Sunt preferabile o anamneză şi un chestionar de examinare standardizate; faceți referință la Tabelul 2.

**Tabelul 2. Examenul fizic inițial.**

**Starea generală:**
- Talia şi ponderea corporală
- Lipodistrofia
- Indicele Karnowsky sau altă scară standardizată pentru bunăstarea generală

**Indicii fiziologici vitali:**
- Tensiunea arterială
- Temperatura
- Pulsul
- Rata respirației

**Nodulii limfatici**

**Tegumentele cutanate** (întreg corpul), în particular, depistarea:
- Semne active sau în anamneză de *zona zoster*
- afecțiuni hepatice
- sarcomul Kaposi
- dermatita seboreică
- locurile de injectare ale CDI

Documentarea afecțiunilor tegumentelor cutanate, cum ar fi porțiuni decolorate (vitiligo), brune sau întunecate, este optimal efectuată prin fotografiere; alte posibilități includ conturarea suprafeței porțiunii afectate pe o folie transparentă, ce ar permite compararea cu examinările ulterioare.

**Orofaringe**
- Starea cavității bucale şi a dinților
- Stomatita candidozică
- Leucoplachia viloasă a cavității bucale
- Sifilisul primar

**Torace şi plămâni:**
- Semnele toracice (respirația, tuse, dispnee)
- Forma toracelui
- Controlul riscului de emfizem

**Examenul glandelor mamare** (la pacienții de gen feminin şi masculin) pentru control în materie de risc de carcinom.

**Examenul cardiac** pentru informație inițială unde este posibil un risc mai ridicat de complicații cardiovasculare ale TARV (8, 9) sau riscul de endocardită la consumatorii de droguri injectabile (CDI)

**Examenul abdominal şi al sistemului gastrointestinal** (pentru informație inițială pentru efectele adverse ale TARV, în particular în cazurile de hepatite cronice, intoxicații alcoolice şi ciroze hepatice):
- Consistența, dimensiunile şi forma ficatului şi splinei
- Motilitatea intestinală
- Sensibilitatea
- Rigiditatea mușchilor abdominali
- Nausea, voma, disfagia

**Examenul regiunii genitale şi anale:**
- *herpes simplex*
- *citomegalovirus* (CMV)
- sifilis
- infecții condiționate de papiloma virusului uman (PVU), (condiloame acuminate, carcinomul anal)

(*10*), alte ITS
- disfuncția erectilă

**Extremitățile inferioare** (motricitatea, mobilitatea, lipodistrofia) pentru obținerea informației inițiale pentru efectele adverse ale TARV

**Starea neurologică** (de asemenea, semne de neuropatie)

**Starea psihică**

**Funcțiile vizuale şi auditive**

***1.3. Examenul de laborator şi alte investigații***

**Tabelul 3. Investigațiile de laborator.**

**Testele de depistare şi evaluare HIV:**
- Testarea serologică pentru HIV (tipic, reacția imunoenzimatică (ELISA) sau testul sanguin rapid), urmat de testul de confirmare (tipic, *Western blot*) (*11*);
- Numărul limfocitelor CD4 pentru determinarea severității imunodeficienței; la femeile gravide – raportul procentual al limfocitelor CD4 (*12, 13*); precum şi
- Testarea încărcăturii virale (ÎV) prin intermediul reacției de polimerizare în lanț (RPL), pentru determinarea gradului de replicare virală. [a]

**Testele la alte boli infecțioase:**
*Teste de rutină:*
- Testul pentru cercetarea de laborator a maladiilor venerice (VDRL) la sifilis;
- Testările serologice la viruşii hepatitelor C şi B (VHC şi VHB) – adică, anticorpii la VHC şi antigenul de suprafață al hepatitei B (HBsAg) [b]
- Radiografia toracică, o dată în an, sau mai frecvent, la necesitate
- Controlul ginecologic, o dată în an, sau mai frecvent, la necesitate

*Potrivit indicațiilor:*
- Frotiu vaginal, penian sau anal (după caz) pentru depistarea gonoreei şi *Chlamydia trachomatis*;
- antigenului de *Cryptococcus* atunci, când numărul limfocitelor CD4 este sub 200/mm$^3$ cu semne clinice de criptococoză;
- Antigenemia CMV (antigenul precoce pp65), atunci când numărul de limfocite CD4 este sub 100/mm$^3$.[c]

**Testele de laborator generale:**
- Electroliții (sodiu, potasiu);
- Funcțiile hepatice (alaninaminotransferaza (AlAT), aspartataminotransferaza (AsAT), fosfataza alcalină);
- bilirubină;
- Funcțiile renale (ureea sanguină, creatinina);
- Lactatdehidrogenaza (LDH) (reînnoirea generală a celulelor în limfoame, semne de infecții pulmonare, infarctul de miocard, afecțiuni musculare, etc.)
- Testul rapid (raportul internațional normalizat (RIN), sau timpul protrombinic)
- Analiza generală a sângelui, cu diferențiere şi numărul de trombocite; precum şi
- Testul la sarcină, anterior inițierii TARV.

**Dacă sunt disponibile:**
- Glucoza pe nemâncate
- Colesterolul (lipoproteina cu densitate mare (LPDM), lipoproteina cu densitate foarte scăzută (LPDFS))
- Trigliceride
- Lipaza
- Proteina C-reactivă (PCR)
- Hormonul stimulator al tiroidei (TSH)

[a] Este preferată efectuarea testelor la acelaşi laborator pentru a exclude divergenţele de ordin tehnic.
[b] Pentru informaţie ulterioară cu privire la testare la hepatite, faceţi referinţă la Protocoalele 6 şi 7, *Conduita co-infecţiei hepatita C şi HIV*
[c] Depistarea foarte precoce a infecţiei CMV este posibilă şi reprezintă un marcher bun pentru răspunsul la tratament în infecţia cu CMV.

### *1.4. Investigaţii suplimentare*

**Tabelul 4. Alte investigaţii.**

- testul tuberculinic cutanat [a]
- microscopia frotiului sputei, dacă sunt prezente semne de TBC (ex., tuse).
- Testul serologic la imunoglobulina G (IgG) contra toxoplasmei şi informaţia despre riscul infecţiei, în caz de rezultat negativ;
- ECG (iniţială pentru comparaţie graţie riscului mai mare de afecţiuni cardiovasculare în caz de TARV) (*14*)
- Examenul ultrasonografic al abdomenului şi endoscopia, la necesitate

[a] Pentru informaţie suplimentară cu privire la testele tuberculinice cutanate faceţi referinţă la Capitolul 4, *Conduita co-infecţiei TBC şi HIV*.

În funcţie de maladiile concomitente pe care le prezintă pacientul, s-ar putea să fie necesare şi alte investigaţii, în funcţie de comoribidităţile individuale, de exemplu, în co-infecţiile VHC/HIV sau VHB/HIV, ultrasonografia abdomenului pentru măsurarea nodulilor limfatici, dimensiunii şi formei ficatului şi splinei; sau în prezenţa semnelor clinice de afecţiuni ale sistemului gastrointestinal (SGI), endoscopia SGI superior şi inferior. Constatările endoscopice trebuie să fie documentate prin fotografii.

**Tabelul 5. Consultul altor specialişti**

- Examenul neurologic atunci când HIV este diagnosticat primar (polineuropatie periferică);
- examenul oftalmologic o dată la fiecare trei luni pentru depistarea retitinei CMV atunci când numărul limfocitelor CD4 este <100/mm$^3$;
- examenul ginecologic, inclusiv frotiul Papanicolau o dată la fiecare şase luni (pentru depistarea carcinomului mediat de papiloma virusul uman (PVU));[1] precum şi,
- alte consultaţii ale specialiştilor, după necesitate.

## 2. Consilierea în aspecte legate de HIV-infecţie

Conduita adecvată a pacienţilor ce trăiesc cu HIV/SIDA reprezintă un proces exhaustiv pe viaţă axat pe nevoile pacientului. Aceasta trebuie să includă:

- Monitorizarea sănătăţii pacientului;
- Iniţierea TARV şi aderenţa la acesta;
- Prevenirea şi tratamentul infecţiilor oportuniste (IO), a altor co-infecţi şi a co-morbidităţilor;
- Sprijinul psihologic;
- Sprijin în aderenţă;
- Consiliere; precum şi
- Îndreptarea medicală pentru a asigura continuitatea îngrijirilor.

Consilierea pacienţilor este o componentă esenţială a strategiei conduitei pacientului. Aceasta trebuie să demareze cu evaluarea şi dezbaterea condiţiilor sociale ale pacientului, care ar putea fi factori determinanţi ai cooperării pe durata tratamentului. Printre aceştia se numără:

- parteneriate şi calitatea

[1] Nu există dovezi concludente pentru recomandarea frotiurilor Papanicolau rectale de rutină la momentul elaborării acestui protocol. Pentru informaţii suplimentare, faceţi referinţă la Capitolul 9. "*Asistenţă în sănătatea sexuală şi a reproducerii persoanelor ce trăiesc cu HIV/SIDA".*

- angajarea în câmpul muncii, felul de serviciu şi condiţiile de lucru
- persoanele care ar trebuie să fie informate despre statutul HIV seropozitiv
- persoanele cu care prestatorii de asistenţă medicală ar putea discuta aspectele ce ţin de sănătatea pacientului
- relaţiile familiale
- disponibilitatea păstrării sigure la temperaturi scăzute a medicamentelor
- factorii ce ţin de stilul de viaţă care ar putea interfera cu tratamentul (16-18).

Prestatorii de asistenţă medicală, care consiliază PTHS, trebuie să se asigure că un anumit volum de informaţie este discutat şi înţeles de către pacient, precum urmează:

- Reducerea riscului (sexul protejat, practicile de injectare, etc.) trebuie să fie explicată, inclusiv pericolul la care sexul neprotejat cu partenerii HIV-pozitivi ar putea conduce la super-infecţie cu o altă tulpină de HIV şi cu rezistenţă posibilă la remediile antiretrovirale (ARV) (*19*).
- În caz de rezultate serologice negative la toxoplasmă, trebuie să fie explicate calea de transmitere şi modalităţile de prevenire a infecţiei (inclusiv, riscurile asociate cu animalele de casă). (faceţi referinţă la Capitolul 2, Conduita infecţiilor oportuniste şi ale simptomelor generale în HIV/SIDA).
- Aşa cum co-infecţiile VHB/HIV şi VHC/HIV sunt frecvente şi prezintă dificultăţi medicale ulterioare, trebuie să fie accentuată prevenirea acestora. La fel de important este consilierea în reducerea riscului de afectare hepatică şi prevenirea transmiterii de la mamă la copil (PTMC)[2].
- Pacienţii trebuie să fie informaţi despre semnele IO posibile şi să fie încurajaţi să fie supuşi unor ulterioare evaluări. Pentru informaţie suplimentară, faceţi referinţă la Capitolul 2, Conduita infecţiilor oportuniste şi a simptomelor generale în HIV/SIDA.

Importanţa stopării consumului ilicit de droguri trebuie să fie discutată cu consumatorii. Dacă un pacient nu este capabil sau nu doreşte să sisteze consumul, urmează a fi discutate avantajele măsurilor de reducere a riscului, inclusiv avantajele reducerii consumului de droguri; neinjectarea; a nu utiliza în comun acele, seringile sau alt echipament de injectare; precum şi terapia dependenţei opioide (cum ar fi, TSO). Pentru informaţii suplimentare, faceţi referinţă la Protocolul 5, Tratamentul şi îngrijirea consumatorilor de droguri injectabile cu HIV/SIDA.

În baza evaluării condiţiilor sociale, trebuie să fie încurajate deprinderile zilnice sănătoase – somnul, nutriţia, efortul fizic.

Pacienţii pe cale să înceapă TARV trebuie să fie consiliaţi în aspecte de:

- aderenţă (faceţi referinţă la compartimentul II.4.3, expus în continuare)
- toxicitatea posibilă a remediilor antiretrovirale (ARV) (faceţi referinţă la compartimentul II.5.4 din continuare)
- interacţiunile medicamentoase (faceţi referinţă la compartimentul II.5.6 din continuare)
- contracepţia sigură atunci, când schema ARV conţine EFV (pentru informaţii suplimentare, faceţi referinţă la Capitolul 9, Sprijinul sănătăţii sexuale şi reproductive).

Pacienţii trebuie să fie informaţi, de asemenea, despre responsabilităţile legale (dacă e aplicabil) şi despre drepturile acestora şi să fie îndreptaţi la alte servicii corespunzătoare.

Pacienţii trebuie să fie informaţi despre aspectele corelate cu imunizarea (inclusiv, pentru deplasări) şi riscurile profesionale.

## 3. Prevenirea infecţiilor oportuniste şi a altor infecţii

- Măsurile de profilaxie a TBC sunt unele din cele mai importante. Pentru detalii suplimentare cu privire la conduita pacienţilor cu infecţie mixtă HIV-TBC şi profilaxia TBC active, faceţi referinţă la Capitolul 4, Conduita pacienţilor cu infecţie mixtă TBC şi HIV. Profilaxia cu izoniazidă la persoanele sero-pozitive este efectuată la cei ce au fost în contact cu TBC activă, după excluderea maladiei,

[2] Pentru informaţii suplimentare, faceţi referinţă la Capitolul 6 *Conduita co-infecţiei hepatita virală C şi HIV,* Capitolul 7 *Conduita co-infecţiei hepatita virală B şi HIV,* şi Capitolul 8 *Prevenirea hepatitelor A, B, C şi a altor factori hepatotoxici la persoanele ce trăiesc cu HIV/SIDA.*

precum şi la persoanele încarcerate, reieşind din prevalenţa relativ înaltă a TBC în instituţiile penitenciare.

- Din moment ce persoanele seropozitive prezintă un risc crescut de infectare cu VHC şi VHB, fapt ce de la sine ar putea constitui o problemă considerabilă pentru sănătate, este important a sublinia importanţa profilaxiei acestor infecţii. Nu mai puţin important este a oferi recomandări cu privire la reducerea riscului leziunilor hepatice şi la profilaxia transmiterii materno-fetale.[3]
- PTHS trebuie să fie imunizaţi contra hepatitelor B şi A, precum şi contra gripei. Pentru informaţii suplimentare, faceţi referinţă la Capitolul 12, *Imunizarea persoanelor ce trăiesc cu HIV/SIDA şi a persoanelor cu risc pentru HIV*.
- Fiecărui pacient cu numărul limfocitelor CD4 sub 200 celule/mm3 trebuie să i se administreze profilaxie contra anumitor infecţii oportuniste, în particular, contra pneumoniei cu Pneumocystis jirovecii (PPC). Cotrimoxazolul trebuie să fie administrat până când numărul limfocitelor CD4 va depăşi 200/ mm3 timp de mai mult de trei luni după iniţierea TARV. Pentru informaţii suplimentare, faceţi referinţă la Capitolul 2, *Conduita infecţiilor oportuniste şi a simptomelor generale ale HIV/SIDA*.
- Dacă pacientul nu are anticorpi contra Toxoplasma, este important a-l informa despre căile de transmitere a toxoplasmozei şi despre metodele de profilaxie a acestei infecţii (inclusiv, riscul legat de animalele domestice) (Pentru detalii suplimentare, faceţi referinţă la Capitolul 2, *Conduita pacienţilor cu infecţii oportuniste şi simptome generale HIV/SIDA*.

# 4. Tratamentul antiretroviral

## *4.1. Iniţierea TARV*

Momentul oportun pentru iniţierea TAV mai este încă discutat (*20*). O analiză a câtorva studii de cohortă şi ghiduri indică o viziune răspândită pe larg cum că numărul limfocitelor CD4 este cel mai bun marcher, iar încărcătura virală – al doilea marcher pentru luarea acestei decizii (*21-31*). Anterior iniţierii TARV, urmează să fie oferit sprijinul necesar pentru asigurarea aderenţei la tratament; faceţi referinţă la compartimentul II.4.3 ce urmează.

### 4.1.1. Considerente clinice şi imunologice

OMS recomandă iniţierea TARV în baza criteriilor clinice şi imunologice, precum prezentate în Tabelul 6

**Tabelul 6. Recomandările pentru iniţierea TARV la PTHS.**

| Stadiul clinic după [a] | Numărul limfocitelor CD4 | Recomandările |
|---|---|---|
| 1 | <350/mm$^3$ | Iniţierea tratamentului |
| 2 | <350/mm$^3$ | Iniţierea tratamentului |
| 3 | <350/mm$^3$ | Iniţierea tratamentului |
| 4 | Indiferent de numărul limfocitelor CD4 | Tratament |

[a] Faceţi referinţă la Anexa 2 pentru descrierea stadiilor clinice şi la Anexa 2.5 pentru clasificarea clinico-imunologică a infecţiei HIV la adulţi (CDC, 1993).

[b] Atunci când numărul limfocitelor CD4 este în jur de 350 celule, iniţiaţi discuţiile cu pacientul cu privire la proximitatea necesităţii iniţierii TARV şi pregătirii pentru demararea acestuia.

**Indicaţiile pentru TARV potrivit clasificaţiei CDC**

**I categorie**: pacienţii simptomatici, SIDA sunt trataţi la orice valoare a celulelor $CD_4$ sau ARN HIV

**II categorie**: pacienţii asimptomatici sunt trataţi dacă nivelul celulelor $CD_4$ <350 pe mcl la orice valoare a ARN HIV

[3] Pentru informaţii suplimentare, faceţi referinţă la Capitolul 6 *Conduita co-infecţiei hepatita virală C şi HIV,* Capitolul 7 *Conduita co-infecţiei hepatita virală B şi HIV,* şi Capitolul 8 *Prevenirea hepatitelor A, B, C şi a altor factori hepatotoxici la persoanele ce trăiesc cu HIV/SIDA.*

**III categorie**: pacienţii asimptomatici şi $CD_4$ >350 pe mcl, sunt trataţi în funcţie de nivelul HIV (>100.000 cópii/ml)

Notă: Pentru identificarea indicaţiilor pentru iniţierea imediată a TARV se recomandă de utilizat numărul de limfocite $CD_4$ (<350 pe mcl) şi nivelul ARN HIV (>100.000 cópii/ml).

Decizia vis-a-vis de iniţierea TARV trebuie să se bazeze pe două rezultate diferite ale numărului de limfocite CD4, în mod ideal la o distanţă de cel puţin 7 zile, din cauza în variaţiile caracteristice numărului de limfocite CD4, precum şi pentru a exclude erorile de laborator şi alte variaţii (de exemplu, maladiile concomitente). În cazul unor maladii concomitente acute, testul CD4 urmează a fi repetat doar după reconvalescenţa de acea maladie. Totuşi, terapia nu trebuie să fie amânată în cazul în care pacientul se simte rău, sau dacă al doilea test CD4 nu poate fi uşor efectuat. Dacă nu există testul CD4, decizia de iniţiere a TARV poate totuşi fi luată doar în baza criteriilor clinice – în stadiul 3 sau 4 al maladiei.

Numărul iniţial de limfocite CD4 la debutul TARV (în mod ideal, determinat atunci când pacientul nu suferă de o infecţie oportunistă activă majoră) reprezintă un factor crucial în determinarea pronosticului, răspunsului la TARV şi pentru monitorizarea răspunsului imunologic ulterior la TARV.

**4.1.2. Considerente pentru încărcătura virală**

Încărcătura virală este asociată cu scăderea numărului de limfocite CD4. ÎV, de sine-stătător, nu reprezintă un marcher pentru iniţierea TARV. Totuşi, în cazul în care încărcătura virală depăşeşte 100.000 copii/ml (aceasta poate creşte până la 1 milion de copii), diminuarea numărului de limfocite CD4 poate fi rapidă. De aceea, se recomandă a examina oportunitatea iniţierii TARV atunci când numărul limfocitelor CD4 ajunge la cota 350 celule în $mm^3$, dacă ÎV depăşeşte 100.000 copii/ml.

În timp ce testarea încărcăturii virale este mai costisitoare, este important a deţine această informaţie iniţială pentru a monitoriza eficacitatea tratamentului. Dacă încărcătura virală nu este disponibilă, atunci numărul limfocitelor CD4 şi simptomele clinice sunt suficiente pentru a lua deciziile cu privire la iniţierea tratamentului. Lipsa RPL şi a datelor cu privire la încărcătura virală nu trebuie să servească drept criterii pentru excluderea tratamentului.

**4.1.3. Considerente pentru testarea rezistenţei medicamentoase**

Opiniile variază cu privire la testarea pentru rezistenţa medicamentoasă anterior tratamentului de prima linie. În regiunile cu rezistenţă primară înaltă, o atare testare este recomandabilă. În Europa, studiile efectuate în centre multiple au indicat o prevalenţă generală de 10 la sută a rezistenţei la indivizii HIV-infectaţi nou-diagnosticaţi între anii 1996 şi 2002 (*32*). Un studiu efectuat asupra a 40 de oraşe din Statele Unite a constatat un nivel de rezistenţă de 14 la sută (*33*). Cele mai mari valori din astfel de studii au rezultat în Spania cu 26 la sută (*34*) şi 19 la sută în San Francisco (*35*). În ţările cu un istoric scurt sau fără practică de administrare a TARV, riscul transmiterii unei tulpini HIV rezistente la medicamente este considerabil mai mic, iar remediile pentru terapia antiretrovirală intens activă (TARVIA) de linia 1, recomandate în continuare (compartimentul II.4.2) sunt extrem de eficiente pentru tratamentul pacienţilor infectaţi care nu au fost trataţi cu TARV anterior. Este important a avea implementate strategii populaţionale pentru rezistenţa medicamentoasă a HIV pentru monitorizarea apariţiei şi răspândirii rezistenţei medicamentoase a HIV, cu acţionarea la primele semne de alertă cu privire la apariţia rezistenţei medicamentoase întru minimizarea acţiunii sale şi a răspândirii acesteia.

OMS nu recomandă testarea individuală a rezistenţei medicamentoase anterior iniţierii TARV în condiţiile în care sectorul public prestează doar scheme TARV de prima linie, deoarece indiferent de rezultate, TARV nu va fi influenţat. În schimb, la adaptarea recomandărilor naţionale pentru TARV de prima linie trebuie să se ţină cont de studiile de supraveghere care demonstrează că nivelul rezistenţei medicamentoase la nivelul populaţiei ce depăşesc pragul de 5 la sută (*36, 37*). Faceţi referinţă la Anexa 3 pentru informaţii suplimentare cu privire la testarea rezistenţei. Acolo unde resursele sunt disponibile (*37-39*), iar sistemul public oferă mai mult decât o singură schemă TARV de prima linie, testarea iniţială a rezistenţei medicamentoase ar putea facilita selecţia TARV optimal; probabil, în multe locuri

costul şi disponibilitatea vor limita răspândirea pe larg a acesteia.

### *4.2. Schemele TARVIA de prima linie*

Se recomandă ca doi inhibitori nucleozidici / nucleotidici ai transcriptazei inverse (INTI) şi un inhibitor nonnucleozidic al transcriptazei inverse (INNTI) să fie combinaţi într-o schemă TARV de prima linie.

| **Tabelul** | **TARVIA recomandat pe prima linie** |
|---|---|
| **Schema TARV** | **Combinaţia de remedii ARV** |
| 2 INTI + 1 INNTI | ZDV + 3TC + (EFV[a] sau NVP)<br>sau<br>TDF + FTC + (EFV[a] sau NVP) |

[a] EFV este evidenţiat ca INNTI de preferinţă.

(Pentru dozajul recomandat, faceţi referinţă la Anexa 4)

#### 4.2.1. Considerente pentru componenta INTI

- Nucleul TARV de prima linie îl constituie combinaţia din două INTI. Unul trebuie să fie lamivudina (3TC) sau emtricitabina (FTC); FTC este considerat un medicament echivalent 3TC, atât ca eficacitate, cât şi ca toxicitate (*41*). Al doilea, cel mai des, este zidovudina (ZDV), analog timidinic (ZDV este de asemenea cunoscut şi ca AZT). Există un volum mare de date şi experienţă de lucru a prestatorilor cu privire la ZDV, aşa cum acestea a fost primul remediu ARV cunoscut.
- Un alt analog timidinic este stavudina (d4T). Acesta este disponibil într-o gamă de combinaţii cu doze fixe (CDF), este mai puţin costisitor decât ZDV şi astfel folosit mai pe larg în multe ţări. Totuşi, acesta este mai toxic, iar studiile recente au relevat o proporţie mare de efecte adverse pe termen lung în cazul stavudinei (*42-49*). Multe din recomandările naţionale şi internaţionale se dezic de administrarea acestuia la iniţierea TARV. Tot mai mult acesta este rezervat ca alternativă pentru ZDV (substituţie în cadrul aceleiaşi clase de remedii) atunci, când ZDV urmează să fie schimbată sau sistată pe motiv de efecte adverse sau toxicitate. Indiferent de categoria ponderală, sunt recomandate doze mai mici, de 30mg, pentru a reduce toxicitatea.
- Alţi INTI posibili sunt tenofovirul (TDF), sau abacavirul (ABC) – ultimul fiind lăsat ca schemă alternativă – în combinaţie cu 3TC sau FTC. Studiile recente indică o superioritate mică a TDF/FTC asupra ZDV/3TC atunci când este utilizată în combinaţie cu efavirenzul (EFV) (*42*), probabil datorită unei frecvenţe mai mici a efectelor adverse a componentei TDF. Sunt necesare studii în continuare. Trebuie să fie menţionat că ABC posedă un risc de sindrom de hipersensibilitate periculos, iar TDF poate cauza leziuni renale, astfel se recomandă depistarea anterioară a problemelor renale.
- Avantajul TDF şi ABC este rezistenţa lor medicamentoasă scăzută, fapt ce permite mai multe combinaţii INTI pe viitor în sprijinul inhibitorilor proteazei (IP) din linia a doua. Dezavantajele sunt exprimate prin cost, disponibilitate şi licenţiere, precum şi prin lipsa datelor cu privire la eficacitatea lor şi experienţa din programe, care sunt mai puţin exhaustive decât datele cu privire la analogii timidinici (*43*).
- INTI sunt disponibile (sau se anticipează să fie pre-calificate şi să fie disponibile) în următoarele combinaţii de doze fixe (CDF), sau forme de administrare într-un singur comprimat din partea producătorului ce le-a elaborat şi a producătorilor generici:
  - ZDV + 3TC
  - TDF + FTC; TDF + 3TC
  - ABC + 3TC
  - d4T + 3TC
- Un avantaj suplimentar al TDF/FTC şi ABC/3TC este disponibilitatea schemelor de administrare unică în zi.

Alţi INTI şi alte combinaţii nu se recomandă pentru TARV de prima linie (*44*). Există anumite reguli ce sunt aplicate în cazul INTI:

- A nu se combina "d-remediile" (ddI (didanozina), d4T).

- A nu se administra d-remediile ca remedii necombinate în cazul polineuropatiei preexistente.
- A nu se combina ZDV şi d4T.
- A nu se combina 3TC şi FTC.

**4.2.2. Considerente pentru componenta INNTI**

- Există doi INNTI, EFV şi nevirapina (NVP), care sunt disponibili şi recomandaţi pentru TARV de prima linie. Eficacitatea NVP este comparabilă cu cea a EFV (*50*). Ambele exercită toxicitate şi efecte adverse considerabile, fapt ce limitează utilizarea pe larg a acestora.
- Cele mai bune date disponibile sunt pentru schema ZDV + 3TC + EFV (*51-53*). Această combinaţie din trei comprimate este administrată în două prize pe zi. Acţionează rapid, încărcătura virală scade rapid în primele două săptămâni cu EFV, iar majorarea numărului de limfocite CD4 este comparabilă cu alte scheme, iar problemele sunt limitate.
- Administrarea EFV trebuie să fie evitată în cazul pacienţilor cu afecţiuni psihice severe în anamneză, femeile de vârstă reproductivă care nu fac uz de contraceptive eficiente şi în primul trimestru al sarcinii. În aceste cazuri, NVP este o opţiune alternativă.
- NVP poate cauza toxicitate hepatică severă, care pare să fie corelată cu gradul de imunosupresie (*54*), iar utilizarea acestuia este limitată la pacientele de gen feminin cu numărul limfocitelor CD4 <250 celule/mm3 şi la bărbaţii cu numărul de limfocite CD4 <400 celule/mm3. Valorile mai mari de acestea ale numărului de limfocite CD4 sunt asociate cu un risc mai mare de hepatotoxicitate.
- Doza NVP urmează să fie crescută. Există o perioadă de latenţă cu durata de 14 zile cu doza de 200 mg NVP administrată o dată în zi la iniţierea acestei scheme, pentru o toleranţă mai bună. După 14 zile, dozajul trebuie majorat până la 200 mg de două ori în zi. Este studiată posibilitatea administrării o dată în zi.
- Preferinţă i se acordă EFV în cazul în care pacientul este co-tratat de TBC cu rifampicină (pentru detalii suplimentare, faceţi referinţă la Capitolul 4, Conduita co-infecţiei TBC-HIV).
- Combinarea a două INNTI cu un INTI nu este recomandată (*55*).

**4.2.3. Schemele TARV alternative de prima linie**

- Schemele terapeutice de prima linie, formate din trei INTI, cum ar fi ZDV+3TC+ABC şi ZDV+3TC+TDF pot fi recomandate în anumite circumstanţe, atunci când INNTI sunt contraindicate sau sunt prea complexe pentru a le administra şi au avantajul că acestea păstrează clasa IP pentru TARV de linia a doua. Aceste scheme pot fi utilizate în următoarele circumstanţe:
  - intoleranţa sau rezistenţa la INNTI;
  - dereglări psihiatrice;
  - afecţiuni hepatice preexistente – creşterea nivelului de AlAT cu mai mult de 3-5 ori – şi ciroză determinată
  - co-infecţia cu HVB sau HVC;
  - infecţia cu HIV-2 datorită rezistenţei intrinsece faţă de clasa INNTI; precum şi
  - co-tratamentul TBC la femeile în vârstă reproductivă şi unde nu poate fi asigurată contracepţia sigură, plus şi în cazurile în care nu pot fi utilizaţi NVP şi IP amplificaţi.
- ZDV+3TC+ABC demonstrează pe durată scurtă o eficacitate virusologică mai modestă, cel puţin la pacienţii cu încărcătură virală iniţial mare, dar o eficacitate imunologică comparativă cu schema ZDV+3TC+EFV (*51, 56*). ZDV+3TC+TDF este o schemă promiţătoare, dar există date insuficiente la moment (faceţi referinţă la Capitolul 6, *Conduita co-infecţiei HIV şi hepatita virală C,* Capitolul 4, *Conduita co-infecţiei HIV şi tuberculoză*, Capitolul 7, *Conduita co-infecţiei HIV şi hepatita virală B*).
- Alte scheme triple, formate în baza INTI, cum ar fi ZDV+TDF+ABC, sau TDF+3TC+ddI, au rate inacceptabil de mari de eşec virusologic, precum şi o incidenţă mare a mutaţiei K65R (*57, 58*) şi nu trebuie să fie utilizate.
- IP amplificaţi sunt, de regulă, rezervaţi pentru TARV de linia a doua. Aceştia pot fi utilizaţi ca parte componentă a TARV de prima linie în combinaţie cu doi INTI atunci, când schema cu trei INTI nu este disponibilă sau nu este considerată potrivită , sau dacă există contraindicaţii pentru INNTI

(adică, când nu pot fi administrate nici EFV, nici NVP):
- afecțiuni psihiatrice;
- creşterea nivelului de AlAT cu mai mult de 3-5 ori
- ciroză;
- sarcină cu valoarea limfocitelor CD4 în limitele 250-350 celule/$mm^3$, în particular în primul trimestru al graviditătii (aşa cum EFV este contraindicat).
- infecția cu HIV-2 datorită rezistenței intrinsece față de clasa INNTI

o În cazul în care eşuează o schemă TARV de prima linie ce conține un inhibitor al proteazei (IP), există opțiuni reduse pentru schemele de următoarea linie, mai ales în contextul abordării din punct de vedere al sănătății publice, sau în cadrul sistemului de sănătate din multe țări. Drept consecință, o schemă cu IP ce eşuează are mai multe tendințe spre rezistență decât o schemă INNTI ce eşuează (mutație punctiformă în categoria INNTI). La general, se recomandă ca IP să fie rezervați pentru TARV de linia a doua.

### *4.3. Aderența la TARV*

Beneficiile unui tratament optimal implică o aderență strictă la TARV. Este în deplină măsură recunoscut că atunci când aderența este mare, există o reducere dramatică a morbidității şi mortalității HIV-asociate (*59*), în timp ce aderența joasă conduce la dezvoltarea rapidă a rezistenței medicamentoase (*60*). Nivelurile unei aderențe eficiente nu au fost pe deplin definite pentru TARV (existând diferențe între un şir de scheme curative), dar nivelurile sub 95 la sută au fost asociate cu un răspuns virusologic şi imunologic mai precar, în timp ce nivelurile de 100% par să rezulte în beneficii şi mai mari decât 95 la sută (*61, 62*). Cele mai recente date indică o corelație între rezistența medicamentoasă în diverse clase de remedii ARV şi aderență (*63*).

Aderența scăzută sau insuficientă rezultă în consecințe pentru pacienți, sănătatea publică şi economiile naționale:

o Pacienții sunt expuşi pericolului de dezvoltare a rezistenței virale considerabile, eşecului terapeutic şi progresare a maladiei (*64, 65*). Substituirea cu o nouă schemă terapeutică după eşecul tratamentului rezultă, în majoritatea cazurilor, într-o aderență mai dificilă (mai multe comprimate, efecte adverse, restricții alimentare, toxicitate şi complexitatea dozării).

o Creşterea numărului de virusi rezistenți pare probabil să rezulte în transmiterea acestora indivizilor nou-infectați. Datele din Statele Unite (*66*) şi Europa (*67*) sugerează că atare rezistență primară este în creştere, şi că rezistența achiziționată exercită un efect negativ asupra răspunsului la TARV.

o Din punct de vedere economic, prezența tulpinilor rezistente va rezulta în creşterea utilizării schemelor terapeutice de linia a doua, a treia şi de rezervă, care, de regulă, sunt mai costisitoare decât schemele de prima linie.

o Aderența scăzută înseamnă, de asemenea, un risc mai mare de progresare a maladiei, ceea ce implică cheltuieli mai mari pentru tratamentul infecțiilor oportuniste (*68*).

#### 4.3.1. Obstacolele pentru o aderență mare şi strategiile de contracarare

Prestatorii de asistență medicală trebuie să depisteze factorii posibili care ar putea să conducă la o aderență precară la tratament şi să le abordeze corespunzător.

**Factorii şi strategiile axate pe pacient**

Rolul pacienților propriu-zişi este fundamental. Nu se poate prezice potențialul de aderență al pacienților. Studiul care examinează rolul apartenenței de gen, rasă, vârstă, modului de transmitere şi a nivelului educațional ca indicatori ai aderenței au relevat rezultate inconsistente (69). Ratele aderenței individuale variază, de asemenea, în timp (70). Majoritatea PTHS luați în tratament vor manifesta la un anumit punct în timp aderență scăzută.

*Obstacolele pentru aderență includ:*

- Consumul de substanțe stupefiante şi alcool (ar putea afecta consumul de rutină al medicamentelor)
- Nutriția precară datorită sărăciei
- Convingerile religioase (*71*)
- Frica de dezvăluire a statului HIV prin administrarea de rutină a medicamentelor
- Afecțiunile psihiatrice (*72*)
- Frica de efectele adverse şi dubiile vis-a-vis de necesitatea medicației (*73*).

*Strategiile posibile de redresare includ:*

- Educația în materie de necesitate a TARV
- Abordarea promptă a concepțiilor eronate ale pacientului
- Evaluarea cu regularitate a angajamentului pacientului pentru TARV
- Intervențiile de la egal la egal (grupuri, prieteni, suporteri ai pacientului)
- Evaluarea cu regularitate a problemelor de sănătate mentală
- Evaluarea deprinderilor comportamentale necesare pentru aderență[4]
- Contactarea serviciilor de asistență socială specializate şi a altor instituții

**Factorii aferenți prestatorilor**

Prestatorii de asistență medicală trebuie să înțeleagă clar aderența şi rolul său în dezvoltarea rezistenței la oferirea sprijinului aderenței. Profesioniştii ce activează în domeniul HIV/SIDA solicită educație continuă în aspecte de aderență. Există câteva strategii pe care prestatorii de asistență medicală ar trebuie să le adopte pentru a spori aderența.

- Orice centru de tratament al HIV trebuie să dețină o strategie scrisă şi cu regularitate revizuită pentru aderență.
- Profesioniştii din sănătate trebuie să fie implicați în programele de sprijin al aderenței (*74*).
- Explorarea preferențelor pacientului pentru implicare ar putea servi drept catalizator pentru aderență.
- Serviciile pentru aderență trebuie să fie oferite tuturor pacienților, ținând cont de diversele grade de aderență pe care le etalează toți pacienții pe durata tratamentului.
- Sprijinul aderenței trebuie să fie continuat şi pentru schemele de linia a doua şi de rezervă. Eşecul tratamentului este punctul cheie pentru fortificarea aderenței şi sprijinul intervențiilor (*75*).
- Aşa cum aderența mare este un proces şi nu eveniment unic (*76*), sprijinul trebuie să fie oferit la inițierea TARV, schimbarea TARV şi ca supraveghere de rutină.
- Prestatorii trebuie să se asigure că pacienții au o înțelegere suficientă a HIV, relației dintre aderență şi rezistență, cerințele impuse de schemele de tratament ale acestora şi efectele secundare potențiale. Informația orală trebuie să fie sprijinită de informația în scris.
- Zilnice pentru comprimate, grafice pentru comprimate, containere pentru medicamente şi înrolarea familiei şi prietenilor ca să le amintească, pot toate fi recomandate de către prestatorii de servicii medicale (*77*).
- Aderența la TARV este îmbunătățită acolo unde pacienții au o părere pozitivă despre relația sa cu medicul său şi alți prestatori de asistență medicală (*78*).
- Supravegherea precoce trebuie să demareze la două zile după inițierea sau modificarea schemei curative, pentru a evalua dacă pacientul are nevoie de mai multă informație sau dacă s-au înregistrat careva probleme.
- Parteneriatul între clinici şi organizațiile comunitare poate îmbunătăți prelucrarea informației, în special în rândul populațiilor la care accesul este dificil şi al grupurilor etnice.

**Factorii şi strategiile aferente schemei terapeutice**

- Dozajul ce prevede mai mult de două prize în zi este asociată cu niveluri mai precare de aderență (*79*), în timp ce probabil nu există diferențe în aderență între dozarea în una sau două prize pe zi (*80*). În

[4] Acestea ar putea fi amplificate prin contactarea persoanelor care ar putea ajuta (asistentele medicale, farmaciştii, familia), precum şi prin utilizarea orarelor, cutiilor pentru comprimate cu ceas, rutinei de administrare a comprimatelor, strategiilor pentru deplasare şi gestiune a dezvăluirii sau descoperirii de ceilalți

schemele terapeutice cu dozare în una sau două prize pe zi, mai multe din aceste doze sunt administrate împreună. Într-o analiză multivariată, administrarea dozei mai târziu decât a fost prescris a fost asociată cu eşecul tratamentului (*81*).

- Un număr mic de comprimate administrate este asociat cu probabilitatea înregistrării unei încărcături virale sub 50 copii/ml după 48 săptămâni (*80*).
- Nivelurile de aderenţă nu sunt corelate cu o anumită clasă de remedii ARV. Totuşi, regulile alimentare ce intră în conflict pentru diverse preparate medicamentoase pot fi o problemă (*82*).
- Interacţiunile medicamentoase şi efectele adverse nocive pot influenţa aderenţa. Dozele pot fi omise din cauza vomei sau diareii, iar fatigabilitatea poate impune pacienţii să omită dozele pe motiv de somn (*83*).

*Strategiile posibile pentru îmbunătăţirea aderenţei includ:*

- Evaluarea factorilor ce ţin de stilul de viaţă, cum ar fi alimentarea, somnul şi caracteristicile de serviciu şi ajustarea corespunzătoare a schemelor terapeutice;
- Evaluarea preferinţelor individuale faţă de particularităţile regimului curativ, cum ar fi dimensiunea comprimatelor, forma de administrare, povara, restricţiile alimentare, etc.;
- Demonstrarea pacienţilor a comprimatelor anterior selectării schemei terapeutice;
- Educaţia în materie de efecte adverse, ameliorarea rapidă a acestora şi informaţia despre sprijinul disponibil;
- Eliberarea medicaţiei în cantităţi mici la intervale frecvente, fapt ce ar putea facilita:
  - Oportunităţi pentru redresarea problemelor de aderenţă anterior ca acestea să conducă la rezistenţă;
  - Reducerea numărului de cazuri de întreruperi şi utilizare eronată a tratamentului;
- Utilizarea opţiunilor cu administrare într-o singură priză pe zi şi a CDF, care ar reduce numărul de comprimate şi ar fi extrem de benefice la debutul tratamentului; precum şi
- Tratamentul sub supraveghere directă (TSD), în particular în staţionarele spitaliceşti.

### *4.4. Succesul şi eşecul TARV*

Toţi pacienţii urmează să fie monitorizaţi cu regularitate de către medicii clinicieni calificaţi. La mod ideal, toţi trebuie să deţină acces atât la testele imunologice, cât şi la cele virusologice. TARV de succes poate fi definit prin criterii clinice, imunologice sau virusologice (faceţi referinţă la Tabelul 8).

**Tabelul 8. Criteriile tratamentului de succes**

| | **Virusologice** | | **Imunologice** | **Clinice** |
|---|---|---|---|---|
| Marcherul | Încărcătura virală (ÎV) | | Numărul limfocitelor CD4 | Stadiul clinic |
| Termenul[a] | 24 săptămâni | 48 săptămâni | 24-48 săptămâni | La 12 săptămâni de la începerea TARV pacientul trebuie să fie asimptomatic sau să prezinte doar unele simptome |
| Valorile [a] | <400 copii/ml | <50 copii/ml | Creşterea în comparaţie cu valorile iniţiale cu cel puţin 50-100 celule/$mm^3$ | Stadiul 1 sau 2[b] |

[a] Termenul şi valorile sugerate nu trebuie să fie interpretate ca fiind cifre absolute şi stricte.
[b] Faceţi referinţă la compartimentul II.5.3 în continuare pentru informaţie suplimentară asupra sindromului inflamator de reconstituire a imunităţii (SIRI).

Eşecul schemei TARV de prima linie poate fi definit şi identificat în trei moduri diferite: clinic, imunologic şi virusologic. Cele trei reflectă diferite aspecte ale eşecului. Astfel, s-a constatat dificil a determina care este cel mai bun indicator când de trecut la o altă schemă sau care nivel sau valoare urmează a fi utilizată, în lipsa unor date clinice finale sigure cu privire la durabilitatea ulterioară a reacţiei la medicaţia de linia a doua. Există diverse opinii vis-a-vis de schimbarea de către pacient a

schemei "ce eşuează", indiferent de criteriile utilizate, cu o schemă TARV de linia a doua, şi când urmează să fie făcută această substituţie. Nu există un consens clar la nivel global asupra definirii eşecului terapeutic. În prezent, sunt utilizate diferite valori biologice finale pentru a reprezenta eşecul virusologic, imunologic şi clinic în diverse medii.

#### 4.4.1. Răspunsul virusologic

- ÎV este cel mai precoce indicator al succesului sau eşecului tratamentului, urmată de numărul de limfocite CD4 aproximativ cu o lună mai târziu. În cazuri rare, are loc o reacţie paradoxală de eşec al răspunsului virusologic şi imunologic; de aceea, ÎV trebuie să fie examinată în combinaţie cu numărul de limfocite CD4.
- Eşecul de a diminua încărcătura virală sub 400 copii/ml către săptămâna 24 a tratamentului, sau sub 50 copii/ml către săptămâna 48, simbolizează eşecul virusologic.
- Atunci când încărcătura virală a scăzut deja până la niveluri nedetectabile, dar două măsurări indică >400-1.000 copii/ml peste 4 – 8 săptămâni, înseamnă că există un risc de eşec virusologic (*84*)[5].
- "Salturile" sunt majorări uşoare a valorilor încărcăturii virale, de la pragul de testare până la 50-200 copii/ml. Acestea pot avea loc fără dezvoltarea tulpinilor de virus rezistente (erori de laborator), dar trebuie să constituie motivul unor discuţii în materie de aderenţă (*86*). În această situaţie, ar putea fi de asemenea utilă monitorizarea terapeutică a medicaţiei (MTM). Orice salt trebuie să fie controlată timp de patru săptămâni.
- Dacă n-a fost depistat vreo cauză pentru eşecul virusologic (aderenţa precară, niveluri medicamentoase suboptimale, interacţiunile medicament-medicament, etc.), trebuie să se discută schemele terapeutice de linia a doua.

#### 4.4.2. Răspunsul imunologic

- Numărul de limfocite CD4 de sine-stătător poate servi ca indice al eşecului sau succesului tratamentului.
- În medie, o creştere a numărului de limfocite CD4 cu circa 150 celule/mm3 are loc în primul an la pacienţii care n-au mai beneficiat anterior de tratament (*87, 88*). Eşecul majorării numărului de limfocite CD4 peste valoarea de 50 celule/mm3 pe durata primului an de TARV este considerat drept eşec imunologic.
- Dacă numărul de limfocite CD4 nu creşte timp de şase luni, urmează să fie reevaluată şi asigurată aderenţa la tratament.

#### 4.4.3. Răspunsul clinic

- De regulă, stadiul clinic al pacienţilor diminuează şi aceştia devin asimptomatici (stadiul 1) sau prezintă semne şi simptome moderate sau minore asociate HIV (stadiul 2).
- Unele IO din stadiul clinic 3 sau 4 pot recidiva, iar semnificaţia de prognostic a candidozei orale şi esofagiene în particular nu este întotdeauna clar definită.
- Totuşi, de regulă, prezentarea unui stadiu nou sau recidivarea stadiului 3 sau 4 (IO sau alte maladii aferente HIV) după iniţierea TARV este un indicator al eşecului clinic.

#### 4.4.4. Răspunsurile virusologic şi imunologic disociate

În pofida persistenţei nivelului scăzut, dar detectabil, al viremiei (ÎV suprimată sub nivelul normal stabilit), numărul limfocitelor CD4 poate rămâne stabil sau chiar să se majoreze la unii pacienţi cărora li se administrează TARVIA (*89–91*). Într-un studiu mare între cohorte chiar şi în cazul acelor pacienţi, la care s-a înregistrat un eşec virusologic la 3 clase şi la care s-a continuat administrarea TARVIA, viremia sub 10.000 copii/ml sau o suprimare cu cel puţin 1,5 log copii/ml mai puţin decât valoarea înainte de terapie, n-a fost asociată cu o diminuare a numărului de limfocite CD4 (*92, 93*).

[5] Cartierul General al OMS constată că n-a fost definită valoarea optimală a încărcăturii virale la care TARV urmează să fie schimbat. Totuşi, valorile ce depăşesc 10.000 copii/ml au fost asociate cu progresarea clinică ulterioară a maladiei şi o descreştere apreciabilă a numărului de limfocite CD4. În mediile cu resurse limitate, OMS la nivel global a optat provizoriu pentru valoarea de 10.000 copii/ml, ca recomandare interimară pentru trecerea la TARV de linia a doua, dacă ÎV este utilizat ca criteriu *(85)*.

### *4.5. Schemele TARVIA de linia a doua*

- La identificarea eşecului schemei de prima linie, se recomandă ca toate remediile să fie substituite şi atunci pacientul trece pe schemele terapeutice de linia a doua.
- TARV de linia a doua reprezintă următoarea schemă utilizată potrivit consecutivităţii stabilite, imediat după eşuarea schemei TARV de prima linie. Categoria medicamentoasă a IP este rezervată pentru utilizarea ca schemă de linia a doua. În mod ideal, sunt recomandaţi IP amplificaţi cu ritonavir, în combinaţie cu doi agenţi din clasa INTI. Faceţi referinţă la Tabelul 9 pentru schemele terapeutice ARV de linia a doua.

**Tabelul 9. Schemele TARV de linia a doua recomandate pentru adulţi şi adolescenţi.**

| Schema de prima linie | Schemele de linia a doua după eşecul tratamentului |
|---|---|
| ZDV + 3TC + (EFV sau NVP) | LPV/r[a] (sau ATV/r, SQV/r, FPV/r) + ddI + ABC<br>sau<br>LPV/r[a] (sau ATV/r, SQV/r, FPV/r) + TDF + ABC<br>sau<br>LPV/r[a] (sau ATV/r, SQV/r, FPV/r) + TDF + (ZDV + 3TC) [b] |
| TDF + FTC + (EFV sau NVP) | LPV/r[a] (sau ATV/r, SQV/r, FPV/r) + ddI + ABC<br>sau<br>LPV/r[a] (sau ATV/r, SQV/r, FPV/r) + ddI + ZDV |
| ABC + 3TC + (EFV sau NVP) | LPV/r[a] (sau ATV/r, SQV/r, FPV/r, IDV/r) + ddI + ZDV<br>sau<br>LPV/r[a] (sau ATV/r, SQV/r, FPV/r, IDV/r) + ZDV + TDF (+ 3TC) [b] |

[a] LPV/r este enumerat ca IP amplificat cu RTV de preferinţă în acest Tabel, dar alţi IP amplificaţi pot fi substituţi, în funcţie de priorităţile de program individuale. ATV/r, SQV/r şi FPV/r sunt toţi posibilităţi. În absenţa lanţului rece, NFV poate fi utilizat ca componentă IP, dar este considerată mai puţin potent ca IP amplificaţi cu RTV.

[b] ZDV + 3TC sunt enumeraţi aici pentru uz strategic din moment ce rezistenţa la ambii este prezisă ca urmare a eşecului schemelor enumerate de prima linie. ZDV ar putea preveni sau tergiversa apariţia mutaţiei K65R; 3TC va menţine mutaţia M184V, ceea ce ar putea diminua capacitatea de replicare virală, precum şi să inducă un anumit grad de resensibilizare virală faţă de ZDV. Trebuie evidenţiat faptul că eficacitatea clinică a acestei strategii nu a fost dovedită.

(Pentru dozele recomandate, faceţi referinţă la Anexa 4.)

#### 4.5.1. Considerente pentru componenta INTI

- Drept modificări minime a schemei de linia a doua sunt două medicamente noi INTI. Niciodată să nu schimbaţi doar un singur medicament în cazurile de rezistenţă suspectată.
- Dacă schema TARV de prima linie a inclus ZDV + 3TC, atunci ABC în combinaţie cu ddI (sau TDF cu ajustarea dozei ddI şi monitorizare activă) ar putea constitui o opţiune (*94*).
- Pacienţii care au început cu TDF sau ABC ar putea acum beneficia de ZDV (*84*), datorită probabilităţii mai mari a rezistenţei. De exemplu, mutaţia K65R promovată de TDF şi ABC creşte sensibilitatea faţă de ZDV (*96, 97*).
- 3TC este, de asemenea, util în cazurile de rezistenţă la 3TC, aşa cum mutaţia 184V, care este achiziţionată ca regulă, reduce capacitatea vitală a virusului şi de asemenea sporeşte sensibilitatea faţă de ZDV (*96*).

#### 4.5.2. Considerente pentru componenta IP

- Într-o schemă de prima linie ce conţine un INNTI, schema TARV de linia a doua trebuie să includă un IP.
- În categoria IP, majoritatea remediilor sunt amplificate cu o doză mică de ritonavir (RTV, sau /r), care şi el este la rându-i un IP, 100 mg în două prize timp de 24 ore, cu excepţia nelfinavirului (NFV), care este amplificat nu chimic, dar cu produsele alimentare. Modalitatea de amplificare a ritonavirului este inhibiţia izoenzimei 3A4 a citocromului P450 (CYP). Ulterior, concentraţia medicamentoasă a IP de bază (cu excepţia NFV) este majorată (*98*). RTV este utilizat doar pentru amplificarea altor IP şi nu este eficient în calitate de remediu ARV propriu-zis.
- Diferenţele dintre IP sunt în numărul de mutaţii necesare pentru dezvoltarea rezistenţei şi în profilul efectelor adverse ale acestora.

- Cea mai mare barieră genetică pentru rezistență este documentată pentru lopinavirul amplificat (LPV/r) (*99*).
- Predispunerea la rezistență ale atazanavirului (ATV/r), fosamprenavirului (FPV/r) şi saquinavirului (SQV/r), amplificate cu ritonavir, indică divergențe minore, cu un impact clinic minimal sau niciun impact clinic.
- Nelfinavirul (NFV) pare să fie inferior altor IP, dar este foarte bine studiat la femeile gravide. În caz de eşec, mutația D30N este, de regulă, selectată; aceasta nu codifică rezistența încrucişată cu alți IP (*100, 101*). S-a decis excluderea indinavirului (IND) pe motiv de toleranță scăzută din partea pacienților şi multiplele efecte adverse asociate cu administrarea acestuia.
- LPV/r este IP de selecție grație potenței sale bine documentate (*102*). O nouă formă tabletată de administrare a LPV/r a fost aprobată în Europa, solicitând două comprimate în două prize timp de 24 ore şi nu necesită refrigerare (*103*).
- Studiile recente (*104, 105*) au indicat eficacitate similară a SQV/r şi FPV/r cu LPV/r, dar în cazul pacienților care nu au beneficiat de TARV în trecut. Noua formă de administrare a amprenavirului sub formă de fosamprenavir, atazanavirul ca IP administrat într-o singură priză şi noua formă de administrare a saquinavirului (comprimate de 500 mg), nu au fost direct testate comparativ cu LPV/r. De aceea, sunt disponibile doar date indirecte. Sunt necesare studii ulterioare cu comparații directe între IP amplificați la indivizii care au mai beneficiat de TARV în trecut.
- Posibilele efecte adverse, co-morbidități, interacțiuni medicamentoase şi preferințe individuale trebuie să influențeze selecția IP.
- Dacă eşuează schemele TARV de prima linie ce conțin IP, selecția unei scheme de linia a doua se bazează preponderent pe profilurile de rezistență. Dacă profilurile de rezistență nu sunt disponibile, atunci rezistența față de IP ce se conțin în schema de prima linie trebuie să fie presupusă drept cauză a eşecului schemei terapeutice (faceți referință la compartimentul II.4.4 de mai sus).
- Opțiunile posibile în cazul în care schema de prima linie cu un IP eşuează sunt precum urmează:
  - ZDV + 3TC + IP/r (sau ATV/r, FPV/r, IDV/r) → ABC + ddI + INNTI
  - Sau una din schemele de rezervă (faceți referință la compartimentul II.4.6 din continuare).

### *4.6. Schemele de rezervă*

În caz de eşec confirmat al tratamentului ARV de linia a doua (utilizând criteriile virusologice, imunologice sau clinice), trebuie să se examineze oportunitatea schemelor de rezervă. Schemele de rezervă sunt combinații de medicamente care probabil vor lucra chiar şi împotriva viruşilor care sunt parțial rezistenți la medicamente. Orice schemă după tratamentul de linia a doua este complicată şi necesită un nivel înalt de cunoştințe şi deprinderi în TARV din partea prestatorului de servicii medicale. Efectuarea testului de rezistență în aceste circumstanțe este foarte recomandabilă. Uneori este mai bine de aşteptat câteva luni înainte de inițierea tratamentului de rezervă, deşi această strategie poate fi periculoasă, în particular dacă numărul limfocitelor CD4 este scăzut.

- După posibilitate, trebuie să fie adăugate două medicamente eficiente, de exemplu inhibitorul fuziunii, enfuvirtidul (ENF) (*106*), care este administrat în două prize timp de 24 ore cu aplicare subcutanată, şi noul IP TPV (*107, 108*) sau noul IP, TMC114 (*109, 110*).
- Bariera genetică a TPV pare să fie chiar şi mai mare decât cel al LPV/r, iar datele indică eficiența acestuia ca fiind comparabilă sau mai mare decât a celui din urmă (*111*). Acest IP este în prezent utilizat doar în schemele de rezervă.
- O altă opțiune este combinația din doi IP (*114-117*), cu excepția tipranavirului (TPV/r) amplificat cu ritonavir, care nu trebuie să fie combinat cu oricare alt IP. Faceți referință la compartimentul II.5.6 din Tabelul 13.

(Pentru dozele recomandate, faceți referință la Anexa 4.)

### *4.7. Întreruperile structurate ale tratamentului*

Datorită absenței dovezilor concludente cu privire la beneficiile întreruperilor structurate ale tratamentului, OMS nu recomandă această abordare.

Sumarul schemelor ARV recomandate pentru adulți și adolescenți este prezentat în tabelul ce urmează:

| Linia I de preferință | Linia I alternativă | Linia II de preferință | Linia II alternativă |
|---|---|---|---|
| (AZT[3] sau TDF[1]) + (3TC sau FTC[2]) + (EFV sau NVP) | AZT + (3TC sau FTC) + TDF<br><br>(TDF sau AZT) + (3TC sau FTC) + ABC[4,5]<br><br>AZT → ABC:<br>ABC[4, 5, 12] + 3TC + EFV[10]<br><br>Ca excepție:<br>(TDF sau AZT) + (3TC sau FTC) + LPV/r | În caz de eşec al TDF şi 3TC/FTC:<br>(ABC sau AZT) + ddI + LPV/r<br><br>În caz de utilizare anterioară a AZT & 3TC/FTC & ABC:<br>(TDF sau FTC/3TC) + ddI + LPV/r<br><br>În caz de efecte adverse la ABC → AZT:<br>AZT + TDF + (3TC sau FTC) + LPV/r | AZT + ddI + LPV/r<br><br>În caz de efecte adverse sau utilizare anterioară a AZT şi ABC:<br>d4T + (3TC sau FTC) + LPV/r<br><br>(AZT sau TDF) + (3TC sau FTC) + LPV/r + $PI_2$<br><br>Schimbarea a 2 remedii şi examinarea posibilității administrării Darunavirului şi/sau Tipranavirului, şi/sau Enfuvirtidului, sau din alte clase noi |

## 5. Monitorizarea clinică a pacienților cu HIV

Odată ce o persoană a fost diagnosticată cu infecția HIV, trebuie să fie asigurate o continuitate şi monitorizare a îngrijirilor.

### *5.1. Monitorizarea indicatorilor de laborator anterior de TARV*

- Numărul de limfocite CD4:
  - Repetarea o dată la fiecare şase luni, cu excepția cazurilor în care au fost obținute rezultate neanticipate (diminuarea rapidă a numărului de limfocite CD4, sau diagnosticarea unei infecții oportuniste).
  - Dacă se discută inițierea TARV (numărul limfocitelor CD4 este 350 celule/$mm^3$ sau mai mic), a se repeta numărul limfocitelor CD4 o dată la fiecare trei luni. Statistic, fiecare pacient are o pierdere de circa 50 de limfocite CD4 pe $mm^3$ pe an, dar acesta poate scădea şi foarte rapid, în particular în cazul unei infecții concomitente.
- Încărcătura virală:
  - Deşi testarea încărcăturii virale este costisitoare, cheltuielile asociate lipsei monitorizării TARV sunt cu mult mai mari (medicamente inutile, spitalizarea în caz de eşec), precum şi prezentarea unui risc cu mult mai mare de transmitere ulterioară a HIV din cauza infectivității mai mari cauzată de o încărcătură virală sporită.
  - Dacă e posibil, încărcătura virală trebuie să fie controlată în acelaşi interval ca şi numărul limfocitelor CD4. Rezultatul oferă un indiciu asupra intensității HIV-infecției; încărcătura virală joasă (1.000-5.000 copii/ml) indică o progresare lentă, încărcătura virală mare (>100.000 copii/ml) indică un risc mare de progresare rapidă.
- Bateria de teste de laborator generale (faceți referință la Tabelul 3 de mai sus) trebuie să fie repetată o dată la fiecare şase luni dacă nu au fost depistate schimbări în ceea ce ține de inițierea TARV sau în alte circumstanțe (co-morbidități, sarcină, etc.)

### *5.2. Monitorizarea indicilor de laborator la pacienții cu TARV*

TARV de succes este semnalizat, în primul rând, prin încărcătura virală; răspunsul imun este un rezultat al încărcăturii virale, iar acesta are loc mai târziu. Monitorizarea TARV este cel mai bine efectuată măsurând atât încărcătura virală, cât şi numărul de limfocite CD4.

- Încărcătura virală:
  - ÎV trebuie să fie cuantificată după 4-8 săptămâni pentru a evalua dacă schema terapeutică înregistrează un succes. Încărcătura virală scade, de regulă, sub limitele de detecție ale testului timp de 16-24 săptămâni.
  - Monitorizarea ulterioară a încărcăturii virale trebuie să fie efectuată la intervale de 3-4 luni.
  - Odată ce încărcătura virală scade sub nivelul pragului de sensibilitate a testului, care este <50 copii/ml (sau 60 sau 70 copii/ml, în dependență de testul din dotare), aceasta trebuie să rămână la acel nivel.
- Numărul de limfocite CD4 trebuie să fie măsurat o dată la şase luni, cu excepția cazului de eşec clinic.
- Bateria de teste de laborator generale (faceți referință la Tabelul 3 de mai sus) trebuie să fie repetată o dată la şase luni dacă nu au existat careva modificări ale TARV sau alte circumstanțe.
- În funcție de remediile ARV specifice utilizate, frecvența testării de laborator s-ar putea să difere. Faceți referință la Tabelul 10.

**Tabelul 10. Frecvența testelor de laborator, la general, şi la utilizarea anumitor ARV**

| | Inițială | Săptămâna 2 | Săptămâna 4 | Săptămâna 8 | Săptămâna 16 | Săptămâna 24 | Săptămâna 36 | Săptămâna 48 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Încărcătura virală | X | | | X | | X | X | X |
| Numărul de limfocite CD4 | X | | | X | | X | (X) | X |
| Analiza sanguină generală | X | | X | X | X (ZDV) | X | (X) | X |
| Testul funcției hepatice (TFH) | X | X (NVP) | X | X (NVP, ZDV, IP) | X (NVP, IP) | X | (X) | X |
| Colesterol, trigliceride | X (IP) | | | | X (IP) | | | X (IP) |
| Testul funcției renale | X | X (TDF) | X (TDF, IDV) | | | X | (X) | X |

X: testele de laborator vor fi efectuate indiferent de remediile ARV ce sunt administrate; X (ARV): testele de laborator vor efectuate dacă sunt administrate remediile ARV din paranteze; (X): test opțional.

### *5.3. Sindromul inflamator de recuperare imună (SIRI)*

SIRI se dezvoltă după inițierea TARV, mai des la valori <100 celule/mm$^3$ ale numărului de limfocite CD4. Dacă o careva infecție oportunistă latentă nu este diagnosticată din cauza lipsei simptomelor clinice, ar putea exista o reacție inflamatoare după inițierea TARV, fapt datorat ameliorării şi activării sistemului imun, conducând la diagnosticarea IO (*124, 125*). Acest sindrom se poate manifesta până la o-treime din toate persoanele cu TBC care inițiază TARV (*85*) (pentru informație suplimentară cu privire la SIRI la pacienții co-infectați TBC/HIV, faceți referință la Capitolul 4, Conduita infecției mixte TBC-HIV). Deseori, IO se prezintă în mod diferit decât de obicei, de exemplu, în abcesele cu *Mycobacterium avium-intracellulare* (MAI), sau radiografii toracice curioase în caz de PPC. Incidența SIRI este probabil în jur de 10 la sută. MAI şi CMV sunt cele mai frecvent IO, dar poate fi raportată şi agravarea unei PPC tratate (*126*). În principiu, TARV urmează să fie continuată de rând cu tratamentul IO. Ar putea fi utile în acest caz prednisona sau prednisolona în doze mici (20–60 mg/zi). TARV urmează să fie întrerupt dacă acesta este administrat cu iregularitate, grație efectelor adverse ale tratamentului IO, sau în sindromul algic în caz de esofagită (CMV, herpes, candidozică).

### *5.4. Monitorizarea aderenței*

Aderența fiecărui pacient la TARV trebuie să fie măsurată şi înregistrată pe durata vizitelor clinice de

rutină. Deşi există mai multe instrumente pentru monitorizarea aderenței (faceți referință la Anexa 5), metoda preferată este un chestionar standardizat pentru 14 zile sau o lună.

Reapariția încărcăturii virale trebuie întotdeauna să impună medicii să discute comportamentul de aderență cu pacienții săi. Utilizarea întrebărilor deschise (ce necesită un răspuns din partea intervievatului) care recunosc aderența joasă obişnuită are o probabilitate mai mare să evoce răspunsuri complete.

Optimizarea aderenței în primele 4-6 luni de tratament este crucială pentru asigurarea succesului imunologic pe termen lung (*127*). Sunt posibile câteva intervenții, dar prioritatea trebuie să fie acordată intervențiilor axate pe îmbunătățirea aderenței în primele luni de TARV (*127-131*).

Personalul trebuie să acorde sprijin individualizat pentru aderență în baza nevoilor fiecărui pacient în orice moment pe parcursul tratamentului. La fiecare vizită a pacientului, prestatorii de asistență medicală trebuie să se asigure că fiecare pacient:

- Are un sprijin emoțional şi practic pentru viață
- Încadrează schema terapeutică în rutina zi de zi
- Înțelege faptul că lipsa aderenței ar putea conduce la rezistență
- Recunoaşte că *toate* dozele trebuie să fie administrate
- Se simte comod să-şi administreze medicamentele în fața altora
- Respectă programările clinice
- Înțelege interacțiunile şi efectele adverse ale remediilor ARV
- Cunoaşte semnele de alertă şi când să se adreseze medicului în legătură cu acestea (*132, 133*).

Odată ce pacientul a început TARV, pot apărea probleme de altă natură, care necesită soluționare la momentul oportun:

- Tratamentul depresiei pentru a spori aderența şi a îmbunătăți rezultatele pe termen lung (*134*);
- Conduita interacțiunilor medicamentoase şi a dozajului;

### *5.5. Conduita toxicității şi efectelor adverse ale remediilor ARV*

Efectele adverse sunt frecvent raportate în cazul remediilor ARV, în special la IP. Faceți referință la Tabelul 11.

- LPV/r şi NFV pot cauza diaree severă.
- LPV/r este asociat cu hiperlipidemie (în particular, majorarea trigliceridelor).
- Problemele cu metabolismul lipidic se pot manifesta în cazul aproape a tuturor IP.
- Sunt necesare studii de lungă durată a efectelor adverse şi a riscului ridicat de complicații cardiovasculare.

Toxicitatea ar putea servi drept motiv pentru substituirea unui remediu ARV prescris cu un alt preparat ARV din același grup terapeutic. Nu se recomandă trecerea la o altă schemă terapeutică din cauza toxicității.

**Tabelul 11. Toxicitatea documentată a remediilor ARV şi sugestiile pentru soluționarea acestora.**

| Remediul ARV | Toxicitate | Soluții |
|---|---|---|
| ***Necroză hepatică (cu pericol pentru viață)*** | | |
| NVP | • febră, erupții cutanate (50%), nausea, vomă, eozinofilie, creşterea AlAT/AsAT.<br>• De regulă, în primele 6-18 săptămâni, mai rar după 48 săptămâni.<br>• 1-2% din toți indivizii tratați cu NVP, mai mare dacă numărul de limfocite CD4 >250 la femei şi >400 la bărbați. | • Monitorizarea TFH în săptămânile 2, 4, 8 şi 16, iar ulterior o dată la fiecare 3 luni.<br>• Tratamentul este simptomatic.<br>• Necroza hepatică prezintă pericol pentru viață; în situații clinice severe, opriți medicația imediat. |
| ***Lactacidoză (cu pericol pentru viață)*** | | |

| Tabelul 11. Toxicitatea documentată a remediilor ARV şi sugestiile pentru soluționarea acestora. | | |
|---|---|---|
| **Remediul ARV** | **Toxicitate** | **Soluții** |
| De la riscul maximal la cel minimal:<br>• d4T cu ddI<br>• ddI<br>• d4T<br>• ZDV | • Nausea, vomă, caşexie, fatigabilitate, pancreatită, insuficiență poliorganică, sindromul dereglării respiratorii achiziționate (SDRA).<br>• 1–10 la 1.000 pacienți/an pentru ddI şi d4T. | • Monitorizarea lactacidozei doar dacă aceasta este suspectată, căutarea indicilor precoce (creatinkinaza (CK), HCO3).<br>• Tratamentul simptomatic este bicarbonatul contra acidozei.<br>• Substituirea cu ABC, TDF, 3TC, FTC. |
| ***Hipersensibilitate (cu pericol pentru viață în caz de re-expunere: şoc anafilactic)*** | | |
| ABC | • aproape întotdeauna febră şi erupții cutanate, de asemenea fatigabilitate şi nausea.<br>• 5%, rar după şase săptămâni. | • Monitorizarea tegumentelor cutanate, a nu se începe împreună cu alte medicamente ce cauzează erupții.<br>• Stoparea ABC, a nu se utiliza din nou dacă diagnoza este clar suspectată.<br>• Substituirea cu ZDV, TDF sau d4T. |
| ***Sindromul Stevens–Johnson, necroliză epidermică toxică*** | | |
| NVP<br>Mai puțin cu EFV | • Febră, erupții cutanate cu vezicule, mialgie.<br>• NVP: 1%, EFV: 0.1%. | • Monitorizarea tegumentelor cutanate.<br>• Administrarea antibioticelor şi terapia intensivă a plăgilor, probabil într-un centru pentru combustii. |
| ***Pancreatită*** | | |
| De la riscul maxim la cel minim:<br>• d4T cu ddI<br>• ddI<br>• d4T | • Durere, niveluri înalte ale lipazei.<br>• ddI 1-7%, mai puțin în caz de ajustare a dozei. | • Monitorizarea nivelului lipazei.<br>• Tratamentul simptomatic constă din medicația durerii, nutriția parenterală, sistarea medicației.<br>• Substituirea cu ZDV sau TDF sau ABC. |
| ***Nefrotoxicitate*** | | |
| TDF | • Insuficiență renală şi sindromul Fanconi.<br>• mai des la indivizii cu disfuncție renală inițială (135). | • Monitorizarea creatininei, anamneză de insuficiență renală.<br>• Tratamentul este simptomatic.<br>• Eventual, mai încercați o dată cu ajustarea dozei TDF (este necesar clearance-ul creatininei: TDF la fiecare a doua zi).<br>• Substituirea TDF cu ZDV, ABC sau d4T. |
| ***Anemie*** | | |
| ZDV | • Anemie şi neutropenie, (o scădere uşoară este normală în cazul ZDV).<br>• 1-4%, depinde de doză. | • Monitorizarea analizei generale a sângelui după 2, 4, 8 şi 12 săptămâni. Este frecventă macrocitoza cu o anemie uşoară (hemo-globina până la 10 g/dl sau 100 g/litru).<br>• Tratamentul constă în transfuzia eritropoietinei (foarte costisitor) sau substituirea ZDV cu un alt INTI (TDF, ABC sau d4T). |
| ***Neuropatie periferică*** | | |

| Tabelul 11. Toxicitatea documentată a remediilor ARV şi sugestiile pentru soluționarea acestora. | | |
|---|---|---|
| **Remediul ARV** | **Toxicitate** | **Soluții** |
| d-remediile: ddI, d4T | • durere/parestezii în extremități.<br>• 10-30%, chiar şi după ani. | • Monitorizarea nervilor periferici, avertizarea pacientului.<br>• Tratamentul este gestiunea sindromului algic, substituirea TARV. Sistarea d-remediilor, substituirea cu un alt INTI (ZDV, TDF, ABC). |
| ***Lipatrofie*** | | |
| d4T şi alți INTI | • Reducerea țesutului lipidic bucal şi a extremităților.<br>• frecvent la utilizarea de lungă durată (toxicitate mitocondrială). | • Monitorizarea şi compararea cu imaginile precedente.<br>• Substituirea d4T cu TDF sau ABC. Dacă atrofia este ireversibilă, este indicată chirurgia plastică. |
| ***Acumulări lipidice*** | | |
| IP | • Sporirea țesutului lipidic abdominal, dimensiunii sânilor, "gheb de bou".<br>• 20-80%. | • Măsurarea şi compararea cu imaginile precedente.<br>• Substituirea cu INNTI dacă lipodistrofia / lipatrofia nu este tolerabilă.<br>• S-ar putea să fie indicată chirurgia plastică. |
| ***Erupții cutanate*** | | |
| INNTI > APV/FPV > ABC | • Prurit maculopapulos.<br>• 15% INNTI, APV ~20%, ABC 5% | • Monitorizarea febrei, TFH, CK la vizitele adiacente.<br>• Suspectați alte medicamente alergenice (sulfametoxazolul / trimetoprimul şi alți antibiotice, profilaxia). Erupțiile cutanate uneori se soluționează spontan în cazul TARV continuu.<br>• Substituirea NVP cu EFV sau vice versa. Dacă lipsesc ameliorările, încercați o nouă schemă curativă. |
| ***Majorarea transaminazelor*** | | |
| INNTI (toți) şi IP (toți) | • Majorarea TFH ce nu poate fi explicată altfel.<br>• 8-15% în cazul IP şi INNTI.<br>• Mai frecvent înregistrată la pacienții cu VHB sau VHC cronice. | • Monitorizarea AlAT o dată la fiecare 3 luni, căutarea altor cauze (medicamente, hepatită).<br>• Majorarea nivelului deseori se soluționează odată cu continuarea INNTI sau IP.<br>• Stoparea INNTI sau IP. |
| ***Intoleranță gastrointestinală*** | | |

| Tabelul 11. Toxicitatea documentată a remediilor ARV şi sugestiile pentru soluționarea acestora. | | |
|---|---|---|
| **Remediul ARV** | **Toxicitate** | **Soluții** |
| IP (toți), ZDV, ddI | • Nausea şi vomă, diaree.<br>• Frecvente | • Excludeți alte cauze (SIRI cu colită CMV, criptosporidioza, microsporidioza, de asemenea la săptămâni după inițierea TARV)<br>• Tratamentul se face cu loperamidă dacă nu există o careva altă cauză pentru diaree; metoclopramidă, zofran pentru nausea şi vomă. |
| ***Toxicitatea sistemului nervos central (SNC)*** | | |
| EFV | • Coşmaruri nocturne, dereglarea concentrației, depresie (risc de suicid).<br>• 50% | • Avertizarea pacientului, colectarea anamnezei psihiatrice, îndreptarea la consultul psihiatric.<br>• Tratamentul de regulă nu este necesar, se soluționează timp de 5–21 zile. |
| ***Rezistența la insulină*** | | |
| IP (toți, cu excepția ATV), în particular IDV | • Creşterea toleranței la glucoză, nivel ridicat de glucoză dimineața pe nemâncate.<br>• 5% | • Monitorizarea glucozei sanguine pe nemâncate.<br>• Tratamentul constă în dietă şi exerciții, metformină sau Glitazon.<br>• Substituirea IP cu INNTI. |
| ***Hiperlipidemie*** | | |
| d4T > IP (toți, cu excepția ATV) | • Majorarea lipidelor, majorarea LDS, colesterolului, trigliceridelor (pentru cele din urmă, d4T este deosebit de pronunțată)<br>• % variază. | • Monitorizarea nivelului lipidelor pe nemâncate la inițierea TARV şi o dată la fiecare 6 luni.<br>• Tratamentul conform ghidurilor cu privire la lipide, colesterol şi trigliceride.<br>• Utilizarea statinelor şi a fibraților. Precauție la interacțiuni (excludeți simvastatina, lovastatina) |
| ***Hiperbilirubinemie*** | | |
| ATV > IDV | • Majorarea bilirubinei (inofensivă; sunt posibile pruritul, fără afecțiuni hepatice de lungă durată, reversibilă)<br>• frecvența variază. | • Monitorizarea bilirubinei şi a simptomelor clinice.<br>• Sistarea medicamentelor doar dacă nu sunt tolerate.<br>• Substituirea IP. |
| ***Nefrolitiază*** | | |
| IDV | • durere, hematurie.<br>• Colici abdominale renale.<br>• 10-20% pe an, mai mic cu >3 litri de lichid pe zi. | • Monitorizarea analizei urinei, creatininei.<br>• Tratamentul este acelaşi ca şi în cazul nefrolitiazei. |
| ***Sursa:*** Bartlett, 2006 *(136)*. | | |

### *5.6. Interacțiunile medicamentoase*

Interacțiunile medicamentoase reprezintă o problemă severă în TARV. PTHS sunt impuse să-şi administreze un volum mare de diverse remedii din cauza maladiilor concomitente sau manifestării HIV şi SIDA.

Deşi unele remedii sunt absolut contraindicate, majoritatea remediilor medicamentoase care prezintă

interacţiuni totuşi pot fi administrate în combinaţie; totuşi, probabilitatea efectelor adverse este atunci mai mare, iar acestea urmează să fie monitorizate îndeaproape. Eficacitatea contraceptivelor ar putea fi şi ea pusă în pericol. (Faceţi referinţă, de asemenea, la Capitolul 9, *Sprijinul sănătăţii sexuale şi reproductive pentru persoanele ce trăiesc cu HIV/SIDA*). Tabelele 12 şi 13 ilustrează interacţiunile medicamentelor cu INNTI şu cu IP.

**Tabelul 12. Interacţiunea INNTI cu anumite medicamente selecte.**

| INNTI (medicamentul A)[a] | | cu… (medicamentul B) | Efectul | Semnificaţia [b] |
|---|---|---|---|---|
| **EFV** | **NVP** | | | |
| + | | Ergotamina | ↑ concentraţiei B | ++(evitaţi) |
| | + | Antiaritmice: lidocaina, amiodarona, alte | ↑ şi ↓ concentraţiei B | ++(precauţie) |
| + | + | Anticonvulsive: carbamazepina, fenitoina, fenobarbitalul | ↓ concentraţiei B şi/sau A; Utilizarea gabapentinei în schimb | ++ |
| (+)[c] | + | Itraconazolul, ketoconazolul | (–)[c] concentraţiei B | + |
| | + | Ciclosporina, tacrolimus, rapamicina | ↑ concentraţiei B | ++ |
| ++ | + | Midazolamul, alprazolamul, triazolamul | ↑ concentraţiei B | ++ |
| | + | Blocatorii canalelor de calciu | ↑ concentraţiei B | ++ |
| + | + | Sildenafilul, vardenafilul, tadalafilul | ↑ concentraţiei B | ++ |
| | + | Fentanilul | ↑ concentraţiei A | ++ |
| + | + | Metadona | ↓ concentraţiei B | ++ |
| + | + | Contraceptive | ↑ şi ↓ concentraţiei B | ++ |
| + | + | Rifampicina, rifabutina | ↑ şi ↓ concentraţiei B, ↓ concentraţiei A (precauţie) | ++ |
| + | + | Remedii din pojarniţă | ↓ concentraţiei B | ++ |
| + | + | Warfarina | ↑ concentraţiei B | ++ |

[a] + sau ++ pentru remediul A indică capacitatea medicamentului de a schimba concentraţia medicamentului B.
[b] **Semnificaţia:** + importanţă probabilă; ++ importanţă clinică clară.
[c] (+) sau (-) indică rezultate inconsecvente.
***Sursele:*** Sande & Eliopoulos, 2004; Gilbert, Moellering & Eliopoulos, 2005; Antoniu & Tseng, 2002 *(137-139).*

În continuare sunt prezentate exemple ale modului în care urmează a fi interpretate tabelele.

1. În Tabelul 12, rândul 6: EFV majorează pronunţat concentraţiile midazolamului, alprazolamului şi a triazolamului, în timp ce NVP acţionează similar, dar mai puţin pronunţat. Semnificaţia acestui fapt este că există o importanţă clinică clară; totuşi, aceste remedii pot fi co-administrate.
2. În Tabelul 13, rândul 4: APV, IDV LPV, NFV, RTV şi SQV toate majorează concentraţiile carbamazepinei, clonazepamului, fenitoinei şi a fenobarbitalului, iar aceste medicamente pot la rândul lor să micşoreze concentraţiile acelor IP. Semnificaţia acestui fapt este importanţa clinică certă. Combinarea oricăror din acestea trebuie să fie evitată.

**Tabelul 13. Interacţiunile inhibitorilor proteazei cu anumite remedii selecte.**

| Inhibitorul proteazei (medicamentul A) [a] | | | | | | | cu… (medicamentul B) | Efectul | Semnificaţie [b] |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| APV | ATV | IDV | LPV | NFV | RTV | SQV | | | |
| | | | | | + | | Fentanilul, tramadolul, hidrocodonul | ↑ concentraţiei remediului B | + |
| | | | + | | + | | Codeina, morfina, metadona | ↓ concentraţiei remediului B | + |
| + | + | + | + | + | + | + | Amiodarona, lidocaina, flecainida | ↑ concentraţiei remediului B | + |
| + | | + | + | + | + | + | Carbamazepina, clonazepamul, fenitoina, fenobarbitalul | ↑ concentraţiei remediului B ↓ concentraţiei remediului A | ++(Evitaţi) |

| | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| + | + | + | | | + | | Antidepresivele triciclici | ↑ concentrației remediului B | + |
| | + | | | | + | | Toate celelalte antidepresive | ↑ concentrației remediului B | + |
| | | | | | + | | Loratadina | ↑ concentrației remediului B | ++ |
| | | | + | | | | Atovaquon | ↓ concentrației remediului B | + |
| + | + | + | + + | + | + | ++ | Benzodiazepine | ↑ concentrației remediului B | ++ |
| | | | | | + | | Blocatorii Beta adrenergici | ↑ concentrației remediului B | + |
| + | + | + | + | + | + | + | Blocatorii canalelor de calciu | ↑ concentrației remediului B | ++ |
| | + | | | | + | + | Claritromicină, eritromicina în afecțiuni renale | ↑ concentrației remediului B | +(precauție) |
| + | | + | | + | + | + | Claritromicina, eritromicina | ↑ concentrației remediului B și a remediului A | + |
| | + | | + | + | + | | Contraceptive | ↓ concentrației remediului B | ++ |
| + | | | + | | + | + | Corticosteroizi | ↑ concentrației remediului B<br>↓ concentrației remediului A | + |
| + | + | + | + | + | + | + | Ciclosporina | ↑ concentrației remediului B | + |
| + | + | + | + | + | + | + | Derivați de ergot | ↑ concentrației remediului B | ++(evitați) |
| + | + + | + | + | + | + | + | Inhibitori ai pompei protonice (IPP) | ↓ concentrației remediului A | +(precauție) (++, ATV - evitați) |
| + | + + | + | + | + | + | + | Antagonişti $H_2$ | ↓ concentrației remediului A | ++ (precauții) (++, ATV) |
| + | + | + | + | + | + | + | Lovastatină, simvastatină | ↑ concentrației remediului B | ++(evitați) |
| | + | | | | | | Irinotecan | ↑ concentrației remediului B | ++(evitați) |
| + | | + | + | + | | + | Ketoconazol, itraconazol | ↑ concentrației remediului B<br>↑ concentrației remediului A | + |
| + | + | + | + | + | + | + | Pimozid | ↑ concentrației remediului B | ++(evitați) |
| + | + | + | + | + | + | + | Rifampicina | ↑ concentrației remediului B<br>↓ concentrației | ++(evitați) |
| + | + | + | + | + | + | + | Rifabutina | ↑ concentrației remediului B<br>↓ concentrației remediului A | +(precauție, ajustarea dozei) |
| + | + | + | + | + | + | + | Sildenafilul | Unele ↑, altele ↓ concentrației remediului B | ++ |
| + | + | + | + | + | + | + | Remedii din pojarniță | ↓ concentrației remediului A | ++(evitați) |
| | + | | | | | | Tenofovirul | ↓ concentrației remediului A | ++(adăugați RTV) |
| | | + | + | | + | | Teofilina | ↓ concentrației remediului B | + |
| + | + | | + | | + | | Warfarina | ↑ concentrației remediului B | + |

+ sau ++ pentru remediul A indică capacitatea remediului de schimbare a concentrației medicamentului B.
**Semnificația:** + importanță probabilă; ++ importanță clinică certă
***Sursele:*** Sande & Eliopoulos, 2004; Gilbert, Moellering & Eliopoulos, 2005; Antoniu & Tseng, 2002 *(137–139).*

# III. Datele minime sugerate pentru a fi colectate la nivel clinic

Datele minime sugerate pentru a fi colectate sunt importante la elaborarea indicatorilor cheie cu privire la accesul la tratament şi succesul acestuia. Aşa indicatori ajută managerii în procesul de luare a deciziilor cu privire la modalităţile de fortificare şi extindere a acestor servicii tuturor care au nevoie de acestea.

Următoarele date urmează să fie colectate la nivel de fiecare instituţie clinică cu regularitate (de exemplu, lunar, trimestrial sau semianual):

- numărul de pacienţi cu HIV "care s-au adresat după asistenţă" (ce s-au adresat după asistenţă cel puţin o dată în ultimele 12 luni);
- numărul de pacienţi cu HIV ce s-au adresat după asistenţă şi care sunt eligibili pentru TARV (CD4 <350 celule/$mm^3$);
- numărul de pacienţi cu HIV care s-au adresat după asistenţă şi care iniţiază TARVIA;
- numărul de pacienţi cu HIV care s-au adresat după asistenţă şi care beneficiază de TARVIA;
- numărul de pacienţi cu HIV în TARVIA care trec de la TARV de prima linie la TARV de linia a doua;
- numărul de pacienţi cu HIV în TARVIA ce trec de al TARVIA de linia a doua la TARV de rezervă;
- numărul de pacienţi cu HIV ce întrerup tratamentul ARV, inclusiv cauzele (de exemplu, decesele, toxicitatea / efectele adverse, sarcina, ieşirea din vizorul lucrătorului medical, remediile ARV nu sunt disponibile, etc.);
- numărul de pacienţi care au decedat fiind în TARVIA, inclusiv cauza decesului (de exemplu, mortalitatea asociată HIV/SIDA mortalitatea neasociată HIV/SIDA, cum ar fi accidentele, supradozajul sau suicidul);
- numărul de pacienţi cu HIV care au decedat în primele 12 luni de la iniţierea TARVIA;
- numărul de decese în rândul tuturor pacienţilor cu HIV, inclusiv cauza decesului (de exemplu, mortalitatea asociată HIV/SIDA mortalitatea neasociată HIV/SIDA, cum ar fi accidentele, supradozajul sau suicidul).

# Anexa 1. Informația esențială din anamneza personală în tratamentul şi îngrijirile în HIV/SIDA

| Tabelul 14. Informația esențială din anamneza personală în tratamentul şi îngrijirile în | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Data | CD4 celule/$mm^3$ | % | ÎV, copii/ml | TARV curent | Rezistența (genotipul / fenotipul) | Schemele TARV precedente, motivele pentru modificare |
| | | | | | | |
| | | | | | | |
| | | | | | |

# Anexa 2. Determinarea revizuită a stadiilor clinice după OMS pentru HIV/SIDA pentru adulți şi adolescenți

(Versiunea interimară a Biroului Regional pentru Europa al OMS pentru persoanele cu vârsta peste ≥15 ani, cu testul pozitiv la anticorpi HIV, sau alte dovezi de laborator ale HIV-infecției)

**Infecția HIV acută**

- Asimptomatică
- Sindromul retroviral acut

**Stadiul clinic 1**

- Asimptomatic
- Limfadenopatie generalizată persistentă (LGP)

**Stadiul clinic 2**

- Dermatita seboreică
- Cheilita angulară
- Ulcerații orale recurente (două sau mai multe episoade timp de 6 luni)
- *Zona zoster* (zoster extensiv în limitele unui dermatom)
- Infecții recurente ale sistemului respirator (două sau mai multe episoade timp de orice perioadă cu durata de 6 luni de sinuzită, otită medie, bronşită, faringită, traheită)
- Infecții micotice ale unghiilor (onicomicoze)
- Erupții pruriginoase papuloase

**Stadiul clinic 3**

- Leucoplachia viloasă orală
- Diaree cronică inexplicabilă timp de mai mult de o lună
- Candidoza orală recurentă (două sau mai multe episoade timp de 6 luni)
- Infecții bacteriene severe presupuse (de exemplu, pneumonia, empiemul, piomiozita, infecții ale oaselor sau articulațiilor, meningită, bacteriemie)
- Periodontita, gingivita sau stomatita ulcerantă necrotizantă acută

**Stadiul clinic 4**[a]

- Tuberculoza pulmonară
- Tuberculoza extrapulmonară (cu excluderea limfadenopatiei)
- Pierderi ponderale inexplicabile (cu mai mult de 10 la sută timp de 6 luni)
- Sindromul de epuizare HIV (caşexie)
- Pneumonia cu *Pneumocystis*
- Pneumonii severe recurente sau bacteriene radiologice (două sau mai multe episoade timp de un an)
- Retinita CMV (±colită)
- Virusul Herpes simplu (VHS) (cronică sau persistentă pentru cel puțin o lună)
- Encefalopatie
- Cardiomiopatie HIV-asociată
- Nefropatie HIV-asociată
- Leucoencefalită multifocală progresivă (LMP)
- Sarcomul Kaposi şi tumorile maligne corelate cu HIV
- Toxoplasmoza
- Infecții micotice diseminate (de exemplu, candida, coccidiomicoza, histoplasmoza)
- Criptosporidioza
- Meningita criptococică
- Infecția cu micobacterii netuberculoase sau micobacterii diseminate altele decât bacilii TBC (MOTT).

[a] Posibil să fie inclusă în Stadiul 4 dacă va fi sprijinită de dovezi suficiente: cancerul anal şi limfomul

(limfomul Hodgkin cu celule T).
***Sursa:*** OMS biroul regional pentru Europa, 2005 *(140)*.

# Anexa 2.5. Clasificarea CDC a infecției HIV la adulți – categorii clinice

Categoria A cuprinde una sau mai multe din următoarele condiții apărute la persoane cu infecție HIV dovedită:

- Infecția cu HIV asimptomatică
- Adenopatie persistentă generalizată
- Infecție acută (primară) cu HIV
- Hepatomegalie
- Infecții ale căilor respiratorii superioare persistente
- Manifestări cutanate
- Otită medie persistentă
- Parotidită HIV
- Splenomegalie

Categoria B cuprinde bolnavi cu infecție HIV simptomatică, dar care nu prezintă nicio manifestare clinică inclusă în categoria C şi care întruneşte cel puțin unul din următoarele criterii:

1) Manifestarea clinică este atribuită infecției cu HIV sau este un indiciu al deficitului de imunitate mediată celular, sau
2) Boala este considerată de medic ca evoluând clinic sau necesitând tratament, care este suspectat a fi necesar în infecția cu HIV. Pentru clasificarea cazului, bolile din categoria B au prioritate față de cele din categoria A.

*Exemple (listă incompletă):*
Angiomatoză bacilară
Abces pulmonar
Anemie
Boală inflamatorie pelviană (abcese tuboovariene)
Candidoza orofaringeană
Candidoza vulvovaginală (persistentă, recidivantă, sau rezistentă la tratament)
Cardiomiopatie
Diaree cronică
Febră persistentă
Herpes Zoster
Hipotrofia statutului ponderal
HSV genital
HSV stomatită recurentă
Infecția cu CMV
Leiomiosarcom
Leucoplakia viloasă
Listerioză
Meningită bacteriană
Neuropatie periferică
Pneumonie bacteriană
Purpură trombocitopenică idiopatică
Episod de septicemie

Categoria C include bolnavii cu suferințe indicatoare de SIDA. Odată apărută, afecțiunea din categoria C, bolnavul va rămâne definitiv încadrat în această categorie.
Candidoza sistemică
Candidoza esofagiană
Candidoza pulmonară
CMV retinită

Criptococoză
Encefalopatie HIV
HSV diseminat
Infecţii bacteriene recurente
Izosporidiază
Leucoencefalopatie progresivă multifocală
Limfom non-Hodjkin
Limfom primar cerebral
Meningită bacteriană recurentă
Mycobacteria Avium diseminată
Mycobacteria Tuberculosis diseminată
Mycobacteria Tuberculosis extrapulmonară
Mycobacteria Tuberculosis pulmonară
Neoplasme
Pneumonia cu pneumocistis carini
Pneumonie bacteriană recurentă
Sarcomul Kaposi
Sepsicemie recurentă
Sindrom caşectizant
Toxoplasmoză cerebrală

| Categorii imunologice ($CD_4$) | Categorii clinice | | |
|---|---|---|---|
| | A asimptomatic APG sau infecţie HIV acută | B simptomatic (non-A non-C) | C boli indicatoare de SIDA |
| <500/$mm^3$ (>29%) | A1 | B1 | C1* |
| 200-499/$mm^3$ (14-28%) | A2 | B2 | C2* |
| <200/$mm^3$ (<14%) | A3* | B3* | C3* |

* Categoriile A3, B3, C1, C2, C3 reprezintă definiţia extinsă a cazului de SIDA la adolescenţii şi adulţii HIV-seropozitivi.

# Anexa 3. Testele pentru rezistență

Testarea rezistenței necesită un minim de 500-1.000 copii/ml; aceasta nu este posibilă în caz de suprimare completă a virusului.

**Testarea genotipică a rezistenței** se bazează pe analiza mutațiilor ARN. Este stabilită secvența genomului amplificat. Mutațiile cunoscute sunt codificate pentru susceptibilitatea modificată a virusului. Aceasta este o dovadă indirectă a rezistenței medicamentoase. Populația de virus rezistent trebuie să fie mai mare decât 20 la sută din întreaga populație.

**Testarea fenotipică virtuală a rezistenței** face uz de algoritmele computerizate ale testelor genotipice conectate cu centrele de date mari pentru interpretarea rezultatelor.

**Testarea fenotipică a rezistenței**, precum ar fi testarea sensibilității microbiologice, examinează abilitatea virușilor de a se replica în cultura de celule în prezența diverșilor agenți medicamentoși. Aceasta este comparată cu aceiași abilitate a tulpinii sălbatice a virusului. Concentrația inhibitoare de 50 la sută (IC50) reprezintă un marcher pentru potența medicamentoasă. Rezultatele testului indică diversele grade de sensibilitate.

**Care test al rezistenței de utilizat**

Toate testele în prezent sunt foarte costisitoare. Testele genotipice costă 400 euro, testele fenotipice costă 800 euro (anul 2005). Intervalul de timp dintre prelevarea mostrei și obținerea rezultatelor poate constitui săptămâni. Testarea genotipică de bază trebuie să prezinte suficiente dovezi pentru planificarea ulterioară a schemelor curative. Schemele terapeutice de prima linie și linia a doua nu necesită testul fenotipic, mai costisitor. În cazul unei anamneze TARV confuze, cu o mulțime de mutații deja cunoscute sau eșec terapeutic inexplicabil, testul fenotipic ar putea fi justificat. Pentru toate testele, individul trebuie să continue administrarea schemelor eșuate; în caz contrar, virusul tulpinii sălbatice va depăși în creștere tulpinile rezistente. Nu există recomandări standardizate pentru utilizarea testării fenotipice sau genotipice a rezistenței.

# Anexa 4. Datele generale despre remediile ARV

**Tabelul 15. Datele generale despre remediile ARV.**

| Denumirea | Abrevierea | Greutatea remediului | Dozaj | Adnotare | Efectele adverse de bază (faceți referință la Tabelul 11) | Mutații ce cauzează rezistență (primare, secundare) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **INTI** | | | | | | |
| Abacavir | ABC | 300 mg | Comprimat de 300 mg de 2 ori timp de timp de 24 ore, sau 600 mg o dată timp de 24 ore. | În caz de existență a hipersensibilității în anamneză, preparatul nu trebuie administrat repetat. | Reacție de hipersensibilitate (febră, erupții cutanate, sindrom asemănător gripei, simptome din partea TGI şi a plămânilor). | 65R, 74V, 115F 184V/I |
| Didanozină | ddl | 250 mg 400 mg | Ponderea corporală ≥60 kg: un comprimat de 400 mg o dată timp de 24 ore, <60 kg: un comprimat de 250 mg o dată timp de 24 ore. | A fi administrat după 2 ore după mâncare. A scădea doza, dacă schema include tenofovir. A nu se administra împreună cu ribavirina. | Polineuropatie periferică, pancreatită, lactacidoză | 65R, 74V |
| Zidovudină | ZDV | 300 mg | Comprimat de 300 mg de 2 ori timp de 24 ore. | A nu se administra împreună cu stavudina; mutațiile 65R şi 184V sporesc sensibilitatea la preparat. | Anemie, dereglări gastrointestinale, cefalee | 41L, 67N, 70R, 210W, 215Y/F, 219Q/E |
| Lamivudină | 3TC | 300 mg 150 mg | Comprimat de 300 mg o dată timp de 24 ore, sau 150 mg de 2 ori timp de 24 ore. | | Diaree (rar) | 65R,184V/I |
| Stavudină | d4T | 30 mg | Capsulă de 30 mg de 2 ori timp de 24 ore | A nu se administra împreună cu zidovudina. | Neuropatie periferică, lipodistrofie, majorarea activității AlAT/AsAT. | 41L, 67N, 70R, 75T/M/S/A, 210W, 215Y/F, 219Q/E |
| Tenofovir | TDF | 300 mg | Comprimat de 300 mg o dată timp de 24 ore. | A se reduce doza didanozinei, a nu se combina cu stavudina; administrarea cu precauție în caz de insuficiență renală (micşorarea dozei). | Insuficiență renală | 41L, 65R, 210W |

| **Tabelul 15. Datele generale despre remediile ARV.** | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Denumirea** | **Abrevierea** | **Greutatea remediului** | **Dozaj** | **Adnotare** | **Efectele adverse de bază (faceți referință la Tabelul 11)** | **Mutații ce cauzează rezistență (primare, secundare)** |
| Emtricitabină | FTC | 200 mg | Capsulă de 200 mg o dată timp de 24 ore. | | Ca şi la lamivudină | 65R, 184V/I |
| Abacavir + lamivudină | KVX | 600 mg ABC, 300 mg 3TC | 1 comprimat într-o singură priză timp de 24 ore | | | |
| Tenofovir + emtricitabină | TVD | 300 mg TDF, 200 mg FTC | 1 comprimat într-o singură priză timp de 24 ore | | | |
| Zidovudină + lamivudină | CBV | 300 mg ZDV, 150 mg 3TC | 1 comprimat în 2 prize timp de 24 ore | Risc sporit de efecte adverse în caz de doze mai mari de zidovudină (au fost utilizate anterior). | | |
| Zidovudină + lamivudină + abacavir | TZV | 300 mg ZDV, 150 mg 3TC, 300 mg ABC | 1 comprimat în 2 prize timp de 24 ore | A nu fi administrat într-o singură priză timp de 24 ore | | |
| **INNTI** | | | | | | |
| Delavirdină | DLV | 200 mg 100 mg | 2 comprimate a câte 200 mg în 3 prize timp de 24 ore, sau 4 comprimate a câte 100 mg fiecare în 3 prize timp de 24 ore. | Nu se utilizează în Europa. | Erupții cutanate, dereglări gastrointestinale, diaree | K103N/S, Y181C/I, P236L, G190A/S/E/Q/C, Y188L/H/C, V106A/M, K101E/P, M230L, K238T/N, F318L, V179D/E |

| **Tabelul 15. Datele generale despre remediile ARV.** | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Denumirea** | **Abrevierea** | **Greutatea remediului** | **Dozaj** | **Adnotare** | **Efectele adverse de bază (faceți referință la Tabelul 11)** | **Mutații ce cauzează rezistență (primare, secundare)** |
| Nevirapina | NVP | 200 mg | Comprimat de 200 mg în 2 prize timp de 24 ore. | În primele 14 zile 200 mg într-o singură priză timp de 24 ore, ulterior câte 200 mg de 2 ori timp de 24 ore. | Erupții cutanate, majorarea activității fermenților hepatici | 100I, 101E, 103N, 106A/M, 108I, 179D/E, 181C/I, 188C/H, 190A/S, 230L |
| Efavirenz | EFV | 600 mg | Comprimat de 600 mg într-o singură priză timp de 24 ore. | Prima doză a se administra seara. | Vertij, dereglarea somnului, dereglări psihice (depresie, risc de suicid). | 100I, 101E, 103N, 106A/M, 108I, 181C, 188L, 190A/S, 225H, 230L |
| **Inhibitorii proteazei (IP)** | | | | | | |
| Atazanavir | ATV | 300 mg | Capsulă de 300 mg într-o singură priză timp de 24 ore + capsulă de ritonavir de 100 mg într-o singură priză timp de 24 ore. | Pentru pacienții care au beneficiat deja de TARV. A se administra împreună cu ritonavirul. | Majorarea concentrației de bilirubină (inofensiv). | 24I, 33F/I/V, 36I/L/V, 46I/L, 50L, 54V/L/M/T, 82A/F/T/S, 84V, 88S, 90M |
| Indinavir | IDV | 400 mg | Capsulă de 400 mg în 2 prize timp de 24 ore + capsulă de ritonavir de 100 mg în 2 prize timp de 24 ore. | A se administra împreună cu ritonavirul. | Nefrolitiază, dislipoproteinemie | 24I, 32I, 36I, 46I/L, 54V, 82A/F/T/S, 84V, 90M |
| Lopinavir / ritonavir (preparat combinat cu doză fixă) | LPV/r | 133 mg/33 mg 200 mg/50 mg | 3 capsule a câte 133 mg/33 mg în 2 prize timp de 24 ore, sau 2 comprimate a câte 200 mg/50 mg în 2 prize timp de 24 ore. | Spre deosebire de forma de administrare precedentă, cea noua nu trebuie să fie păstrată în condiții de refrigerare; se dezbate posibilitatea administrării într-o singură priză timp de 24 ore. | Diaree, meteorism, dislipoproteinemie | 10I/R/V, 20M/R, 24I, 32I, 33I/F/V, 46I/L, 53L, 54V/L, 63P, 71V, 82A/F/T, 84V, 90M |

| **Tabelul 15. Datele generale despre remediile ARV.** | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Denumirea** | **Abrevierea** | **Greutatea remediului** | **Dozaj** | **Adnotare** | **Efectele adverse de bază (faceți referință la Tabelul 11)** | **Mutații ce cauzează rezistență (primare, secundare)** |
| Nelfinavir | NFV | 250 mg<br>625 mg | 2 comprimate a câte 625 mg fiecare în 2 prize timp de 24 ore, sau<br>5 comprimate a câte 250 mg în 2 prize timp de 24 ore. | A se administra odată cu mâncarea (creşte absorbția cu 270 la sută); nu are nevoie de amplificare cu ritonavir. | Diaree, meteorism | 30N, 36I, 46I/L, 54V/L/M/T, 82A/F/T/S, 84V, 88D/S, 90M |
| Ritonavir | RTV | 100 mg | Doar în calitate de amplificare. | | Dislipoproteinemie, majorarea activității fermenților hepatici, diaree. | |
| Sacvinavir | SQV | 500 mg | 2 capsule a câte 500 mg fiecare de 2 ori timp de 24 ore + capsula de ritonavir de 100 mg de 2 ori timp de 24 ore. | Comprimate noi a câte 500 mg; anterior 2004 se produceau comprimate a câte 200 mg. A se administra împreună cu ritonavirul. | Diaree şi alte dereglări gastrointestinale, dislipoproteinemie. | 48V, 53L, 54V/L, 82A/F/T, 84V, 90M |
| Tipranavir | TPV | 250 mg | 2 capsule a câte 250 mg de 2 ori timp de 24 ore +<br>2 capsule de ritonavir a câte 100 mg de 2 ori timp de 24 ore. | Pentru pacienții care au beneficiat deja de TARV. A nu se combina cu alți IP. A se administra împreună cu ritonavirul. | Dislipoproteinemie (pronunțată), majorarea activității fermenților hepatici, diaree. | 13L/V, 20M/R/V, 33F/I, 35D/N, 36I, 45R, 46I/L, 47V, 54A/M/T/V, 58E, 66F, 69K, 71I/K, 74P, 82F/L/T, 84C/V, 90M, 91S |
| Fosamprenavir | FPV | 700 mg | Comprimat de 700 mg de 2 ori timp de 24 ore +<br>Capsulă de ritonavir de 100 mg de 2 ori timp de 24 ore. | Dozele sunt pentru pacienții care au beneficiat deja de TARV. A se administra împreună cu ritonavirul. | Erupții cutanate, cefalee, diaree, dislipoproteidemie. | 32I,47V, 50V, 54L/M, 82A/F/T/S, 84V |
| **Inhibitorii fuziunii** | | | | | | |

**Tabelul 15. Datele generale despre remediile ARV.**

| Denumirea | Abrevierea | Greutatea remediului | Dozaj | Adnotare | Efectele adverse de bază (faceți referință la Tabelul 11) | Mutații ce cauzează rezistență (primare, secundare) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Enfuvirtid | ENF | 90 mg | 90 mg/ml subcutanat de 2 ori timp de 24 ore. | Nu există formă de administrare orală. | Reacții cutanate (prurit, edem, durere). | O mutație punctiformă a genei gp41, sau două – trei mutații punctiforme ale genei gp41 între porțiunile 36 și 45; mutația genei gp41 în afara porțiunii 36-45. |

*Sursa:* adaptat după Sande & Eliopoulos, 2004; Gilbert, Moellering & Eliopoulos, 2005; Antoniu & Tseng, 2002, IAPAC, 2006 *(137–139, 141)*.

# Anexa 5. Instrumentele pentru monitorizarea aderenței

**Auto-raportarea** este un marcher bun al aderenței, dar nu este perfectă. Pare să supraestimeze aderența la TARV într-o măsură mai mare ca alte metode (*142*). Pentru a fi eficientă, pacientul trebuie să dorească să-şi dezvăluie problemele, în particular tet-a-tet. Această metodă s-ar putea să fie importantă pentru fortificarea rolului central al pacienților în gestiunea propriei sale aderențe, comparativ cu metodele controlate de prestator.

S-a demonstrat că **estimările prestatorilor** cu privire la aderență sunt precare (*143*) şi astfel nu sunt recomandabile.

**Monitorizarea concentrației medicamentului** este costisitoare şi încă nu este posibilă pentru toate remediile ARV. Aceasta nu este o metodă pentru controlul de rutină al aderenței, şi poate reprezenta doar un situația la un anumit moment în timp la care a fost prelevată proba (*144*). În caz de concentrații plasmatice scăzute ale medicamentului, urmează să se discute subiectul aderenței. Marcherii de laborator, cum ar fi volumul corpuscular mediu al eritrocitelor ar putea indica aderență la ZDV şi într-o măsură mai mică la d4T.

**Sistemul de monitorizare a evenimentului de medicație (SMEM)** este utilizat pe larg în studii. Un dispozitiv electronic, ataşat la cutiile cu comprimate, înregistrează înlăturarea capacului. Este asociat cu răspunsul virusologic predictibil la TARV (*145*). Nu este posibil în cazul formei de livrare în blister.

**Numărarea comprimatelor** şi **registrele farmaceutice** ar putea fi considerate drept o tentativă nedezirabilă a prestatorilor de asistență medicală să inspecteze aderența. Acestea solicită mult timp şi impune pacienților purtarea medicamentelor asupra sa.

**Testul de identificare a comprimatelor (TIC)** este o metodă nouă care corelează cu măsurile validate de auto-raportare (*146*). Pacienții sunt invitați să diferențieze comprimatele schemelor sale dintr-un şir de remedii ARV, inclusiv două "comprimate gemene", care sunt similare dar nu identice cu cea din schema proprie.

Utilizarea **marcherilor indirecți** este veridică dar prea tardivă atunci, când este depistată o aderență precară. Indivizii cu eşec virusologic al schemei curative ce conține IP demonstrau concentrații scăzute de IP în sânge, un grad scăzut de aderență potrivit numărării comprimatelor şi absența rezistenței genotipice la IP, sugerând faptul că eşecul terapeutic al acestora a fost cauzat de aderența joasă (*147, 148*). Prestatorii urmează să fie precauți la interpretarea acestor marcheri, totuşi, din cauza posibilității existenței unor alte motive pentru concentrații scăzute ale medicamentelor (*145*).

# Anexa 6. Lista remediilor antiretrovirale[6]

| **Tabelul 16. Lista medicamentelor antiretrovirale.** | | |
|---|---|---|
| **Denumirea internațională (INN)** | **Denumirea precum la producător** | **Compania farmaceutică** |
| *INTI* | | |
| **Abacavir (ABC)** | Epzicom *SUA, Kivexa Regatul Unit* (lamivudină/abacavir)<br>Trizivir *Europa, Regatul Unit, SUA* (zidovudină/lamivudină/abacavir)<br>Ziagen *Regatul Unit, Statele Unite* | |
| | Abavir | |
| | Virol<br>Virol LZ<br>(abacavir/lamivudină/zidovudină) | |
| **Didanozină (ddI)** | Videx, Videx *CE* | |
| | Dinex *CE*<br>Odivir Kit<br>(didanozină/lamivudină/efavirenz) | |
| | Aviro-Z<br>Virosine<br>Viro-Z | |
| | Divir | |
| **Emtricitabină (FTC)** | ATRIPLA<br>(efavirenz/emtricitabină/tenofovir) | |
| | Emtriva<br>Truvada (tenofovir/emtricitabină) | |
| **Lamivudină (3TC)** | Combivir *Regatul Unit, Statele Unite* (lamivudină/zidovudină)<br>Epivir *Regatul Unit, Statele Unite,*<br>Zeffx Regatul Unit<br>Epzicom *Statele Unite,* Kivexa *Regatul Unit* (lamivudină/abacavir)<br>Trizivir *Regatul Unit, Statele Unite* (zidovudină/lamivudină/abacavir) | |
| | Lamivox<br>Stavex-L (lamivudină/stavudină)<br>Stavex-LN<br>(lamivudină/nevirapină/stavudină)<br>Zidovex-L (lamivudină/zidovudină)<br>Zidovex-LN<br>(lamivudină/nevirapină/zidovudină) | |

[6] Această listă reprezintă o compilare a remediilor ARV care sunt utilizate pe larg şi nu trebuie să fie interpretată ca fiind exhaustivă. Aceasta a fost exactă la data de 31 iulie 2006. ***Disclaimer:*** Menţiunea anumitor companii sau a produselor anumitor producători nu implică că acestea sunt aprobate sau recomandate de OMS ca preferinţă altor remedii similare ca proprietăţi care nu sunt menţionate.

| | | |
|---|---|---|
| | Duovir (lamivudină/zidovudină)<br>Duovir-N (lamivudină/nevirapină/zidovudină)<br>Lamivir<br>Odivir Kit (didanozină/lamivudină/efavirenz)<br>Triomune (lamivudină/nevirapină/stavudină) | |
| | Heptavir<br>Lamistar 30, Lamistar 40 (lamivudină/stavudină)<br>Nevilast (lamivudină/nevirapină/stavudină)<br>Zidolam (lamivudină/zidovudină) | |
| | Virolam<br>Virocomb (lamivudină/zidovudină)<br>Virolans (lamivudină/nevirapină/stavudină)<br>Virolis (lamivudină/stavudină)<br>Virol LZ, Abac-ALZ (abacavir/lamivudină/zidovudină) | |
| **Stavudină (d4T)** | Zerit, Zerit XR | |
| | Stavex<br>Stavex-L (lamivudină/stavudină)<br>Stavex-LN (lamivudină/nevirapină/stavudină) | |
| | Stavir<br>Lamivir-S (lamivudină/stavudină)<br>Triomune (lamivudină/nevirapină/stavudină) | |
| | Lamistar (lamivudină/stavudină)<br>Nevilast (lamivudină/nevirapină/stavudină)<br>Stag | |
| | Stavir | |
| | Avostav<br>Triviro-LNS (lamivudină/nevirapină/stavudină)<br>Virolans (lamivudină/nevirapină/stavudină)<br>Virolis, Coviro (lamivudină/stavudină)<br>Virostav | |
| **Tenofovir (TDF)** | Truvada (tenofovir/emtricitabină)<br>Viread (tenofovir) | |
| | ATRIPLA | |

| | | |
|---|---|---|
| **Nucleozidul triplu (TRZ)** | Trizivir Regatul Unit, Statele Unite (zidovudină/lamivudină/abacavir) | |
| **Zidovudină (ZDV sau AZT)** | Combivir Regatul Unit, Statele Unite (lamivudină/zidovudină)<br>Retrovir Regatul Unit, Statele Unite<br>Trizivir Regatul Unit, Statele Unite (zidovudină/lamivudină/abacavir) | |
| | Zidovex | |
| | Zidovir<br>Duovir (lamivudină/zidovudină) | |
| | Zido-H (zidovudină) | |
| | Antivir | |
| | Aviro-Z<br>Virocomb (lamivudină/zidovudină)<br>Virol LZ (abacavir/lamivudină/zidovudină)<br>Viro-Z | |
| *INNTI* | | |
| **Delavirdină (DLV)** | Rescriptor | |
| **Efavirenz (EFV)** | Sustiva Europa, Regatul Unit, Stocrin Australia, Europa, America latină, Africa de sud<br>ATRIPLA (efavirenz/emtricitabină/tenofovir) | |
| | Viranz | |
| | Efavir | |
| | Estiva | |
| | Efferven | |
| **Nevirapina (NVP)** | Viramune | |
| | Nevirex<br>Stavex LN (lamivudină/nevirapină/stavudină) | |
| | Duovir-N (lamivudină/nevirapină/zidovudină)<br>Nevimune<br>Triomune (lamivudină/nevirapină/stavudină) | |
| | Nevilast (lamivudină/nevirapină/stavudină) | |
| | GPOVir | |
| | Nevipan<br>Triviro LNS (lamivudină/nevirapină/stavudină)<br>Virolans (lamivudină/nevirapină/stavudină)<br>Zidovex-LN (lamivudină/nevirapină/zidovudină) | |

| | | |
|---|---|---|
| *Inhibitori ai fuziunii* | | |
| **Enfuvirtid, T-20** | Fuzeon Regatul Unit, Statele Unite | |
| *Inhibitor ai proteazei* | | |
| **Amprenavir (APV)** | Agenerase Regatul Unit, Statele Unite | |
| **Atazanavir (ATV)** | Reyataz Europa, US, Zrevada | |
| **Fosamprenavir (FPV)** | Lexiva SUA, Telzir Regatul Unit | |
| **Indinavir (IDV)** | Crixivan | |
| | Indivex | |
| | Indivir | |
| | Indivir | |
| | Virodin | |
| **Combinația lopinavir/ritonavir (LPV/r)** | Kaletra | |
| **Nelfinavir (NFV)** | Viracept | |
| | Nelvex | |
| | Nelvir | |
| | Nelfin | |
| | Nefavir | |
| **Ritonavir (RTV)** | Norvir | |
| | Ritovir | |
| **Saquinavir (SQV)** | Fortovase Europa, Regatul Unit, Statele Unite Invirase Regatul Unit, Statele Unite | |

# Anexa 7. Glosar

**Aderență.** Nivel mare al aderenței este definit ca administrarea a peste 95 la sută din doze; aderența joasă este orice nivel sub acest prag.

**"Nucleul"** reprezintă partea principală a tratamentului ARV, de regulă constă din doi INTI care formează nucleul pentru un IP sau pentru un IP şi un inhibitor al fuziunii. "Nucleul optimizat" înseamnă o combinație ajustată a INTI care probabil acționează în baza rezultatelor testării rezistenței.

**Barieră genetică** reprezintă descrierea unui şir de mutații necesare pentru ca virusul să devină rezistent la un medicament. Rezistența cauzată de o singură mutație înseamnă o barieră genetică scăzută; rezistența cauzată de 10 mutații înseamnă o barieră genetică foarte mare, deşi această caracterizare se poate modifica.

**Mutațiile majore** sunt schimbările din ARN viral care codifică rezistența la anumite remedii TARV sau categorii de remedii TARV.

**Mutații minore** acționează în combinație şi ar putea conduce la rezistență sau să contracareze dezavantajele altor mutații majore sau minore.

**Mutații în analogul nucleozidic (MAN)** etalează rezistență încrucişată pentru majoritatea INTI.

O **mutație punctiformă** este o singură schimbare în codul ARN, ce rezultă în rezistența la un medicament sau la o categorie de medicamente. De exemplu, în TARV mutația 103 simbolizează rezistență la toți INNTI.

**Rezistența** este rezultatul substituirii aminoacizilor în lanțul ARN al virusului. Aceasta are loc datorită capacităților precare de reproducere ale HIV. Majoritatea schimbărilor cauzează decesul virusului; alte modificări sunt viabile, iar virusul rezultant deține capacitatea de a supraviețui mecanismului TARV. În majoritatea cazurilor, rezistența conduce la capacitate vitală a virusului mai precară, ceea ce înseamnă o rată de replicare mai lentă a HIV. Deşi reprezintă un beneficiu pentru pacient la debut, acesta rezultă în rezistență totală şi rate mari de replicare ale viruşilor cu o capacitate vitală mai mică). Totuşi, câteva combinații de caracteristici de rezistență pot echilibra acest dezavantaj, astfel încât unele caracteristici de rezistență rezultă într-un virus mai viabil/adaptat în final).

**Mutațiile în analogii timidinei (MAT)** sunt, ca regulă, rezultatul tratamentului cu ZDV.

# Anexa 8. Viitorul ARV.

Studiile şi cercetările continuă în domeniul TARV. Mutaţiile virale noi şi rezistenţa medicamentoasă au loc cu regularitate, la fel ca şi noile înţelegeri ale interacţiunilor dintre medicamente şi virus. În continuare sunt prezentate unele din ultimele remedii ARV ce urmează să fie aprobate sau aşteaptă aprobare, de rând cu noile combinaţii ale remediilor mai vechi.

- Combinaţia cu doză fixă administrată într-o singură priză timp de 24 ore a TDF + FTC + EFV a fost recent elaborată şi pare să fie ceva mai eficientă decât combinaţia standard ZDV + 3TC + EFV *(42)*.
- TMC125 (etravirina) este un nou INNTI care manifestă potenţe în pofida mutaţiilor existente, care codifică rezistenţa la categoria INNTI (*149*).
- DRV (darunavir) este un nou IP cu o barieră genetică şi mai mare decât LPV/r. Dezvoltarea rezistenţei este mai lentă decât în cazul NFV, APV sau LPV/r in vitro. TMC114 este disponibil prin intermediul programului de acces extins (EAP) (*150*). Acesta a fost recent aprobat de FDA.
- AG1549 (capravirina) este, de asemenea, un INNTI de generaţia a doua, care este eficient în pofida mutaţiilor clasice la categoria INNTI.

Noi inhibitori ai co-receptorilor în moleculele de fuziune se afla la Etapa II a studiilor. Viruşii exprimaţi CXCR4 şi CCR5 sunt contracaraţi cu medicamente care pot inhiba unul sau ambele. Pentru acest tratament sunt necesare noi teste pentru exprimarea co-receptorilor virusului. Efectele adverse sunt limitate pentru moment, deşi experienţa iniţială cu această categorie nouă a demonstrat efecte cardiotoxice. Aprobarea ar putea fi obţinută în anul 2007.

# Bibliografie

1. Palella FJ Jr et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *The New England Journal of Medicine,* 1998, 338(13):853–860.
2. Sterne JA et al. Long-term effectiveness of potent antiretroviral therapy in preventing AIDS and death: a prospective cohort study. *The Lancet,* 2005, 366(9483):378–384.
3. Lewden C. Responders to antiretroviral treatment over 500 CD4/mm. reach same mortality rates as general population: APRICO and Aquitaine Cohorts. *10th European Aids Conference, Dublin, 17–20 November, 2005* (Abstract PE18.4/8).
4. Gilks CF et al. The WHO public-health approach to antiretroviral treatment against HIV in resource-limited settings, *The Lancet,* 2006, 368(9534):505–510.
5. Bartlett JG, Gallant JE. *2003 Medical Management of HIV Infection*. Baltimore, Johns Hopkins University, Division of Infectious Disease and AIDS Service. 2003 (http://www.hopkins-aids.edu/publications/book/03MMHIV1to3.pdf, accessed 11 September 2006).
6. Wilson IB et al. Quality of HIV care provided by nurse practitioners, physician assistants and physicians. *Annals of Internal Medicine,* 2005, 143(10):729–736.
7. Aberg JA et al. Primary care guidelines for the management of persons infected with human immunodeficiency virus: recommendations of the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases,* 2004, 39:609–629.
8. Mellors JW et al. Plasma viral load and CD4+ lymphocytes as prognostic markers of HIV-1 infection. *Annals of Internal Medicine,*1997, 126(12):946–954.
9. Saves M et al. Risk factors for coronary heart disease in patients treated for human immunodeficiency virus infection compared with the general population. *Clinical Infectious Diseases,* 2003, 37(2):292–298.
10. Friis-Moller N et al. Combination antiretroviral therapy and the risk of myocardial infarction. *The New England Journal of Medicine,* 2003, 349(21):1993–2003.
11. Pragna Patel. Incidence of AIDS defining and non-AIDS defining malignancies among HIV-infected persons. *13th Annual Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (13th CROI), Denver, 5–8 February 2006* (Poster 813).
12. *HIV testing methods.* Geneva, Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS), 1997 (UNAIDS Technical Update WC 503.1).
13. Mulcahy F et al. CD4 counts in pregnancy do not accurately reflect the need for long-term HAART. *13th Annual Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI), Denver, 5–8 February 2006* (Abstract 704b).
14. Hawkins D et al. Guidelines for the management of HIV infection in pregnant women and the prevention of Mamă-to-Copil transmission of HIV. *HIV Medicine,* 2005, 6:107–148.
15. Friis-Moller N et al. Exposure to PI and NNRTI and risk of myocardial infarction: results from the D:A:D study. *13th Annual Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI), Denver, 5–8 February 2006* (Abstract 144).
16. Markowity M et al. Infection with multidrug resistant, dual-tropic HIV-1 and rapid progression to AIDS: a case report. *The Lancet,* 2005, 365(9464):1031–1038.
17. Urbina A, Jones K. Crystal methamphetamine, its analogues, and HIV infection: medical and psychiatric aspects of a new epidemic. *Clinical Infectious Diseases,* 2004, 38(6):890–894.
18. Gregory M et al. Illicit drug use and HIV-1 disease progression: a longitudinal study in the era of highly active antiretroviral therapy. *American Journal of Epidemiology,* 2006, 163(5):412–420.
19. Markowitz M et al. Infection with multidrug resistant, dual-tropic HIV-1 and rapid progression to AIDS: a case report. *The Lancet,* 2005, 365(9464):1031–1038.
20. Kassutto S et al. Longitudinal analysis of clinical markers following antiretroviral therapy initiated during acute sau early HIV type 1 infection. *Clinical Infectious Diseases,* 2006, 42:1024–1031.
21. The EACS Euroguidelines Group. European guidelines for the clinical management and treatment of HIV-infected adults in Europe. *AIDS,* 2003, 17(Suppl.):S3–S26.
22. *British HIV Association guidelines for the treatment of HIV-infected adults with antiretroviral therapy.* London, British HIV Association, 2003 (http://www.bhiva.org/guidelines/2003/hiv/index.html, accessed 30 May 2006).
23. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1 infected adults and adolescents. Bethesda, United States Department of Health and Human Services (DHSS), 2004.
24. Salzberger B et al. German-Austrian recommendations for the antiretroviral therapy on HIV-infections. *European Journal of Medical Research,* 2004, 9:491–504.
25. Egger M et al. Prognosis of HIV-1-infected patients starting highly active antiretroviral therapy: a collaborative analysis of prospective studies. *The Lancet,* 2002, 360(9327):119–129.
26. Phillips AN et al. Viral load outcome of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor regimens for 2203 mainly antiretroviral-experienced patients. *AIDS,* 2001, 15(18):2385–2395.
27. Sterling TR et al. Improved outcomes with earlier initiation of highly active antiretroviral therapy among human immunodeficiency virus-infected patients who achieve durable virologic suppression: longer follow-up of an observational cohort study. *Journal of Infectious Diseases,* 2003, 188(11):1659–1665.
28. Opravil M et al. Clinical efficacy of early initiation of HAART in patients with asymptomatic HIV infection and CD4

cell count >350 x 10(6) /l. *AIDS*, 2002, 16(10):1371–1381.
29. Gras L et al. Predictors of changes in CD4 cell count seven years after starting HAART. *13th Annual Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI), Denver, 5–8 February 2006* (Abstract 530).
30. Palella FJ Jr et al. Survival benefit of initiating antiretroviral therapy in HIV-infected persons in different CD4+ cell strata. *Annals of Internal Medicine*, 2003, 138(8):620–626.
31. Keruly J et al. Increases in CD4 cell count to five years in persons with sustained virologic suppression. *13th Annual Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI), Denver, 5–8 February 2006* (Abstract 529).
32. Wensing AMJ, et al. Analysis from more than 1800 newly diagnosed patients with HIV from 17 European countries shows that 10% of the patients carry primary drug resistance: the CATCH study. *The 2nd IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment, International AIDS Society and ANRS, Paris, 13 July 2003* (Abstract LB1).
33. Ross L et al. Prevalence of antiretroviral drug resistance and resistance mutations in antiretroviral therapy (ART) naive HIV infected individuals from 40 US cities. *44th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and CheMamăapy (ICAAC), Washington, 30 October–2 November 2004* (Abstract H-173).
34. De Mendoza C et al. Evidence for a different transmission efficiency of viruses with distinct drug resistance genotypes. *12th International Drug Resistance Workshop, Los Cabos, Mexico, 10–13 June 2003* (Abstract 130).
35. Grant GM et al. Declining nucleoside reverse transcriptase inhibitor primary resistance in San Francisco 2000–2002. *12th International Drug Resistance Workshop, Los Cabos, Mexico, 10–13 June 2003* (Abstract 120).
36. *Resistance Orientation to WHO Methodology for surveillance of transmitted HIV Drug Resistance.* Geneva, WHO, 2006 (http://www.who.int/hiv/drugresistance/HIVDRSurveillance2006.ppt#294,1,Slide1, accessed 5 July 2007).
37. Protocol for evaluation of transmitted HIV drug resistance using specimens from HIV sentinel serosurveys in resource-limited settings (Draft). Geneva, WHO, 2006 (http://www.who.int/entity/hiv/drugresistance/HIVDRsurvthresholdprotocol2006.pdf, accessed 5 July 2007).
38. Cane P et al. Time trends in primary resistance to HIV drugs in the United Kingdom: multicentre observational study. *BMJ*, 2005, 331(7529):1368.
39. de Mendoza C et al. Antiretroviral recommendations may influence the rate of transmission of drug-resistant HIV type 1. *Clinical Infectious Diseases*, 2005, 41(2):227–232.
40. Daar ES, Richman DD. Confronting the emergence of drug-resistant HIV type 1: impact of antiretroviral therapy on individual and population resistance. *AIDS Research and Human Retroviruses*, 2005, 21(5):343–357.
41. McDoll et al. Emtricitabine and 3TC: interchangeable? A systemic review. *10th European AIDS Conference (EACS), Dublin, 17–20 November 2005* (Poster 7.3/17).
42. Gallant JE et al. Tenofovir DF, emtricitabine, and efavirenz vs. zidovudine, lamivudine, and efavirenz for HIV. *The New England Journal of Medicine*, 2006, 354(3):251–260.
43. DeJesus E et al. Abacavir versus zidovudine combined with lamivudine and efavirenz, for the treatment of antiretroviral-naive HIV-infected adults. *Clinical Infectious Diseases*, 2004, 39(7):1038–1046.
44. Barrios A et al. Paradoxical CD4+ T-cell decline in HIV-infected patients with complete virus suppression taking tenofovir and didanosine. *AIDS*, 2005, 19(6):569–575.
45. Saag MS et al. Efficacy and safety of emtricitabine vs. stavudine in combination therapy in antiretroviral-naive patients: a randomized trial. *JAMA*, 2004, 292(2):180–189.
46. Bonnet F et al. Risk factors for hyperlactataemia in HIV-infected patients, Aquitaine Cohort, 1999–2003. *Antiviral Chemistry & CheMamăapy,* 2005, 16(1):63–67.
47. Mallon PW et al. A prospective evaluation of the effects of antiretroviral therapy on body composition in HIV-1-infected men starting therapy. *AIDS*, 2003, 17(7):971–979.
48. Shah SS, Rodriguez T, McGowan JP. Miller Fisher variant of Guillain-Barre syndrome associated with lactic acidosis and stavudine therapy. *Clinical Infectious Diseases*, 2003, 36(10):131–133.
49. Bernasconi E et al. Abnormalities of body fat distribution in HIV-infected persons treated with antiretroviral drugs: The Swiss HIV Cohort Study. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 1999, 31(1):50–55.
50. Calza L et al. Substitution of nevirapine sau efavirenz for protease inhibitor versus lipid-lowering therapy for the management of dyslipidaemia. *AIDS*, 2005, 19(10):1051–1058.
51. Gulick RM et al. Triple-nucleoside regimens versus efavirenz-containing regimens for the initial treatment of HIV-1 infection. *The New England Journal of Medicine*, 2004, 350(18):1850–1861.
52. Staszewski S et al. Efavirenz plus zidovudine and lamivudine, efavirenz plus indinavir, and indinavir plus zidovudine and lamivudine in the treatment of HIV-1 infection in adults. Study 006 Team. *The New England Journal of Medicine*, 1999, 341(25):1865–1873.
53. Bartlett JA et al. Abacavir/lamivudine in combination with efavirenz, amprenavir/ritonavir sau stavudine: ESS40001 (CLASS) preliminary 48 weeks results. *14th International AIDS Conference, Barcelona, July 2002* (Abstract TuOrB1189).
54. van Leeuwen R et al. A randomized trial to study first-line combination therapy with sau without a protease inhibitor in HIV-1–infected patients. *AIDS*, 2003, 17(7):987–999.
55. Sheran M. The nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors efavirenz and nevirapine in the treatment of HIV. *HIV Clinical Trials*, 2005, 6(3):158–168.
56. DART Virology Group and Trial Team. Virological response to a triple nucleoside/nucleotide analogue regimen over 48 weeks in HIV-1 infected adults in Africa. *AIDS*, 2006, 20:1391–1399.

57. Gallant JE et al. Early virologic nonresponse to tenofovir, abacavir and lamivudine in HIV-infected antiretroviral-naive subjects. *Journal of Infectious Diseases,* 2005,192(11):1921–1930.
58. Jemsek J, Hutcherson P, Harper E. Poor virologic responses and early emergence of resistance in treatment naive, HIV–infected patients receiving a once daily triple nucleoside regimen of didanosine, lamivudine, and tenofovir DF. *11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, San Francisco, February 2004.*
59. Palella FJ, Delaney KM, Moorman AC. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *The New England Journal of Medicine,* 1998, 338:853–860.
60. Perelson AS et al. HIV-1 dynamics in vivo: virion clearance rate, infected cell life-span, and viral generation time. *Science,* 1996, 271(5255):1582–1586.
61. Mannheimer S et al. The consistency of adherence to antiretroviral therapy predicts biologic outcomes for human immunodeficiency virus-infected persons in clinical trials. *Clinical Infectious Diseases,* 2002, 34(8):1115–1121.
62. Fischl M et al. Impact of directly observed therapy on long-term outcomes in HIV clinical trials. *8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI), Chicago, 4–8 February 2001* (Abstract 528).
63. Bangsberg DR et al. Adherence-resistance relationships for protease and non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors explained by virological fitness. *AIDS,* 2006, 20(2):223–231.
64. Maher K et al. Disease progression, adherence and response to protease inhibitor therapy for HIV infection in an Urban Veterans Affairs Medical Center. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes,* 1999, 22(4):358–363.
65. Vanhove GF et al. Patient compliance and drug failure in protease inhibitor monotherapy. *JAMA,* 1996, 276(24):1955–1956.
66. Little SJ et al. Antiretroviral-drug resistance among patients recently infected with HIV. *The New England Journal of Medicine,* 2002, 347(6):385–394.
67. UK Collaborative Group on Monitoring the Transmission of HIV. Drug resistance. Analysis of prevalence of HIV-1 drug resistance in primary infections in the United Kingdom. *BMJ,* 2001, 322(7294):1087–1088.
68. Bangsberg DR, Perry S, Charlesbois ED. Adherence to HAART predicts progression to AIDS. *8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI), Chicago, 4–8 February 2001* (Abstract 483).
69. Lerner BH, Gulick RM, Dubler NN. Rethinking nonadherence: historical perspectives on triple-drug therapy for HIV disease. *Annals of Internal Medicine,* 1998, 129(7):573–578.
70. Carrieri P et al. The dynamic of adherence to highly active antiretroviral therapy: results from the French National APROCO cohort. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes,* 2001, 28(3):232–239.
71. Walsh JC et al. Reasons for non-adherence to antiretroviral therapy: patients' perspectives provide evidence of multiple causes. *AIDS Care,* 2001, 13(6):709–720.
72. Tuldra A et al. Prospective randomized two-arm controlled study to determine the efficacy of a specific intervention to improve long-term adherence to highly active antiretroviral therapy. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes,* 2000, 25(3):221–228.
73. Bamberger JD et al. Helping the urban poor stay with antiretroviral HIV drug therapy. *American Journal of Public Health,* 2000, 90(5):699–701.
74. Walsh JC et al. An assessment of current HIV treatment adherence services in the UK. *AIDS Care,* 2002, 14(3):329–334.
75. Cingolani A et al. Usefulness of monitoring HIV drug resistance and adherence in individuals failing highly active antiretroviral therapy: a randomized study (ARGENTA). *AIDS,* 2002, 16(3):369–379.
76. Mannheimer S et al. The consistency of adherence to antiretroviral therapy predicts biologic outcomes for human immunodeficiency virus-infected persons in clinical trials. *Clinical Infectious Diseases,* 2002, 34(8):1115–1121.
77. Chesney MA. Factors affecting adherence to antiretroviral therapy. *Clinical Infectious Diseases,* 2000, Suppl 2:S171–176.
78. Altice FL, Mostashari F, Friedland GH. Trust and the acceptance of and adherence to antiretroviral therapy. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes,* 2001, 28(1):47–58.
79. Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clinical Therapeutics,* 2001, 23(8):1296–1310.
80. Bartlett JA et al. Overview of the effectiveness of triple combination therapy in antiretroviral-naïve HIV-1-infected adults. *AIDS,* 2001, 15(11):1369–1377.
81. Paterson DL et al. Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. *Annals of Internal Medicine,* 2000, 133(1):21–30.
82. Fumaz CR et al. Quality of life, emotional status, and adherence of HIV-1-infected patients treated with efavirenz versus protease inhibitor-containing regimens. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes,* 2002, 29(3):244–253.
83. Bartlett JA. Addressing the challenges of adherence [review]. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes,* 2002, 29 Suppl. 1:S2–S10.
84. Moore AL et al. Raised viral load in patients with viral suppression on highly active antiretroviral therapy: transient increase sau treatment failure? *AIDS,* 2002, 16(4):615–618.
85. WHO antiretroviral therapy for HIV infection in adults and adolescents: recommendations for a public health approach – 2006 revision. Geneva, WHO, 2006.
86. Nettles RE et al. Intermittent HIV-1 viremia (Blips) and drug resistance in patients receiving HAART. *JAMA,* 2005,

293(7):817–829.
87. Le Moing V et al. Predictors of long-term increase in CD4(+) cell counts in human immunodeficiency virus-infected patients receiving a protease inhibitor-containing antiretroviral regimen. *Journal of Infectious Diseases,* 2002, 185(4):471–480.
88. Smith CJ et al. Factors influencing increases in CD4 cell counts of HIV-positive persons receiving long-term highly active antiretroviral therapy. *Journal of Infectious Diseases,* 2004, 190(10):1860–1868.
89. Hunt PW et al. Continued CD4 cell count increases in HIV-infected adults experiencing 4 years of viral suppression on antiretroviral therapy. *AIDS,* 2003, 17:1907–1915.
90. Graber S et al. Clinical outcome of patients with HIV-1 infection according to immunological and virologic response after 6 months of highly active antiretroviral therapy. *Annals of Internal Medicine,* 2000, 133:401–410.
91. Aleman S et al. Drug resistance at low viraemia in HIV-1 infected patients with antiretroviral combination therapy. *AIDS*, 2002, 16:1039–1044.
92. Murri R et al. Is moderate HIV viremia associated with a higher risk of clinical progression in HIV-infected people treated with highly active antiretroviral therapy. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome*, 2006, 41(1):23–30.
93. The PLATO Collaboration. Predictors of trend in CD4-positive T-cell count and mortality among HIV-1 infected individuals with virological failure to all three antiretroviral-drug classes. *The Lancet,* 2004, 364:51–62.
94. Barrios A et al. Paradoxical CD4+ T-cell decline in HIV-infected patients with complete virus suppression taking tenofovir and didanosine. *AIDS*, 2005, 19(6):569–575.
95. Gallant JE et al. Efficacy and safety of tenofovir DF vs stavudine in combination therapy in antiretroviral-naive patients: a 3-year randomized trial. *JAMA*, 2004, 292(2):191–201.
96. Miller MD et al. Decreased replication capacity of HIV-1 clinical isolates containing K65R sau M184V RT mutations. *10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI), Boston, 10–14 February 2003* (Abstract 616).
97. Parikh U et al. K65R: a multinucleoside resistance mutation of increasing prevalence exhibits bidirectional phenotypic antagonism with TAM. *11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI), San Francisco, 8–11 February 2004* (Abstract 54).
98. Condra JH et al. Drug resistance and predicted virologic responses to human immunodeficiency virus type 1 protease inhibitor therapy. *Journal of Infectious Diseases,* 2000, 182(3):758–765.
99. Kempf DJ et al. Analysis of the virological response with respect to baseline viral phenotype and genotype in protease inhibitor-experienced HIV-1-infected patients receiving lopinavir/ritonavir therapy. *Antiviral Therapy*, 2002, 7(3):165–174.
100. Martinez-Picado J et al. Replicative fitness of protease inhibitor-resistant mutants of human immunodeficiency virus type 1. *Journal of Virology*, 1999, 73(5):3744–3752.
101. Albrecht MA et al. Nelfinavir, efavirenz, sau both after the failure of nucleoside treatment of HIV infection. *The New England Journal of Medicine,* 2001, 345(6):398–407.
102. Kessler H et al. CD4 cell increases through more than 4 years in antiretroviral-naive HIV+ patients treated with lopinavir/ritonavir-based therapy. *The 2nd IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment, International AIDS Society and ANRS, Paris, 13 July 2003* (Abstract 568).
103. Abbott's new Kaletra tablet gets EMEA CHMP's OK. *Therapeutics Daily*, 8 May 2006 (http://www.therapeuticsdaily.com/News/article.cfm?contenttype=sentryarticle&contentvalue=884529&channelID=31, accessed 9 May 2006).
104. Eron Jr J et al. The KLEAN study of fosamprenavir-ritonavir versus lopinavir-ritonavir, each in combination with abacavir-lamivudine, for initial treatment of HIV infection over 48 weeks: a randomized non-inferiority trial. *The Lancet,* 2006, 368(9534):476–482.
105. Slim J et al. Saquinavir/r BID vs. Lopinavir/r BID plus FTC/Tenofovir QD in ARV-naive HIV-1 –infected patients: GEMINI study. *8th International Congress on Drug Therapy in HIV infection, Glasgow, Scotland, UK, 12–16 November 2006*.
106. Lazzarin A et al. Efficacy of enfuvirtide in patients infected with drug-resistant HIV-1 in Europe and Australia. *The New England Journal of Medicine*, 2003, 348(22):2186–2195.
107. Gonzalez-Lahoz J. The RESIST trials – superiority of tipranavir over other PIs. *AIDS Reviews*, 2004, 6(4):244–245.
108. Croom KF, Keam SJ. Tipranavir: a ritonavir-boosted protease inhibitor. *Drugs*, 2005, 65(12):1669–1679.
109. Clotet B et al. Efficacy and safety of darunavir-ritonavir at week 48 in treatment-experienced patients with HIV-1 infection in POWER 1 and 2: a pooled subgroup analysis of data from two randomized trials, *The Lancet,* 2007, 369: 1169–1178.
110. Markowitz M et al. Long-term efficacy and safety of tipranavir boosted with ritonavir in HIV-1–infected patients failing multiple protease inhibitor regimens 80-week data from a phase 2 study, *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome* (in press).
111. Gathe Jr JC et al. Efficacy and safety of three doses of tipranavir boosted with ritonavir in treatment-experienced HIV type 1-infected patients, *AIDS Research and Human Retroviruses*, 2007, 23(2):216–223.
112. Oldfield V, Keating GM, Plosker G. Enfuvirtide: a review of its use in the management of HIV infection, *Drugs,* 2005, 65(8):1139–1160.
113. Turner D et al. The influence of protease inhibitor resistance profiles on selection of HIV therapy in treatment-naive patients. *Antiviral Therapy*, 2004, 9(3):301–314.

114. Rottmann C et al: Atazanavir ritonavir saquinavir without any other antiretroviral drugs in protease inhibitor experienced patients with no reverse transcriptase options: a 24 week cohort analysis. *7th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection, Glasgow, 14–18 November 2004* (Abstract P21).
115. Stephan C et al. Saquinavir drug exposure is not impaired by the boosted double protease inhibitor combination of lopinavir/ritonavir. *AIDS*, 2004, 18(3):503–508.
116. Eron Jr J et al. A phase II trial of dual protease inhibitor therapy: amprenavir in combination with indinavir, nelfinavir, sau saquinavir. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2001, 26(5):458–461.
117. Boffito M et al. Atazanavir enhances saquinavir hard-gel concentrations in a ritonavir-boosted once daily regimen. *AIDS*, 2004, 18(9):1291–1297.
118. Ananworanich J et al. CD4-guided scheduled treatments interruptions compared to continuous therapy: results of the Staccato trial. *13th Annual Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI), Denver, 5–8 February 2006* (Abstract 102).
119. Skiest D et al. Predictors of HIV disease progression in patients who stop ART with CD4 cell counts >350 cells/$mm^3$. *13th Annual Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI), Denver, 5–8 February 2006* (Abstract 101).
120. Marchou B et al. Structured treatment interruptions in HIV-infected patients with high CD4 cell counts and virologic suppression: results of a prospective, randomized, open-label trial (Window – ANRS 106). *13th Annual Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI), Denver, 5–8 February 2006* (Abstract 104).
121. Danel C et al. CD4-guided strategy arm stopped in a randomized structured treatment interruption trial in West African adults: ANRS 1269 Trivacan trial. *13th Annual Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI), Denver, 5–8 February 2006* (Abstract 105LB).
122. El-Sadr W et al. Episodic CD4-guided use of art is inferior to continuous therapy: results of the SMART study. *13th Annual Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI), Denver, 5–8 February 2006* (Abstract 106LB).
123. Strategies for Management of Antiretroviral Therapy (SMART) Study Group, El-Sadr WM et al. CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. *The New England Journal of Medicine*, 2006, 355(22):2283–2296.
124. Jacobson MA et al. Cytomegalovirus retinitis after initiation of highly active antiretroviral therapy. *The Lancet*, 1997, 349(9063):1443–1445.
125. Race EM et al. Focal mycobacterial lymphadenitis following initiation of protease-inhibitor therapy in patients with advanced HIV-1 disease. *The Lancet*, 1998, 351(9098):252–255.
126. Koval CE et al. Immune reconstitution syndrome after successful treatment of *Pneumocystis carinii* pneumonia in a man with human immunodeficiency virus type 1 infection. *Clinical Infectious Diseases*, 2002, 35(4):491–493.
127. Carrieri MP et al. Impact of early versus late adherence to highly active antiretroviral therapy on immuno-virological response: a 3–year follow-up study. *Antiviral Therapy*, 2003, 8(6):585–594.
128. Safren SA et al. Two strategies to increase adherence to HIV antiretroviral medication: life-steps and medication monitoring. *Behavior Research and Therapy*, 2001, (10):1151–1162.
129. Simoni JM et al. Antiretroviral adherence interventions: a review of current literature and ongoing studies. *Topics in HIV Medicine*, 2003, 11(6):185–198.
130. Golin CE, Smith SR, Reif S. Adherence counseling practices of generalist and specialist physicians caring for people living with HIV/AIDS in North Carolina. *Journal of General Internal Medicine*, 2004, 19(1):16–27.
131. Weber R et al. Effect of individual cognitive behavior intervention on adherence to antiretroviral therapy: prospective randomized trial. *Antiviral Therapy*, 2004, 9(1):85–95.
132. Kerr T et al. Psychosocial determinants of adherence to highly active antiretroviral therapy among injection drug users in Vancouver. *Antiviral Therapy*, 2004, 9(3):407–414.
133. Tyndall MW et al. Attendance, drug use patterns, and referrals made from North America's first supervised injection facility. *Drug and Alcohol Dependence*, 2005, December.
134. Yun LW et al. Antidepressant treatment improves adherence to antiretroviral therapy among depressed HIV-infected patients. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2005, 38(4):432–438.
135. Zimmermann AE et al. Tenofovir-associated acute and chronic kidney disease: a case of multiple drug interactions. *Clinical Infectious Diseases, 2006*, 42(2):283–290.
136. Bartlett JG. *Pocket guide to adult HIV/AIDS treatment.* Baltimore, John Hopkins University AIDS Service, 2006 (http://hopkins-aids.edu/publications/pocketguide/pocketgd0106.pdf, accessed 11 September 2006).
137. Sande MA, Eliopoulos GM. *The Sanford guide to HIV/AIDS therapy,* 13th ed. Hyde Park, VT, Antimicrobial Therapy, 2004.
138. Gilbert DN, Moellering RC, Eliopoulos GM. *The Sanford guide to antimicrobial therapy,* 35th ed. Hyde Park, VT, Antimicrobial Therapy, 2005.
139. Antoniu T, Tseng AL. Interactions between recreational drugs and antiretroviral agents. *The Annals of Pharmacotherapy*, 2002, 36(10):1598–1613.
140. WHO/EURO report of the technical consultation on clinical staging of HIV/AIDS and HIV/AIDS case definition for surveillance. Copenhagen, WHO Regional Office for Europe, 2005 (http://www.euro.who.int/document/E87956.pdf, accessed 5 April 2006).
141. 2006 antiretroviral drug guide. *IAPAC Monthly*, 2006, 12 Suppl. 1 (http://www.iapac.org/home.asp?pid=7288, accessed 11 September 2006).

142. Liu H et al. A comparison study of multiple measures of adherence to HIV protease inhibitors. *Annals of Internal Medicine*, 2001, 134(10):968–977.
143. Bangsberg DR et al. Provider assessment of adherence to HIV antiretroviral therapy. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2001, 26(5):435–442.
144. Hugen PW et al. Assessment of adherence to HIV protease inhibitors: comparison and combination of various methods, including MEMS (electronic monitoring), patient and nurse report, and therapeutic drug monitoring. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2002, 30(3):324–334.
145. Paterson DL et al. Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. *Annals of Internal Medicine*, 2000, 133(1):21–30.
146. Parienti JJ et al. The pills identification test: a tool to assess adherence to antiretroviral therapy. *JAMA*, 2001, 285(4):412.
147. Descamps D et al. Mechanisms of virologic failure in previously untreated HIV-infected patients from a trial of induction-maintenance therapy. *JAMA*, 2000, 283(2):205–11.
148. Havlir DV et al. Drug susceptibility in HIV infection after viral rebound in patients receiving indinavir-containing regimens. *JAMA*, 2000, 283(2):229–234.
149. Vingerhoets J et al. Effect of baseline resistance on the virologic response to a novel NNRTI, TMC 125, in patients with extensive NNRTI and PI resistance: analysis of study TMC 125–233. *13th Annual Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI), Denver, 5–8 February 2006* (Abstract 154).
150. De Meyer et al. Effect of baseline susceptibility and on-treatment mutations on TMC 114 and control PI efficacy: preliminary analysis of data from PI-experienced patients from POWER 1 and POWER 2. *13th Annual Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI), Denver, 5–8 February 2006* (Abstract 157).

# Capitolul II

## Conduita pacienţilor cu infecţii oportuniste şi simptome generale de HIV/SIDA

## I. Principii generale

- Depistarea şi tratamentul infecţiilor oportuniste (IO) reprezintă un element obligatoriu al asistenţei medicale complexe acordată pacienţilor cu HIV/SIDA.
- Tratamentul trebuie să fie acordat tuturor pacienţilor cu IO, indiferent de gen şi statutul social, inclusiv consumatorilor de droguri injectabile (CDI), lucrătorilor sexului comercial, deţinuţilor, imigranţilor şi altor grupuri vulnerabile din populaţie. Decizia cu privire la necesitatea tratamentului este luată exclusiv conform indicaţiilor medicale.
- În timpul profilaxiei medicamentoase sau al tratamentului IO, urmează a fi continuată terapia altor maladii concomitente.

## II. Conduita pacienţilor cu infecţii oportuniste

### 1. Date generale

IO condiţionate de HIV-infecţie sunt elucidate în Tabelul 1.

**Tabelul 1. Infecţiile şi afecţiunile cauzate de HIV/SIDA.**

| Infecţii bacteriene | Infecţii micotice | Infecţii virale | Infecţii cauzate de protozoare | Alte maladii |
|---|---|---|---|---|
| Tuberculoza<br>Infecţii ale căilor respiratorii<br>Infecţii intestinale<br>Infecţii cauzate de micobacterii atipice<br>Bartoneloza | Esofagita candidozică<br>Criptococoza<br>Histoplasmoza<br>Pneumonia pneumocistică<br>Coccidiomicoza | Infecţia cauzată de virusul herpes simplu<br>*Zona zoster*<br>Infecţia cu citomegalovirus<br>Infecţia cauzată de virusul herpes uman tip 8 (herpes virus asociat cu sarcomul Kaposi)<br>Infecţia cauzată de papiloma virusul uman<br>Leucoencefalopatia multifocală progresivă<br>Hepatitele B şi C (evoluează mai grav la persoanele HIV-infectate) | Toxoplasmoza<br>Criptosporidioza<br>Microsporidioza<br>Izosporiaza<br>Leişmanioza | Sarcomul Kaposi<br>Limfomul non-Hodgkin<br>Cancer cervical<br>Encefalopatie<br>Mielopatie vacuolară |

IO enumerate în continuare sunt cele mai răspândite în regiunea Europeană a OMS:

- Tuberculoza (TBC);
- Infecţiile bacteriene;
- Pneumonia pneumocistică (PPC);
- Infecţia herpetică [inclusiv, *zona zoster* (virusul *varicella-zoster*), infecţiile cauzate de virusul *herpes simplex* de tip 1 şi 2 (VHS 1—2) şi citomegalovirus (CMV)];
- Esofagita candidozică;
- Meningita criptococică;
- Toxoplasmoza.

Mai rar sunt raportate şi următoarele maladii:

- Infecţia cauzată de complexul *Mycobacterium avium-intracellulare* (CMA);

- Sarcomul Kaposi (SK);
- Limfomul non-Hodgkin (LNH);
- Infecția cu citomegalovirus (CMV) (retinită, colită, encefalită).

În funcție de diverşi factori (atât corelați, cât şi necorelați cu epidemia HIV-infecției), ordinea afecțiunilor din această listă se poate modifica.

**2. Examenul primar**

Pacienților cu statut HIV necunoscut, la care a fost depistată o maladie din lista celor ce sunt raportate frecvent în HIV-infecție, este necesar de propus testarea HIV şi consultarea. Medicul urmează să explice pacientului motivele, din car cauză acestuia i se propune testarea HIV, precum şi importanța rezultatului obținut pentru tratamentul corect. Totuşi, pacientul trebuie să fie în drept să se dezică de testare. Evaluarea primară a statutului HIV trebuie să includă:

- Consultarea pre-testare;
- Investigațiile serologice (ca regulă, RIE sau metodele expres) pentru anticorpii la HIV cu confirmarea rezultatului obținut prin *Western blot*;
- Consultarea post-testare (indiferent de rezultatul investigației, ce include informația despre reducerea comportamentului riscant);

În caz de rezultat pozitiv al testării este efectuat examenul clinic primar pentru determinarea stadiului HIV-infecției şi depistarea maladiilor şi stărilor concomitente. Pentru informație suplimentară faceți referință la Capitolul 1 «Examinarea şi tratamentul antiretroviral al adulților şi adolescenților».

**3. Consultare în aspecte de IO şi alte stări**

- Medicii şi asistentele medicale trebuie să explice pacienților şi rudelor acestora că HIV-infecția este o maladie cronică, care poate fi însoțită de IO.
- Este necesar a informa pacienții despre faptul că unele IO pot fi prevenite (Tabelul 2).
- Pacienții trebuie să înțeleagă importanța diagnosticului precoce al IO şi necesitatea adresării la medic în caz de suspectare a progresării HIV-infecției.
- Este necesar a relata despre simptomele care ar putea indica la IO şi care trebuie să fie prezentate medicului curant. La acestea se referă:
    - Dispneea: PPC, TBC, pneumonia de altă geneză;
    - Tusea: PPC, TBC, pneumonia de altă geneză;
    - Hemoptizie: TBC, pneumonia de altă geneză;
    - Dereglări neurologice: toxoplasmoză cerebrală, limfomul cerebral sau meningită / encefalită;
    - Pierderi ponderale, febră, diaforeză nocturnă: TBC, micobacterioză atipică, limfom;
    - Scăderea acuității vizuale: retinita cauzată de CMV;
    - Durere la deglutiție: esofagita candidozică;
    - Diaree: colita cauzată de CMV, criptosporidioză, microsporidioză, salmoneloză şi altele;
    - Îngustarea câmpului vizual (citirea ziarelor este un bun test);
    - Slăbiciune în extremități: toxoplasmoză cerebrală;
    - Orice schimbări a stării psihice sau comportamentului, pe care le observă prietenii şi/sau rudele pacientului şi care ar putea fi un indiciu al dereglărilor psihice: meningită herpetică, toxoplasmoză, leucoencefalopatie multifocală progresivă etc.);
    - Afecțiuni cutanate sau (mai des) ale mucoasei cavității bucale: candidoza («leucoreea») poate fi un semn al ineficacității tratamentului antiretroviral (TARV).
- Pacienții trebuie să înțeleagă importanța monitorizării apariției maladiilor cronice, pe care aceştia le prezintă.
    - Pacienții cu hepatită cronică trebuie de două ori pe an să fie supuşi USG cavității abdominale din cauza riscului de dezvoltare a carcinomului hepatocelular.
    - Pacienții cu TBC în anamneză trebuie de două ori pe an să fie supuşi investigației radiologice a cutiei toracice.

- Pacienții HIV-infectați de vârstă mai mare, care suferă de obezitate şi maladie hipertonică şi care beneficiază de TARV cu inhibitori ai proteazei (IP), trebuie să fie supuşi cu regularitate investigațiilor pentru depistarea posibilelor afecțiuni cardiovasculare, diabetului zaharat şi a altor patologii.
  - Pacienților trebuie să li se pună la dispoziție orarul orelor obişnuite de activitate pentru investigațiile clinice şi de laborator. Orarul se poate modifica la schimbarea stării sau la apariția afecțiunilor concomitente.

Pentru informație suplimentară faceți referință la Capitolul 1 «Examinarea şi tratamentul antiretroviral al adulților şi adolescenților».

**4. Profilaxia IO la pacienții HIV-infectați**

- Unele IO la persoanele ce trăiesc cu HIV/SIDA (PTHS) pot fi prevenite.
- Profilaxia IO la PTHS trebuie să fie parte componentă a asistenței complexe, acordate acestora.
- Suspendarea profilaxiei primare a IO este acceptabilă doar în cazurile, când pe fond de TARV timp de 3—6 luni numărul de limfocite CD4 se majorează până la un anumit nivel (de exemplu, pentru PPC >200/mcl, pentru toxoplasmoză >100/mcl, pentru infecțiile cauzate de CMA >50/mcl). Anularea profilaxiei secundare este acceptabilă în aceleaşi condiții, dar se impune necesitatea unei monitorizări minuțioase a pacientului. Dacă numărul de limfocite CD4 scade din nou sub valorile indicate, profilaxia este reîncepută.

În Tabelul 2 este prezentat rezumatul celor mai contemporane recomandări cu privire la profilaxia IO.

Tabelul 2. Profilaxia IO la pacienții HIV-infectați.

| **Agentul patogen** | **Indicațiile** | Remediile de preferință | **Remediile alternative** |
|---|---|---|---|
| *Pneumocystis jirovecii* | Numărul limfocitelor CD4 <200/mcl<br>*sau*<br>candidoza cavității bucale şi a faringelui | TMP/SMZ (cotrimoxazolul), 160/800 mg (1 comprimat cu dozaj dublat) per os într-o singură priză timp de 24 ore. | • TMP/SMZ, 80/400 mg (1 comprimat cu dozaj obişnuit) per os într-o singură priză *(1)*.<br>• TMP/SMZ, 160/800 mg (1 comprimat cu dozaj dublu) per os de 3 ori pe săptămână (luni, miercuri, vineri).<br>• Diaminodifenilsulfona (dapsona), 50 mg per os, de 2 ori timp de 24 ore.<br>• Diaminodifenilsulfona (dapsona), 100 mg per os, într-o singură priză timp de 24 ore (*2*).<br>• pirimetamina 50 mg + diaminodifenilsulfona (dapsona) 50 mg + acid folic 15 mg într-o singură priză timp de 24 ore.<br>• pentamidina (inhalare), 300 mg într-o singură priză timp de 3 săptămâni *(3)*.<br>• pot fi utilizate, de asemenea, clindamicina sau atovaquona *(4, 5)* |
| *Mycobacterium tuberculosis* | Testul Mantou pozitiv (diametrul papulei ≥5 mm) sau un contact recent cu un pacient cu TBC activă . | Izoniazida, 300 mg per os + piridoxina 50 mg per os într-o singură priză timp de 24 ore pentru 6 luni *(6)* | În regiunile geografice cu prevalență mare a rezistenței la izoniazidă, sunt necesare studii ulterioare pentru elaborarea metodelor alternative de chimioprofilaxie a TBC |
| *Toxoplasma gondii* (profilaxia primară) | Numărul de limfocite CD4 <100/mcl | TMP/SMZ, 160/800 mg (1 comprimat cu dozaj dublu) per os într-o singură priză timp de 24 ore. | • TMP/SMZ, 80/400 mg (1 comprimat obişnuit) per os într-o singură priză timp de 24 ore *(7, 8)*.<br>• Diaminodifenilsulfona (dapsona), 50 mg per os într-o singură priză timp de 24 ore + pirimetamina, 50 mg per os într-o singură priză pe săptămână + acid folic, 25 mg per os într-o singură priză pe săptămână |
| *Toxoplasma gondii* (profilaxia secundară) | Numărul de limfocite CD4 <100/mcl | TMP/SMZ, 160/800 mg (1 comprimat cu dozaj dublu) per os într-o singură priză timp de 24 ore. | Diaminodifenilsulfona (dapsona), 50 mg per os într-o singură priză timp de 24 ore + pirimetamina 50 mg per os într-o singură priză timp de 24 ore + acid folic 15—25 mg într-o singură priză timp de 24 ore. |

| | | | |
|---|---|---|---|
| Complexul *Mycobacterium avium* | Numărul de limfocite CD4 <50/mcl | Azitromicina, 1200 mg per os într-o singură priză pe săptămână. | Claritromicina, 500 mg per os de 2 ori timp de 24 ore *(9, 10)* |
| *Cryptococcus neoformans* | Numărul de limfocite CD4 <50/mcl | Fluconazol, 100— 200 mg per os într-o singură priză timp de 24 ore *(11)* | |

## 5. Diagnosticul şi tratamentul IO

### *5.1. Infecţiile căilor respiratorii*

- Infecţiile căilor respiratorii inferioare sunt cele mai frecvent raportate infecţii recidivante ale PTHS, care de regulă prezintă pericol pentru viaţa pacienţilor. Agenţii patogeni ai acestor infecţii sunt bacteriile, mai rar – viruşii şi fungii.
- Pneumoniile bacteriene, care pot fi diagnosticate chiar la etapa precoce a HIV-infecţiei, dar se rezolvă satisfăcător terapiei cu antibiotice (*12*).
- Pacienţii HIV-infectaţi sunt, de regulă, predispuşi faţă de infecţiile cauzate de bacterii încapsulate, în particular *Streptococcus pneumoniae* şi *Haemophilus influenzae* (*13*).
- Ulterior, odată cu majorarea suprimării sistemului imun, se pot dezvolta IO, care afectează plămânii, cele mai frecvente dintre care este TBC pulmonară.
- Pe măsura diminuării imunităţii celulare la pacienţii cu HIV-infecţie pot să se dezvolte aşa IO cu pericol pentru viaţă, cum ar fi PPC şi pneumoniile grave, cauzate de viruşi şi de fungi. În Tabelul 3 este prezentat rezumatul maladiilor căilor respiratorii, asociate HIV-infecţiei.

**Tabelul 3. Maladiile căilor respiratorii la PTHS.**

| Infecţiile | Complicaţii posibile [a] |
|---|---|
| ***Bacteriene*** | |
| Pneumonia pneumococică | Empiemul pleural [b], exudat pleural, abces pulmonar |
| Pneumonia cauzată de *Haemophilus influenzae* | Exudat pleural [b], abces pulmonar, empiem pleural |
| Pneumonia cauzată de *Klebsiella pneumoniae* | Empiemul pleural [b], exudat pleural |
| Pneumonia stafilococică | Abcesul pulmonar [b], empiemul pleural, exudat pleural |
| TBC pulmonară | Exudat pericardic, abces pulmonar, empiem pleural, exudat pleural |
| Pneumonia cauzată de CMA | Rar: abces (mai des în cazul sindromului de recuperare a imunităţii) |
| ***Virale*** | |
| Infecţia cu CMV | Pneumonită [b] (letalitate înaltă) |
| Infecţia cu VHS | Pneumonită [b] (letalitate înaltă) |
| ***Micotice*** | |
| Pneumonia cauzată de *Pneumocystis jerovecii* | Pneumotorax |
| Criptococoza | |
| Histoplasmoza | |
| Aspergiloza | Abcesul pulmonar |
| ***Alte maladii*** | |
| Sarcomul Kaposi | Exudat pleural sau pericardic |
| Limfoame | Exudat pleural sau pericardic |
| Carcinomul (nu este corelat HIV-infecţiei) | Exudat pericardic |

[a] Complicaţiile sunt enumerate în ordinea scăderii frecvenţei.
[b] Cele mai frecvente complicaţii.

#### 5.1.1. Pneumoniile bacteriene

- Infecţiile bacteriene ale căilor respiratorii inferioare sunt răspândite pe larg în populaţia generală, dar la pacienţii HIV-infectaţi cu imunodeficienţă acestea sunt întâlnite mai des şi evoluează mai grav.
- Cel mai răspândit agent patogen este *Streptococcus pneumoniae*.
- Pacienţii cu pneumonie bacteriană prezintă tuse şi febră, deseori cu durere în torace, tahipnee şi dispnee.

- La examenul radiologic pot fi depistate semne tipice de pneumonie sau bronhopneumonie lobară; uneori sunt depistate schimbări infiltrative atipice sau nu sunt depistate nici un fel de schimbări.

Diagnosticul

Diagnoza de pneumonie este stabilită, de regulă, în baza tabloului clinic şi a datelor examenului radiologic, care permit depistarea:

- Porțiunilor lobare sau focare de hipotransparență;
- Infiltrației pulmonare difuze;
- Schimbărilor atipice, inclusiv a cavernelor.

Tratament

- Dacă starea pacientului nu este prea gravă şi nu există suspecții de PPC, tratamentul poate fi efectuat în condiții de domiciliu. Recomandațiile pentru tratament sunt elucidate în Tabelele 4 şi 5 prezentate în continuare.

**Tabelul 4. Antibioticei de prima linie pentru tratamentul pneumoniei bacteriene**

| Antibioticul | Doza | Frecvența administrării | Modul de administrare | Durata tratamentului |
|---|---|---|---|---|
| Amoxicilină + acid clavulanic (Amoxiclav / Augmentină) (dacă este posibilă rezistența la penicilină / ampicilină, aceste remedii sunt administrate împreună cu inhibitorii β-lactamazei) | 625 mg | 3 ori timp de 24 ore | Per os | 7 zile sau mai mult (până la reconvalescență) |
| *Sau* | | | | |
| Claritromicină | 500 mg | 2 ori timp de 24 ore | Per os | 7 zile |
| *Sau* | | | | |
| Azitromicină | 500 mg | Într-o singură priză timp de 24 ore | Per os | 3—4 zile |
| *Sau* | | | | |
| Florquinolona, activă față de pneumococi (de exemplu, moxifloxacina) | 400 mg | Într-o singură priză timp de 24 ore | Per os | 7 zile |
| *Sau* | | | | |
| Doxiciclina | 100 mg | 2 ori timp de 24 ore | Per os | 7 zile |

- Dacă timp de 72 de ore de tratament cu remedii de prima linie starea pacientului nu se ameliorează (persistă febra, leucocitoza, nivelul majorat al proteinei C-reactive), este necesară spitalizarea şi tratamentul cu antibiotice de linia a doua (Tabelul 5). Unii pacienți au nevoie de inhalarea oxigenului (în acest caz, trebuie suspectată PPC).
- Pacienților gravi le este indicată spitalizarea urgentă.

**Tabelul 5. Antibioticei de linia a doua pentru tratamentul pneumoniilor bacteriene.**

| Antibioticul | Doza | Frecvența administrării | Modul de administra | Durata tratamentului |
|---|---|---|---|---|
| Ceftriaxonul | 2 g | Într-o singură priză timp de 24 ore | i/v* | 7 zile |
| + | | | | |
| aminoglicozide (gentamicină) , sau | 80 mg | 2 ori timp de 24 ore | i/m | |
| clindamicină | 300-600 mg | 3-4 ori timp de 24 ore | per os | |
| *Sau* | | | | |
| Ampicilina + sulbactamul | 1500 mg | 3 ori timp de 24 ore | per os | 7 zile |
| + | | | | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| aminoglicozide (gentamicină), sau<br><br>clindamicină | 80 mg<br><br>300-600 mg | 2 ori timp de 24 ore<br><br>3-4 ori timp de 24 ore | | |
| *Sau* | | | | |
| Florquinolona, activă față de pneumococi (de exemplu, moxifloxacina) | 400 mg | Într-o singură priză timp de 24 ore | i/v, per os | 7 zile |
| *Sau* | | | | |
| *Cloramfenicol (dacă nu sunt disponibile alte remedii)* | 12,5 mg/kg (recalculată la bază) | 4 ori timp de 24 ore | i/v | 7 zile |

* i/v - intravenos

- Dacă tratamentul nu ajută, este necesar a exclude PPC şi TBC. «Standardul de aur» al diagnosticului este lavajul bronhoalveolar cu izolarea agentului patogen anterior inițierii terapiei antibacteriene (*14*). Este rațional de utilizat de asemenea cultura sângelui; frecvența depistării pneumococilor prin intermediul acestei metode este mai mare şi cultura poate fi repetată până la 5 ori.

### 5.1.2. Infecțiile cauzate de micobacteriile atipice

Infecțiile cauzate de complexul Mycobacterium avium-intracellulare (CMA, sau MAI), se întâlneşte mai rar decât alte IO. Pentru acestea sunt caracteristice:

- Febră;
- Scădere ponderală;
- Diaforeză (transpirație) nocturnă;
- Diaree;
- Fatigabilitate.

CMA este depistată în sângele şi excrețiile pacientului. Diagnoza este confirmată prin depistarea bacteriilor acidorezistente în lichidele şi țesuturile normal sterile (în sânge, LCR, bioptatele medulare şi hepatice) .

Diagnostic

- Metoda de bază de diagnostic este cultura sângelui pe medii speciale.
- La pacienții cu manifestări clinice ale infecției concentrația micobacteriilor în sânge este aşa de mare, încât culturile sanguine aproape întotdeauna sunt pozitive.
- Din cauza că în caz de infecții diseminate cazate de micobacteriile atipice deseori sunt antrenate în proces ficatul şi măduva osoasă, agenții patogeni pot fi depistați în bioptatele din aceste organe, colorate după Ziel—Nielsen.
- Biopsia hepatică permite stabilirea diagnozei prezumptive şi câştigarea timpului.

Tratamentul

**Tabelul 6. Infecțiile cauzate de micobacteriile atipice.**

| Antibioticul | Doza | Frecvența administrării | Modul de administrare | Durata tratamentului |
|---|---|---|---|---|
| ***Remediile de prima linie*** *(15, 16)* | | | | |
| Claritromicina | 500—1000 mg | 2 ori timp de 24 ore | Per os | 6 luni; Durata tratamentului depinde de starea pacientului |
| + | | | | |
| Etambutol | 15 mg/kg | într-o singură priză timp de 24 ore | Per os | 6 luni; Durata tratamentului depinde de starea pacientului |
| + | | | | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Rifabutina | 300—450 mg | într-o singură priză timp de 24 ore | Per os | 6 luni; Durata tratamentului depinde de starea pacientului |
| ***Alte remedii active contra CMA*** [a] | | | | |
| Azitromicina | 500—1200 mg | într-o singură priză | Per os | 6 luni |
| Ciprofloxacina | 500 mg | 2 ori timp de 24 ore | Per os | 6 luni |
| Amicacina | 15 mg/kg/24 ore, sau | într-o singură priză | I/v | Nu mai mult de 4 săptămâni |
| | 7,5 mg/kg/24 ore | 2 ori timp de 24 ore | I/v | |
| [a] Rifampicina nu este eficientă contra CMA. | | | | |

- Dacă starea pacientului se ameliorează pe fondul tratamentului, iar remediile sunt bine tolerate, TARV poate fi început.
- De regulă, TARV este început după 4—6 săptămâni de la debutul terapiei infecției cauzate de CMA. Peste 6 luni, cu condiția că numărul limfocitelor CD4 >100/mcl, dozele antibioticelor pot fi micşorate sau se poate recurge la terapia de susținere (profilaxie secundară).
- Anularea profilaxiei secundare este acceptabilă doar în condiția în care numărul limfocitelor CD4 rămâne destul de mare şi stabil pe parcursul a mai mult de 3—6 luni.
- Este necesar a continua tratamentul şi profilaxia secundară a infecției cauzate de CMA timp de 6 luni pentru asigurarea eficacității terapiei şi prevenirea recidivelor.
- Este important a începe tratamentul cu terapia antibacteriană, pentru a nu confunda efectele adverse ale antibioticelor cu efectele adverse ale remediilor ARV.
- Sub acțiunea TARV e posibil să se dezvolte sindromul inflamator de recuperare a imunității (SIRI) şi acutizarea infecției cauzate de CMA. Pentru mai multe detalii faceți referință la Capitolul 1 «*Examinarea şi tratamentul antiretroviral al adulților şi adolescenților*», compartimentele «Ineficacitatea clinică» şi «Sindromul inflamator de recuperare a imunității».

### 5.1.3. Pneumonia pneumocistică

- PPC este o IO răspândită, asociată HIV-infecției. Agenții patogeni sunt fungii *Pneumocystis jirovecii* (denumirea anterioară — *Pneumocystis carinii*).
- Acuzele tipice sunt tusea, dispneea şi febra.
- În unele cazuri la examenul fizic nu sunt depistate nici un semn de afecțiune pulmonară.
- La pacienții cu PPC deseori sunt observate semne de insuficiență respiratorie: dispnee şi cianoză.
- PPC poate avea o evoluție foarte gravă, iar lipsa tratamentului contemporan şi oportun rezultă în deces.

Diagnostic

- Diagnoza este deseori stabilită în baza simptomelor clinice, care sunt depistate la pacientul HIV-infectat: febră, insuficiență respiratorie, uneori – cianoză.
- Pacientul poate prezenta tuse uscate, dar totuşi drept criteriu diagnostic este considerată dispneea în lipsa totală sau în prezența semnelor uşoare de implicare pulmonară la examenul fizic.
- Schimbările radiologice de alertă sunt precum urmează:
  - Hipotransparență omogenă (de tip sticlă mată) în porțiunile inferioare ale ambilor plămâni (nu sunt depistate întotdeauna);
  - Hipotransparență de focar în ambii plămâni, similare cu acele înregistrate în pneumoniile bacteriene şi TBC.
  - La o proporție considerabilă a pacienților cu diagnoza confirmată de PPC lipsesc semnele roentgenologice de afectare a plămânilor.
- «Standardul de aur» în diagnostic este investigația lavajului bronhoalveolar (*14*). Diagnoza este confirmată la depistarea chisturilor de *Pneumocystis jirovecii* în spută, expectorată în tusele pronunțate, sau în aspiratul obținut la efectuarea lavajului bronhoalveolar.
- Dacă bronhoscopia nu este accesibilă, diagnoza de PPC este confirmată de agravarea indicilor funcției respirației externe şi a gazelor în sângele arterial.
- Tratamentul trebuie să fie inițiat imediat după stabilirea diagnozei.

Tratament

Terapia este efectuată în cadrul condițiilor de staționar. Ar putea fi necesară terapia de susținere, în particular inhalarea oxigenului. Schemele curative sunt elucidate în Tabelele 7 şi 8 prezentate în continuare.

| **Tabelul 7. Remediile de prima linie pentru tratamentul** | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **Remedii antimicrobiene** | **Doza** | **Frecvența administrării** | **Modul de administrare** | **Durata tratamentului** |
| TMP/SMZ | 240/1200 (ponderea corporală ≤60 kg) şi 320/1600 (ponderea corporală >60 kg) | 4 ori timp de 24 ore | Per os, i/v | 21 zile |

| **Tabelul 8.** Remediile de linia a doua pentru tratamentul PPC | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **Remedii antimicrobiene** | **Doza** | **Frecvența administrării** | **Modul de administrare** | **Durata tratamentului** |
| Clindamicina | 600 mg | 4 ori timp de 24 ore | Per os, i/v | 21 zile *(17)* |
| + | | | | |
| Primachina | 15 mg | 2 ori timp de 24 ore | Per os | |
| *Sau* | | | | |
| Pentamidina (împreună cu antibioticei cu spectru larg de acțiune pentru profilaxia suprainfecției bacteriene, de exemplu, ampicilină + sulbactam timp de 10 zile) | 4 mg/kg i/v într-o singură priză timp de 24 ore; după 5 zile de tratament doza se micşorează până la 2 mg/kg *(18)* | într-o singură priză timp de 24 ore | I/v | 21 zile |

- În caz de pneumonie gravă se administrează prednisolonă 80—250 mg timp de 24 ore, per os sau i/v, timp de 1—2 săptămâni (reduce edemul interstițial al plămânilor).
- În cazuri grave se poate recurge la terapia combinată (de exemplu, TMP/SMZ şi pentamidină); potrivit unor relatări cu descrierea cazurilor, această schemă era asociată cu un risc sporit de toxicitate. În caz de pneumonie gravă pot fi necesare ventilarea pulmonară artificială sau inhalare de oxigen (cu SaO2 <92%).

Este necesar a fi monitorizate efectele adverse; sunt posibile dereglări renale (ambele preparate), de pancreas (pentamidină), măduvă osoasă (TMP/SMZ).

Evaluarea indicilor de laborator trebuie să fie efectuată de 2 ori pe săptămână.

După sistarea manifestărilor acute ale PPC:
- Este necesar a continua profilaxia secundară a PPC cu utilizarea TMP/SMZ în doză de 160/800 mg per os într-o singură priză timp de 24 ore pentru o durată lungă de timp;
- Profilaxia poate fi anulată atunci, când numărul limfocitelor CD4 la pacient continuă să fie stabil la valoarea >200/mcl timp de, cel puțin, 3 luni.

### 5.1.4. Pneumonia de altă etiologie la persoanele cu imunodeficiență

- Drept agenți patogeni ai pneumoniilor pot servi la fel şi viruşii şi fungii. Aceste infecții sunt dificil de diagnosticat fără echipamentul de laborator corespunzător şi sunt dificil de tratat.
- În calitate de agenți patogeni ai pneumoniei virale pot servi VHS, virusul *zonei zoster* (virusul *varicella zoster*) şi CMV.
- În afară de PPC sunt posibile şi pneumonii cauzate de alți fungi: *Histoplasma capsulatum, Cryptococcus neoformans* şi *Aspergillus* spp.

Diagnostic
- În caz de ineficacitate a terapiei standard a pneumoniei cu antibiotice, urmează să fie suspectată TBC pulmonară sau pneumonia cauzată de viruşi, fungi sau protozoare.
- Pentru concretizarea agentului patogen sunt necesare investigații de laborator speciale:

- Determinarea antigenului precoce al CMV (pp65) în sânge sau lichidele obținute din lavajul bronhoalveolar;
- RPL pentru depistarea viruşilor herpes (CMV, VHS 1 şi 2, virusul *varicella zoster*, virusul *Epstein-Barr*, herpes virusul uman tip 6 şi 8);
- Culturi pe medii speciale pentru agenții patogeni cu creştere lentă, în particular *Nocardia spp.*

o Pe durata diagnosticării este necesară colaborarea activă a medicului curant şi a microbiologului.

Tratament

Selecția remediilor depinde de agentul patogen al infecției, de exemplu în caz de pneumonie cauzată de CMV, se administrează foscarnetul, iar în nocardioză — o cură de lungă durată de terapie antibacteriană (8 săptămâni).

### *5.2. Infecțiile sistemului gastrointestinal*

o Infecțiile sistemului gastrointestinal (SGI) la PTHS pot fi condiționate de:
- HIV (acțiunea nemijlocită a virusului asupra SGI);
- Bacterii;
- Fungi;
- Viruşi;
- Protozoare;

o Uneori problemele pot apărea din cauza atrofiei vililor intestinali, fapt ce cauzează, de regulă, dereglarea absorbției.

o Cele mai răspândit întâlnite manifestări ale afecțiunilor SGI sunt diareea, care poate prezenta o evoluție acută, subacută sau cronică.

o Diareea cronică se observă la pacienții în stadii avansate ale HIV-infecției (SIDA) şi constituie deseori cauza decesului.

o Diareea acută condiționează deshidratarea, indiferent de terapia corespunzătoare.

o Hemoragiile sau urme de sânge în masele fecale indică dizenteria cauzată de *Shigella*, sau dizenteria amibiazică.

o Alte dereglări din partea SGI la PTHS:
- Apetit scăzut;
- Nausea;
- Vomă;
- Progresarea micşorării ponderii corporale.

Tabelul 9 prezintă rezumatul particularităților clinice, al metodelor de diagnostic şi tratament ale infecțiilor SGI, raportate deseori la PTHS.

**Tabelul 9. Infecțiile SGI frecvent raportate la PTHS.**

| Infecția | Tabloul clinic şi diagnostic | Tratament |
|---|---|---|
| Salmoneloza (cu excepția *Salmonella typhi* şi *paratyphi*) | Febră, durere abdominală, diaree (uneori cu urme de sânge), scăderi ponderale, pierderea poftei, hepatosplenomegalie. Diagnostic: cultivarea sângelui sau maselor fecale | Ciprofloxacină 500 mg per os de 2 ori timp de 24 ore, >2 săptămâni *(19)* |
| Şigeloza | Febră, durere abdominală, diaree cu urme de sânge.<br>Diagnostic: cultura sângelui sau maselor fecale | Ciprofloxacină 500 mg per os de 2 ori timp de 24 ore timp de 7—10 zile<br>*sau*<br>Acid nalidixic 500 mg per os de 4 ori timp de 24 ore timp de 7—10 zile<br>*sau*<br>TMP/SMZ 160/800 mg per os, 2 ori timp de 24 ore timp de 7—10 zile |

| | | |
|---|---|---|
| Criptosporidioza | Diaree apoasă, diminuarea apetitului, temperatură normală a corpului.<br>Diagnostic: investigația microscopică a maselor fecale | Paromomicina 1 g per os, 2 ori timp de 24 ore<br>+ azitromicină 600 mg per os într-o singură priză timp de 24 ore timp de 4 săptămâni<br>*ulterior*<br>doar paromomicină timp de 8 săptămâni *(20, 21)*.<br>Tratamentul este deseori ineficient *(22)*. |
| Microsporidioza | Diaree apoasă, diminuarea apetitului; temperatură normală a corpului.<br>Diagnostic: investigația microscopică a maselor fecale | Albendazol 400 mg per os 2 ori timp de 24 ore pentru 4 săptămâni;<br>*Dacă nu este eficient:*<br>Mebendazol 200 mg per os 3 ori timp de 24 ore (deşi albendazolul este de regulă mai eficient decât mebendazolul) *(23)* |

## *5.3. Candidoza*

- *Candida albicans* colonizează SGI al persoanelor de ambele sexe. *C. albicans* este depistată în microflora vaginului la circa o-treime din femeile sănătoase.
- Femeile cu candidoză vaginală pot prezenta eliminări vaginale şi prurit în regiunea vulvei şi vaginului.
- La bărbații cu candidoză genitală se dezvoltă balanită sau balanopostită, acompaniată de eliminări de sub prepuțiu şi prurit în regiunea penisului şi prepuțiului.
- Candidoza cavității bucale («leucoree») se manifestă prin inflamarea mucoasei şi prin apariția unor plăci albe aderente.
- *Candida albicans* ar putea cauza afecțiuni cutanate — dermatita, acompaniată cu prurit.
- În caz de imunodeficiență pronunțată, candidoza cavității bucale se poate răspândi şi pe esofag.
- Afectarea bronhiilor şi infecția diseminată sunt raportate rar.

Simptome

- Candidoza cavității bucale include afectarea tunicii mucoase a:
  - Obrajilor;
  - Limbii;
  - Orofaringelui;
  - Gingiilor;
  - Palatului moale şi tare.
- Este posibilă evoluția asimptomatică; uneori pacienții acuză pirozis sau o senzație de arsură în gură în timpul alimentării.
- Unii pacienți pot acuza apariția unor plăci albe pe mucoasa orală.
- În caz de esofagită candidozică apar aşa acuze ca:
  - Durere la deglutiție;
  - Durere retrosternală;
  - Salivație majorată.

Persoanele care cel mai frecvent prezintă candidoza sunt:

- Gravidele sănătoase, precum şi femeile sănătoase care îşi administrează contraceptive orale;
- Nou-născuții sănătoşi, în special cei născuți anterior de termen;
- Pacienții expuşi unor cure lungi cu antibiotice cu spectru larg de acțiune;
- Pacienții ce beneficiază de hormoni steroizi;
- Pacienții ce suferă cu diabet zaharat;
- Persoanele cu imunodeficiență înnăscută sau achiziționată;
- Pacienții slăbiți şi epuizați;
- Pacienții cu dereglări grave ale nutriției;
- Pacienții oncologici, la fel ca şi pacienții cărora li se administrează radioterapie sau chimioterapie.

Diagnostic

- Diagnoza candidozei orofaringiene este stabilită în baza tabloului clinic şi a rezultatelor microscopiei materialului prelevat de pe mucoasa cavității bucale.

- La examinare sunt raportate inflamarea şi hiperemia mucoasei, cu plăci albe sau fără ele.
- Pot fi inflamate şi mucoasa palatului, faringelui, gingiilor, limbii şi bucală; limba devine de culoare roşie, iar papilele sunt aplatizate.
- Confirmarea diagnozei prin biopsia ţesuturilor afectate este necesară doar în caz de esofagită candidozică şi la suspectarea aspergilozei pulmonare.
- Pentru esofagita candidozică sunt caracteristice:
  - Durerea la deglutiţie;
  - Durere în regiunea toracică, amplificată la deglutiţie.
- Candidoza diseminată se manifestă prin febră şi simptome din partea organului afectat (de exemplu, cecitate în caz de afectare a ochilor).

Tratament

- Tratamentul candidozei localizate se începe cu preparate relativ ieftine pentru aplicare locală — nistatină, miconazol sau clotrimazol.
- În caz de candidoză diseminată, la fel ca şi în caz de ineficienţă a tratamentului topic sunt administraţi agenţi medicamentoşi antifungici pentru utilizare sistemică – ketoconazolul, fluconazolul, itraconazolul, amfotericina B.
- În caz de tratament al candidozei la pacienţii ce beneficiază de terapia de substituţie cu metadonă, trebuie să se ţină cont de interacţiunile medicamentoase ale metadonei şi fluconazolului, itraconazolului şi a ketoconazolui (faceţi referinţă la Tabelul 4 şi Capitolul 5 «HIV/SIDA la consumatorii de droguri injectabile: tratament şi îngrijiri»).

**Tabelul 10. Tratamentul candidozei cavităţii bucale.**

| Agentul medicamentos antifungic | Doza | Frecvenţa administrării | Modul de administrare | Durata tratamentului |
|---|---|---|---|---|
| ***Remedii de prima linie (24)*** | | | | |
| Miconazol | Comprimate pentru aplicare bucală | într-o singură priză timp de 24 ore | Comprimatul este ţinut după obraz până la dizolvare completă | 7 zile |
| *sau* | | | | |
| Fluconazol | 100 mg | 2 ori timp de 24 ore timp de 3 zile, ulterior într-o singură priză timp de 24 ore timp de 4 zile | Per os | 7 zile |
| ***Remedii de linia a doua*** *(25)* | | | | |
| Itraconazol | 200—400 mg | într-o singură priză timp de 24 ore | Per os | 7 zile |

**Tabelul 11. Tratamentul vulvovaginitei candidozice.**

| Agentul medicamentos antifungic | Doza | Frecvenţa administrării | Modul de administrare | Durata tratamentului |
|---|---|---|---|---|
| ***Remedii de prima linie*** | | | | |
| Fluconazol | 200 mg | Unică | Per os | 5-7 zile |
| Clotrimazol | 500 mg | Unică | Intravaginal | 5-7 zile |
| ***Remedii de linia a doua*** | | | | |
| Ketoconazol | 200 mg | 2 ori timp de 24 ore | Per os | 3 zile |
| Ketoconazol | 200 mg | într-o singură priză timp de 24 ore | Per os | 7 zile |
| ***Terapia de susţinere*** | | | | |
| Nistatină | 2—4 mln. unitatii | 2 ori timp de 24 ore | Per os | 10 zile |
| *Sau* | | | | |
| Fluconazol | 200 mg | într-o singură priză timp de 24 ore | Per os | 10 zile |
| ***Remedii de linia a treia*** | | | | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Ketoconazol | 200 mg | într-o singură priză timp de 24 ore | Per os | În funcție de răspunsul la tratament, în medie 7—10 zile |
| Itraconazol | 100 mg | într-o singură priză timp de 24 ore | Per os | În funcție de răspunsul la tratament, în medie 7—10 zile |

**Tabelul 12. Tratamentul esofagitei candidozice şi a candidozei**

| Agentul medicamentos antifungic | Doza | Frecvența administrării | Modul de administrare | Durata tratamentului |
|---|---|---|---|---|
| ***Remedii de prima linie*** | | | | |
| Fluconazol (mai eficient decât ketoconazolul) | 200—400 mg, o dată la 3 zile (în funcție de tabloul clinic) doza poate fi micşorată până la 100 mg | într-o singură priză timp de 24 ore | Per os, i/v | 14 zile |
| ***Remedii de linia a doua*** | | | | |
| Itraconazol | 200—400 mg | într-o singură priză timp de 24 ore | Per os | 2 săptămâni |
| sau | | | | |
| Amfotericina B | 0,3—0,5 mg/kg | | I/v | 10—14 zile |

- Pacienții cu esofagită candidozică s-ar putea să necesite o terapie de susținere de durată cu fluconazol (50—100 mg), itraconazol (100 mg) sau ketoconazol (200 mg); toate remediile sunt administrate per os într-o singură priză timp de 24 ore.
- Dacă tratamentul nu este eficient, urmează a fi suspectată esofagita cu VHS sau CMV şi a îndrepta pacientul la esofagoscopie.
- *Candida glabrata, C. krusei* şi *C. tropicalis* pot fi rezistente la fluconazol. Este necesar a efectua investigația prin cultură a probelor; poate fi determinată sensibilitatea agentului patogen izolat la remediu şi de administrat amfotericina B. Există noi remedii, aşa cum ar fi voriconazolul, pozaconazolul şi caspofungina, active contra tuturor fungilor patogeni, inclusiv *Aspergillus spp.* Rezistența la acestea este raportată rar. Dar toate aceste remedii sunt foarte costisitoare. Voriconazolul poate interacționa cu preparatele ARV; acesta nu poate fi administrat pacienților cărora li se administrează efavirenz sau ritonavir. Pacienților cărora li se administrează IP şi voriconazol trebuie să fie sub supraveghere minuțioasă, pentru a nu omite efectele adverse posibile (26).

## *5.4. Meningita criptococică*

- Meningita este cea mai frecvent raportată manifestare a criptococozei. Criptococoza pulmonară şi diseminată sunt întâlnite mai rar.
- Meningita criptococică reprezintă o afecțiune sistemică, răspândită la PTHS, cauzată de fungi.
- **Fără tratament, durata medie de viață a pacienților cu meningită criptococică poate constitui mai puțin de o lună.**

Diagnostic

Diagnoza de meningită criptococică nu prezintă dificultăți. De regulă, sunt observate cefalee, febră, rigiditatea occipitală şi/sau simptome de afectare a nervilor cranieni; este posibilă pierderea cunoştinței până la starea de comă. Totuşi, uneori lipsesc semnele de inflamație a membranelor meningiene, de exemplu febra şi rigiditatea muşchilor occipitali. Agentul patogen poate fi depistat la microscopia precipitatului, obținut prin centrifugarea LCR (colorație cu *India*).

- În frotiu sunt observate celule fungice, acoperite cu o capsulă groasă.
- O altă metodă de diagnostic ar fi însămânțarea LCR pentru a obține cultura criptococilor.
- O metodă diagnostică valoroasă este determinarea antigenului criptococic în sânge sau LCR.

Tratament

**Tabelul 13. Tratamentul în caz de meningită criptococică.**

| Remediul antimicotic | Doza | Frecvența administrării | Modul de administrare | Durata tratamentul |
|---|---|---|---|---|
| ***Remedii de prima linie*** *(27)* | | | | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Amfotericina B<br>+<br>Fluconazol | 0,7—1,0 mg/kg<br><br>400 mg | într-o singură priză timp de 24 ore<br>într-o singură priză timp de 24 ore | I/v<br><br>per os | 14 zile |
| *ulterior* | | | | |
| Fluconazol | 400 mg | într-o singură priză timp de 24 ore | Per os | Cel puțin, 10 săptămâni |
| *Ulterior* | | | | |
| Fluconazol | 200 mg | într-o singură priză timp de 24 ore | Per os | Pe viață |
| ***Remedii de linia a doua*** | | | | |
| Amfotericina B | 0,7—1,0 mg/kg | într-o singură priză timp de 24 ore | I/v | 6—10 săptămâni |
| + | | | | |
| 5-florcitozina | 25 mg/kg | 4 ori timp de 24 ore | I/v | |
| *Sau* | | | | |
| Amfotericina B | 0,7—1,0 mg/kg | într-o singură priză timp de 24 ore | I/v | 6—10 săptămâni |
| *Sau (în cazurile uşoare)* | | | | |
| Fluconazol | 400—800 mg | într-o singură priză timp de 24 ore | Per os | 10—12 săptămâni |
| *Ulterior* | | | | |
| Fluconazol | 200 mg | într-o singură priză timp de 24 ore | Per os | Pe viață |

Chimioprofilaxia secundară sau terapia de susținere

- Este necesară chimioprofilaxia secundară pe viață; în aceste scopuri este utilizat Fluconazolul, 200 mg per os, într-o singură priză timp de 24 ore.
- Un remediu alternativ în caz de chimioprofilaxie secundară de durată este itraconazolul, 200 mg per os într-o singură priză timp de 24 ore pe viață.
- La moment nu există dovezi concrete în favoarea continuării sau sistării profilaxiei după ameliorarea funcției sistemului imun (CD4 >200/mcl).
- La tratarea pacienților, cărora li se administrează terapia de substituție cu metadonă, trebuie să se țină cont de interacțiunea fluconazolului cu metadona (faceți referință la Tabelul 4 din Capitolul 5 «Tratamentul şi îngrijirea consumatorilor de droguri injectabile cu HIV/SIDA»).

## *5.5. Histoplasmoza*

Histoplasmoza este o infecție acută sau cronică rar întâlnită, cauzată de aspirarea sporilor fungici ai *Histoplasma capsulatum*.

- Riscul îmbolnăvirii depinde de starea sistemului imun şi de cantitatea agentului patogen nimerită în organism.
- Pentru prevenirea histoplasmozei diseminate este important a păstra imunitatea celulară. După tabloul clinic prezentat, histoplasmoza acută este asemănătoare gripei:
  - febră;
  - pierderea apetitului;
  - artralgie;
  - mialgie;
  - tuse uscate;
  - durere în regiunea toracelui.
- La persoanele cu imunitate scăzută la scurt timp după primele manifestări ale maladiei are loc diseminarea infecției. Hispoplasmoza diseminată se manifestă prin:
  - scăderi ponderale;
  - afecțiuni ale mucoasei bucale şi ale tegumentelor cutanate;
  - simptome pulmonare;
  - hepatomegalie, splenomegalie şi creşterea în dimensiuni a nodulilor limfatici.
- Pe mucoasa bucală pot apărea ulcere necrotizante cu margini elevate. Este posibilă perforarea palatului tare şi destrucții considerabile ale țesuturilor moi.

Diagnostic

Diagnoza este stabilită în baza tabloului clinic şi este confirmată prin obținerea culturii fungice sau prin examenul histologic al bioptatului din țesuturile afectate.

- La examenul radiologic al toracelui în stadiul acut al histoplasmozei pot fi depistate:
  - creşterea în dimensiuni a nodulilor limfatici perihilari;
  - infiltrate diseminate;
  - noduli în compartimentele inferioare ale plămânilor.
- Sunt elaborate teste, bazate pe analiza sângelui şi probe cutanate, totuşi aceste metode nu au găsit o aplicare pe larg.

Tratament

În stare normală a sistemului imun, histoplasmoza acută se soluționează de sine-stătător şi nu necesită tratament. Schemele terapeutice pentru pacienții cu imunitate compromisă sunt elucidate în Tabelul 14.

**Tabelul 14. Tratamentul histoplasmozei.**

| Agentul medicamentos antimicotic | Doza | Frecvența administrării | Modul de administrare | Durata tratamentului |
|---|---|---|---|---|
| Amfotericina B | 0,7—1,0 mg/kg | într-o singură priză timp de 24 ore | I/v | 10 zile |
| ***Sursa:*** Johnson et al., 2002 *(28)* | | | | |

Ulterior curei primare este administrat un tratament de lungă durată (timp de 3 luni de la momentul restabilirii numărului de limfocite CD4 >100/mcl) cu unul din remediile prezentate:

- itraconazol, 200 mg per os de 2 ori timp de 24 ore;
- Fluconazol, 200 mg per os de 2 ori timp de 24 ore;
- Amfotericina B, 1 mg/kg i/v 1 dată pe săptămână.

Schema alternativă: itraconazolul, 200 mg per os de 3 ori timp de 24 ore timp de 3 zile, ulterior câte 200 mg per os de 2 ori timp de 24 ore timp de 12 săptămâni (în timpul alimentării, a fi băut cu o băutură acidă).

### *5.6. Sarcomul Kaposi (SK)*

- Agentul patogen al SK este virusul herpetic uman de tip 8, cunoscut şi sub denumirea de virusul herpetic asociat cu SK.
- Toți pacienții cu suspiciune de SK trebuie să fie examinați de oncolog şi la necesitate să fie îndreptați într-o clinică oncologică.
- La pacienții HIV-infectați cu imunodeficiență, SK evoluează mai grav, cu tendințe de diseminare şi progresează mai rapid comparativ cu forma endemică a maladiei şi cu persoanele neinfectate cu HIV.

Diagnostic

Diagnoza este stabilită în baza tabloului clinic şi este confirmată la examenul histologic al bioptatului țesuturilor afectate. Semnele şi simptomele clinice:

- Afecțiunea poate fi depistată pe orice porțiune a tegumentelor cutanate şi a membranelor mucoase. Elementele cutanate prezintă în sine papule sau noduli hiperpigmentați, albăstrui sau purpurii, care pot fi acompaniate cu limfostază. În afecțiuni sistemice sunt de regulă implicate palatul, SGI, plămânii şi nodulii limfatici.
- Elementele SK în cavitatea bucală pot fi depistate pe palatul tare şi uneori pe limbă, în faringe, pe amigdale şi gingii. Elementele prezintă în sine papule purpurii, de regulă indolore. Ocazional sunt depistate elemente masive şi pedunculate.
- Afecțiunile pulmonare în caz de SK au un caracter infiltrativ şi sunt însoțite de exudat pleural; deseori se dezvoltă insuficiență respiratorie. SK urmează să fie diferențiat de angiomatoza bacteriană (infecție bacteriană cauzată de *Bartonella spp.*), care este des diagnosticată la pacienții cu HIV-infecție.

Tratament

- SK este o afecțiune oncologică, care urmează să fie tratată de oncolog.
- În forma localizată se recurge la radioterapie, în caz de formă generalizată – la chimioterapia citostatică.
- În continuare sunt prezentate combinații de remedii citostatice utilizate cu un grad divers de succes:
  - Doxorubicină liposomală în calitate de monoterapie (rezultat maximal) (*29—31*);
  - Bleomicină;
  - Vincristină;
  - Daunorubicină;
  - Vinblastină;
  - Etopozid.
- Remisiunile sunt atinse cu dificultate; deseori sunt înregistrate recidive.
- Formațiunile localizate pot fi înlăturate pe cale chirurgicală, prin utilizarea azotului lichid (recidive frecvente), laser sau acțiunea razelor ionizante. S-a demonstrat că şi injectarea bleomicinei în regiunile afectate este de asemenea eficientă.
- De regulă, SK se rezolvă pe fond de TARV fără careva metode suplimentare de tratament. În caz TARV eficient elementele SK încetează să progreseze şi treptat dispar.

## *5.7. Cancerul cervical*

- Cancerul cervical este unul din formele cele mai răspândite forme de cancer, care este cauza decesului femeilor. Numărul estimativ al cazurilor noi este egal cu 500.000 pe an (*32*).
- Agentul etiologic de bază pentru evoluția cancerului şi a stărilor pre-canceroase ale porțiunilor inferioare ale sistemului genital, inclusiv cancerul de col uterin, este papiloma virusul uman (PVU).
- În cazul femeilor ce trăiesc cu HIV/SIDA, riscul relativ de neoplasm intraepitelial cervical (NIC) creşte de 5—10 ori. Modificările la examenul citologic al frotiului prelevat de pe colul uterin, colorate după Papanicolau (*Pap*-frotiul) sunt raportate la 20—40 la sută din femeile infectate cu HIV (*33, 34*).

Diagnostic

La stabilirea diagnozei de HIV-infecție unei femei trebuie să se efectueze examenul ginecologic şi examenul citologic (frotiul Papanicolau). *Pap*-frotiului este repetat peste 6 luni şi ulterior anual. Pentru detalii faceți referință la Capitolul 9 *«Suportul sănătății sexuale şi reproductive a persoanelor ce trăiesc cu HIV/SIDA»*.

## *5.8. Alte neoformațiuni maligne*

Limfoamele (inclusiv, LNH, limfoamele SNC şi limfomul de tip Burkitt) şi cancerul cu celule plate sunt raportate la PTHS mai frecvent decât la persoanele cu imunitate normală. Toți pacienții la care se suspectează cancer trebuie să fie examinați de oncolog şi la necesitate să fie îndreptați într-o clinică oncologică.

### 5.8.1. Limfomul non-Hodgkin

LNH (de regulă, B-celular, foarte rar T-celular) este frecvent raportat la PTHS cu imunodeficiență, deşi apariția acestuia nu depinde de numărul limfocitelor CD4. Se consideră că în patogeneza limfomului un rol le revine viruşilor, în particular virusului Epstein—Barr.

- Celule tumorale LNH pot fi depistate în organism în diverse locuri, mai frecvent în nodulii limfatici şi în mușchi, precum şi în alte organe, inclusiv ficat, splină, plămâni, cord, creier, SGI şi oase (mai rar).
- Simptomele pot fi dintre cele mai diverse.
- Pot fi palpați nodulii limfatici măriți în dimensiuni cu localizare diversă.
- Frecvent (nu întotdeauna) pacienții acuză febră, scăderi ponderale, fatigabilitate.
- Pentru determinarea stadiului maladiei (I—IV) este necesar a efectua diverse investigații: tomografia computerizată axială (TC), biopsia medulară, puncția lombară pentru obținerea LCR şi gastroscopia.
- Diagnoza este stabilită în baza rezultatelor pozitive ale examenului histologic al bioptatului din nodulii limfatici suspectați (măriți în dimensiuni).

### 5.8.2. Limfomul Burkitt

Limfomul Burkitt reprezintă un subgrup al LNH, asociate cu HIV-infecția. Acestea pot fi observate până la dezvoltarea la pacienți a unei imunodeficiențe pronunțate. Acest tip de tumori sunt asociate cu virusul Epstein—Barr.

Diagnostic

Diagnoza se bazează pe examenul histologic minuțios al bioptatelor din nodulii limfatici şi tumoare.

Tratamentul limfoamelor de toate felurile — LNH, Burkitt şi limfoamele SNC

- În caz de LNH este eficientă chimioterapia după schema CHOP (ciclofosfamidă, doxorubicină, vincristină, prednisolonă), care este administrată în şase cure (anume atâtea cure sunt necesare ca regulă pentru obținerea unei remisiuni complete):
  - prednisolonă, 100 mg/timp de 24 ore, per os, într-o singură priză timp de 24 ore timp de 5 zile;
  - vincristină (oncovină), 1,4 mg/m2/timp 24 ore (doza maximală— 2 mg/24 ore) într-o administrare unică în prima zi de tratament;
  - ciclofosfamidă, 750 mg/m2/24 ore întro-o administrare unică în prima zi de tratament;
  - doxorubicină (hidroxidaunomicină), 50 mg/m2/24 ore întro-o administrare unică în prima zi de tratament.

Începerea unui ciclu nou peste fiecare 21 de zile (ziua a 22-a devine, astfel, prima zi a următorului ciclu şi aşa mai departe).

- De asemenea, este stabilită eficacitatea schemei EPOCH (etopozid, prednisolonă, vincristină, ciclofosfamidă, daunorubicină sau doxorubicină) în combinație cu TARV. La baza acestei scheme stau 6 cure de infuzii i/v continue timp de 96 ore (4 zile):
  - etopozid, 50 mg/m2/24 ore (prin intermediul cateterului venos central);
  - doxorubicină, 10 mg/m2/24 ore (prin intermediul cateterului venos central);
  - vincristină, 0,4 mg/m2/24 ore, doza maximală— 2 mg/săptămână (prin intermediul cateterului venos central);
  - ciclofosfamidă, 375 mg/m2/24 ore, i/v întro-o administrare unică, doar că la ziua 5 (injectare i/v în bol);
  - prednisolonă, 100 mg/24 ore în zilele 1—5 per os într-o singură priză timp de 24 ore.

Cura este repetată cu un interval de 21 de zile, până când nu vor fi efectuate 6 cicluri.

- În limfomul Burkitt sunt utilizate scheme de tratament analogice (CHOP sau EPOCH), care şi-au dovedit eficacitatea. Sunt duse discuții cu privire la tratamentul acestui limfom cu creştere rapidă prin utilizarea unei chimioterapii mai agresive (ca în cazul leucozei B-limfoblastice acute), deşi nu există încă recomandări concrete (*35, 36*).
- În limfomul Burkitt după chimioterapie este administrată radioterapia actinică în regiunea focarului primar presupus al tumorii.
- Chimioterapia LNH poate fi administrată indiferent de numărul de limfocite CD4, totuşi pentru realizarea unei remisiuni de lungă durată este necesar a iniția precoce TARV (deja în timpul chimioterapiei, chiar dacă numărul limfocitelor CD4 >350/mcl), deoarece fără TARV LNH frecvent recidivează (*37*).
- În limfomul SNC (metastaze) se recomandă iradierea capului pe fond de chimioterapie cu citostatice şi steroizi (*38*).
- În limfomul primar al SNC iradierea capului reprezintă unica modalitate de tratament, eficacitatea căreia este dovedită în practica clinică. La momentul stabilirii diagnozei la majoritatea pacienților numărul limfocitelor CD4 <50/mcl. Analiza multifactorială a elucidat că terapia antiretroviralã intens activă (TARVIA) este unicul factor suplimentar, care permite prelungirea remisiunii. Există câteva relatări despre eficacitatea TARVIA fără citostatice, de aceea inițierea acesteia trebuie să fie efectuată cât mai curând posibil (*39, 40*).

## *5.9. Infecțiile sistemului nervos*

Pătrunderea HIV în sistemul nervos conduce la encefalopatie, mielopatie şi neuropatie periferică. În

HIV-infecție sunt descrise o multitudine de sindroame neurologice, inclusiv:
- Atrofia şi degenerarea substanței cerebrale;
- Sindromul SIDA-demență;
- Atrofia cerebeloasă;
- Mielopatia vacuolară;
- Paralizia nervului facial;
- Sindromul Guillen—Barre;
- Neuropatia periferică senzitivă şi motorie cu sindrom dureros.

Afecțiuni ale SNC pot fi condiționate şi de multe IO bacteriene, virale şi fungice (faceți referință la «Meningita criptococică» de mai sus, compartimentul II.5.4).

### 5.9.1. Toxoplasmoza

Toxoplasmoza se întâlneşte des la PTHS în țările dezvoltate. Aceasta condiționează evoluția focarelor cerebrale inflamatorii multiple. La PTHS toxoplasmoza se manifestă în principal sub formă de encefalită sau ca infecție diseminată.

Diagnostic
- Suspectarea toxoplasmozei poate fi efectuată în baza semnelor clinice, care sunt depistate la pacient:
  - Dereglarea conştiinței;
  - Febră;
  - Convulsii;
  - Cefalee;
  - Simptome neurologice de focar (lentoare, pareze şi paralizii ale nervilor cranieni, dereglări motorii, dereglări de coordonare a mişcărilor, dispariția câmpurilor vizuale, afazie).
- La pacienții cu semne de afectare difuză a cortexului cerebral simptomatica de focar apare pe măsura progresării.
- Prin intermediul TC şi rezonanței magnetice nucleare (RMN) în creierul pacienților pot fi depistate multiple focare inelare.
- Dacă TC şi RMN nu sunt accesibile, testele serologice la anticorpii anti-toxoplasmă (IgG) vor ajuta la stabilirea diagnozei de toxoplasmoză.
- La majoritatea pacienților cu toxoplasmoză cerebrală sunt depistate semne serologice de infecție ce a evoluat în trecut, cauzată de *Toxoplasma gondii* (sunt determinați IgG).
  - La suspectarea toxoplasmozei a se iniția tratamentul de încercare.
  - Biopsia creierului trebuie să fie analizată ca opțiune doar în cazul în care cura de 2 săptămâni de tratament de încercare nu s-a soldat cu rezultate.
  - Diagnoza este confirmată prin examenul histologic al țesuturilor cerebrale obținute la biopsie.

Tratament

**Tabelul 15. Tratamentul toxoplasmozei.**

| Remediul medicamentos | Doza | Frecvența administrării | Modul de administrare | Durata tratamentului |
|---|---|---|---|---|
| Pirimetamina | 200 mg | Unică (doza de atac) | Per os | Unică |
| *Ulterior* | | | | |
| Pirimetamina | 25 mg sau 50 mg | de 3 ori timp de 24 ore<br>de 2 ori timp de 24 ore | Per os | 6—8 săptămâni |
| + | | | | |
| Acid folic | 15 mg | într-o singură priză timp de 24 ore | Per os | 6—8 săptămâni |
| + | | | | |
| Sulfadiazină | 1 g | 4 ori timp de 24 ore | Per os 02 | 6—8 săptămâni |
| ***Sursa:*** Katlama et al., 1996; Dannemann et al., 1992; Chirgwin et al., 20 *(41—43).* | | | | |

- În schema prezentată în tabel, sulfadiazina poate fi substituită prin unul din următoarele remedii medicamentoase:
  - clindamicină, 600 mg i/v sau per os, de 4 ori timp de 24 ore, timp de 6 săptămâni,
  - azitromicină, 1200 mg per os într-o singură priză timp de 24 ore, timp de 6 săptămâni,
  - claritromicină, 1 g per os, de 2 ori timp de 24 ore, timp de 6 săptămâni,
  - atovaquona, 750 mg per os, de 4 ori timp de 24 ore, timp de 6 săptămâni.
- Unii pacienți au nevoie de o cură de lungă durată de tratament intensiv al infecției acute. Nu există recomandări standard cu privire la durata tratamentului: decizia de schimbare cu o altă cură terapeutică este luată în baza indicațiilor clinice şi a rezultatelor TC, dace aceasta este accesibilă.
- Pentru profilaxia secundară sunt utilizate jumătate din dozele remediilor, care formează schemele eficiente, utilizate în tratamentul toxoplasmozei acute; tratamentul durează până când numărul limfocitelor CD4 nu va rămâne la nivel de >200/mcl timp de 3 luni.

### 5.9.2. Infecțiile cauzate de VHS

- Infecția cu VHS se întâlneşte des în practica clinică.
- Episodul primar de herpes este urmat de recidive frecvente.
- La pacienții cu imunodeficiență, afecțiunile herpetice pot fi mai vaste şi să persiste îndelungat; este posibilă infecția diseminată.
- VHS poate, de asemenea, cauza meningită şi meningoencefalită.

Diagnostic

- Diagnoza de infecție cu VHS este stabilită, de regulă, în baza manifestărilor clinice tipice: vezicule şi eroziuni superficiale dureroase, localizate perioral, pe aripile nazale, buze şi/sau pe organele genitale.
- Deseori diagnoza de infecția generalizată cu VHS este dificil de stabilit. S-ar putea să fie necesare metode speciale de investigație: izolarea virusului în culturi celulare, *Western blot,* metoda imunofluorescenței directe cu anticorpi monoclonali.
- Encefalita cauzată de VSH conduce la evoluția focarelor multiple de afecțiuni cerebrale, care pot fi vizualizate prin TC.

Tratament

**Tabelul 16. Tratamentul infecției VHS: forma uşoară.**

| Remediul antiviral | Doza | Frecvența administrării | Modul administrării | Durata tratamentului |
|---|---|---|---|---|
| ***Remedii de prima linie*** | | | | |
| Aciclovirul | 400 mg | 3 ori timp de 24 ore | Per os | 7—10 zile |
| *Sau* | | | | |
| Famciclovirul | 250 mg | 3 ori timp de 24 ore | Per os | 7—10 zile |
| *Sau* | | | | |
| Valaciclovirul | 1 g | 2 ori timp de 24 ore | Per os | 7—10 zile |
| ***Sursa:*** Conant et al., 2002; Ionnadis et al., 1998; Chang, Absar & Beall, 1995; Safrin, 1992 *(44—47).* | | | | |

**Tabelul 17. Tratamentul infecției VHS: recidive.**

| Remediul antiviral | Doza | Frecvența administrării | Modul administrării | Durata tratamentului |
|---|---|---|---|---|
| ***Remedii de prima linie*** | | | | |
| Aciclovirul | 800 mg | 5 ori timp de 24 ore | Per os | 7—10 zile |
| *Sau* | | | | |
| Famciclovirul | 500 mg | 3 ori timp de 24 ore | Per os | 7—10 zile |
| *Sau* | | | | |
| Valaciclovirul | 1 g | 2 ori timp de 24 ore | Per os | 7—10 zile |
| ***Sursa:*** Conant et al., 2002; Ionnadis et al., 1998; Chang, Absar & Beall, 1995; Safrin, 1992 *(44—47).* | | | | |

**Tabelul 18. Tratamentul infecției VHS: forma gravă.**

| Remediul antiviral | Doza | Frecvența administrării | Modul administrării | Durata tratamentului |
|---|---|---|---|---|
| ***Remedii de prima linie*** | | | | |
| Aciclovirul | 10 mg/kg | 3 ori timp de 24 ore | i/v | 7—10 zile |
| *Sau* | | | | |
| Valaciclovirul | 1 g | 2 ori timp de 24 ore | Per os | 7—10 zile |
| ***Sursa:*** Conant et al., 2002; Ionnadis et al., 1998; Chang, Absar & Beall, 1995; Safrin, 1992 *(44—47)*. | | | | |

**Tabelul 19. Tratamentul infecției cu VHS: forma gravă cu afectarea organelor interne.**

| Remediul antiviral | Doza | Frecvența administrării | Modul administrării | Durata tratamentului |
|---|---|---|---|---|
| ***Remedii de linia I*** | | | | |
| Aciclovirul | 10 mg/kg | 3 ori timp de 24 ore | i/v | 14—21 zile |
| ***Remedii de linia II*** | | | | |
| Foscarnet (în caz de suspectare a rezistenței la aciclovir) | 40-60 mg/kg | 2 ori timp de 24 ore | i/v | 14 zile |
| ***Sursa:*** Conant et al., 2002; Ionnadis et al., 1998; Chang, Absar & Beall, 1995; Safrin, 1992 *(44—47)*. | | | | |

### 5.9.3. Zona zoster (48)

- Infecția primară cauzată de virusul *zonei zoster* (*varicella-zoster*), evoluează deseori sub formă generalizată.
- La copii infecția primară cauzează maladia varicela, deşi la majoritatea persoanelor după infectare nu se observă niciun simptom şi semn de maladie.
- Virusul persistă pe parcursul anilor în stare latentă în ganglionii medulospinali.
- În caz de imunodeficiență de orice geneză, virusul se activează, începe replicarea şi cauzează leziuni cutanate de-a lungul nervului cutanat în limitele dermatomului (*zona zoster*).
- Poate să evolueze forma diseminată cu leziuni cutanate, ale sistemului nervos, pulmonar şi a mucoaselor.
- La pacienții cu imunodeficiență, zona zoster deseori evoluează cu leziuni vaste şi recidivante ale câtorva dermatomuri şi este însoțit cu durere pronunțată şi slăbiciune.

Diagnostic

Diagnoza este stabilită, de regulă, în baza tabloului clinic.

Tratament

**Tabelul 20. Tratamentul *zonei zoster* (în limitele dermatomului).**

| Remediul antiviral | Doza | Frecvența administrării | Modul de administrare | Durata tratamentului |
|---|---|---|---|---|
| ***Remedii de prima linie*** | | | | |
| Aciclovir | 800 mg | 5 ori timp de 24 ore | Per os | 7—10 zile sau până la uscarea leziunilor |
| *Sau* | | | | |
| Famciclovirul | 500 mg | 3 ori timp de 24 ore | Per os | 7—10 zile |

**Tabelul 21. Tratamentul *zonei zoster* diseminat cu leziuni cutanate, oculare şi viscerale.**

| Remediul antiviral | Doza | Frecvența administrării | Modul de administrare | Durata tratamentului |
|---|---|---|---|---|
| ***Remedii de prima linie*** | | | | |
| Aciclovir | 10 mg/kg | 3 ori timp de 24 ore | I/v | 7—10 zile |
| *Sau* | | | | |
| Famciclovir | 500 mg | 3 ori timp de 24 ore | Per os | 7—10 zile |
| ***Remedii de linia a doua*** | | | | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Foscarnet | 60 mg/kg sau<br>40 mg/kg | 2 ori timp de 24 ore<br>3 ori timp de 24 ore | I/v | 7—10 zile |

- O complicație frecventă şi gravă a zonei zoster este neuralgia post-herpetică. Aceasta cauzează un sindrom algic violent pe parcursul nervului în limitele dermatomului şi epuizează sever pacienții.
- Pentru analgezie sunt administrate remediile antiinflamatoare nesteroidiene (AINS).
- Dacă AINS nu au efectul scontat, poate fi administrată amitriptilina, carbamazepina sau fenitoina.

### 5.9.4. Infecția citomegalovirotică

La persoanele cu imunodeficiență, CMV poate cauza afecțiuni multiple ale organelor şi sistemelor şi se manifestă prin:

- Febră şi diaree în caz de colită cu CMV;
- Dispnee în caz de pneumonie cu CMV;
- Cecitate în caz de retinită cu CMV;
- Formarea ulcerelor dureroase în cavitatea bucală, care fac dificilă administrarea alimentelor.

Diagnostic

- De cele mai dese ori, leziunile sunt localizate pe retină — diagnoza este stabilită de oftalmolog.
- Pentru diagnosticul leziunilor altor organe este necesar echipament diagnostic complex şi efectuarea testelor costisitoare (examenul bioptatelor, metode de hibridizare a ADN).

Tratament

Tratamentul retinitei cu CMV, la fel ca şi a infecției CMV a SGI şi a SNC este elucidat în Tabelele 22—24.

| **Tabelul 22.** | **Tratamentul leziunilor cu CMV ale SNC, SGI şi al retinitei (remedii de linia a doua).** | | | |
|---|---|---|---|---|
| **Remediul antiviral** | **Doza** | **Frecvența administrării** | **Modul de administrare** | **Durata tratamentului** |
| Ganciclovir | 5 mg/kg | 2 ori timp de 24 ore | i/v | 2-3 săptămâni |

***Sursa:*** Whitley et al., 1998; anon., 1997; Martin et al., 2002; Jacobson et al., 1999; Martin et al., 1999 *(49–53).*

Pentru profilaxia secundară s-ar putea să fie necesar un tratament de susținere de durată cu ganciclovir — administrare i/v în fiecare zi a 5 mg/kg.

| **Tabelul 23.** | **Tratamentul leziunilor cu CMV ale SNC, SGI şi al retinitei (remedii de prima linie).** | | | |
|---|---|---|---|---|
| **Remediul antiviral** | **Doza** | **Frecvența administrării** | **Modul de administrare** | **Durata tratamentului** |
| Foscarnet | 90 mg/kg | 2 ori timp de 24 ore | i/v | 3 săptămâni |

***Sursa:*** Whitley et al., 1998; anon., 1997; Martin et al., 2002; Jacobson et al., 1999; Martin et al., 1999 *(49–53).*

Pentru profilaxia secundară s-ar putea să fie necesar un tratament de susținere de durată cu foscarnet — administrare i/v în fiecare zi a 90 mg/kg.

| **Tabelul 24.** | **Profilaxia secundară a retinitei CMV.** | | | |
|---|---|---|---|---|
| **Remediul antiviral** | **Doza** | **Frecvența administrării** | **Modul de administrare** | **Durata tratamentului** |
| Ganciclovir (implant intraocular)<br>+ | 900 mg | Într-o priză unică timp de 24 ore | p/o | Până când numărul limfocitelor CD4 nu se va stabili na nivel de >100—150/mcl timp de cel puțin 3 luni |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Valganciclovir (pentru prevenirea dezvoltării infecției în celălalt ochi) | | | | |

***Sursa:*** Whitley et al., 1998; anon., 1997; Martin et al., 2002; Jacobson et al., 1999; Martin et al., 1999 *(49–53).*

Profilaxia secundară poate fi anulată după 6 luni cu condiția că numărul limfocitelor CD4 este egal cu 100—150/mcl.

### 5.9.5. Infecția cauzată de virusul Epstein—Barr

- Infecția cauzată de virusul Epstein—Barr, care aparține familiei viruşilor herpetici, este răspândită atât în rândul PTHS, cât şi în rândul persoanelor neinfectate cu HIV.
- La PTHS concentrația particulelor virale în secrețiile orofaringiene şi titrul anticorpilor contra acestui virus este mai mare decât la persoanele neinfectate cu HIV.
- Se consideră că virusul Epstein—Barr cauzează un şir de afecțiuni:
  - Leucoplachia viloasă a cavității bucale;
  - Pneumonita interstițială limfoidă;
  - LNH (faceți referință la compartimentul II.5.8.1 de mai sus);
  - Limfomul Burkitt (faceți referință la compartimentul II.5.8.2 de mai sus);
  - Cancer al nazofaringelui.

#### 5.9.5.1. Leucoplachia viloasă a cavității bucale

- Leucoplachia viloasă a cavității bucale se întâlneşte la PTHS şi la unii pacienți cu imunosupresie indusă după transplantul de organe.
- Această leziune non-malignă a epiteliului sub formă de leziuni albe gofrate ale mucoasei cavității bucale, în particular frecvent depistate pe suprafețele laterale ale limbii.
- Leucoplachia viloasă este deseori confundată cu candidoza cavității bucale, mai mult că ambele maladii deseori există concomitent la aceşti pacienți.
- Nu există un tratament specific pentru leucoplachia viloasă a cavității bucale. De regulă, se recomandă respectarea strictă a igienei cavității bucale.

#### 5.9.5.2. Pneumonita interstițială limfoidă

- Pneumonita interstițială limfoidă se observă în principal la copii, deşi aceasta poate fi înregistrată şi la PTHS adulte.
- Sunt caracteristice nişte formațiuni infiltrate interstițiale difuze în plămâni, care pot fi confundate cu manifestările TBC sau PPC. Totuşi, la majoritatea pacienților cu pneumonită interstițială limfoidă lipsesc semnele de afecțiune gravă a plămânilor.
- Nu există tratament specific pentru pneumonita interstițială limfoidă.

# III. Simptome generale

### 1. Limfadenopatia generalizată persistentă la adulții HIV-infectați

- Cea mai frecventă manifestare a HIV-infecției este creşterea generalizată şi simetrică a dimensiunilor nodulilor limfatici.
- Nodulii limfatici măriți în dimensiuni, de regulă, sunt indolori, de consistență dură şi elastică, mobili; sunt cel mai bine palpați nodulii limfatici cervicali, subaxilari, submaxilari şi inghinali.
- Limfadenopatia poate fi unicul semn al HIV-infecției.
- Limfadenopatia generalizată persistentă (LGP) este definită ca creşterea dimensiunilor nodulilor limfatici (cu diametru mai mare de 1 cm) a două sau mai multe grupuri de ganglioni limfatici (cu excepția celor inghinali), care persistă mai mult de 1 lună.
- LGP este un simptom răspândit în HIV-infecție. În majoritatea cazurilor la examenul histologic al nodului limfatic sunt depistate doar «hiperplazia reactivă» sau «hiperplazia foliculară». Pentru

depistarea cauzei limfadenopatiei este necesar a efectua biopsia nodului limfatic majorat în dimensiuni.

Diagnostic

La examenul pacientului este important a palpa următoarele grupuri de noduli limfatici:
- Nodulii limfatici cervicali anteriori şi posteriori;
- Nodulii limfatici submaxilari;
- Nodulii limfatici occipitali;
- Nodulii limfatici preauriculari şi retroauriculari;
- Nodulii limfatici subaxilari;
- Nodulii limfatici cubitali;
- Nodulii limfatici inghinali.

La pacienții cu LGP, cauzată de HIV-infecție, pot fi depistate şi alte semne ale acesteia, inclusiv:
- Candidoza cavității bucale;
- Leucoplachia viloasă a cavității bucale;
- Erupții cutanate pruriginoase pe tegumente;
- Hiperpigmentarea unghiilor;
- Herpes oral sau genital;
- Scăderi ponderale neplanificate;
- Febră inexplicabilă.

LGP poate constitui manifestarea nu numai a HIV-infecției, dar şi a unui şir de alte maladii, inclusiv TBC, leucoze, limfom, SK, sifilis, limfogranulomul veneric (agentul patogen *Chlamydia trachomatis*), infecția cu CMV, toxoplasmoza, infecțiile cauzate de virusul Epstein—Barr, criptococoza, histoplasmoza, leziuni purulente ale tegumentelor cutanate, pesta bubonică, hepatita B.

Indicațiile pentru biopsia nodulilor limfatici

Pacientului cu LGP este necesar a i se efectua biopsia nodulilor limfatici, dacă la acesta:
- Creşterea pronunțată a dimensiunilor nodulilor limfatici (cel puțin, un nodul limfatic cu diametrul mai mare de 3 cm);
- Sunt depistați noduli limfatici măriți în dimensiuni şi asimetrici;
- Creşterea în dimensiuni a nodulilor limfatici perihilari la examenul radiologic;

Diagnoza LGP asociate HIV-infecției nu exclude alte maladii grave (de exemplu, limfoamele, dacă biopsia nodulilor limfatici nu a fost efectuată). Astfel, în caz de orice schimbări în starea pacientului, febră de durată sau alte simptome suspecte este necesar a repeta biopsia nodulilor limfatici sau limfadenectomia.

**2. Febra**

- Febra poate fi condiționată de o infecție, inflamație sau neoformațiune malignă. La adulți febra persistentă este definită ca creşterea temperaturii corpului peste 38°C timp de mai mult de 2 săptămâni.
- La PTHS febră persistentă poate fi unicul semn al HIV-infecției, de aceea la examinarea pacientului cu febră persistentă de etiologie neclară trebuie să se țină cont de posibilitatea HIV-infecției.
- La PTHS febra persistentă poate să fie însoțită de semne ale infecțiilor care constituie cauza acesteia, inclusiv pneumonii, TBC, infecțiile SGI, limfoame. La adulții cu febră persistentă poate fi presupusă HIV-infecția cu prezența următoarelor semne:
  - Comportament sexual incert în anamneză;
  - Se cunoaşte că partenerul sau copilul pacientului sunt HIV-infectați;
  - Alte semne ale HIV-infecției, cum ar fi:
    - *LGP;*
    - *Candidoza cavității bucale sau candidoza genitală;*
    - *Leucoplachia viloasă a cavității bucale;*
    - *Erupții cutanate pruriginoase;*

- ❖ *Herpes oral sau genital;*
- ❖ *Scăderi ponderale neplanificate;*
- ❖ *Hiperpigmentarea unghiilor;*
- ❖ *Hipopigmentarea buzelor;*
- ❖ *Subțierea şi îndreptarea firelor de păr.*

### 3. Scăderi ponderale la adulții HIV-infectați

- o Scăderile ponderale la adulți sunt deseori condiționate de HIV-infecție.
- o Scădere ponderală pronunțată este considerată scăderea neplanificată a ponderii corporale cu mai mult de 10 la sută din valoarea greutății corporale inițiale a pacientului.
- o Scăderile ponderale neintenționate pronunțate la PTHS se numeşte «HIV-caşexie».
- o Cauzele caşexiei nu sunt elucidate definitiv; dar este posibilă influența următorilor factori:
  - Infecțiile cronice şi recidivante;
  - Diareea cronică;
  - Dereglarea absorbției intestinale;
  - Miopatia indusă de HIV;
  - Scăderea poftei indusă de HIV.

Tabloul clinic

- o Pacientul poate prezenta scăderi ponderale neplanificate sau un apetit scăzut, ocazional în combinație cu febră şi diaree.
- o La pacienții cu HIV-caşexie se remarcă o stare generală de sănătate precară şi slăbiciuni; sunt posibile, de asemenea, febra şi deshidratarea.
- o La aşa pacienți des sunt raportate candidoza cavității bucale.
- o Pacienții pot prezenta alte semne ale SIDA, inclusiv aşa dereglări neurologice, ca encefalopatia, sindromul SIDA-demență.

### 4. Diareea cronică la adulții HIV-infectați

- o Pacienții adulți care suferă de diaree cronică ar putea acuza diaree de 3 sau mai multe ori în zi timp de 28 zile. Pe fond de diaree cronică pacientul poate prezenta episoade de diaree acută.
- o De regulă, în masele fecale nu există urme de sânge, cu excepția cazurilor de dizenterie concomitentă.
- o Mai mult ca atât, pacienții de regulă acuză scăderea poftei de mâncare şi scăderi ponderale.
- o La examenul pacientului pot fi observate semne de deshidratare, anemie şi epuizare.
- o La adulții cu diaree cronică des sunt observate:
  - Modificări ale tegumentelor cutanate şi ale părului, de regulă cauzate de dereglarea nutriției;
  - Hipopigmentarea buzelor;
  - Hiperpigmentarea pronunțată a unghiilor;
  - Candidoza cavității bucale, leucoplachia viloasă a cavității bucale, creşterea în dimensiuni a nodulilor limfatici.

Tratamentul diareii cronice şi evaluarea deshidratării la pacienții adulți HIV-infectați sunt descrise detaliat în Capitolul 3 *«Acordarea asistenței paliative persoanelor ce trăiesc cu HIV/SIDA»*.

La copiii cu indicații clinico-imunologice, cel mai indicat tratament al diareii cronice constă în inițierea tratamentului ARV.

### 5. Afectarea cavității bucale

În afară de candidoză (faceți referință la compartimentul II.5.3 de mai sus), pacienții cu HIV-infecție mai pot prezenta o mulțime de afecțiuni ale cavității bucale. Unele din acestea sunt descrise în Tabelul 25.

| **Tabelul 25. Descrierea şi tratamentul celor mai frecvente afecțiuni ale cavității bucale la** | | |
|---|---|---|
| **Afecțiunea** | **Tabloul clinic** | **Tratament** |

| | | |
|---|---|---|
| **Gingivită** | Hiperemie, edemul şi sângerarea gingiilor | Metronidazol, 400 mg per os 2 ori timp de 24 ore timp de 7 zile, *sau* eritromicină, 500 mg per os de 4 ori în zi timp de 7 zile |
| **Pioreea** | Acumularea de puroi în buzunăraşele dentaro-gingivale | Clătirea cu apă salină călduță după fiecare priză de alimentare; curățarea dinților de 2 ori în zi |
| **Periodontită** | Destrucție rapidă şi dureroasă a țesuturilor osos şi moi peridentare; sângerarea gingiilor; căderea dinților; este posibilă ulcerarea | Sanarea cavității bucale, înlăturarea țesuturilor degradate; clătirea cavității bucale cu soluție de clorhexidină.<br>Amoxicilină, 500 mg per os de 3 ori pe zi *sau* metronidazol, 200 mg per os de 3 ori în zi timp de 5 zile |
| **Ulcere aftoase** | Ulcere dureroase cu margini elevate pe mucoasa bucală, de regulă sunt acoperite cu exudat purulent şi care sângerează la atingere | Igiena minuțioasă a cavității bucale; agenți steroizi pentru uz local. |
| **Stomatită** | Inflamarea mucoasei bucale; frecvent este condiționată de nerespectarea igienei şi de pătrunderea bacteriilor anaerobe. | Clătirea gurii cu apă salină călduță după fiecare priză alimentară; spălatul pe dinți de 2 ori în zi |
| **Cheilită** | Inflamație, hiperemie, uneori paliditatea buzelor; deseori se observă la pacienții cu imunodeficiență severă | Nu există tratament specific; vitaminele A, B şi C; recomandări pentru îngrijirea cavității bucale |
| **Sifilis secundar** | Ulcere şi papule umede, ce seamănă cu «urma de melc» pe mucoasa obrajilor; condiloame largi în colțurile gurii şi în jurul narinelor (în caz de sifilis secundar toate probele serologice pentru sifilis sunt pozitive) | *Sifilisul primar:*<br>Benzatinbenzilpenicilină, 2,4 mln. unități i/m în priză unică.<br>*Sifilis secundar:*<br>Benzatinbenzilpenicilină, 2,4 mln. unități i/m 1 dată pe săptămână timp de 3 săptămâni, *sau*<br>doxiciclina, 100 mg per os de 2 ori timp de 24 ore timp de 28 zile, *sau*<br>eritromicină 500 mg per os de 4 ori timp de 24 ore timp de 28 zile |

## 6. Afecțiuni ale tegumentelor cutanate şi unghiilor

### *6.1. Dermatomicoze*

- Afecțiunile fungice ale tegumentelor cutanate (dermatomicoze) sunt întâlnite atât la PTHS, cât şi la persoanele cu imunitate normală.
- Erupțiile sunt asociate de regulă cu prurit, tegumentele cutanate în locurile afectate sunt uscate, cu exfoliere cutanată pronunțată.
- Erupțiile pot fi localizate pe orice porțiune a corpului.

Diagnostic

Agentul patogen poate fi depistat la microscopia excoriațiilor cutanate.

Tratament

De regulă, rezultate bune sunt obținute la administrarea unguentelor şi cremelor. În continuare sunt prezentate remediile, care ar putea fi utilizate în tratamentul dermatomicozelor (Tabelul 26).

**Tabelul 26. Tratamentul dermatomicozelor.**

| Remediul antifungic | Doza | Frecvența administrării | Modul de administrare | Durata tratamentului |
|---|---|---|---|---|
| ***Remedii de prima linie*** | | | | |
| Miconazol local | | 3 ori timp de 24 ore | local | 21 zile |
| *Sau* | | | | |
| Clotrimazol local | | 3 ori timp de 24 ore | Local | 21 zile |
| ***Remedii de linia a doua*** | | | | |
| Ketoconazol | 200 mg | într-o singură priză timp de 24 ore | Per os | 1—3 luni |
| *Sau* | | | | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Itraconazol | 100 mg | într-o singură priză timp de 24 ore | Per os | 1—3 luni |

## *6.2. Onicomicozele*

Afecțiunile micotice ale unghiilor (onicomicozele) conduc la schimbarea culorii, deformarea şi distrugerea unghiilor.

Diagnostic

- Diagnoza este de regulă stabilită în baza semnelor clinice.
- Microscopia materialului prelevat de pe suprafața interioară a lojii plăcii unghiale şi prelucrat cu hidroxid de potasiu, permite depistarea agentului patogen.

Tratament

**Tabelul 27. Tratamentul onicomicozelor.**

| Remediul antifungic | Doza | Frecvența administrării | Modul de administrare | Durata tratamentului |
|---|---|---|---|---|
| ***Remedii de prima linie*** | | | | |
| Terbinafina | 250 mg | într-o singură priză timp de 24 ore | Per os | 6 săptămâni (leziunea unghiilor mâinilor), 12 săptămâni (leziunea unghiilor picioarelor) |
| *sau* | | | | |
| Itraconazol | 200 mg | 2 ori timp de 24 ore | Per os | Leziunea unghiilor mâinilor: timp de 1 săptămână în fiecare lună timp de 2 luni. Lezarea unghiilor picioarelor: timp de 1 săptămână în fiecare lună timp de 3—4 luni |

## *6.3. Dermatita seboreică*

- Dermatita seboreică este des întâlnită la PTHS. Se presupune că aceasta este cauzată de fungii *Pityrosporum ovale* (o altă denumire *Malasezia furfur*).
- Caracteristice sunt erupțiile eritematoase, acoperite cu exfoliații. La persoanele HIV-infectate se observă o afectarea mai vastă, elementele persistă mai mult timp şi recidivează mai des.

Diagnostic

- Diagnoza este stabilită în baza tabloului clinic. Erupțiile mai des sunt amplasate pe:
  - Pe față;
  - În jurul narinelor;
  - În pliurile nazolabiale;
  - În regiunea sprâncenelor;
  - Pe cap;
  - Pe piept;
  - În fosele axiale;
  - În partea superioară a corpului;
  - În regiunea organelor genitale.

Drept confirmare a diagnozei servesc depistarea elementelor de fungi în excoriațiile cutanate.

Tratament

- Se recomandă spălarea frecventă pentru înlăturarea exfoliațiilor.
- Un efect bun este obținut la spălarea cu şampon cu sulfid de seleniu.
- Cele mai eficiente sunt, aparent, aplicațiile locale de unguent sau cremă de hidrocortizon de 1%. De asemenea, este dovedită eficacitatea ketoconazolului sub formă de cremă de 2%.

## *6.4. Scabia*

Scabia este cauzată de artropodul *Sarcoptes scabei*. Femela se infiltrează în piele şi formează canale, care arată ca nişte cicatrice mici elevate de-asupra pielii cu lungimea de câțiva centimetri.

- La prima infectare simptomele scabiei pot să nu se manifeste timp de 2—6 săptămâni.

- La infectările ulterioare, atunci când organismul este deja sensibilizat la excreţiile artropodelor, maladia se manifestă în primele 1—4 zile.
- Canalele, pe care artropodele le formează sub piele, cauzează erupţii cutanate, cu amplasare de regulă în următoarele regiuni:
  - palmele, în particular în porţiunile interdigitale;
  - suprafeţele flexorii ale articulaţiilor cubitale şi genunchilor, partea internă a antebraţului;
  - partea ulnară a antebraţului;
  - penis;
  - glandele mamare;
  - scapule.
- La unii pacienţi există foarte puţine canale formate de scabie şi artropode şi acestea sunt dificil de depistat.
- Este caracteristic pruritul pronunţat, în deosebi nocturn. Pruritul se răspândeşte pe tot corpul, chiar şi în acele regiuni, ce nu reprezintă habitatul artropodelor.
- La persoanele cu imunitate compromisă mai des este înregistrată forma mai gravă a maladiei — scabia norvegiană. Aceasta este caracterizată prin erupţii sub formă de vezicule, formarea pe piele a crustelor groase şi o abundenţă de artropode, deşi pruritul în acest caz se manifestă nesemnificativ.
- Complicaţiile sunt legate, de regulă, cu infecţiile secundare pe tegumentele cutanate lezate prin excoriaţii.

Diagnostic
- Diagnoza este stabilită, de regulă, la depistarea pe piele a erupţiilor şi a canalelor de scabie.
- La microscopia excoriaţiilor cutanate pot fi depistate artropodele propriu-zise, precum şi ouăle acestora.

Tratament
- Medicamentul de preferinţă este lindanul (gama-benzen hexaclorură), 1% (loţiune, cremă, şampon, unguent, pulbere). Preparatul este aplicat pe piele de la regiunea cervicală până la degetele plantelor, este lăsat timp de 24 de ore la adulţi şi pentru 8 ore la copii, ulterior fiind spălat. Pentru tratament este suficient o singură prelucrare.
- Eficientă este şi permetrina, 1% (cremă, unguent, loţiune). Remediul este aplicat pe tegumentele cutanate lezate. Se spală peste 8 ore.
- Lindanul şi permetrina sunt contraindicate gravidelor şi mamelor ce alimentează la sân, la fel ca şi copiilor sub 2,5 ani.
- Pentru tratamentul scabiei norvegiene la pacienţii cu imunodeficienţă, este eficientă ivermectina, 200 mcg/kg per os în administrare unică.
- Tratamentul este indicat, de asemenea, şi tuturor membrilor familiei şi partenerilor sexuali.
- Hainele, lenjeria de pat, prosoapele urmează a fi spălate cu apă fierbinte, uscate şi călcate.

### *6.5. Foliculita stafilococică*

- Foliculita reprezintă o infecţie cutanată cu localizare în foliculii piloşi.
- La PTHS deseori evoluează perifoliculita pustuloasă.
- Agentul patogen este *Staphylococcus aureus*, ocazional şi alte microorganisme.

Diagnostic
- Diagnoza este stabilită în baza semnelor clinice.
- Leziunile de regulă prezintă în sine o mulţime de foliculi mici (sub 5 mm în diametru), hiperemiaţi, pot deveni purulenţi în centru.
- Deseori se formează conglomerate din foliculi afectaţi, însoţite de prurit.

Tratament

Sunt administraţi antibiotice — cefalexina sau cloxacilina în doză de 500 mg per os de 4 ori timp de 24 ore, timp de 7—21 zile.

### *6.6. Molluscum contagiosum*

- *Molluscum contagiosum* reprezintă o infecţie cutanată superficială, agentul patogen al căreia este virusul *Molluscum contagiosum*.

- Infecția este transmisă la contact strâns cu corpul bolnavului, purtarea hainelor comune, utilizarea lenjeriei de pat şi a prosoapelor comune. Este posibilă transmiterea pe cale sexuală.
- Perioada de incubație durează de la câteva săptămâni până la câteva luni.
- Excorierea sau lezarea erupțiilor în timpul rasului poate contribui la răspândirea infecției.
- *Molluscum contagiosum* se întâlneşte cu mult mai frecvent la PTHS.
- Comparativ cu pacienții fără HIV-infecție, la PTHS:
    - Se observă un număr mai mare de elemente;
    - Elementele persistă o perioadă mai lungă;
    - Leziunile sunt de dimensiuni mai mari;
    - Cedează mai grav la terapie.

Diagnostic

- Diagnoza este stabilită la depistarea erupțiilor caracteristice.
- Infiltrându-se în piele, virusul cauzează formarea papulelor dense de culoarea corpului cu diametrul de 2—5 mm, ce conțin o secreție albă grasă.
- Papulele pot fi localizate în orice parte a corpului, deseori rămân fără schimbări pe durata câtorva luni, ulterior dispărând fără urme, iar după ceva timp pot reapărea.
- Metodele de diagnostic pentru depistarea virusului *Molluscum contagiosum* n-au fost elaborate.

Tratament

Scopul tratamentul este înlăturarea conținutului moale al papulelor, după care acestea dispar. Fiecare element trebuie să fie prelucrat separat. Au fost elaborate câteva metode destructive de tratament, inclusiv:

- chiuretajul;
- cauterizarea cu soluție concentrată de fenol;
- crioterapia;
- electrocoagularea.

# Bibliografie


1. El-Sadr WM et al. A randomized trial of daily and thrice-weekly trimethoprim-sulfamethoxazole for the prevention of *Pneumocystis carinii* pneumonia in human immunodeficiency virus-infected persons. Terry Beirn Community Programs for Clinical Research on AIDS (CPCRA). *Clinical Infectious Diseases*, 1999, 29(4):775—783.
2. Bozzette SA et al. A randomized trial of three antipneumocystis agents in patients with advanced human immunodeficiency virus infection. NIAID AIDS Clinical Trials Group. *The New England Journal of Medicine*, 1995, 332(11):693—699.
3. Bucher HC et al. Meta-analysis of prophylactic treatments against *Pneumocystis carinii* pneumonia and *toxoplasma* encephalitis in HIV-infected patients. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes and Human Retrovirology*, 1997, 15(2):104—114.
4. El-Sadr WM et al. Atovaquone compared with dapsone for the prevention of *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with HIV infection who cannot tolerate trimethoprim, sulfonamides, or both. Community Program for Clinical Research on AIDS and the AIDS Clinical Trials Group. *The New England Journal of Medicine*, 1998, 339(26):1889— 1895.
5. Chan C et al. Atovaquone suspension compared with aerosolized pentamidine for prevention of *Pneumocystis carinii* pneumonia in human immunodeficiency virus-infected subjects intolerant of trimethoprim or sulfonamides. *Journal of Infectious Diseases*, 1999, 180(2):369—376.
6. Bucher HC et al. Isoniazid prophylaxis for tuberculosis in HIV infection: a meta-analysis of randomized controlled trials. *AIDS*, 1999, 13(4):501—507.
7. Podzamczer D et al. Thrice-weekly sulfadiazine-pyrimethamine for maintenance therapy of toxoplasmic encephalitis in HIV-infected patients. Spanish Toxoplasmosis Study Group. *AIDS*, 2000, 14(3):331—332.
8. Gallant JE, Moore D, Chaisson RE. Prophylaxis for opportunistic infections. *Annals of Internal Medicine*, 1995, 122(9):730—731.
9. Havlir DV et al. Prophylaxis against disseminated *Mycobacterium avium* complex with weekly azithromycin, daily rifabutin, or both. California Collaborative Treatment Group. *The New England Journal of Medicine*, 1996, 335(6):392—398.
10. Nightingale SD et al. Incidence of *Mycobacterium avium-intracellulare* complex bacteremia in human immunodeficiency virus-positive patients. *Journal of Infectious Diseases*, 1992, 165(6):1082—1085.
11. Saag MS et al. A comparison of itraconazole versus fluconazole as maintenance therapy for AIDS-associated cryptococcal meningitis. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group. *Clinical Infectious Diseases*, 1999, 28(2):291—296.
12. Gant V, Parton S. Community-acquired pneumonia. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*, 2000, 6:226—233.
13. Cordero E et al. Usefulness of sputum culture for diagnosis of bacterial pneumonia in HIV-infected patients. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 2002, 21(5):362—367.
14. Cruciani M et al. Meta-analysis of diagnostic procedures for *Pneumocystis carinii* pneumonia in HIV-1-infected patients. *European Respiratory Journal*, 2002, 20(4):982—989.
15. Shafran SD et al. A comparison of two regimens for the treatment of *Mycobacterium avium* complex bacteremia in AIDS: rifabutin, ethambutol, and clarithromycin versus rifampin, ethambutol, clofazimine, and ciprofloxacin. Canadian HIV Trials Network Protocol 010 Study Group. *The New England Journal of Medicine*, 1996, 335(6):377—383.
16. Benson CA et al. A prospective, randomized trial examining the efficacy and safety of clarithromycin in combination with ethambutol, rifabutin, or both for the treatment of disseminated *Mycobacterium avium* complex disease in persons with acquired immunodeficiency syndrome. *Clinical Infectious Diseases*, 2003, 37(9):1234—1243.
17. Toma E et al. Clindamycin with primaquine vs. Trimethoprim-sulfamethoxazole therapy for mild and moderately severe *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with AIDS: a multicenter, double-blind, randomized trial (CTN 004). CTN-PCP Study Group. *Clinical Infectious Diseases*, 1998, 27(3):524—530.
18. Vohringer HF et al. Pharmacologic studies with pentamidine aerosol in HIV patients *(in German)*. *Medizinische Klinik*, 1990, 85 Suppl. 2:248—250, 291.
19. Jacobson MA et al. Ciprofloxacin for Salmonella bacteremia in the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Annals of Internal Medicine*, 1989, 110(12):1027—1029.
20. Chen XM et al. Cryptosporidiosis. *The New England Journal of Medicine*, 2002, 346(22):1723—1731.
21. Smith NH et al. Combination drug therapy for cryptosporidiosis in AIDS. *Clinical Infectious Diseases*, 1998, 178(3):900—903.
22. Carr A et al. Treatment of HIV-1-associated microsporidiosis and cryptosporidiosis with combination antiretroviral therapy. *The Lancet*, 1998, 351:256—261.
23. Miao YM, Gazzard BG. Management of protozoal diarrhea in HIV disease. *HIV Medicine*, 2000, 1(4):194—199.
24. Sangeorzan JA et al. Epidemiology of oral candidiasis in HIV-infected patients: colonization, infection, treatment, and emergence of fluconazole resistance. *American Journal of Medicine*, 1994, 97(4):339—346.
25. Saag MS et al. Treatment of fluconazole-refractory oropharyngeal candidiasis with itraconazole oral solution in HIV-positive patients. *AIDS Research and Human Retroviruses*, 1999, 15(16):1413—1417.
26. VFEND side effects, and drug interactions: voriconazole *(web page)*. Rancho Sante Fe, CA, RxList, 2006 (http://www.rxlist.com/cgi/generic/vfend_ad.htm accessed, 12 June 2006).
27. Saag MS et al. Practice guidelines for the management of cryptococcal disease. Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*, 2000, 30(4):710—718.
28. Johnson PC et al. Safety and efficacy of liposomal amphotericin B compared with conventional amphotericin B for induction therapy of histoplasmosis in patients with AIDS. *Annals of Internal Medicine*, 2002, 137(2):105—109.
29. Rosenthal E et al. DNX Study Group Phase IV study of liposomal daunorubicin (DaunoXome) in AIDS-related Kaposi sarcoma. *American Journal of Clinical Oncology*, 2002, 25(1):57—59.
30. Osoba D et al. Effect of treatment on health-related quality of life in acquired immunodeficiency syndrome (AIDS)-related Kaposi's sarcoma: a randomized trial of pegylated-liposomal doxorubicin versus doxorubicin, bleomycin, and vincristine. *Cancer Investigation*, 2001, 19(6):573—580.
31. Cheung TW et al. AIDS-related Kaposi's sarcoma: a phase II study of liposomal doxorubicin. The TLC D-99 Study Group. *Clinical Cancer Research*, 1999, 5(11):3432—3437.
32. Shanta V et al. Epidemiology of cancer of the cervix: global and national perspective. *Journal of the Indian Medical Association*,

2000, 98(2):49—52.
33. Wright TC Jr et al. Cervical intraepithelial neoplasia in women infected with human immunodeficiency virus: prevalence, risk factors, and validity of Papanicolaou smears. New York Cervical Disease Study. *Obstetrics and Gynecology,* 1994, 84(4):591—597.
34. Sun XW et al. Human papillomavirus infection in human immunodeficiency virus-seropositive women. *Obstetrics and Gynecology,* 1995, 85(5 Pt 1):680—686.
35. Hoffmann C, et al. The short and intensive B-ALL protocol is a highly effective regimen in patients with AIDS-associated Burkitt or Burkitt-like lymphoma. *11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections Feb. 8-11 2004 San Francisco, CA* (Abstract 787).
36. Hoffmann C et al. Successful autologous stem cell transplantation in a severely immunocompromised patient with relapsed AIDS-related B-cell lymphoma. *European Journal of Medical Research*, 2006, 11(2):73—76.
37. Hoffmann C et al. Response to highly active antiretroviral therapy strongly predicts outcome in patients with AIDS-related lymphoma. *AIDS*, 2003, 17(10):1521—1529.
38. Fine HA, Mayer RJ. Primary central nervous system lymphoma. *Annals of Internal Medicine,* 1993, 119(11):1093— 1104.
39. Hoffmann C et al. Survival of AIDS patients with primary central nervous system lymphoma is dramatically improved by HAART-induced immune recovery. *AIDS*, 2001, 15(16):2119—2127.
40. McGowan JP, Shah S. Long-term remission of AIDS-related primary central nervous system lymphoma associated with highly active antiretroviral therapy. *AIDS,* 1998, 12(8):952—954.
41. Katlama C et al. Pyrimethamine-clindamycin vs. pyrimethamine-sulfadiazine as acute and long-term therapy for toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. *Clinical Infectious Diseases,* 1996, 22(2):268—275.
42. Dannemann B et al. Treatment of toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. A randomized trial comparing pyrimethamine plus clindamycin to pyrimethamine plus sulfadiazine. The California Collaborative Treatment Group. *Annals of Internal Medicine,* 1992, 116(1):33—43.
43. Chirgwin K et al. Randomized phase II trial of atovaquone with pyrimethamine or sulfadiazine for treatment of toxoplasmic encephalitis in patients with acquired immunodeficiency syndrome: ACTG 237/ANRS 039 Study. AIDS Clinical Trials Group 237/Agence Nationale de Recherche sur le SIDA, Essai 039. *Clinical Infectious Diseases,* 2002, 34(9):1243—1250.
44. Conant MA et al. Valaciclovir versus aciclovir for herpes simplex virus infection in HIV-infected individuals: two randomized trials. *International Journal of STD and AIDS,* 2002, 13(1):12—21.
45. Ioannidis JP et al. Clinical efficacy of high-dose acyclovir in patients with human immunodeficiency virus infection: a meta-analysis of randomized individual patient data. *Journal of Infectious Diseases,* 1998, 178(2):349—359.
46. Chang E, Absar N, Beall G. Prevention of recurrent herpes simplex virus (HSV) infections in HIV-infected persons. *AIDS Patient Care,* 1995, 9(5):252—255.
47. Safrin S. Treatment of acyclovir-resistant herpes simplex virus infections in patients with AIDS. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome,* 1992,.5 Suppl. 1:S29—S32.
48. Gnann JW Jr, Whitley RJ. Clinical practice: herpes zoster. *The New England Journal of Medicine,* 2002, 347(5):340— 346.
49. Whitley RJ et al. Guidelines for the treatment of cytomegalovirus diseases in patients with AIDS in the era of potent antiretroviral therapy: recommendations of an international panel. International AIDS Society-USA. *Archives of Internal Medicine,* 1998, 158(9):957—969.
50. Foscarnet-Ganciclovir Cytomegalovirus Retinitis Trial: 5. Clinical features of cytomegalovirus retinitis at diagnosis: studies of ocular complications of AIDS Research Group in collaboration with the AIDS Clinical Trials Group. *American Journal of Ophthalmology,* 1997, 124(2):141—157.
51. Martin DF et al. A controlled trial of valganciclovir as induction therapy for cytomegalovirus retinitis. *The New England Journal of Medicine,* 2002, 346(15):1119—1126.
52. Jacobson MA et al. Phase I study of combination therapy with intravenous cidofovir and oral ganciclovir for cytomegalovirus retinitis in patients with AIDS. *Clinical Infectious Diseases,* 1999, 28(3):528—533.
53. Martin DF et al. Oral ganciclovir for patients with cytomegalovirus retinitis treated with a ganciclovir implant. Roche Ganciclovir Study Group. *The New England Journal of Medicine,* 1999, 340(14):1063—1070.

# Capitolul III

## Acordarea asistenței paliative persoanelor ce trăiesc cu HIV/SIDA

## I. Conceptul, principiile de bază şi organizarea serviciilor

### 1. Conceptul de bază

Asistența paliativă se axează pe îmbunătățirea calității vieții pacienților şi a apropiaților săi, ce se confruntă cu problemele aferente maladiilor cu pericol pentru viață. În timp ce obiectivul tratamentului specific este rezolvarea maladiei, obiectivul principal al asistenței paliative este preîntâmpinarea şi ameliorarea suferințelor cauzate de o anumită maladie incurabilă ce progresează. Depistarea precoce, evaluarea minuțioasă şi tratamentul eficient al durerii şi al altor simptome, la fel ca şi a problemelor psihologice, sociale şi spirituale reprezintă o parte integrală a asistenței paliative calitative *(1—5)*. În scenariul ideal, în caz de afecțiune cronică letală acordarea asistenței paliative şi acordarea tratamentului specific nu trebuie să reprezinte în sine două abordări diferite, ci să constituie un tot întreg. Echilibrul între tratamentul specific şi paliativ în fiecare situație concretă va depinde de cauzele simptomelor şi plângerilor, posibilitățile de ameliorare a acestora prin metode radicale şi/sau paliative, precum şi resursele disponibile în țara dată *(6)*.

- Asistența paliativă reprezintă componenta de bază a asistenței multilaterale în HIV/SIDA.
- Asistența paliativă trebuie să fie accesibilă, fără bariere artificiale pe motive politice sau sociale. Asistența paliativă trebuie să fie acordată tuturor pacienților, fără excepție, care au nevoie de aceasta sau care doresc să beneficieze de aceasta.
- Asistența paliativă trebuie să fie acordată în dependență de necesitățile pacientului şi în corespundere cu standardele de asistență elaborate de OMS.
- Tratamentul afecțiunilor sau stărilor, în particular acordarea terapiei antiretrovirale (TARV), tratamentul tuberculozei (TBC) sau administrarea terapiei de substituție consumatorilor de droguri injectabile (CDI), nu poate fi refuzat din cauza stadiei maladiei sau stării patologice.
- Asistența paliativă trebuie să fie acordată în toate stadiile infecției HIV şi nu doar pacienților ce decedează.

### 2. Principii

Principiile de bază ale asistenței paliative sunt precum urmează:

- Ameliorarea durerii şi a altor suferințe în scopul îmbunătățirii calității vieții pacientului;
- Acordarea asistenței psihologice şi spirituale;
- Ajutarea pacientului să ducă un mod de viață maximal activ posibil;
- Ajutarea apropiaților pacientului să facă față maladiei şi pierderii;
- Asigurarea combinației optimale a tratamentului medicamentos şi a altor măsuri, reieşind din experiența clinică şi schimbul de informație între pacient, membrii familiei şi lucrătorii medicali;
- Valorarea vieții şi perceperea decedării drept un proces natural;
- A nu încerca tergiversarea sau accelerarea decesului.

### 3. Organizarea serviciilor

- Necesitățile pacienților şi membrilor familiilor acestora pot fi soluționate dacă asistența, inclusiv, la necesitate, consultarea psihologică în caz de pierdere, este acordată de o echipă multidisciplinară.
- Serviciile de asistență paliativă pot activa în calitate de servicii consultative pe lângă staționare şi policlinici.
- Serviciile de asistență paliativă pot activa şi pe lângă organizațiile publice, în cadrul instituțiilor ambulatorii şi pe lângă serviciile de asistență la domiciliu, coordonându-şi activitățile, la necesitate, cu serviciile de pe lângă staționare.
- În funcție de posibilități, în serviciile de tratament SIDA trebuie să activeze şi specialişti de asistență paliativă. Dacă nu există o atare posibilitate, clinica de tratament SIDA trebuie să-şi îndrepte pacienții în alte instituții, în care sunt specialişti şi servicii de asistență paliativă.

- Lucrătorii medicali implicați în tratamentul SIDA trebuie să fie familiarizați cu principiile de bază de acordare a asistenței paliative pentru a face față, de sine stătător, problemelor răspândite şi pentru a nu îndrepta fără necesitate pacientul la specialiştii în asistență paliativă.
- În prestarea asistenței paliative trebuie să participe organizațiile neguvernamentale.

# II. Aspecte generale în acordarea asistenței paliative la domiciliu persoanelor ce trăiesc cu HIV/SIDA

Îngrijirile la domiciliu şi în instituțiile sociale reprezintă o parte obligatorie a asistenței paliative. Persoanele ce îngrijesc de pacienți trebuie să beneficieze de explicații exhaustive în răspuns la întrebările puse şi motivele de îngrijorare referitor la siguranța acestora şi prevenirea infectării cu referință la măsuri simple şi verificate în timp, ce diminuează riscul contaminării cu HIV şi alte microorganisme patogene cu transmitere hematogenă. Măsurile standard de precauție pentru prevenirea transmiterii HIV au fost elaborate în anii 1980 *(7—8)*. Aceste măsuri vis-a-vis de persoanele cu HIV/SIDA sunt identice pentru îngrijirile acordate în cadrul spitalelor, ambulatoriilor şi la domiciliu. Acestea se bazează pe principiile standard de control al infecțiilor, care urmează a fi respectate întotdeauna şi oriunde. Respectarea acestor principii minimizează riscul contaminării la contact cu sângele şi alte lichide biologice, deoarece toate aceste lichide se consideră potențial infecțioase şi trebuie să fie prelucrate şi nimicite prin utilizarea continuă a unor metode simple.

## 1. Măsurile de precauție în îngrijirile la domiciliu

Dacă asistența paliativă este acordată la domiciliu, lucrătorul medical (medicul sau asistenta medicală) trebuie să ofere membrilor familiei (sau altor persoane care îngrijesc bolnavul) consultare în următoarele aspecte:

- Îngrijirile pacientului cu SIDA sunt inofensive pentru membrii familiei şi alte persoane, care îngrijesc de bolnav; riscul infectării cu HIV este foarte redus dacă sunt respectate următoarele reguli:
  - La contact cu sângele şi lichidele biologice ale bolnavului trebuie să fie purtate mănuşi din latex;
  - Plăgile şi leziunile cutanate trebuie să fie acoperite cu pansamente (atât la bolnav, cât şi la cei ce îngrijesc de acesta); în cazul în care pansamentul este îmbibat cu sânge sau lichide biologice, acesta trebuie să fie oportun schimbat şi distrus în modul corespunzător;
  - Impurificările cu sânge, mase fecale şi urină urmează a fi înlăturate prin intermediul unui dezinfectant de uz casnic simplu, purtând mănuşi;
  - Lenjeria de pat şi vestimentația cu urme de sânge, mase fecale sau alte lichide biologice trebuie să fie păstrate separat; manipularea acestei lenjerii trebuie efectuată în mănuşi sau prin intermediul unei bucăți de plastic;
  - A nu se folosi în comun de periuțele de spălat pe dinți, brice, ace şi alte obiecte ascuțite;
  - A se spăla pe mâini cu săpun după schimbarea vestimentației impurificate şi a lenjeriei de pat ale pacientului, la fel ca şi după orice contact cu lichidele biologice;
- Contactele casnice obişnuite sunt inofensive (nu sunt necesare mănuşi).
- Pentru spălarea produselor alimentare şi a veselei, spălarea lenjeriei de pat şi a vestimentației necontaminate cu lichide biologice şi la curățarea veceurilor pot fi utilizați detergenți obişnuiți.

## 2. Instruirea în îngrijirile pacientului

Medicul sau asistenta medicală care frecventează pacientul la domiciliu trebuie să ofere persoanelor care îngrijesc de acesta instrucțiuni clare referitor la ceea ce urmează a fi făcut în unele sau alte situații, în particular:

- Să explice ce-i de făcut în caz de apariție a unui simptom;
- Să povestească cum de efectuat cele mai necesare proceduri de urgență şi să-i instruiască cum acestea urmează a fi efectuate (în scopul îmbunătățirii reținerii se recomandă încercarea unui număr nu mare de deprinderi la o încercare);
- Să demonstreze efectuarea procedurii (de exemplu, să arate cum de efectuat o injecție);

- Să controleze cunoştinţele şi deprinderile prin a pune întrebări, prin a ruga să demonstreze efectuarea procedurii;
- În cazul în care persoana care îngrijeşte de bolnav mai are întrebări sau are dubii vis-a-vis de cunoştinţele şi deprinderile achiziţionate, a i se oferi posibilitatea dezbaterii încă o dată a problemei şi a se repeta procedura;
- A se explica la cine şi când trebuie să se adreseze pentru asistenţă şi cum de acţionat în unele sau altele situaţii, în special la apariţia efectelor adverse sau a interacţiunilor medicamentoase.

**3. Asistenţa psihosocială familiei pacientului**

La oferirea recomandărilor persoanelor apropiate PTHS referitor la acordarea asistenţei paliative la domiciliu, lucrătorul medical trebuie să ţină cont de starea emoţională a membrilor familiei, ambianţa la domiciliu, condiţiile sociale şi economice. Deseori persoanele apropiate ale pacientului se confruntă cu:

- decepţie, tristeţe, necaz;
- frica de a nu deveni infectat, dacă statutul HIV nu este cunoscut;
- mânie şi condamnare, orientate la pacientul cu HIV/SIDA din cauza bolii acestuia;
- stigma şi discriminarea, care sunt posibile faţă de pacient, membrii familiei, prieteni şi alte persoane care îngrijesc de acesta;
- frica de problemele economice aferente unei maladii letale, frica de pierdere a întreţinătorului, la fel ca şi frica de perspectiva copiilor orfani.

Sunt necesare următoarele acţiuni:

- evaluarea posibilităţilor fizice şi emoţionale ale familiei pentru îngrijirea pacientului şi îndeplinirea altor obligaţii de familie (a se ţine cont, totodată, de vârsta membrilor familiei care vor îngriji de pacient);
- efectuarea consultării şi instruirii membrilor familiei care vor îngriji de pacient;
- acordarea suportului psihoemoţional, a-i îndrepta la psihologul ce lucrează cu pacienţii cu SIDA şi cu apropiaţii acestora, la fel ca şi la grupurile de suport reciproc;
- ajutor în planificarea şi asigurarea asistenţei pentru orfani;
- îndreptarea la serviciile sociale pentru asistenţă financiară, juridică sau pentru alt ajutor.

# III. Examinarea primară

Examenul primar al PTHS ce necesită asistenţă paliativă este efectuat conform aceloraşi principii ca şi examenul primar al pacientului cu infecţie HIV primar depistată. Acesta include colectarea completă a anamnezei, examenul fizic, determinarea stadiului bolii (1-4 potrivit clasificaţiei OMS), de rând cu evaluarea tuturor problemelor existente sau a altor circumstanţe, ce necesită intervenţie sau observare (faceţi referinţă la Capitolul 1 «*Examinarea şi tratamentul antiretroviral al adulţilor şi adolescenţilor*»). Mai mult ca atât, în scopul evaluării volumului necesar de asistenţă paliativă trebuie să fie determinate toate simptomele prezente, să fie evaluat tipul şi gravitatea bolii, problemele emoţionale, psihologice , spirituale, de familie şi sociale.

**Boxa 1.** Examenul primar al PTHS ce necesită asistenţă paliativă

**Anamneza**

- Maladii existente şi tratamentul administrat
- Afecţiuni în anamneză, inclusiv toate afecţiunile concomitente, complicaţiile infecţiei HIV din trecut, spitalizări, intervenţii operatorii; data stabilirii diagnozei HIV-infecţiei
- Anamneza ce se referă la remediile medicamentoase
- Datele anamnezei cu privire la consumul de stupefiante, dependenţa opioidă şi tratamentul narcologic (faceţi referinţă la Capitolul 5 «*HIV/SIDA la consumatorii de droguri injectabile: tratament şi îngrijiri*»)
- Anamneza familială
- Anamneza socială

- Condiţiile sociale
- Aspectele financiare
- Simptomele prezente (durere, slăbire, pierderea poftei de mâncare, fatigabilitate, febră, diaforeză nocturnă, insomnie, dispoziţie deprimată, anxietate, dispnee, tuse, nausea, vomă, diaree)
- Cronologia simptomelor
- Factorii care agravează sau ameliorează simptomele
- Remediile medicamentoase administrate şi alte metode de tratament simptomatic
- Cauzele, genul şi intensitatea durerii [7]
- Cauza, genul şi particularităţile altor simptome
- Acţiunea:
    - simptomelor asupra posibilităţilor funcţionale
    - unor simptome asupra altora
    - terapiei specifice asupra fiecărui din simptome
    - simptomelor asupra calităţii vieţii pacientului
- Afecţiuni psihice în anamneză şi tratamentul acestora (de exemplu, depresie, afecţiuni anxioase, delir, psihoze), la fel ca şi afecţiunile psihice curente.

**Examenul fizic**

- Examenul clinic complet
- Examenul în funcţie de sisteme de organe:
    - ◊ starea generală (fatigabilitate, pierderea poftei de mâncare, febră, scăderea ponderii corporale)
    - ◊ examenul neurologic
    - ◊ evaluarea statutului psihic
    - ◊ examenul tegumentelor cutanate

**Alte investigaţii (la necesitate)**

În rezultatul examenului primar urmează să fie obţinute date despre stadiul infecţiei HIV, afecţiunile concomitente şi alte probleme medicale, psihice, sociale şi cotidiene, să fie determinate genul şi intensitatea durerii şi ale altor simptome. Acest fapt va permite elaborarea planului primar de asistenţă, care va ţine cont de necesităţile pacientului şi ale familiei acestuia, în corespundere cu conceptul de bază al asistenţei paliative, analizat anterior în compartimentul I.

# IV. Tratament

Chiar la debutul epidemiei infecţiei HIV s-a constatat că pacienţii cu HIV/SIDA deseori suferă de sindrom algic şi alte simptome *(9—24)*. Drept cauză a durerii şi majorităţii altor simptome răspândite pe larg pot servi nu doar infecţia HIV propriu-zisă, dar şi infecţiile oportuniste, tumorile maligne, efectele adverse ale remediilor medicamentoase şi alte stări concomitente. În dependenţă de acestea, cea mai eficientă abordare în direcţia înlăturării simptomelor ar putea fi tratamentul afecţiunilor sau stărilor patologice, care stau la temelia acestora, tratamentul infecţiei HIV, substituirea preparatelor cu o terapie mai puţin toxică şi/sau simptomatică.

### 1. Tratamentul durerii

Sunt diferenţiate două categorii distincte ale durerii — nociceptivă şi neuropatică.

Durerea nociceptivă este cauzată ca rezultat al iritării receptorilor intacţi ai durerii şi poate fi de două feluri:

- durere somatică (apare în tegumente, ţesuturile moi, muşchi şi oase);
- durere viscerală (apare în organele şi cavităţile interne) (25).

Durerea nociceptivă este sistată, de regulă, prin remedii analgezice neopioide şi opioide.

[7] Intensitatea durerii este apreciată conform unui scor de 10 puncte (0 – lipsa durerii şi 10 – durere insuportabilă)

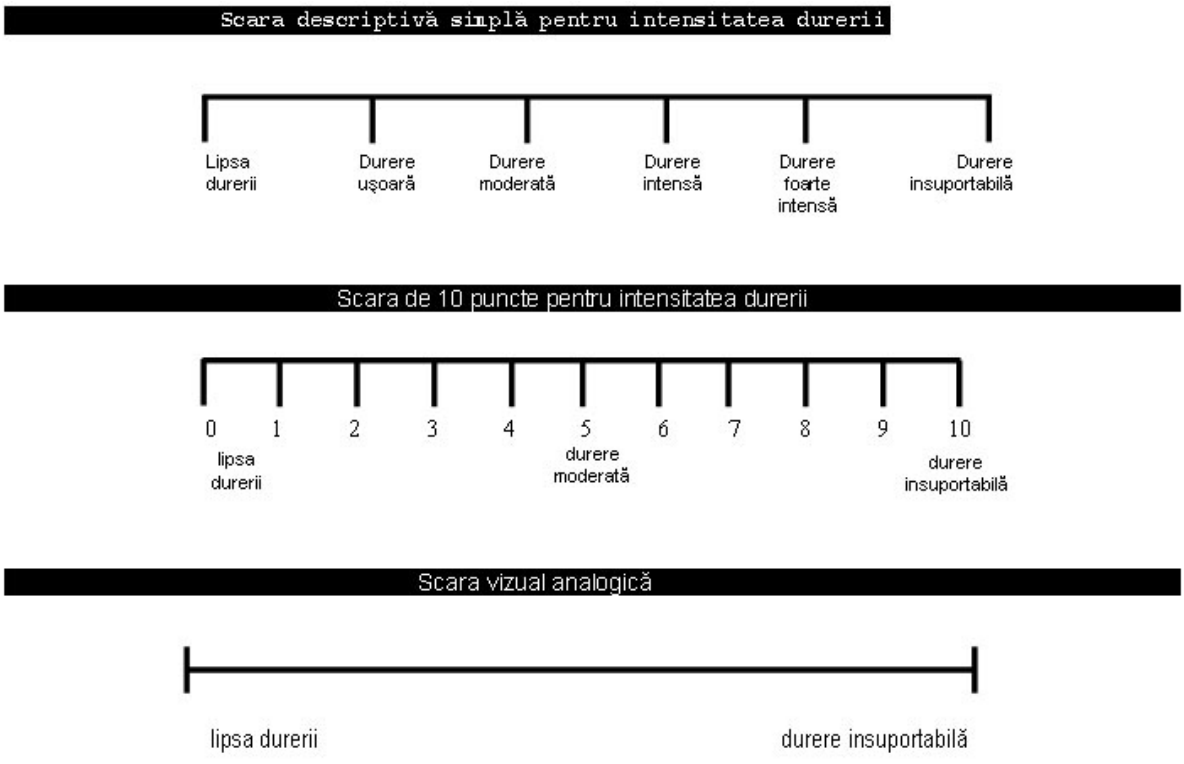
La peste 40 la sută din PTHS în stadiu avansat al maladiei apare durerea neuropatică *(21)*. În majoritatea cazurilor aceasta este condiționată de polineuropatie distală simetrică — neuropatie axonală, cauzată, aparent, de însăşi infecția HIV. Pentru aceasta sunt caracteristice amorțirea, parestezii, arsură, alodinia, preponderent în regiunea talocrurală şi plantară *(26—31)*. În caz de durere neuropatică de regulă sunt eficiente analgezicii neopioizi şi opioizi în combinație cu remediile auxiliare (adjuvanți) — antidepresanți sau remedii anticonvulsive *(1, 2, 24, 29, 31, 32)*.

În aceeaşi ordine de idei, drept cauză a neuropatiei cu simptomatică similară şi afectare a regiunilor talocrurală şi plantară ar putea servi şi acțiunea neurotoxică a unui şir de remedii antiretrovirale (ARV), în particular a didanozinei şi stavudinei. În aceste cazuri substituirea preparatului/preparatelor ARV condiționează, de regulă (dar nu întotdeauna), ameliorarea stării.

Tratamentul trebuie început cu o evaluare exhaustivă şi sistematică a sindromului algic, inclusiv determinarea cauzelor posibile ale acestuia şi ale altor caracteristici. La cele din urmă se referă intensitatea şi genul durerii, consecințele durerii şi remediile ce ameliorează durerea.

- Intensitatea durerii. Este evaluată, de regulă, conform unui scor de 10 puncte, unde 0 puncte sunt atribuite lipsei sindromului algic, iar 10 — durerii insuportabile (Imaginea 1). Utilizarea la pacient al unui şi aceleiaşi scor este comodă pentru evaluarea modificării intensității durerii în dinamică (*33*).
- Felul durerii. Durerea nociceptivă este descrisă, de regulă, drept trenantă, acută, adâncă, surdă, pulsativă, iar cea neuropatică — sub formă de parestezii, arsuri, amorțire sau alte senzații neplăcute. De felul sindromului algic depinde selectarea analgezicilor, în special în caz de suspiciune a durerii neuropatice.
- Consecințele durerii. Este necesar a evalua acțiunea durerii asupra stării funcționale, activității cotidiene, stării emoționale a pacientului.
- Ameliorarea durerii. Este necesar a stabili care condiții sau intervenții ameliorează şi sistează durerea.

**Imaginea 1.** Scara pentru evaluarea intensității durerii

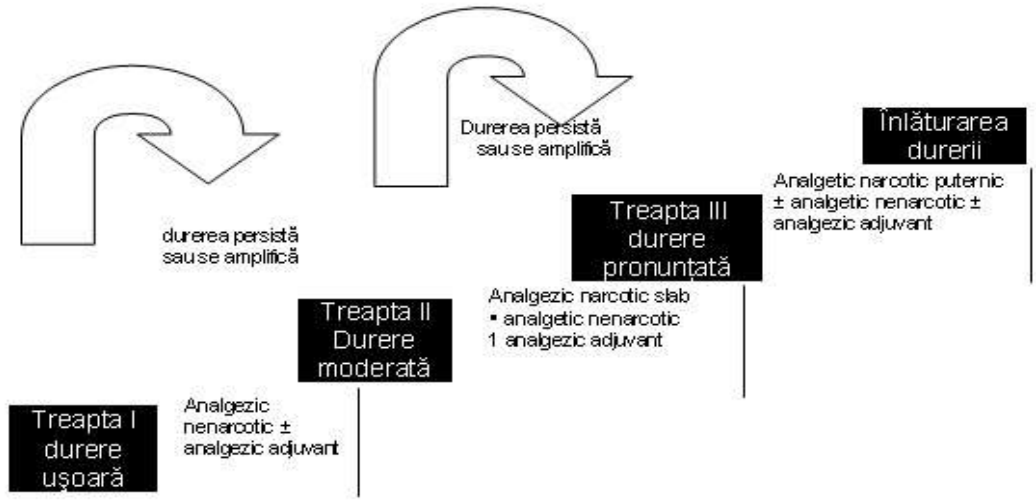


***Adnotare:*** Pentru toate reprezentările grafice ale scărilor indicate se recomandă utilizarea unei linii inițiale cu lungime de 10 centimetri. ***Sursa***: Panelul pentru ghidul de conduită a durerii acute, 1992 *(33)*.

Un sindrom algic pronunțat cel mai des apare în caz de tumori maligne, în pancreatită cronică, afecțiuni ale articulațiilor, precum şi în caz de neuropatie severă.

Rezultate bune sunt înregistrate în tactica de utilizare treptată a remediilor analgezice în caz de durere uşoară, moderată şi pronunțată, cu utilizarea, la necesitate, a remediilor suplimentare (Imaginea 2) *(1)*. Dozele incipiente de analgezici şi alte recomandări cu privire la tratamentul în etape a sindromului algic sunt elucidate în Tabelul 1.

**Imaginea 2.** Tratamentul durerii la PTHS: «scara analgeziei» OMS.




*±: cu sau fără.*
Durere uşoară: 1—3 puncte; durere moderată: 4—6 puncte; durere pronunțată: 7—10 puncte (potrivit scării de 10 puncte a intensității durerii). Analgezici neopioizi: ibuprofen, indometacină, aspirină, paracetamol.
Adjuvanți: amitriptilină, imipramină, gabapentină, carbamazepină, acid valproic.
Analgezici opioizi slabi: codeină, hidrocodon.
Analgezici opioizi puternici: morfină, oxicodon, metadonă, hidromorfonă, fentanil.

***Adnotare:*** remediile adjuvante pot fi deosebit de eficiente în durerea neuropatică. Nu întotdeauna toate preparatele pentru ameliorarea durerii sunt disponibile.
***Sursa***: adaptate potrivit materialelor OMS, 1990 *(1)*.

Unele aspecte importante referitor la analgezie sunt prezentate în continuare:

- După posibilități, analgezicele urmează a fi administrate pe cale orală sau rectală (cu condiția lipsei la pacient în anamneză a proctitei, abceselor intestinului rect şi a altor contraindicații); în unele cazuri în durere pronunțată analgezicele urmează a fi administrate i/m, totuşi injecțiile sunt dureroase şi ar putea cauza complicații infecțioase. Dacă acestea sunt disponibile şi necesare, pot fi administrate analgezice puternice i/v sau subcutanat, în mod special în condiții de staționar; deşi când există resurse s-ar putea administra atare injecții şi la domiciliu.
- Schema de analgezie este selectată ținând cont de regimul somnului, astfel încât să se evite trezirea pacientului pentru administrarea următoarei doze de preparat analgezic.

- Următoarea doză de remediu analgezic urmează a fi administrată până la expirarea acțiunii dozei precedente.
- Urmează a se iniția doze mici de analgezic, cu majorarea treptată a acesteia până la înlăturarea durerii.
- În caz de acutizare a durerii[8] suplimentar este administrat analgezic în doza egală cu 50—100 la sută din următoarea doză calculată pentru 4 ore.
- Acid acetilsalicilic (aspirina) poate sista sindromul algic slab şi moderat, dar pe motiv de dereglare a funcțiilor de coagulare sanguină la PTHS acesta trebuie să fie administrată cu precauție, în special la pacienții cu afecțiuni hepatice grave. Paracetamolul ar putea, de asemenea, cauza probleme la pacienții cu afecțiuni hepatice active, de aceea acesta urmează a fi utilizat cu precauție; doza diurnă nu trebuie să depăşească, de regulă, 2 g.

**Tabelul 1. Tratamentul sindromului algic.**

| Felul durerii sau modul de tratament | Dozele inițiale obişnuite (adulți) | Recomandări |
|---|---|---|
| **A. Tratamentul medicamentos** [a] | | |
| Treapta 1: Durere uşoară | | |
| **Analgezici neopioizi** | **Paracetamol**<br>500—1000 mg fiecare 4—6 ore (sunt produse, de asemenea, şi supozitoare rectale) | Doza nu trebuie să depăşească 4 g timp de 24 ore. În caz de afecțiuni hepatice se impune monitorizare minuțioasă; toxicitatea depinde de dozaj |
| | **Ibuprofen**<br>400 mg fiecare 6 ore | Doza maximală egală cu 2,4 g timp de 24 ore. Este contraindicat pacienților cu hemoragii gastrointestinale şi cu dereglări de coagulare a sângelui. Pacienților cu afecțiuni hepatice a se administra cu precauție. |
| | **Aspirină (acid acetilsalicilic)**<br>325—500 mg fiecare 4 ore sau 1000 mg fiecare 6 ore | A nu se administra copiilor sub 12 ani. Este contraindicat pacienților cu hemoragii gastrointestinale şi cu dereglări de coagulare a sângelui. Pacienților cu afecțiuni hepatice a se administra cu precauție. |
| Treapta 2: Durere moderată [b] | | |
| **Analgezici neopioizi** | **Paracetamol**<br>500—1000 mg fiecare 4—6 ore (sunt produse, de asemenea, şi supozitoare rectale) | Doza nu trebuie să depăşească 4 g timp de 24 ore. În caz de afecțiuni hepatice se impune monitorizare minuțioasă; toxicitatea depinde de dozaj |
| | **Ibuprofen**<br>400 mg fiecare 6 ore | Doza maximală egală cu 2,4 g timp de 24 ore. Este contraindicat pacienților cu hemoragii gastrointestinale şi cu dereglări de coagulare a sângelui. Pacienților cu afecțiuni hepatice a se administra cu precauție. |
| Plus | **Aspirină (acid acetilsalicilic)** | A nu se administra copiilor sub 12 ani. Este contraindicat pacienților cu |

[8] Prin acutizare a durerii se subînțelege apariția durerii în intervalul dintre administrările următoare ale preparatului analgezic. O atare durere poate fi puternică, subită şi poate dura până la o oră. Durerea poate fi vastă, surdă, localizată, acută sau arzătoare. La diferiți pacienți acutizarea durerii se manifestă în mod diferit şi este deseori impredictibilă.

| Felul durerii sau modul de tratament | Dozele inițiale obișnuite (adulți) | Recomandări |
|---|---|---|
| | 325—500 mg fiecare 4 ore sau 1000 mg fiecare 6 ore | hemoragii gastrointestinale şi cu dereglări de coagulare a sângelui. Pacienților cu afecțiuni hepatice a se administra cu precauție. |
| **Analgezici opioizi**[c] | **Codeină**<br>25—50 mg fiecare 4 ore. Dacă codeina nu este disponibilă, poate fi administrată acid acetilsalicilic (aspirina) sau paracetamolul.<br>Sunt produse preparate combinate cu doză fixă, care conțin 25—60 mg codeină şi 325—500 mg paracetamol sau aspirină. | Doza diurnă de codeină nu trebuie să depăşească 180—240 mg din cauza riscului de dezvoltare a constipației; în cazul în care doza dată nu este suficientă, a se trece la morfină. În scopul preîntâmpinării constipației urmează a se administra laxative emoliente a maselor fecale şi care sporesc peristaltica intestinală; la necesitate ar putea fi administrate şi alte purgative. În cazul CDI, anterior administrării codeinei, a se utiliza remediul antiinflamator nesteroidian ibuprofen; urmează a se ține cont de faptul că pacientul s-ar putea să abuzeze de codeină şi alte preparate în bază de morfină. Faceți referință la Capitolul 5 "Tratamentul şi îngrijirea consumatorilor de droguri injectabile cu HIV/SIDA". |
| | **Tramadol**<br>50—100 mg fiecare 4—6 ore. | – |
| Treapta 3: Durere pronunțată | | |
| **Analgezici neopioizi** | **Paracetamol**<br>500—1000 mg fiecare 4—6 ore (produs şi în supozitoare rectale) | Posologia nu trebuie să depăşească 4 g timp de 24 ore. În caz de afecțiuni hepatice se impune monitorizare minuțioasă; toxicitatea depinde de dozaj. |
| Plus | **Aspirină (acid acetilsalicilic)**<br>325—500 mg fiecare 4 ore sau 1000 mg fiecare 6 ore. | A nu se administra copiilor sub 12 ani. Este contraindicat pacienților cu hemoragii gastrointestinale şi cu dereglări de coagulare a sângelui. Pacienților cu afecțiuni hepatice a se administra cu precauție. |
| **Analgezici opioizi** [c] | **Morfină per os** [d]<br>10—20 mg fiecare 3—4 ore (comprimate sau soluție);<br>**Morfina i/v sau i/m**<br>5—10 mg fiecare 3—4 ore. Dacă durerea persistă peste 24 ore, se permite mărirea dozei cu 50 la sută. Doza nu este limitată.<br>**Oxicodon** [d] | În cazul în care morfina orală nu este accesibilă, se poate administra rectal soluție injectabilă de morfină: 5 mg/5 ml sau 50 mg/5 ml în corespundere cu necesitățile analgezice şi frecvența respirației (doza nu este limitată; a se suspenda dacă frecvența respirației <6 pe minut). În scopul prevenirii constipației a se administra un laxativ emolient şi un |

| Felul durerii sau modul de tratament | Dozele iniţiale obişnuite (adulţi) | Recomandări |
|---|---|---|
| | 5—10 mg fiecare 4 ore. Dacă durerea persistă peste 24 ore, se permite mărirea dozei cu 50 la sută. | remediu ce stimulează peristaltica; la necesitate a se administra alte laxative. CDI: analgezicii sunt administraţi la fel ca şi celorlalţi pacienţi; deşi, de regulă, sunt necesare doze mai mari de analgezici. În cazul în care pacientul beneficiază de terapia de substituţie cu opioide (TSO), a se continua tratamentul cu doza de substituţie cu adăugarea analgezicilor opioizi. A se ţine cont de posibilitatea abuzului de codeină şi alţi derivaţi ai morfinei. Faceţi referinţă la Capitolul 5 "Tratamentul şi îngrijirea consumatorilor de droguri injectabile cu HIV/SIDA". |
| | **Hidromorfon** 2—4 mg fiecare 4 ore. **Fentanil (plasture cutanat)** 25 mcg cu schimbare la fiecare 72 ore. | Remediu aproximativ de 4—6 ori mai potent decât morfina. A nu se utiliza la pacienţii cărora nu li s-au administrat opioide. |
| **B. Tratamentul durerii în anumite cazuri** | | |
| **Durere neuropatică** | ***A se utiliza analgezicii opioizi împreună sau fără analgezici neopioizi, precum indicat mai sus, plus unul din adjuvanţii indicaţi*** | |
| Durere acută, durere neobişnuită, durere cu iradiere, parestezii. Drept cauze frecvente pot servi neuropatia periferică condiţionată de HIV şi *zona zoster*. | **Amitriptilină** 25 mg înainte de culcare (din cauza efectelor adverse, de exemplu, slăbiciune) sau 12,5 mg de 2 ori timp de 24 ore. | A se aştepta efectul timp de 2 săptămâni, ulterior treptat majorând doza până la 50 mg pe timp de noapte sau 25 mg de 2 ori timp de 24 ore; efectul analgezic nu este atins rapid, de aceea este necesar a se aştepta cel puţin 5 zile. |
| | **Gabapentina** Doza maximală 2,4 g timp de 24 ore, dacă pacientul beneficiază de TARVIA cu un inhibitor al proteazei (IP). | Faceţi referinţă la Capitolul 1 "Examinarea şi tratamentul antiretroviral al adulţilor şi adolescenţilor", compartimentul "Interacţiuni medicamentoase cu remediile ARV". |
| | **Carbamazepina** 200—400 mg fiecare 6 ore. | A se monitoriza titrul leucocitelor şi interacţiunile medicamentoase. |
| | **Clonazepam** 0,5—1,0 mg 2—3 ori timp de 24 ore. | – |
| **Spasme musculare** | **Diazepam** 5—10 mg 2—3 ori timp de 24 ore. **Tetrazepam** 50 mg/24 ore, se permite majorarea dozei până la 200 mg/timp de 24 ore în 2 | CDI: anterior administrării preparatului, a se exclude abuzul a câtorva remedii psihotrope concomitent. A se administra numai pe termen scurt (ce nu depăşeşte 6—8 săptămâni). |

| Felul durerii sau modul de tratament | Dozele inițiale obișnuite (adulți) | Recomandări |
|---|---|---|
| | prize.<br>**Baclofen**<br>A se începe cu 5 mg 3 ori timp de 24 ore, o dată la 3 zile de majorat doza până la 25 mg de 3 ori timp de 24 ore. | |
| Tratament în stadii terminale la domiciliu în caz de:<br>o *Apariție a edemului peritumoral;*<br>o *Esofagită candidozică pronunțată cu ulcerații și dereglări ale deglutiției;*<br>o *Comprimare a nervului;*<br>o *Cefalee pronunțată persistentă ca rezultat al majorării tensiunii intracraniene*. | **Dexametazonă**<br>2-6 mg timp de 24 ore.<br>**Prednisolonă**<br>15—40 mg timp de 7 zile sau conform indicațiilor specialistului. | Se recomandă a fi utilizat în stadiu terminal; îmbunătățește pofta de mâncare și bunăstarea generală.<br>A se micșora posologia până la doza minimală posibilă.<br>A se anula dacă timp de 3 săptămâni nu este efect.<br>Dexametazona este aproximativ de 7 ori mai potent decât prednisolona. Dacă se impune necesitatea utilizării prednisolonei, doza acesteia trebuie să fie de 7 ori mai mare decât doza dexametozonei.<br>La administrarea glucocorticoizilor este posibilă dezvoltarea candidozei. |
| **Colici gastrointestinale** | **Butilscopolamina**<br>3—5 ori timp de 24 ore câte 10—20 mg. | Are o perioadă diferită de înjumătățire: la administrare i/v este excretată mai repede decât la administrarea *orală*; doza pentru administrarea i/v și orală este aceeași. A se începe cu administrarea i/v, la obținerea unui rezultat stabil a se trece la administrarea per os; dacă la administrarea per os se obține un rezultat stabil, administrarea i/v a preparatului se recomandă doar în caz de accese acute de durere. |
| | **Codeină**<br>30 mg fiecare 4 ore. | Codeina poate cauza constipație și înrăutățirea stării la CDI. A se ține cont de riscul abuzului de codeină și alți derivați ai morfinei. |
| | **Trimebutina**<br>100—200 mg 3 ori timp de 24 ore înainte de mâncare. | – |
| **C. Tratamentul nemedicamentos** | | |
| **Suport psihologic, spiritual, emoțional și consultare** ca supliment la tratamentul medicamentos al durerii. | Nu este aplicabil. | Durerea este suportată mai greu dacă este însoțită de simțul vinovăției, frică de moarte, singurătate, anxietate sau depresie. După discutarea situației, pacientul poate fi ajutat să depășească frica și anxietatea. |
| **Tehnici de relaxare**, inclusiv fizice (masaj, | Nu este aplicabil. | Contraindicate, dacă pacientul este în stare de depresie profundă și psihoză. |

| Felul durerii sau modul de tratament | Dozele inițiale obișnuite (adulți) | Recomandări |
|---|---|---|
| metodici respiratorii) și cognitive (de exemplu, ascultarea muzicii) | | |

[a] Concomitent pot fi administrate doar 1 analgezic neopioid și 1 opioid; acid acetilsalicilic (aspirina) la fiecare 4 ore poate fi administrată cu paracetamol la fiecare 4 ore, orarul fiind întocmit astfel, ca pacientul să primească unul din aceste două preparate la fiecare 2 ore.
[b] Dozele analgezice echivalente ale analgezicilor opioizi sunt expuse în Anexa 1 (pentru selectarea sau substituirea analgezicului).
[c] Dacă durerea a fost sistată, a se începe rapid micșorarea dozei, sau sistarea imediată a preparatului dacă pacientul și l-a administrat pe parcursul unei perioade scurte de timp; a se micșora doza treptat dacă pacientul și-a administrat acest remediu timp de mai mult de 2 săptămâni.
[d] Morfina și oxicodonul sunt disponibile, de regulă, sub formă cu acțiune prelungită (cu eliberare lentă); recomandările expuse mai sus sunt relevante pentru tratamentul sindromului algic acut, care urmează a fi început cu preparate cu acțiune rapidă; ulterior, în caz de necesitate de analgezie de lungă durată, se trece la utilizarea preparatelor cu acțiune retard.

Morfina și alte opioide deseori cauzează efecte adverse, care pot fi ușor prevenite sau contracarate prin intermediul corijării dozei sau altor măsuri simple, elucidate în Tabelul 2. Multe din aceste simptome cu timpul dispar de la sine. În unele cazuri, dacă simptomele persistă și nu permit majorarea dozei analgezicului, se recomandă utilizarea unui alt analgezic opioid. Dozele analgezice echivalente ale analgezicilor opioizi sunt elucidate în Anexa 1.

**Tabelul 2. Conduita efectelor adverse ale morfinei și ale altor opioide.**

| Efect advers | Tratament |
|---|---|
| **Constipație** | A spori în alimentație cantitatea lichidelor și a fibrelor, prin adăugarea fructelor, legumelor sau tărâței.<br>De rând cu analgezicul opioid a se administra un laxativ emolient (**docuzat** 200—800 mg/24 ore) plus un remediu ce stimulează peristaltica intestinală (**senna**, 2—4 comprimate a câte 7,5—8,6 mg de două ori timp de 24 ore ). Dacă nu este ameliorare, a se adăuga așa laxative, ca **macrogol** 13,125 g (pachețele cu doză unică) 1—2 ori timp de 24 ore, sau **lactuloza** 10—20 ml 3 ori timp de 24 ore. Dacă și acestea nu sunt eficiente, a se administra **bisacodil** 5—15 mg în comprimate per os sau în supozitoare rectale (după caz).<br>A se efectua profilaxia constipației cu unul sau cu câteva din remediile enumerate mai sus (dacă pacientul nu prezintă diaree cronică). |
| **Nausea** și/sau **vomă** | A se administra un remediu antiemetic. De regulă, nausea și voma dispar peste câteva zile; s-ar putea să fie necesară administrară non-stop a preparatului antiemetic. |
| **Inhibiția respirației**<br>(se dezvoltă rar, dacă doza morfinei pentru administrare per os în scop de analgezie se majorează treptat) | Dacă frecvența respirației >6—8 pe minut, tratament de regulă nu se cere.<br>Dacă suprimarea respirației este pronunțată, a se anula următoarea doză, ulterior micșorând doza în jumătate. |
| **Obnubilarea conștiinței**<br>sau **somnolență**<br>(cauzate de analgezicul opioid) | De regulă se dezvoltă la debutul tratamentului sau la majorarea dozei. De regulă dispar la câteva zile de la debut.<br>S-ar putea să se dezvolte de asemenea și în stadiile terminale ale maladiei la pacienții cu insuficiență renală.<br>A se micșora doza în jumătate, sau a se majora intervalul dintre prize. |
| **Mioclonus**<br>(dacă este pronunțat sau dacă apare în timpul zilei) | Dacă doza preparatului este mare, a se încerca micșorarea acesteia, sau adoptarea schemei cu alternarea dozelor, sau administrarea a două analgezice opioide.<br>A se evaluat repetat durerea și tratamentul; în unele feluri de durere morfina este ineficientă. |

| **Tabelul 2. Conduita efectelor adverse ale morfinei şi ale altor opioide.** | |
|---|---|
| Efect advers | Tratament |
| **Somnolență** | Somnul prelungit poate fi o manifestare a epuizării pe motiv de durere. În cazul în care somnolența patologică persistă mai mult de 48 ore la rând, a se micşora doza în jumătate. |
| ***Adnotare***: Micşorarea dozei morfinei după înlăturarea cauzei acesteia depinde de durata administrării acesteia. Dacă morfina era administrată timp scurt, a se anula administrarea ei imediat sau cu micşorarea rapidă a dozei. Dacă morfina a fost administrată mai mult de 2 săptămâni, a se micşora doza treptat şi a se monitoriza apariția simptomelor de abstinență. | |

**Tabelul 3. Instrucțiuni pentru membrii familiei şi lucrătorii sociali privind administrarea morfinei per os.**

| Obiectiv | Instrucțiuni |
|---|---|
| Instruirea membrilor familiei sau a lucrătorului social cum de administrat pacientului doze mici de morfină per os prin intermediul seringii şi cum de acționat în caz de efecte adverse. | Morfina pentru administrare per os reprezintă în sine un remediu analgezic foarte potent, pe care poate să-l prescrie doar un lucrător medical.<br>o *Pentru a administra pacientului morfină orală:*<br>• Turnați o cantitate mică de soluție de morfină într-o cupă.<br>• Colectați doza exactă în seringă (orientați-vă după indicatorul ml de pe seringă).<br>• Ejectați soluția din seringă în gura pacientului (seringa trebuie să fie fără ac).<br>o *Administrați doza indicată la fiecare 4 ore, fără a aştepta apariția sindromului algic.*<br>o *Administrați o doză dublă pe noapte.*<br>o În cazul în care sindromul algic se intensifică sau se manifestă până la administrarea dozei următoare, administrați o doză suplimentară şi comunicați acest fapt lucrătorului medical; ar putea fi necesară majorarea dozei obişnuite a preparatului.<br>o **Nausea** de regulă se rezolvă de sine-stătător după câteva zile de administrare orală a morfinei şi ulterior nu se mai manifestă.<br>o **Constipația**: profilaxia constipației este indicată tuturor pacienților, cu excepția celor ce suferă de diaree; utilizați remedii populare sau aşa laxative, ca **senna**. Remediile pentru terapia constipației sunt prezentate în Tabelul 2 de mai sus şi în compartimentul IV.11 ce urmează.<br>o **Xerostomie:** a se da de băut apă cu înghițituri mici.<br>o **Somnolența** de regulă se rezolvă după câteva zile. Dacă aceasta persistă sau se amplifică, a se înjumătăți doza morfinei şi a se comunica lucrătorului medical.<br>o **Diaforeză sau spasme musculare:** a se adresa la lucrătorul medical. |

**Tabelul 4. Instrucțiuni pentru membrii familiei şi lucrătorii sociali privind analgezia**

| Obiectiv | Instructiuni |
|---|---|
| A învăța membrii familiei şi lucrătorul social cum de administrat analgezicul | o A se explica despre importanța administrării analgezicului după ore şi a nu se aştepta apariția sindromului algic.<br>o A se accentua faptul, că pacientului trebuie să i se administreze următoarea doză a preparatului la finalizarea acțiunii dozei precedente.<br>o A se scrie instrucțiuni clare. |

| | |
|---|---|
| A învăța membrii familiei şi lucrătorul social metode suplimentare de atenuare a durerii. | Discutați modalitățile posibile de atenuare a durerii:<br>o Suportul psihologic;<br>o Metode fizice (netezire, fricționare, legănare, vibrare), aplicarea căldurii sau frigului, respirație profundă;<br>o Metode cognitive: sustragerea atenției, ascultarea muzicii, vizualizarea ş.a.;<br>o Suportul spiritual, meditare, rugăciunea (stimarea sentimentelor religioase ale pacientului). |

**2. Tratamentul altor simptome**

În mod practic, PTHS pot prezenta diverse simptome din partea oricărui sistem de organe. Aceste simptome pot fi ca urmare a infecțiilor oportuniste, neoformațiunilor maligne, altor afecțiuni concomitente şi a HIV-infecției propriu-zise, la fel ca şi a unor efecte adverse ale remediilor medicamentoase şi a preparatelor stupefiante. Multiple studii din diferite țări au elucidat o frecvență înaltă a diverselor simptome la pacienții cu SIDA (Tabelul 5) *(34)*. Unele simptome răspândite, cauzele lor, la fel ca şi metodele de tratament specific şi paliativ sunt elucidate în Tabelul 6. Tabelul 7—26 prezintă informație mai detaliată asupra tratamentului simptomatic, cu adnotări, care ar putea fi utilă în cazul îngrijirilor la domiciliu. După posibilitate, urmează a se încerca înlăturarea cauzei simptomului (de exemplu, tratamentul meningitei criptococice, care cauzează cefalee), deşi deseori tratamentul simptomatic este nu mai puțin important (de exemplu, loperamida sau codeina în caz de diaree cronică fără agent cauzal depistat).

**Tabelul 5. Frecvența diverselor simptome la pacienții cu SIDA.**

| Simptome | Frecvența întâlnirii |
|---|---|
| Fatigabilitate, astenie | 48—45% |
| Scădere a ponderii corporale | 37—91% |
| Durere | 29—76% |
| Anorexie | 26—51% |
| Anxietate | 25—40% |
| Insomnie | 21—50% |
| Tuse | 19—60% |
| Nausea şi vomă | 17—43% |
| Dispnee, simptome respiratorii | 15—48% |
| Depresie sau tristețe | 15—40% |
| Diaree | 11—32% |
| Constipație | 10—29% |

***Sursa:*** în baza studiilor descrise disponibile la pacienții cu SIDA, preponderent în stadiu avansat al bolii, anii 1990—2002, V.Selwyn & Forstein, 2003 *(34)*.

**Tabelul 6. Simptome frecvent întâlnite la pacienții cu SIDA şi varietăți de tratament specific şi simptomatic.**

| Felul | Simptome | Cauze posibile | Tratament specific | Tratament simptomatic |
|---|---|---|---|---|
| **Simptome generale** | Fatigabilitate, slăbiciuni | SIDA | TARVIA | Glucocorticoizi (prednisonă, dexametazonă); psihostimulatoare (metilfenidatul, dexamfetamină) |
| | | Infecții oportuniste | Tratamentul infecției date | |
| | | Anemia | Remediile eritropoietinei, transfuzie sanguină | |
| | Pierderea masei ponderale, anorexie | HIV-infecția | TARVIA | Glucocorticoizi; Megestrol acetat; steroidieni anabolici (oxandrolonă, testosteronă) |
| | | Tumori maligne | Chimioterapie<br>Suportul alimentației, alimentare prin sondă | |
| | Febra, diaforeză | Infecție diseminată, cauzată de micobacterii atipice | Azitromicină, etambutol | AINS[a] (ibuprofen, indometacină)<br>Glucocorticoizi<br>Preparate anticolinergice (m-colinolitici hioscina, tioridazina)<br>$H_2$-blocatori (cimetidina, sau famotidina) |
| | | Infecția cu citomegalovirus | Ganciclovir, foscarnet | |
| | | Infecția HIV | TARVIA | |
| | | Limfomul, alte tumori maligne | Chimioterapie | |
| **Sindromul algic** | Durere nociceptivă:<br>• somatică<br>• viscerală | Infecții oportuniste, tumori maligne asociate HIV, cauze nespecifice | Tratamentul maladiei de bază | *În caz de durere nociceptivă:*<br>• AINS[a]<br>• Opioide<br>• Glucocorticoizi |
| | Durere neuropatică | Neuropatie HIV periferică | TARVIA | • AINS[a]<br>• Opioide<br>• Adjuvanți<br>◊ Antidepresive triciclice (amitriptilina, imipramina)<br>◊ benzodiazepine (clonazepam)<br>◊ anticonvulsive (gabapentina, carbamazepina)<br>• Glucocorticoizi<br>• Acupunctură |
| | | Infecție cu citomegalovirus | Ganciclovir, foscarnet | |
| | | *Zona zoster* | Aciclovir, famciclovir | |
| | | Probabilitate de toxicitate a didezoxinucleozidelor (didanozina, stavudina)<br>Alte preparate (izoniazida) | Substituirea remediului ARV | |

**Tabelul 6. Simptome frecvent întâlnite la pacienții cu SIDA şi varietăți de tratament specific şi simptomatic.**

| Felul | Simptome | Cauze posibile | Tratament specific | Tratament simptomatic |
|---|---|---|---|---|
| **Gastro-intestinale** | Nausea şi vomă | Esofagita candidozică | Fluconazol, Amfotericina B | Blocatori ai receptorilor dopaminici (haloperidolul, proclorperazina)<br>Pro-cinetici (metoclopramida)<br>Antihistaminice (prometazina, difenhidramina, hidroxizina)<br>M-colinolitici (hioscina, scopolamina)<br>$H_2$-blocatori (cimetidina, sau famotidina)<br>Inhibitori ai $H^+$, $K^+$-ATP-azei (omeprazol)<br>Blocatori ai receptorilor serotoninici (ondansetron, granisetron)<br>Benzodiazepine (lorazepamul)<br>Glucocorticoizi |
| | | Infecție cu citomegalovirus | Ganciclovirul, foscarnet | |
| | | TARVIA | Substituirea schemei ARV | |
| | Diaree | Infecțiile cauzate de *Mycobacterium avium-intracellulare* | Azitromicina, etambutolul | Bismut, metilceluloza, caolinul<br>Difenoxilat cu atropină.<br>Loperamida.<br>Infuzie de opiu (paregoric) |
| | | Criptosporidioza | Paromomicina | |
| | | Infecția cu citomegalovirus | Ganciclovirul, foscarnetul | |
| | | Microsporidioza | Albendazolul | |
| | | Alte invazii intestinale | Alte remedii antiparazitare | |
| | | Gastroenterita bacteriană, dereglarea absorbției | Alți antibiotice | |
| | Constipație | Deshidratare | Administrarea lichidelor | Exerciții fizice, dietă<br>Profilaxia constipației în caz de tratament cu analgezice opioide<br>Laxative emoliente ale maselor fecale<br>• superficial-active (docuzat)<br>• ce sporesc volumul conținutului intestinal (tărâță, metilceluloza)<br>• osmotice (lactuloza, macrogol, sorbitol)<br>• de săruri (hidroxid de magneziu)<br>Stimulatoare ale motoricii<br>• antraglicozide (senna)<br>• difenilmetani (bisacodil) |
| | | Tumori maligne | Chimioterapie şi terapie actinică | |
| | | Colinolitici, opioide | Corijarea tratamentului | |

**Tabelul 6. Simptome frecvent întâlnite la pacienții cu SIDA şi varietăți de tratament specific şi simptomatic.**

| Felul | Simptome | Cauze posibile | Tratament specific | Tratament simptomatic |
|---|---|---|---|---|
| **Respiratorii** | Dispnee | Pneumonie pneumocistică | Trimetoprimul / sulfametoxazolul, pentamidina, atovaquon etc. | A se utiliza ventilatorul, a se ține ferestrele deschise, a se administra oxigen<br>Opioide<br>Bronhodilatatoare<br>Metilxantine<br>Benzodiazepine (lorazepamul) |
| | | Pneumonie bacteriană | Alte antibiotice | |
| | | Anemie | Eritropoietina, transfuzii sanguine | |
| | | Exudat pleural / formațiune de volum / obstrucția căilor respiratorii; fatigabilitatea | Drenare, actinoterapie, intervenție chirurgicală | |
| | Tuse | Pneumonie pneumocistică, pneumonie bacteriană | Remedii antimicrobiene (precum indicat mai sus) | Remedii antitusive (dextrometorfan, codeină, alte opioide).<br>Remedii ce micşorează staza în plămâni, diverse expectorante |
| | | Tuberculoza | Chimioterapie antituberculoasă | |
| | Hipersecreție («respirație clocotindă») | Redistribuirea lichidelor, tuse ineficiente, septicemie, pneumonie | Antibiotice conform indicațiilor | Atropina, hioscina, scopolamina (cutanat sau subcutanat), glicopirolat, limitarea ingestiei de lichide.<br>Anularea terapiei de infuzie |
| **Dermatologice** | Xerodermia | Deshidratare | Administrarea lichidelor | Remedii emoliente cu salicilați sau fără<br>Unguente hidratante |
| | | Stadiul terminal al insuficienței | Dializă | |
| | | Stadiu terminal al insuficienței hepatice, epuizare | Suportul alimentației | |
| | Prurit | Infecții fungice | Remedii antifungice | Remedii locale (mentol, fenol, calamina, capsaicina)<br>Antihistaminice (hidroxizina, cetirizina, difenhidramina)<br>Glucocorticoizi<br>Antidepresive<br>Tranchilizante |
| | | Stadiul terminal al insuficienței renale | Dializă | |
| | | Deshidratare în stadiul terminal al insuficienței hepatice | Administrarea lichidelor | |
| | | Foliculita eozinofilă | Steroizi, remedii antifungice | |
| | Escare | Alimentație precară;<br>Diminuarea activității motrice, regim la pat prelungit | Îmbunătățirea alimentației<br>Sporirea activității motorii | Profilaxie (alimentație, activitate motorie, îngrijirea tegumentelor)<br>Protecția suprafețelor plăgilor (pelicule semipermeabile, bandaje hidrocoloide).<br>Prelucrarea, înlăturarea țesuturilor necrotizate (soluție izotonică de NaCl, remedii de fermenți, alginați) |

**Tabelul 6. Simptome frecvent întâlnite la pacienții cu SIDA şi varietăți de tratament specific şi simptomatic.**

| Felul | Simptome | Cauze posibile | Tratament specific | Tratament simptomatic |
|---|---|---|---|---|
| **Neurologice şi psihice** | Delir / excitație | Dereglarea echilibrului electrolitic, deshidratare | Corecția dereglării, administrarea lichidelor | Neuroleptice (haloperidol, risperidon, clorpromazina). Benzodiazepine (lorazepamul, midazolamul) |
| | | Toxoplasmoza; meningita criptococică | sulfadiazina, pirimetamina; remedii antifungice | |
| | | Septicemie | Antibiotice | |
| | Demență | Sindromul demenței SIDA | TARVIA | Psihostimulatoare (metilfenidat, dexamfetamina). Doze mici de neuroleptici (haloperidol) |
| | Depresie | Afecțiune cronică, depresie reactivă, depresia major | Antidepresive (triciclice, inhibitori ai recaptării inverse a serotoninei, inhibitorii MAO, alte) | Psihostimulatoare (metilfenidat, dexamfetamina). Corticosteroizi (prednisolonă, dexametazona) |

[a] AINS — remedii antiinflamatorii nesteroidiene.
***Adnotare:*** s-ar putea ca nu toate preparatele să fie accesibile.
***Sursa:*** Selwyn & Forstein, anul 2003 *(34).*

### 3. Conduita în pierderi ponderale

**Tabelul 7. Conduita în pierderea ponderală.**

| Situația clinică | Tratament şi dozaj (pentru adulți) | Recomandări vis-a-vis de îngrijirile la domiciliu |
|---|---|---|
| **Slăbire generală** | A convinge pacientul să se alimenteze, dar a nu se insista, aşa cum aceasta ar putea cauza vomă. A se oferi alimente des, în porții mici, alegând acele alimente, ce sunt pe placul pacientului | A analiza cauzele de pierdere ponderală (tumori, esofagită candidozică, TBC, infecții cauzate de micobacterii atipice, colita citomegalovirotică, criptosporidioza etc.) A se evita pregătirea alimentelor alături de pacient. A se permite pacientului să aleagă alimentele din cele ce sunt posibil de oferit. A se ține cont de faptul că odată cu progresarea bolii pacientul se va alimenta tot mai puțin. A se adresa la medic dacă pacientul prezintă pierderi subite în pondere, dacă permanent se dezice de alimente sau dacă nu o poate înghiți. |
| **Pierderea poftei de mâncare şi slăbiciune pronunțată** | **Prednisolonă** 5—15 mg timp de 24 ore până la 6 săptămâni | Pentru stimularea poftei de mâncare |
| **Nausea şi vomă** | Remedii antiemetice (faceți referință la Tabelul 9) Pacientul a se alimenta frecvent, în porții mici; a i se oferi alimentele care îi sunt pe plac; a nu se insista | |
| **Stomatită candidozică sau ulcere în cavitatea bucală** | Faceți referință la tabelul 10 | — |
| **Diaree** | Faceți referință la tabelul 13 | — |

### 4. Conduita în febră

Febra poate fi condiționată de reacția la preparatele ARV (faceți referință la tabelul 11 din Capitolul 1 *«Examinarea şi tratamentul antiretroviral al adulților şi adolescenților»*).

**Tabelul 8. Conduita în caz de febră.**

| Situația clinică | Tratament şi dozaj (pentru adulți) | Recomandări pentru îngrijirea la domiciliu |
|---|---|---|
| **Febră** | A se clarifica cauza şi a se trata. **Paracetamol** sau **aspirină** fiecare 4 ore (nu mai mult de 8 comprimate de paracetamol timp de 24 de ore). A se asigura un consum adecvat de lichide. | A se administra frecvent lichide: apă, ceaiuri neconcentrate, sucuri de fructe. A se utiliza metode fizice, în particular comprese reci sau aplicarea gheții. |

### 5. Conduita în caz de nausea şi vomă

Nausea şi senzațiile neplăcute în regiunea abdomenului ar putea fi cauzate de efectele adverse ale preparatelor ARV şi ale remediilor utilizate în tratamentul infecțiilor oportuniste (faceți referință la tabelul 11 din Capitolul 1 *«Examinarea şi tratamentul antiretroviral al adulților şi adolescenților»* şi la compartimentul «Infecțiile TGI» din Capitolul 2 *«Conduita pacienților cu infecții oportuniste şi*

*simptome generale de HIV/SIDA»,*

**Tabelul 9. Conduita în nausea şi vomă.**

| Situaţia clinică | Tratament şi dozaj (adulţi) | Recomandări pentru îngrijirile la domiciliu |
|---|---|---|
| **Nausea** şi **vomă** | **Metoclopramida**<br>10 mg la fiecare 4—8 ore.<br>**Haloperidol**<br>1—2 mg 1—2 ori timp de 24 de ore.<br>**Clorpromazină**<br>25—50 mg fiecare 6—12 ore.<br>**Ciclizină**<br>50 mg până la 4 ori timp de 24 ore.<br>**Clemastină**<br>1 mg 2 ori timp de 24 ore.<br>**Difenhidramina**<br>25—50 mg de 3 ori timp de 24 ore.<br>**Hidroxizină**<br>25—50 mg 3—4 ori timp de 24 de ore.<br>**Ondansetron**<br>8 mg 1—2 ori timp de 24 de ore. | A i se oferi pacientului produse (din cele pe care acesta le place), care mai puţin cauzează Pacientului a i se oferi alimente şi lichide des, în porţii mici şi lent. A se adresa la lucrătorul medical în caz dacă:<br>• Voma persistă mai mult de 24 ore;<br>• Limbă uscată;<br>• Diureză mică;<br>Apariţie a durerii în abdomen. |

**6. Conduita în ulcere în cavitatea bucală şi în durere la deglutiţie**

Drept cauze ale ulcerelor în cavitatea bucală şi durere la deglutiţie ar putea servi esofagita şi stomatita citomegalovirotică, la fel ca şi esofagita herpetică şi candidozică.

**Tabelul 10. Conduita în caz de ulcere în cavitatea bucală şi durere la deglutiţie**

| Situaţia clinică | Tratament şi dozaj (pentru adulţi) | Recomandări pentru îngrijirea la domiciliu |
|---|---|---|
| **Stare obişnuită** | — | Cu o periuţă de dinţi moale a se înlătura cu precauţie depunerile de pe dinţi, gingii, limbă şi palat. A se oferi pacientului posibilitatea de clătire a cavităţii bucale cu soluţie salină (puţină sare la un pahar de apă) după mâncare şi înainte de somn (3—4 ori în zi). |

| | | |
|---|---|---|
| **Stomatită candidozică** (leucoree) | **Miconazol** în comprimate pentru aplicare sublinguală 1 comprimat timp de 24 de ore timp de 7 zile.<br>În caz de stomatită gravă şi/sau ineficienţă a miconazolului:<br>**Fluconazol**<br>Doza iniţială de atac 200 mg (în primele 24 de ore)<br>Doza de susţinere: 100 mg timp de 24 de ore timp de 10—14 zile, sau până la dispariţia simptomelor | Durerea poate fi atenuată de anestetice locale.<br>A dizolva 2 comprimate de aspirină într-un pahar cu apă şi a se administra pacientului pentru clătirea cavităţii bucale până la 4 ori pe zi.<br>La necesitate a se administra analgezici (faceţi referinţă la Tabelul 1).<br>A se înlătura rămăşiţele de alimente cu un tampon din tifon, muiat în soluţie salină.<br>Alimentele cu consistenţă moale cauzează un disconfort mai mic.<br>Pacientul înghite mai uşor alimentele lichide sau mărunţite.<br>Pacientul a nu fi alimentat cu produse excesiv de fierbinţi, reci sau iuţi. |
| **Stomatită ulceroasă** | **Prednisolonă —** a se pisa o comprimată şi a se presura ulcerul cu pulberea formată.<br>**Dexametazonă —** soluţia a fi utilizată pentru clătirea cavităţii bucale.<br>**Kenalog, unguent** pentru aplicarea pe ulcere | |
| **Herpes** | **Aciclovir**<br>400 mg per os 5 ori timp de 24 de ore. | |
| **Miros neplăcut din gură (halenă)**, cauzat de cancerul mucoasei bucale sau de alte afecţiuni ale cavităţii bucale | **Metronidazol**:<br>A se pisa două comprimate, a fi dizolvate în apă şi a se utiliza pentru clătirea cavităţii bucale. | |

## 7. Conduita în caz de xerostomie

### Tabelul 11. Conduita în caz de xerostomie

| Situaţia clinică | Tratament şi dozaj (pentru adulţi) | Recomandări pentru îngrijirea la domiciliu |
|---|---|---|
| **Gură uscată (xerostomie)** | A se revizui indicaţiile medicale: uscăciunea în gură ar putea constitui efectul advers al remediilor administrate. | A se administra lichide în porţii mici.<br>A umezi cavitatea bucală cu regularitate cu apă.<br>A se oferi bucăţele mici de fructe, de exemplu de portocale (în caz de prezenţă a ulcerelor în cavitatea bucală citricele urmează a fi evitate). |
| **Secreţia considerabil redusă a salivei** | A se adresa la stomatolog. | |

## 8. Conduita în caz de sughiţ

### Tabelul 12. Conduita în caz de sughiţ

| Situaţia clinică | Tratament şi dozaj (pentru adulţi) | Recomandări pentru îngrijirea la domiciliu |
|---|---|---|
| **Sughiţ obişnuit** | **Fluconazol** | Iniţial a se încerca sistarea sughiţului |

| | | |
|---|---|---|
| **sau asociat stomatitei candidozice** | 100 mg timp de 24 de ore, în caz de evoluție severă a începe de la 200 mg timp de 24 ore, ulterior câte 100 mg timp de 24 ore până la rezolvarea simptomelor (tratamentul stomatitei). | prin următoarele metode (stimularea regiunii gâtului):<br>• A consuma rapid 2 linguriţe mici de zahăr tos cu vârf; |
| **Dilatare gastrică în stadiu avansat de cancer** | **Simeticon**<br>până la 100 mg 3 ori timp de 24 ore (reduce balonarea). | • A se consuma apă rece;<br>• A consuma gheață mărunțită;<br>• Masarea palatului cu o batistă curată (în direcția palatului moale). |
| **În caz de ineficiență a simeticonului sau sughiț recidivant** | **Metoclopramida**<br>(1—2 comprimate a câte 10 mg 3—4 ori timp de 24 ore).<br>**Haloperidol**<br>(comprimate de 5 mg: de la un sfert până la 1 comprimată 1—3 ori timp de 24 ore). | Sau a ruga pacientul să întrerupă respirația normală:<br>• Reținerea respirației sau a respira într-un pachet de hârtie, a stopa procedura la apariția disconfortului;<br>• A lipi genunchii de cutia toracică şi a se aplica înainte (comprimând cutia toracică). |
| **Tumori cerebrale** | Remedii antiepileptice. | |

## 9. Conduita în diaree

Diareea ar putea constitui efectul advers al acțiunii remediilor ARV (faceți referință la Tabelul 11 din Capitolul 1 *«Examinarea şi tratamentul antiretroviral al adulților şi adolescenților»*), la fel ca şi manifestarea colitei citomegalovirotice, criptosporidiozei, microsporidiozei, lambliazei, a altor infecții, sarcomului Kaposi şi a altor afecțiuni.

**Tabelul 13. Conduita în caz de diaree**

| Situația clinică | Tratament şi dozaj (pentru adulți) | Recomandări pentru îngrijirea la domiciliu |
|---|---|---|
| **Diaree** | A majora consumul de lichide pentru profilaxia deshidratării. În caz de diaree severă a se utiliza soluții pentru rehidratare orală.<br>A se administra alimentare terapeutică.<br>În caz de lipsă de sânge în masele fecale şi a febrei, pacientului în vârstă mai mare de 5 ani până la vârsta înaintată a i se administra remedii antidiareice.<br>**Loperamida** 4 mg prima doză, ulterior 2 mg după fiecare scaun lichid (maximul 12 mg timp de 24 ore, deşi unii pacienți necesită o doză mai mare) sau (dacă aceste remedii sunt oficializate pentru utilizare)<br>• **codeină** 10 mg 3 ori timp de 24 ore (până la 60 mg la fiecare 4 ore)<br>• **morfina intern** 2,5—5 mg la fiecare 4 ore (în caz de diaree severă) | A se administra abundent lichide pentru recuperarea pierderii lichidelor (a se da de băut des dar câte puțin). A se majora frecvența administrării alimentelor, a se hrăni câte puțin; a se oferi supă din orez, terciuri, soluții pentru rehidratare orală, banane; a se abține de lapte şi ciocolată.<br>Îngrijiri speciale a tegumentelor regiunii perianale:<br>• După fiecare act de defecație a prelucra tegumentele cu hârtie igienică sau materie moale;<br>• A spăla regiunea perianală cu apă cu săpun de 3 ori timp de 24 ore;<br>• În cazul în care pacientul acuză durere în timpul actului defecației, a se administra vaselină în regiunea perianală.<br>Adresarea după ajutor la lucrătorul medical în oricare din următoarele cazuri:<br>• Vomă şi febră;<br>• Sânge în mase fecale;<br>• Diaree persistentă mai mult de 5 zile;<br>• Creşterea fatigabilității; |

| Situația clinică | Tratament şi dozaj (pentru adulți) | Recomandări pentru îngrijirea la domiciliu |
|---|---|---|
| | | • Lezarea tegumentelor perianale;<br>• Ulcere în regiunea perianală. |
| **Sensibilitate în regiunea perianală** | Unguent cu anestetic sau vaselină pentru prelucrarea tegumentelor | |
| **Dereglarea retenției maselor fecale** | Vaselină pentru protecția tegumentelor regiunii perianale | |

### 10. Evaluarea deshidratării la adulți

La pacienții cu diaree cronică este necesar a urmări cu precauție semnele de deshidratare.

**Tabelul 14. Evaluarea deshidratării la adulți.**

| Manifestări clinice | Deshidratare | | |
|---|---|---|---|
| | **Ușoară** | **Moderată** | **Severă** |
| **Starea generală** | Slăbiciune | Slăbiciune | Anxietate, iritabilitate, tegumente reci, diaforeză, cianoză periferică |
| **Puls** | Normal | Tahicardie moderată | Frecvent, slab |
| **Respirație** | Normală | Normală | Frecventă şi profundă |
| **Turgescența tegumentelor** | Normală | Redresare lentă a plicii cutanate | Redresare foarte lentă a pliului cutanat |
| **Ochi** | Normă | Adânciți | Pronunțat adânciți |
| **Mucoase** | Tendință spre uscare | Uscate | Foarte uscate |
| **Diureza** | Normală; urină închisă la culoare | Scăzută; urină foarte închisă la culoare | Anurie; vezică urinară pustie |

### 11. Conduita în constipație cu durata mai mare de 2 zile

**Tabelul 15. Conduita în caz de constipație cu durata mai mare de 2 zile.**

| Situația clinică | Tratament şi dozaj (pentru adulți) | Recomandări pentru îngrijirea la domiciliu |
|---|---|---|
| **Staza maselor fecale** | A efectua examenul rectal digital şi înlăturarea maselor fecale. | A se sugera consumul frecvent de lichide.<br>A include în regimul alimentar mai multe fructe (inclusiv, fructe uscate) şi legume, terci din semințe de in, alimente moi. |
| **Alte forme de constipații** | Administrarea remediilor emoliente a maselor fecale sau care sporesc volumul conținutului intestinal:<br>• Inițial laxative ce sporesc volumul conținutului intestinal, de exemplu tărâță, 4 comprimate timp de 24 ore, sau semințe de *pătlagină* (*Psyllium*) 2—3 lingurițe dizolvate în apă sau suc şi consumarea până la 3 ori timp de 24 ore.<br>• **Macrogol**, 13, 125 g (doză unică) 1— | A administra o lingură de ulei vegetal înainte de micul dejun.<br>Introducerea cu precauție în intestinul rect al pacientului a vaselinei sau a unei bucățele de săpun, în cazul în care acesta nu poate efectua acest lucru de sine-stătător. A se utiliza mănuşi la efectuarea acestei proceduri şi la oricare alt contact cu material potențial infectat. |

| | | |
|---|---|---|
| | 2 ori timp de 24 ore.<br>• **Lactuloză**, 10—20 ml 3 ori timp de 24 ore.<br>• **Bisacodil** 5—15 mg pe noapte.<br>• **Senna** a se începe cu 2 comprimate (a câte 7,5— 8,6 mg) 3 ori timp de 24 ore, ulterior până la 2 comprimate la fiecare 4 ore.<br>• **Important:** la administrarea opioidelor, în particular a morfinei sau codeinei, întotdeauna a se administra un remediu ce înmoaie masele fecale împreună cu remediu de stimulare a peristalticei, sau fără acesta din urmă. | |

### 12. Conduita în incontinență urinară şi fecală

**Tabelul 16. Conduita în caz de incontinență urinară şi fecală.**

| Situația clinică | Tratament şi dozaj (pentru adulți) | Recomandări pentru îngrijirea la domiciliu |
|---|---|---|
| **Incontinența urinară sau fecală** | • Excluderea cauzelor neurologice (toxoplasmoza cerebrală şi alte infecții oportuniste).<br>• Pentru bărbați: utilizarea recipientului urinar, prezervativului sau a cateterului<br>• Pentru femei: a se examina posibilitatea cateterizării.<br>• Pentru bărbați şi femei: utilizarea pamperşilor (scutecelor).<br>**Loperamidă**, pentru obținerea maselor fecale consistente (faceți referință la tabelul 13). | • Schimbarea cu regularitate a albiturilor şi pamperşilor (scutecelor).<br>• Menținerea tegumentelor în stare curată şi uscate; la necesitate, aplicarea unguentelor protectoare. |

### 13. Conduita în prurit

Erupțiile cutanate, atât de gravitate uşoară, cât şi cele severe, ar putea constitui efectul advers al preparatelor ARV (faceți referință la tabelul 11 din Capitolul 1 *«Examinarea şi tratamentul antiretroviral al adulților şi adolescenților»*).

**Tabelul 17. Conduita în caz de prurit.**

| Situația clinică | Tratament şi dozaj (pentru adulți) | Recomandări pentru îngrijirea la domiciliu |
|---|---|---|
| **Scabie, dermatite pruriginoase, eczema, dermatomicoze, xerodermia, psoriazis, icterul** | A evolua dacă pruritul reprezintă efectul advers al preparatelor medicamentoase.<br>*Măsuri generale:*<br>• Cremele ce conțin steroizi pot fi utilizate în inflamații în lipsa infecțiilor (bacteriene, fungice sau virale).<br>• Preparate antihistaminice:<br>◊ **Clorfenamina** (4—5 mg 2 ori timp de 24 ore), **cetirizina** 10 mg 1 dată timp de 24 ore, **hidroxizina** 25—50 mg 3 ori timp de 24 ore; | Atenuarea pruritului este facilitat de următoarele măsuri:<br>• Aplicarea vaselinei pe porțiunile pruriginoase;<br>• Adăugarea în apa de scăldat a uleiului vegetal (1 lingură de ulei la 5 litri apă);<br>• Prelucrarea tegumentelor după scăldat a soluției de clorhexidină (1 linguriță la 1 litru apă);<br>• Băițe calde. |

| | | |
|---|---|---|
| | ◊ **Difenhidramina** 25—50 mg pe noapte sau de 3 ori timp de 24 ore; este eficientă în caz de prurit pronunțat.<br>• În caz de infecţii cutanate: după scăldat a se clăti tegumentele cu soluție de 0,05% de **clorhexidină**.<br>• Dacă pruritul este cauzat de icter mecanic, se indică administrarea **prednisolonei** (20 mg 1 dată timp de 24 ore) sau **haloperidolului** (2 comprimate a câte 1 mg 1 dată timp de 24 ore). În caz de eczemă este indicată spălarea cu precauție (fără săpun) şi uscarea tegumentelor. Pe o perioadă scurtă local pot fi administrați steroizi (a nu se utiliza pe față).<br>• În caz de dermatomicoze a se aplica unguentul **Witfield** (acid benzoic 12% +acid salicilic 6%) sau altă cremă antimicotică. În caz de afecțiuni extinse a se administra **flucanozol** (în prima zi 200 mg, ulterior 100 mg 1 dată timp de 24 ore).<br>• A se examina oportunitatea tratamentului scabiei, chiar dacă nu se prezintă semne tipice de afectare a tegumentelor (**ivermectina** 200 mcg într-o singură priză). Faceți referință la Capitolul 2 «Conduita pacienților cu infecții oportuniste şi simptome generale HIV/SIDA», compartimentul «Simptome Generale».<br>• În caz de psoriazis a prelucra porțiunile afectate cu unguent ce conține 5% gudron şi 2% acid salicilic; sunt utile băile solare a câte 30—60 minute pe zi. | La apariția veziculelor dureroase pe tegumente sau a unor afecțiuni cutanate infecțioase vaste a se adresa la lucrătorul medical. |

## 14. Conduita în escare

**Tabelul 18. Conduita în caz de escare (*decubitus*).**

| Situația clinică | Tratament şi dozaj (pentru adulți) | Recomandări pentru îngrijirea la domiciliu |
|---|---|---|
| **Semne de infecție** | Îngrijirea tegumentelor cutanate pentru profilaxia escarelor este obligatorie pentru toți pacienții.<br>• A se verifica existența altor focare de infecție.<br>• Dacă tegumentele cutanate sunt hiperemiate, dureroase, fierbinți la atingere, cu prezență de puroi sau crustă, este prezentă febra, sau alte simptome generale sau răspândirea infecției în mușchi, pacientul urmează | *Măsurile următoare ajută la atenuarea durerii şi la accelerarea vindecării escarelor:*<br>• Porțiunile afectate mici urmează a fi spălate cu apă sărată şi uscate.<br>• Dacă afecțiunea nu este profundă, a se lăsa plaga deschisă.<br>• În caz de sindrom algic a se administra cu regularitate un analgezic, de exemplu paracetamol sau aspirină. |

| | | |
|---|---|---|
| | a fi spitalizat şi i se administrează antibiotice i/v sau i/m (sau oral **cefalexină** sau **dicloxacilină**).<br>• A se administra cefalexină sau dicloxacilină 500—1000 mg de 4 ori timp de 24 ore, în cazul prezenței oricărei din manifestările următoare:<br>◊ Dimensiunea suprafeței tegumentelor cutanate afectate depăşeşte 4 cm;<br>◊ Striuri roşii;<br>◊ Noduli dureroşi;<br>◊ Mai multe de 6 abcese.<br><br>• În caz de fluctuație, a se drena abcesul, a fixa extremitatea în poziție ridicată; a se examina peste 24 de ore.<br>• Dacă tegumentele cutanate sunt înroşite, fierbinți şi dureroase, dar fără prezența altor simptome, a se spăla porțiunea afectată cu un antiseptic, în caz de fluctuație a se drena abcesul, pacientul urmează a fi examinat peste 2 zile.<br>• Tumefacții sau ulcerații cu miros neplăcut: a se presura regiunea afectată cu pulbere de **metronidazol** (a se pisa un comprimat). | • Escarele profunde sau cu suprafață mare urmează a fi curățate cu precauție în fiecare zi şi a se acoperi cu un bandaj uşor steril pentru a facilita vindecarea.<br>• În caz de oricare schimbare a culorii tegumentelor cutanate sau de progresare a escarelor, a se adresa la un lucrători medicale.<br>*Profilaxia escarelor la PTHS țintiți la pat:*<br>• După caz şi posibilitate, a se aşeza pacientul în fotoliu, din când în când.<br>• Pentru a nu leza tegumentele cutanate, la aşezarea pacientului în pat, acesta urmează a fi ridicat de umeri şi a fi sprijinit cu o pernă, dar nu "tras" spre pernă.<br>• A se schimba frecvent poziția pacientului în pat (după posibilitate, la fiecare 1—2 ore); pentru fixarea poziției a se utiliza perna şi rulouri.<br>• După scăldare a usca tegumentele cutanate cu precauție cu un prosop moale.<br>• A se prelucra tegumentele cutanate cu creme, lanolină, uleiuri cosmetice sau vegetale.<br>• A se masa spatele, coapsele, coatele şi gleznele, utilizând vaselină.<br>• Dacă pacientul are deficiențe cu reținerea maselor fecale sau a urinei (incontinență), a se administra un strat protector de vaselină pe tegumentele cutanate ale perineului, spinării, coapselor, gleznelor şi coatelor.<br>• Pacientul urmează a fi sprijinit la utilizarea vasului pentru urinare, pentru a evita traumatismele şi impurificarea lenjeriei de pat.<br>*Patul:*<br>• Lenjeria de pat trebuie să fie curată şi uscată.<br>• A se amplasa sub pacient material moale, de exemplu un prosop din bumbac.<br>• Dacă pacientul prezintă dificultăți de reținere a maselor fecale sau a urinei (incontinență), a se pune peliculă de celofan sub lenjerie, pentru ca salteaua să rămână uscată. |

## 15. Conduita în afecțiuni psihice

Sănătatea psihică a PTHS prezintă un interes deosebit. Studiile au indicat că PTHS care suferă de depresie respectă mai prost regimul de administrare a preparatelor ARV, iar tratamentul

depresiei îmbunătățește aderența la terapie *(35)*.

Dereglările psihice la PTHS pot evolua independent de HIV-infecție şi să reprezinte manifestarea afecțiunii corespunzătoare (afecțiune organică) sau să reprezinte reacția la diagnoza de infecție HIV şi consecințele ei (de exemplu, stigmatizarea şi agravarea stării sănătății).

Afecțiunile anxioase includ un spectru larg de diverse stări. Anxietatea poate fi o reacție normală, manifestare a bolii (de exemplu, depresie sau tireotoxicoză) sau a unei patologii de sine-stătătoare. Varietățile ultimei sunt situații cu manifestare pronunțată şi persistentă a anxietății (nevroza anxietății), anxietatea în anumite situații declanşată de anumite evenimente (fobie sau afecțiune de stress posttraumatic) sau accese impredictibile de anxietate (accese de panică). Oricare din aceste afecțiuni anxioase s-ar putea manifesta sub formă uşoară sau gravă.

**Tabelul 19. Conduita în afecțiunile anxioase.**

| Situația clinică | Tratament şi dozaj (pentru adulți) | Recomandări pentru îngrijirea la domiciliu |
|---|---|---|
| **Nevroza anxietății** | Discutarea modului de soluționare a anxietății, în corespundere cu situația concretă; instruirea în metode de relaxare; ascultarea cu atenție şi acordarea suportului moral.<br><br>Este dezirabil învățarea pacientului cum să-şi depăşească anxietatea, utilizând principiile **psihoterapiei cognitiv-comportamentale** (PCC) sau, dacă e posibil, îndreptarea acestuia la specialistul corespunzător (ultima opțiune este preferabilă). În cazul PCC după o cură scurtă de şedințe cu psihoterapeutul sau psihiatrul, sunt determinate cauzele şi prevestitorii anxietății, la fel ca şi acumularea deprinderilor pentru depăşirea acesteia.<br><br>Inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS) pot fi utilizați în calitate de preparate de linia întâi, de exemplu **citalopramul** 10 mg 1 dată timp de 24 ore timp în prima săptămână, ulterior majorând doza până la 20 mg şi peste (doza maximală 60 mg timp de 24 ore) timp de câteva săptămâni.<br><br>**Benzodiazepinele** pot rapid sista anxietatea, dar pe motiv de dezvoltare a toleranței şi dependenței, acestea nu trebuie să fie utilizate mai mult de 2—4 săptămâni. Pot fi utile la debutul tratamentului cu ISRS pentru prevenirea augmentării simptomaticii în această perioadă. | *Asistență în caz de anxietate:*<br>• A rezerva timp suficient pentru ascultarea cu atenție a pacientului.<br>• Dezbaterea problemei, respectând confidențialitatea.<br>• Muzica liniştitoare sau masajul pot facilita relaxarea pacientului.<br>• Îndreptarea pacientului în grupuri de suport.<br>• La creşterea anxietății sau a depresiei, a se îndrepta la medic. |

| | | |
|---|---|---|
| **Atacuri de panică** | ISRS trebuie să fie utilizaţi ca preparate de preferinţă.<br>• În cazul în care acestea sunt contraindicate sau ineficiente, ar putea fi administrate **clomipramina** (iniţial 25 mg 1 dată timp de 24 ore, timp de 2 săptămâni a majora doza până la 100— 150 mg timp de 24 ore).<br>Pentru a ajuta pacientul să facă faţă atacurilor de panică, urmează a se utiliza principiile PCC; preferabilă este îndreptarea pacientului pentru trecerea cursului de PCC. | |
| **Fobii** | Pot fi administraţi ISRS. Un rol important îl joacă PCC, de exemplu metodele cu majorarea treptată a iritantului. | – |

### 16. Conduita în dereglarea somnului

Insomnia este dereglarea adormirii sau menţinerii somnului. Sunt delimitate dereglări ale adormirii, treziri nocturne şi treziri precoce. Nu rareori insomnia reprezintă simptomul unor alte dereglări psihice sau fizice şi sunt prezente în caz de:

- durere;
- anxietate;
- depresie;
- sindrom de abstinenţă (de exemplu, legat de consumul de alcool, diazepam sau heroină).

Insomnia, coşmarurile nocturne şi somnolenţa ar putea reprezenta efectele adverse ale unor preparate ARV, în special ale efavirenzului (faceţi referinţă la Tabelul 11 din Capitolul 1 *«Examinarea şi tratamentul antiretroviral al adulţilor şi adolescenţilor»*).

**Tabelul 20. Conduita în caz de insomnie.**

| Situaţia clinică | Tratament şi dozaj (pentru adulţi) | Recomandări pentru îngrijirea la domiciliu |
|---|---|---|
| **Insomnie** | A se depista cauza posibilă (depresia, anxietatea, durerea, mania, sindromul de abstinenţă) şi a se administra tratamentul.<br>În lipsa cauzelor enumerate mai sus, la normalizarea somnului ajută următoarele măsuri:<br>• efortul fizic ziua, metode de relaxare (meditaţia, ascultarea muzicii liniştitoare); culcarea şi scularea în aceleaşi ore.<br>• A nu se culca ziua, a nu se consuma cafeaua şi alcoolul, în special înainte de somn.<br>Dacă timp de 20 de minute nu se reuşeşte adormirea, a se scula şi a se ocupa cu o activitate liniştită anterior culcării ulterioare.<br>Unor pacienţi li s-ar putea administra pe | A discuta cu pacientul despre acele emoţii care nu-i permit să adoarmă, a-l linişti pe pacient.<br>În dependenţă de posibilităţi, a asigura liniştea.<br>A nu servi pacientului înainte de somn (noaptea) ceai şi cafea concentrate.<br>A trata sindromul algic, dacă acesta persistă. |

| | | |
|---|---|---|
| | o perioadă scurtă benzodiazepine (de exemplu, **temazepam** 5—10 mg pe noapte) sau un alt somnifer (de exemplu, **zopiclon** 3,75—7,5 mg) cu nu mai puțin de o oră până la culcare. Administrarea somniferului trebuie efectuată nu mai mult de 3—4 săptămâni, pentru a evita toleranța și dependența. În cazuri rare, tratamentul poate fi prelungit; pentru evitarea insomniei cauzată de abstinență, doza urmează să fie micşorată treptat. | |

## 17. Conduita în dereglări afective

### *17.1. Depresia*

Simptomele depresiei:

- dispoziție proastă, fatigabilitate, diminuarea activității, pierderea capacității de a simți plăcere;
- pierderea intereselor, dereglarea concentrării atenției, fatigabilitate foarte rapidă;
- dereglarea somnului şi diminuarea poftei de mâncare;
- diminuarea autoevaluării şi a încrederii în sine (chiar şi în formă uşoară a depresiei), simț de vinovăție şi lipsă de valoare personală;

Dispoziția proastă persistă zi de zi, indiferent de circumstanțe, şi poate fi însoțită de aşa numitele simptome «somatice», de exemplu cu treziri precoce, inhibiție pronunțată, excitație, diminuarea poftei de mâncare, slăbire, pierderea libidoului.

**Tabelul 21. Conduita depresiei.**

| Afecțiunea | Tratament şi dozaj (pentru adulți) | Sugestii pentru îngrijirea la domiciliu |
|---|---|---|
| **Depresie (generală)** | A evalua şi clasifica depresia: riscul de suicid, depresia major sau minor, reacția complicată la pierdere sau alte evenimente grele de viață etc.<br>• A se consulta cu psihiatrul vis-a-vis de terapie.<br>• A exclude efectele adverse ale remediilor medicamentoase; de exemplu, cauza depresiei ar putea constitui-o efavirenzul (faceți referință la Tabelul 11 din Capitolul 1 «Examinarea şi tratamentul antiretroviral al adulților şi adolescenților»). | A asigura suportul şi consultul.<br>A atrage ca ajutor membrii familiei şi prietenii, a îndrepta pacientul la grupuri de auto-ajutor ale PTHS sau în grupurile de suport din cadrul organizațiilor religioase.<br>Pacientul cu intenții suicidale a nu fi lăsat fără supraveghere:<br>• Discuții;<br>• Asistență în normalizarea somnului;<br>• Monitorizare în dinamică. |
| **Episod depresiv uşor**<br>De regulă sunt prezente două sau trei din simptomele enumerate mai sus. Pacientul este depresat, dar în linii generale este capabil să-şi exercite activitățile sale de bază. | Antidepresivele nu se recomandă, mai importante fiind supravegherea, soluționarea problemelor şi efortul fizic. | – |

| | | |
|---|---|---|
| **Episod depresiv moderat**<br>De regulă, sunt prezente patru sau mai multe din simptomele enumerate mai sus; pacientului îi vine greu să continue activitatea sa obişnuită. | În caz de episod depresiv unic tratamentul se recomandă a continua timp de 4—6 luni, în caz de accese repetate — mai mult timp.<br>*Preparate de linia întâi*: ISRS, de exemplu **citalopramul**, 10—20 mg timp de 24 ore, doza poate fi majorată până la 60 mg timp de 24 ore pe durata a câtorva săptămâni. Întotdeauna a utiliza doza minimal eficientă.<br>La începutul tratamentului cu ISRS a se monitoriza cu precauţie pacientul; sunt posibile anxietatea, excitaţia, comportament suicidal. Multe PTHS consideră pierderea libidoului drept un efect advers inacceptabil. | – |
| | *Remedii de linia a doua*: urmează a fi considerate după 6—8 săptămâni, dacă ISRS sunt suportate rău sau sunt ineficiente. Pot fi administrate antidepresive din alte clase (de regulă, un antidepresiv triciclic sau un inhibitor al MAO, cu precauţie,de exemplu **amitriptilina**, începând cu 25 mg de 3 ori timp de 24 ore), respectând recomandările standard vis-a-vis de anularea sau substituţia preparatului. Totuşi, trebuie de ţinut cont că antidepresivele triciclice sunt foarte toxice în caz de supradozaj, de aceea sunt contraindicate pacienţilor cu înclinaţii suicidale. Drept alternativă poate servi un alt ISRS, de exemplu **sertralina**, începând cu doza de 50 mg timp de 24 ore. | |
| | *Precauţii:* Posedând acţiune antidepresivă, **remediile din pojarniţă** interacţionează cu IP şi INNTI, micşorând concentraţia acestora în sânge; aceasta poate condiţiona apariţia unor tulpini rezistente de HIV, de aceea remediile din pojarniţă nu se recomandă pacienţilor cărora li se administrează IP şi INNTI. | |
| **Episod depresiv sever fără psihoză**<br>Unele din simptomele enumerate mai sus sunt manifestate pronunţat, sunt tipice simţul de vinovăţie, lipsa valorii personale şi autoevaluarea | În caz de depresie severă sau persistentă se recomandă antidepresanţi în combinaţie cu PCC.<br>În funcţie de gravitatea stării şi factorii de risc, psihiatrul ar putea indica **carbonat** sau **citrat de litiu** (nivelul plasmatic trebuie să constituie 0,4—1,0 mmol/L), terapia electroconvulsivă sau **venlafaxina** (doza iniţială 75 mg timp de 24 ore); anterior administrării preparatelor a se efectua o discuţie cu pacientul şi următoarele investigaţii: ECG, funcţiile renale şi ale glandei | A consulta pacientul şi membrii familiei vis-a-vis de administrarea preparatului şi efectele adverse.<br>A îndrepta la consultare la specialist.<br>A asigura monitorizarea în dinamică. |

| | | |
|---|---|---|
| scăzută; deseori gânduri şi intenţii suicidale, la fel ca şi numeroase simptome «somatice». | tiroide (litiu), ECG şi tensiunea arterială (venlafaxina). | |
| **Episod depresiv sever cu psihoză** Depresie severă cu halucinaţii, delir, inhibiţie psihomotorie sau stupoare. | În simptome de psihoză ar putea fi indicate neurolepticele, care ar putea fi administrate după consultul cu psihiatrul. | — |
| **Gânduri suicidale** | A evalua prezenţa la pacient a unui plan şi mijloace de comitere a suicidului. Dacă da, internarea pacientului pe motiv de risc ridicat de suicid. | Pacientul a nu fi lăsat fără supraveghere. Limitarea accesului la obiectele periculoase. Atragerea membrilor familiei, prietenilor. |

### *17.2. Mania şi dereglarea afectivă bipolară (DAB)*

- PTHS pot suferi de DAB concomitentă, pentru care sunt caracteristice două sau mai multe episoade de dereglare a dispoziţiei, una din care este mania (sau hipomania).
- Sunt descrise cazuri de manie la pacienţii cu stadiu avansat de infecţie HIV şi un nivel foarte scăzut de CD4, şi care în anamneza personală şi familială nu au prezentat DAB.

Semnele tipice pentru manie şi DAB:

- Dispoziţie ridicată necorelată cu circumstanţe externe, variind de la o euforie nepăsare până la aproape o excitaţie necontrolată.
- O ascensiune emoţională corelată cu un aflux de forţe, vorbire rapidă şi polilalie, reducerea necesităţilor de somn. Deseori sunt observate dereglări pronunţate ale atenţiei. Sunt caracteristice creşterea încrederii în sine şi a autoevaluării, idei de grandoare.
- Pierderea mecanismelor inhibitoare sociale, fapt ce poate condiţiona comportament necugetat sau inadecvat, necaracteristic persoanei date.
- Mai mult ca atât, sunt posibile delirul (nu rareori, delir de grandomanie) sau halucinaţiile.

**Tabelul 22. Conduita în manii şi DAB.**

| Afecţiunea | Tratament şi dozaj (pentru adulţi) | Recomandări pentru îngrijirea la domiciliu |
|---|---|---|
| **Manie sau DAB** | Stabilizatori ai dispoziţiei (normotimici), inclusiv **carbonatul** sau **citratul de litiu** (nivelul plasmatic 0,4—1,0 mmol/l); sau **acidul valproic**, **lamotrigina** şi **gabapentina**; a se utiliza cu precauţie. **Acidul valproic** (de asemenea, în măsură diferită, şi majoritatea altor remedii psihotrope) suprimă activitatea fermenţilor implicaţi în metabolismul preparatelor ARV, fapt de care trebuie de ţinut cont la administrarea şi anularea acestui preparat. *Precauţii*: **carbamazepina** de regulă nu este utilizată din cauza interacţiunii cu remediile ARV şi din cauza riscului de agranulocitoză. Un rol important îl poate juca şi PCC, datorită căreia pacientul poate să înveţe să | Persoanele ce îngrijesc de pacient ar putea ajuta la respectarea indicaţiilor şi depistarea primelor semne de dereglări afective. |

| | | |
|---|---|---|
| | distingă prevestitorii şi factorii declanşatori ai căderilor de dispoziţie.<br>În caz de dezvoltare a psihozei după consultul psihiatrului s-ar putea impune necesitatea administrării neurolepticilor. | |

## 18. Conduita în demenţă

Demenţa reprezintă un sindrom de dereglare a memoriei, gândirii, orientării, înţelegerii, calculului, capacităţii de învăţare, vorbire, judecare şi a altor funcţii superioare ale cortexului cerebral, cauzat de afecţiuni cerebrale, de regulă cu caracter cronic şi progresiv. Important este a se ţine cont că în acest caz:

- Conştiinţa este clară;
- Dereglarea funcţiilor cognitive nu rareori este asociată (uneori chiar precedându-le) înrăutăţirii controlului emoţiilor, comportamentului social (de exemplu, dezinhibiţie) sau dereglarea motivaţiei.

Dereglarea funcţiilor cognitive la HIV-infectaţi poate avea etiologie diversă.

- Distrarea şi dereglarea concentrării atenţiei nu rareori sunt manifestări ale depresiei şi anxietăţii, de aceea la stabilirea diagnozei de demenţă acestea trebuie să fie excluse în primul rând;
- Infecţiile acute pot evolua cu obnubilarea conştiinţei (delir) şi acestea de asemenea urmează să fie considerate în diagnosticul diferenţial.
- În acelaşi timp, în stadiu tardiv al infecţiei HIV, cu un titru foarte scăzut al limfocitelor CD4, dereglările cognitive pot fi condiţionate influenţei nemijlocite a HIV asupra SNC sau răspunsului imun la prezenţa virusului în organism.

**Tabelul 22. Conduita în caz de demenţă.**

| Afecţiunea | Tratament şi dozaj (pentru adulţi) | Recomandări pentru îngrijirea la domiciliu |
|---|---|---|
| **Demenţă**<br>**Demenţă cu dereglări comportamentale**<br>(agresivitate sau nelinişte) | • A se exclude alte cauze, cum ar fi depresia şi delirul.<br>• A se depista cauzele reversibile ale demenţei, în particular hidrocefalia normotensivă, tumorile operabile, hipotireoza, neurosifilisul, deficitul de vitamină B12 şi acid folic. A se administra tratamentul corespunzător.<br>• Posibil, cauzele dereglărilor sunt durerea sau frica; a se administra tratamentul corespunzător.<br>• Fundamentul tratamentului complexului SIDA-demenţă este TARVIA.<br>Preferinţă se acordă metodelor nemedicamentoase, de exemplu, tentativa de liniştire a pacientului. Dacă pacientul se comportă liniştit şi are nevoie de tratament medicamentos, pot fi utilizate doze mici de **quetiapină** (12,5 mg timp de 24 ore).<br>Dacă pacientul se află la domiciliu, familiei trebuie să i se acorde asistenţă, în particular, pacientul ar putea fi spitalizat pentru o anumită perioadă de timp, pentru a permite o pauză de odihnă apropiaţilor | Pacientul trebuie să se afle cât mai mult posibil într-un mediu cunoscut.<br>• A păstra lucrurile la locurile lor, pentru ca pacientul să le poată găsi mai uşor.<br>• A respecta regimul obişnuit al zilei.<br>• A ascunde obiectele periculoase.<br>• A se utiliza fraze simple; a se încerca evitarea vorbirii concomitente a două persoane.<br>• A se atenua sunetele străine.<br>• Pacientul trebuie să fie sub supraveghere continuă. |

| | | |
|---|---|---|
| | săi. Tratamentul dereglărilor comportamentale la pacienții care sunt la domiciliu este deosebit de important încă şi pe motiv că odată cu trecerea timpului aceştia exercită un impact negativ asupra membrilor familiei. | |
| **Stări paranoice, excitație pronunțată sau activitate nocturnă** Comportamentul neliniştit al pacientului, în particular delirul paranoic sau alte simptome de psihoză | În acest caz preferință se acordă, de asemenea, metodelor nemedicamentoase, în particular trebuie să se încerce liniştirea pacientului. Dacă pacientul are un comportament neliniştit, după o evaluare minuțioasă de către psihiatru a naturii simptomelor, pot fi indicate, de exemplu, doze mici de quetiapină (12,5 mg timp de 24 ore). În cazul tratamentului cu neuroleptici o atenție sporită trebuie acordată din cauza riscului de căderi. | |

## 19. Conduita în tuse sau respirație dificilă

Tusea şi respirația dificilă pot fi cauzate de infecțiile oportuniste deseori observate în caz de HIV/SIDA, la fel ca şi în sindromul de recuperare a imunității (de regulă se dezvoltă în primele două – trei luni ale TARV). Mai multe detalii sunt prezentate în Capitolul 1 *«Examinarea şi tratamentul antiretroviral al adulților şi adolescenților»*, compartimentul «Sindromul inflamator de recuperare a imunității»).

**Tabelul 24. Conduita tusei şi a dereglărilor respiratorii.**

| Situația clinică | Tratament şi dozaj (pentru adulți) | Recomandări pentru îngrijirea la domiciliu |
|---|---|---|
| **Dispnee cu bronhospasm** | Inhalarea oxigenului prin mască, după posibilitate.<br>*Tratamentul bronhospasmului*<br>• Inhalarea bronhodilatatoarelor cu ajutorul inhalatorului dozat prin intermediul unui dispozitiv sau măşti sau, după posibilitate, prin intermediul pulverizatorului. A se continua tratamentul cu bronhodilatatoare, până când pacientul nu va fi în stare să se folosească de ele de sine-stătător. A se anula, dacă respirația este superficială sau foarte dificilă.<br>• **Prednisolonă** 1 mg/kg timp de 24 ore (de regulă 60 mg 1 dată timp de 24 ore dimineața); pentru evaluarea efectului a se aştepta o săptămână, doza urmează a fi micşorată treptat, câte 10 mg pe săptămână. | *Tusea simplă:*<br>• Remedii de la domiciliu: miere de albine, lămâie, inhalare de aburi (de exemplu, cu tinctură de eucalipt).<br>• În caz de apariție a tusei cu expectorații, care persistă peste 2 săptămâni, este posibilă TBC. Urmează a primi îndreptare la investigarea triplă a sputei la *Mycobacterium tuberculosis*.<br>*Suplimentar la tratamentul indicat:*<br>• A ajuta pacientul să-şi găsească poziția, în care îi vine mai uşor să respire (de regulă, pe şezute).<br>• Unor pacienți le este mai uşor să respire, dacă sunt aşezați cu o înclinație uşoară înainte, plasând mâinile pe masă.<br>• A pune sub spinarea pacientului perna.<br>• A asigura accesul la aer proaspăt: a se deschide fereastra.<br>• A face vânt (ventila) pacientului.<br>• În caz de spută densă a se oferi mai frecvent pacientului lichide (acestea îmbunătățesc expectorarea sputei).<br>*Regulile de securitate la contactul cu* |

| | | |
|---|---|---|
| | | *sputa*<br>• A manipula cu sputa cu precauție, întru evitarea răspândirii infecției<br>• Pentru expectorarea sputei a se oferi pacientului un vas astupat.<br>• A deşerta conținutul vasului în veceu, ulterior curățându-l cu remedii dezinfectante, sau de prelucrat cu apă clocotindă.<br>*Pentru utilizarea optimală a rezervelor funcționale ale plămânilor:*<br>• A doza sarcina, ținând cont de dispnee.<br>• A se evita aglomerarea oamenilor în odaia pacientului, a nu se fuma şi a nu pregăti alimentele alături de acesta. |
| **Insuficiență cardiacă sau edeme** | **Furosemid** 40—160 mg timp de 24 ore într-o singură priză sau în câteva prize până la ameliorarea simptomelor (a se monitoriza diureza). | |
| **Tusea cu expectorații vâscoase** | • Inhalarea soluției fiziologice.<br>• În cazul expectorării sputei mai mult de 30 ml timp de 24 ore, pot fi indicate metodici respiratorii (tusea cu fisura vocală deschisă) şi drenajul postural.<br>• Înlăturarea prin aspirare a sputei din trahee mai bine de evitat, aşa cum aceasta este dificil suportată de pacienți. | |
| **Expectorații apoase pronunțate** | **Butilscopolamină** (M-colinolitic) 10 mg la fiecare 8 ore. | |
| **Exudat pleural (sarcom Kaposi, pneumonie şi alte cauze)** | A se efectua puncția pleurală, după posibilitate (faceți referință la Capitolul 2 *«Conduita pacienților cu infecții oportuniste şi simptome generale de HVI/SIDA»*). | |
| **Tusea uscată** | **Codeină** 5—10 mg 4 ori timp de 24 ore, dacă nu ajută— **morfină** orală (2,5— 5 mg) atâta timp, cât trebuie (a se încerca micşorarea dozei după o săptămână). | |
| **Tusea nou apărută cu spută**, care persistă mai mult de 2 săptămâni **Tuberculoza** | • A îndrepta 3 probe de spută pentru investigația bacteriilor acidorezistente.<br>• Faceți referință la Capitolul 4 «Tuberculoza şi HIV-infecția: diagnosticul şi tratamentul infecției mixte».<br>• A se continua tratamentul pentru prevenirea răspândirii infecției. | |
| **Dispneea la pacienții în stadiu terminal** | • **Morfina** / **Tramadolul** per os în doze mici.<br>• Dacă pacientului nu i se administrează morfină per os pentru analgezie, a se administra 2,5 mg la fiecare 6 ore; dacă nu există efect, a se majora treptat doza, orientându-se după indicatorii clinici; a trata durerea şi anxietatea. | |

| | | |
|---|---|---|
| | • Dacă pacientului i se administrează deja morfină orală, a se majora treptat doza cu 25%. | |

**20. Profilaxia rigidității şi a contracturilor**

**Tabelul 25. Profilaxia rigidității şi a contracturilor.**

| Afecțiunea | Tratament şi dozaj (pentru adulți) | Sugestii pentru îngrijirea la domiciliu |
|---|---|---|
| **Rigiditate şi contracturi**<br><br>**Spasme musculare** | **Diazepam** 5—10 mg de 2—3 ori timp de 24 ore.<br>**Tetrazepam** 50 mg timp de 24 ore, până la 200 mg timp de 24 ore în 2 prize.<br><br>**Baclofen** — a se începe cu 5 mg 3 ori timp de 24 ore, a se majora doza la fiecare 3 zile până la 25 mg 3 ori timp de 24 ore. | A nu limita activitatea locomotoare a pacientului, a încuraja dorința acestuia de a se mişca.<br><br>Dacă pacientul este imobilizat, efectuați un complex simplu de exerciții cu amplitudine a mişcărilor nu mai rar de 2 ori pe zi:<br>• Pentru a nu leza articulația, la efectuarea mişcărilor țineți extremitatea mai sus şi mai jos de articulație şi sprijiniți-o.<br>• Flexați, extindeți şi efectuați şi alte mişcări în articulații, care pot fi efectuate fără efort. Fiți precauți şi efectuați mişcările lent, fără a provoca durere.<br>• Întindeți articulațiile, aplicând efort uniform şi sprijinindu-le, după cum este descris mai sus.<br>• Puneți mâinile pacientului după cap şi ridicați-l de picioare la 90 de grade — sugerați-i pacientului să-şi ridice singur picioarele, cât de mult va putea, ulterior ajutați-l.<br><br>Efectuați, cu regularitate, masaj pacientului. |

**21. Conduita în caz de eliminări vaginale în cancerul de col uterin.**

**Tabelul 26. Conduita în caz de eliminări vaginale în cancerul de col uterin.**

| Afecțiunea | Tratament şi dozaj (pentru adulți) | Sugestii pentru îngrijirea la domiciliu |
|---|---|---|
| **Eliminări vaginale cauzate de cancer de col uterin** | **Metronidazol**, comprimate vaginale 100 mg, 1 dată timp de 24 ore. | A asigura igiena zilnică. Pot fi utilizate de 2 ori în zi băi pe şezute cu adăugarea în apă a ceva sare. |

**22. Interacțiuni medicamentoase**

Există o serie de motive din care cauză unele remedii utilizate în asistența paliativă nu se recomandă a fi indicate împreună cu preparatele ARV din cauza interacțiunilor medicamentoase. De exemplu, la administrarea unor IP (ritonavir, indinavir) sau INNTI (nevirapină, efavirenz) cu efect mai puternic a se încerca evitarea administrării triazolamului, midazolamului, terfenadinei, astemizolului şi a remediilor medicamentoase din pojarniță, aşa cum metabolismul hepatic al acestor preparate se schimbă din cauza acțiunii asupra citocromului P450 *(36—40)*. Majoritatea altor preparate, în particular benzodiazepinele cu

acțiune retard, remediile anticonvulsive şi antidepresivele triciclice, pot fi utilizate cu condiția monitorizării minuțioase a pacientului (pentru depistarea semnelor de dozare insuficientă sau supradozaj) şi monitorizarea concentrației lor serice în acele cazuri, când aceasta este posibil şi ar putea furniza informație suplimentară.

# V. Îngrijirea muribunzilor: recomandări speciale

Membrilor familiei, care pierd un om apropiat, le va fi ceva mai uşor, dacă ei vor şti din timp, care schimbări medicale, emoționale şi spirituale au loc cu muribunzii în ultimele luni ale vieții. Lucrătorii medicali pot face multe pentru membrii familiei şi pentru alte persoane, care au grijă de pacient, dacă le vor povesti despre aceste schimbări. La finele acestui compartiment, în Tabelul 27, sunt elucidate principalele schimbări în starea pacienților în ultimele luni, săptămâni, zile şi ore de viață, precum şi recomandările pentru cei apropiați. În continuare sunt elucidate, de asemenea, şi recomandările pentru lucrătorii medicali.

**1. Pregătirea pentru deces**

- Străduiți-vă să inițiați o comunicare între membrii familiei şi pacient. O atare comunicare este utilă pentru depistarea fricii, pe care o prezintă membrii familiei şi pacientul deopotrivă.
- Vorbiți cu pacientul despre maladie; este important, ca acesta să înțeleagă cele ce au loc în jurul său şi să-şi cunoască pronosticul.
- Discutați întrebările ce-l preocupă pe pacient, de exemplu, tutoratul asupra copiilor, achitarea studiilor acestora, sursele de suport pentru familie, problemele nesoluționate, cheltuielile funerare.
- Spuneți pacientului despre faptul că acesta este iubit şi că acesta va fi memorat.
- Vorbiți despre deces dacă pacientul doreşte acest lucru. Posibil, pacientul a trăit deja cu decesul unei persoane, care a prezentat suferințe înainte de deces şi îi este frică să se confrunte cu suferințe similare.
- Asigurați-vă că pacientului îi este acordat suportul de a face față sentimentului de vinovăție sau regrete.
- Pentru a face față nevoilor spirituale ale pacientului, luați legătură cu tutorele său spiritual sau organizațiile religioase, potrivit alegerii acestuia (în cazul în care acesta manifestă o atare dorință).

**2. Participare**

- Fiți alături, manifestați participare.
- Frecventați pacientul cu regularitate, țineți-l de mână, ascultați, vorbiți.

**3. Îngrijiri**

Asigurați pacientului confortul:

- Umeziți-i buzele, gura, ochii;
- Aveți grijă ca lenjeria să fie întotdeauna curată şi uscată;
- Tratați durerea şi febra (la necesitate, administrați preparatele necesare, după ore);
- Ameliorați alte simptome, utilizând remedii simptomatice;
- Oferiți produse alimentare şi apă pacientului în cantități mici, atât de des de câte ori e necesar;
- Asigurați contactul fizic.

**4. Reacția la pierdere**

După decedarea pacientului este important a ajuta apropiaților acestuia să facă față pierderii. Senzația de gol, aferentă pierderii membrului familiei care a decedat ca urmare a infecției HIV, poate fi deosebit de mare din câteva motive:

- HIV-infectații decedează la o vârstă relativ tânără, de aceea această pierdere este şi mai dureroasă pentru cei apropiați;
- Rudele se confruntă nu doar cu pierderea unei persoane iubite, dar şi cu perspectiva de durată scurtă sau lungă a problemelor financiare şi sociale;
- Este şi mai dificil de depăşit criza pierderii din cauza caracterului «stigmatizat» al bolii;

- Este posibil ca alți membri ai familiei să fi decedat de HIV/SIDA, sau ca membrii familiei să fie şi ei infectați şi eventual să decedeze de HIV/SIDA;

Toate acestea solicită din partea profesioniştilor ce acordă asistență în caz de HIV/SIDA participare şi atenție, necesare celor apropiați ai persoanei decedate şi orfanilor pentru a face față suferinței şi multitudinii de lipsuri, corelate cu HIV/SIDA, cu care frecvent se confruntă familiile.

**Tabelul 27. Principalele schimbări în starea bolnavilor la finele vieții şi recomandările pentru membrii familiei şi persoanele ce asigură îngrijirea.**

| Genul de schimbări | Ultimele luni de viață | Ultimele săptămâni de viață | Ultimele zile de viață | Ultimele 24—48 ore de viață |
|---|---|---|---|---|
| **Schimbări în proximitatea decesului:** | | | | |
| **Medicale** | • Augmentarea slăbiciunii<br>• Lungirea somnului<br>• Reducerea poftei de mâncare<br>• Accentuarea durerii sau a altor simptome | • Creşterea timpului de aflare la pat<br>• Insomnie<br>• Reducerea interesului faţă de produsele alimentare şi apă<br>• Creşterea slăbiciunii<br>• Mers dificil | • Incontinenţă urinară şi fecală<br>• Stare de veghe pe timp de noapte, somnolenţă în cursul zilei<br>• Diaforeză<br>• Obnubilarea conştiinţei<br>• Dereglarea intelectului<br>• Paliditate<br>• Dereglarea respiraţiei | • Somnolenţă<br>• Anxietate<br>• Agitaţie<br>• Pierderea conştiinţei treptată sau subită<br>• Accentuarea schimbării culorii tegumentelor cutanate<br>• Respiraţie periodică<br>• Respiraţie “clocotindă”<br>• Suspine<br>• Delire |
| **Emoţionale** | • Creşterea nevoilor de comunicare activă, vorbă, contact fizic<br>• Izolarea socială<br>• Accentuarea tristeţii, plângăreţi<br>• Tendinţe de comunicare activă, manifestare a dragostei | • Dorinţa de a vorbi despre organizarea funerarilor<br>• Perioade cu manifestarea emoţiilor puternice<br>• «Negocieri»<br>• Rememorarea celor trăite , discutarea evenimentelor trecute<br>• Îmbărbătarea celor apropiaţi<br>• Frica de adormire | • Liniştire •<br>• Creşterea comunicabilităţii<br>• Semne de plecare din viaţă, cuvinte de adio<br>• Accentuarea anxietăţii | • Pacientul poate să nu răspundă sau aproape să nu răspundă la stimuli verbali.<br>• Conştiinţă obnubilată, delir, incapacitate de a-şi exprima explicit emoţiile |
| **Spirituale** | • Creşterea interesului faţă de aspectele spirituale<br>• Rugăciuni<br>• Dorinţa de comunicare cu un tutore spiritual sau religios<br>• Convertirea în credincios. | • Închipuirea imaginii rudelor decedate<br>• Fortificarea credinţei în Dumnezeu<br>• Perioade de refugiu în sine | • Clarificarea gândurilor şi emoţiilor<br>• Împăcare şi reconceptualizare | • Perceperea altor dimensiuni ale vieţii<br>• Împăcare<br>• Somn liniştit profund |
| **Recomandări pentru membrii familiei şi alte persoane ce îngrijesc de pacient:** | | | | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| **Pentru toate schimbările** | • Permiteți-i pacientului să-şi aleagă acele produse alimentare pe care le place<br>• Convingeți-l pe pacient să consume ape şi să ingereze produse alimentare, dar nu-l forțați şi nu insistați<br>• Asistați-l să se deplaseze. •<br>• Asistați-l să-şi creeze un anturaj confortabil şi inofensiv.<br>• Colaborați activ cu echipa medicală, comunicați-le acestora despre simptomele noi şi accentuarea simptomelor prezente.<br>• Acordați suport moral, ascultați.<br>• Nu vă străduiți să negați boala, să nu spuneți că « totul va fi bine».<br>• Permiteți pacientului să plângă şi să-şi manifeste emoțiile.<br>• Nu încercați să mascați tristețea.<br>• Să vă rugați împreună cu pacientul şi după posibilitate asistați-l să stabilească comunicarea cu tutorele său spiritual. | • Sprijinirea dorinței pacientului de a se odihni, atunci când are nevoie de odihnă.<br>• Informarea lucrătorilor medicali despre augmentarea durerii şi a altor simptome.<br>•<br>• Observarea oricăror schimbări în somn, alimentație etc.<br>• Sprijinirea dorinței pacientului de a discuta întrebările, legate de decedare.<br>• Limitarea frecventărilor, fapt ce permite pacientului să se odihnească.<br>• Oferiți-i posibilitatea de a discuta cele trăite, să-şi amintească.<br>• Asigurați-i contactul fizic: masarea spinării, plantelor.<br>• Vorbiți despre dragoste, iertare.<br>• Dacă pacientul se teme de întuneric, lăsați lumina aprinsă în încăpere.<br>• Vorbiți deseori despre faptul că cei apropiați vor fi mereu alături de dânsul.<br>• Discutați împreună aspectele spirituale. | • A avea grijă ca patul/îmbrăcămintea pacientului să fie curată şi uscată.<br>• Schimbați frecvent poziția pacienților țintiți la pat.<br>• Oferiți apă şi alimente, dar nu insistați.<br>• Urmăriți nivelul conştiinței;<br>• Anterior alimentării, asigurați-vă că pacientul poate înghiți.<br>• Mențineți contactul fizic.<br>• Umeziți buzele cu bucățele mici de gheață sau cu şervețele umede.<br>• Continuați discuția cu pacientul, inclusiv puneți-i muzica liniştită favorită.<br>• Membrii familiei pot pe rând să vegheze la patul pacientului.<br>• La necesitate, a reaminti persoanelor ce îngrijesc de bolnav despre alimentare şi odihnă.<br>• Rugați-vă împreună cu pacientul. | • Unde e cazul, aplicați-i comprese calde sau reci, dacă pacientul prezintă febră sau friguri.<br>• Discutați cu pacientul (chiar dacă acesta nu răspunde).<br>• Informați lucrătorii medicali despre schimbările în respirație (membrii familiei trebuie să ştie că anterior decesului sunt posibile dereglări ale respirației).<br>• Informați lucrătorii medicali despre semnele de suferință (grimasa durerii).<br>• Administrați medicamentele după posibilitate potrivit indicațiilor medicale.<br>• Discutați cu pacientul, manifestați-vă emoțiile.<br>• Verbal sau non-verbal sprijiniți pacientul.<br>• Luați-vă rămas bun şi permiteți-i pacientului să decedeze.<br>• Asigurați-l pe pacient că acesta va fi iubit şi memorat.<br>• Vorbiți-i despre dragoste şi iertare.<br>• Participați în ritualurile de suport |
| ***Adnotare***: Aici sunt enumerate simptomele şi schimbările care se pot manifesta în proximitatea decesului, la fel ca şi recomandările pentru apropiații pacientului. Faza terminală a maladiei poate evolua diferit şi pacientul poate prezenta nu toate simptomele menționate anterior. Odată cu apropierea de momentul decesului la fiecare etapă se pot manifesta de asemenea unele sau toate simptomele, enumerate la etapele | | | | |

precedente. **Sursa***: Selwyn & Rivard, 2003 (41)*

# VI. Lista minimală de date ce sunt recomandate spre a fi colectate în cadrul instituțiilor medicale

Minimul sugerat de date, care urmează să fie colectat, este important pentru evaluarea accesibilității şi eficacității serviciilor de asistență paliativă. Aceste date vor ajuta organizatorilor sistemului de sănătate în luarea deciziilor vis-a-vis de îmbunătățirea şi extinderea serviciilor pentru toți cei, care au nevoie de acestea.

Colectarea datelor urmează a fi efectuată cu regularitate (de exemplu, lunar, trimestrial sau semestrial):

- Numărul pacienților cu HIV/SIDA, ce necesită asistență paliativă[9];
- Numărul de pacienți cu HIV/SIDA, cărora li se administrează îngrijiri paliative;
- Numărul de pacienți cu HIV/SIDA, cărora li se administrează o careva analgezie;
- Numărul de pacienți cu HIV/SIDA, cărora li se administrează analgezie cu substanțe stupefiante (opioide).

[9] Sunt subînțeleşi pacienții, care prezintă simptomele descrise în protocolul în cauză.

# Anexa 1. Dozele echivalente ale diverşilor analgezici opioizi

**Tabelul 28. Doze echivalente ale analgezicilor opioizi**

| Agonişti ai receptorilor opioizi | Doze echivalente aproximative | |
|---|---|---|
| | Oral | Parenteral |
| Morfina | 30 mg fiecare 3—4 ore | 10 mg la fiecare 3—4 ore |
| Hidromorfona | 7,5 mg fiecare 3—4 ore | 1,5 mg la fiecare 3—4 ore |
| Metadona | 15 mg fiecare 6—8 ore | 10 mg la fiecare 6—8 ore |
| Fentanil | 25 mcg (transdermal)a fiecare 72 ore | 0,01 mg |
| Hidrocodonul [b] | 30 mg fiecare 3—4 ore | – |
| Oxicodonul [b] | 30 mg fiecare 3—4 ore | – |
| Codeina [b] | 180—200 mg fiecare 3—4 ore | 130 mg la fiecare 3—4 ore |

Nu sunt administrate pacienților care nu au beneficiat anterior de opioizi. [b] Sunt produse sub formă de preparat combinat cu paracetamolul sau acid acetilsalicilic (aspirina). ***Sursa***: Jacox et al., 1994 *(32)*.

# Bibliografie


1. World Health Organization. Cancer Pain Relief and Palliative Care, Report of a WHO Expert Committee. Geneva: World Health Organization, 1990.
2. Doyle D, Hanks GWC, MacDonald N, eds. Oxford Textbook of Palliative Medicine, 3rd Ed. New York: Oxford University Press, 2003.
3. World Health Organization. Palliative Care: symptom management and end-of-life care; Integrated Management of Adolescent and Adult Illness; January 2004.
4. Davies E, Higginson IJ, eds. The Solid Facts: Palliative Care. Copenhagen: World Health Organization 2004. (Accessed 5 July 2006 http://www.euro.who.int/document/E82931.pdf)
5. World Health Organization. WHO definition of palliative care. (Accessed 5 July 2006 http://www.who.int/cancer/palliative/definition/en/)
6. Foley KM, Aulino F, Stjernsward J. "Palliative Care in Resource-Poor Settings." A Clinical Guide to Supportive and Palliative Care for HIV/AIDS, 2003 ed. O'Neill JF, Selwyn, Schietinger H. 387-407. Washington, DC: Health Resources and Services Administration. (Accessed July 5 2006 http://www.hab.hrsa.gov/tools/palliative/chap19.html)
7. Centers for Disease Control. Recommendations for prevention of HIV transmission in health-care settings. MMWR, 1987; 36:S1-S16.
8. Centers for Disease Control. Perspectives in Disease Prevention and Health Promotion Update: Universal Precautions for Prevention of Transmission of Human Immunodeficiency Virus, Hepatitis B Virus, and Other Bloodborne Pathogens in Health-Care Settings. MMWR, 1988, 37:377-388.
9. LaRue F, Fontaine A, Colleau SM. Underestimation and under-treatment of pain in HIV disease: multicentre study. British Medical Journal, 1997, 314:23-28.
10. Breitbart W et al. The undertreatment of pain in ambulatory AIDS patients. Pain 1996; 65:243-249.
11. Breitbart W et al. Fatigue in ambulatory AIDS patients. Journal of Pain and Symptom Management, 1998, 15:159-167.
12. Wood CGA, Whittet S, Bradbeer CS. ABC of palliative care: HIV infection and AIDS. British Medical Journal, 1997, 315:1433-1436.
13. Moss V. Palliative care in advanced HIV disease: Presentation, problems, and palliation. AIDS, 1990, 4(Suppl):S235-S242.
14. Fontaine A, Larue F, Lassauniere JM. Physicians; recognition of the symptoms experienced by HIV patients: how reliable? Journal of Pain and Symptom Management, 1999 Oct, 18:263-270.
15. Fantoni M et al. Multicentre study on the prevalence of symptoms and symptomatic treatment in HIV infection. Journal of Palliative Care, 1997, 13(2):9-13.
16. Vogl D et al. Symptom prevalence, characteristics, and distress in AIDS outpatients. Journal of Pain and Symptom Management, 1998, 18:253-262.
17. Kelleher P, Cox S, McKeogh M. HIV infection: the spectrum of symptoms and disease in male and female patients attending a London hospice. Palliative Medicine, 1997, (11):152-158.
18. Selwyn PA et al. Palliative care for AIDS at a large urban teaching hospital: program description and preliminary outcomes. Innovations in End-of-Life Care, 2002, 4 (accessed July 5 2006 http://www2.edc.org/lastacts/archives/archivesMay02/featureinn.asp) (Reprinted in J Palliative Medicine 2003; 6: 461-74.)
19. Breitbart W et al. Pain in ambulatory AIDS patients I: Pain characteristics and medical correlates. Pain, 1996, 68:315-21.
20. Frich LM, Borgbjerg FM. Pain and pain treatment in AIDS patients: A longitudinal study. Journal of Pain Symptom Management, 2000, 19:339-47.
21. Hewitt D et al. Pain syndromes and etiologies in ambulatory AIDS patients. Pain, 1997, 70:117-23.
22. Rosenfeld B et al. Pain in ambulatory AIDS patients II: Impact of pain on psychological functioning and quality of life. Pain, 1996, Dec; 68(2-3):323-8.
23. Evers S et al. The impact of HIV on primary headache. Unexpected findings from retrospective, cross-sectional, and prospective analyses. Pain, 2000, 85:191-200.
24. Breitbart W. "Pain." A Clinical Guide to Supportive and Palliative Care for HIV/AIDS, 2003, ed. O'Neill JF, Selwyn P, Schietinger H. 85 -122. Washington, DC: Health Resources and Services Administration. http://www.hab.hrsa.gov/tools/palliative/chap4.html Accessed July 5, 2006.
25. Payne R, Gonzales G. Pathophysiology of pain in cancer and other terminal diseases. In : Doyle D, Hanks GWC, MacDonald N. Oxford Textbook of Palliative Medicine, 2nd Ed. Oxford, New York, Tokyo; Oxford University Press. 1998: 299-310
26. Cornblath DR, McArthur JC. Predominantly sensory neuropathy in patients with AIDS and AIDS-related complex. Neurology, 1988, 38:794-796.
27. Maschke M et al. Incidence and prevalence of neurological disorders associated with HIV since the introduction of highly active antiretroviral therapy (HAART). Journal of Neurol Neurosurg Psychiatry, 2000, 69:376-80.
28. Schifitto G et al. Incidence of and risk factors for HIV-associated distal sensory polyneuropathy. Neurology. 2002 Jun 25;58(12):1764-8.
29. Wulff EA, Wang AK, Simpson DM. HIV-associated peripheral neuropathy: epidemiology, pathophysiology and treatment. Drugs, 2000, 59(6):1251-1260.
30. Rachlis AR. Neurologic manifestations of HIV infection. Using imaging studies and antiviral therapy effectively. Postgrad Med, 1998, 103(3):147-161.
31. Simpson DM. Selected peripheral neuropathies associated with human immunodeficiency virus infection and antiretroviral therapy. Journal of Neurovirol, 2002, 8 Suppl 2:33-41.
32. Jacox A et al. Management of Cancer Pain: Clinical Practice Guideline No. 9. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality, U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, 1994.
33. Acute Pain Management Guideline Panel. Acute Pain Management: Operative or Medical Procedures and Trauma. Clinical Practice Guideline. Rockville, MD: Agency for Health Care Policy and Research 1992.
34. Selwyn PA, Forstein M. Comprehensive care for late-stage HIV/AIDS: Overcoming the false dichotomy of “curative” vs. “palliative” care. JAMA, 2003, 290:806-14.
35. Yun LWH et al. Antidepressant treatment improves adherence to antiretroviral therapy among depressed HIV-infected patients.

Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes, 2005 June, 38(4):432-8.
36. Panel on Clinical Practices for Treatment of HIV Infection. Department of Health and Human Services (DHHS). Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. May 4 2006. (Accessed July 5 2006 http://aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/AdultandAdolescentGL.pdf)
37. Piscitelli SC, Gallicano KD. Drug therapy: interactions among drugs for HIV and opportunistic infections. New England Journal of Medicine, 2001, 344:984-996.
38. Edmunds-Ogbuokiri J. Pharmacologic interactions of clinical significance. In O'Neill J; Selwyn PA, eds. A Clinical Guide to Supportive and Palliative Care for HIV/AIDS. Rockville, MD: Health Resources and Services Administration, 2003. (Accessed July 5 2006 http://www.hab.hrsa.gov/tools/palliative/chap27.html)
39. Database Antiretroviral Drug Interactions. Available at: http://www.hivinsite.com/InSite.jsp?page=ar-00-02
40. HIV-Drug Interactions website. Available at: http://www.hiv-druginteractions.org/

Selwyn PA, Rivard M. "Overview of clinical issues". In O'Neill J, Selwyn PA, Schietinger, H, Eds. A Clinical Guide to Supportive and Palliative Care for HIV/AIDS. Rockville, MD: Health Resources and Services Administration, 2003. (Accessed July 5 2006 http://www.hab.hrsa.gov/tools/palliative/chap2.html)

# Capitolul IV

## Tuberculoza şi infecţia HIV: tactica conduitei pacienţilor cu infecţie mixtă

## I. Epidemiologia tuberculozei, co-infecţiei TBC/HIV şi influenţa reciprocă a TBC şi infecţiei HIV

### 1. Epidemiologia tuberculozei

Tuberculoza (TBC) în ţările membre ale regiunii Europene a OMS reprezintă o problemă serioasă a sănătăţii publice. Potrivit ultimelor estimări ale OMS, în anul 2004 în regiune au fost raportate peste 445.000 de cazuri noi de TBC şi peste 69.000 de decese asociate TBC. Morbiditatea medie cu TBC în regiune constituie 50 de cazuri la 100.000 de populaţie, deşi aceasta variază în mare măsură de la ţară la ţară — de la 2 cazuri la 100.000 în Monaco până la 177 la 100.000 în Tadjikistan. Incidenţa în linii generale în sub-regiuni constituie (la 100.000 de populaţie): 12 cazuri în ţările Europei de vest, 27 de cazuri în Europa Centrală şi 96 de cazuri în Europa de est. Federaţia Rusă ocupă locul 12 în clasament din 22 de ţări ale lumii cu cea mai mare prevalenţă a TBC (*1, 2*).

După cum s-a relatat mai sus, în ţările din Europa de est este înregistrat cel mai mare nivel al morbidităţii de TBC, fapt legat primordial cu deteriorarea economică şi eforturile insuficiente ale sistemului de sănătate publică. Situaţia creată necesită extinderea şi fortificarea combaterii acestei maladii în conformitate cu recomandările internaţionale. În ţările din Europa de vest există, de asemenea, focare de TBC, în particular în municipiile mari; acest fapt este legat de afluxul de imigranţi din ţările cu prevalenţă mare a TBC *(3, 4)*.

Regiunea europeană ocupă primul loc în lume la capitolul prevalenţa TBC polirezistente. Aici sunt amplasate 7 din cele 9 ţări ale lumii, unde cota parte a cazurilor de TBC polirezistentă în rândul cazurilor noi de TBC constituie peste 6,5 la sută (Israel, Kazahstan, Letonia, Lituania, Federaţia Rusă, Uzbekistan şi Estonia), la fel ca şi 5 din cele 9 ţări ale lumii, unde prevalenţa TBC polirezistente în rândul pacienţilor trataţi anterior constituie peste 30 la sută (Kazahstan, Lituania, Federaţia Rusă, Uzbekistan şi Estonia) *(5)*. Prevalenţa TBC este mai mare în rândul deţinuţilor decât în rândul altor grupuri ale populaţiei. În medie pe regiunea europeană 100 de deţinuţi revin la 100.000 de populaţie; în ţările din Europa de est acest indicator este mai mare. De exemplu, în Federaţia Rusă în anul 2003 acesta constituia circa 600 de persoane la 100.000 de populaţie *(6)*. În anul 2003 peste 7 la sută din cazurile noi de TBC, care au fost raportate Biroului pentru Europa al OMS, au fost depistaţi în penitenciare; în diferite ţări acest indicator variază în mare măsură (între 0,1 şi 30,4 la sută) *(7—10)*.

### 2. Epidemiologia co-infecţiei TBC/HIV

În Europa de est epidemiile de TBC şi HIV/SIDA evoluează independent una de cealaltă, iar la marea majoritate a pacienţilor cu TBC infecţia nu este acompaniată de suprimarea imunităţii, caracteristică pentru pacienţii cu infecţia HIV. Riscul TBC la PTHS este mai ridicat în acele regiuni, unde prevalenţa acesteia este mai mare. Potrivit datelor din ţările Europei de vest şi est, în anul 2004 TBC a fost cea mai frecvent raportată maladie indicatoare a SIDA: aceasta a fost depistată la 24 şi 56 la sută din pacienţii cu diagnostic primar de infecţie HIV în ţările din Europa de vest şi de est respectiv *(11, 12)*. Regretabil, datele noastre cu privire la prevalenţa reală a co-infecţiei TBC/HIV sunt limitate din cauza insuficienţei de date de supraveghere epidemiologică. Se anticipează că creşterea considerabilă a prevalenţei infecţiei HIV şi prevalenţa înaltă a TBC, înregistrate recent în Europa de est, vor cauza în următorii câţiva ani o creştere rapidă a numărului de pacienţi cu co-infecţie TBC/HIV *(12—14)*. Aflarea în locurile de privaţiune a libertăţii sporeşte riscul infectării cu TBC şi infecţie HIV. Acest fapt este condiţionat de factorii mediului ambiant şi alimentaţia precară. Condiţiile din penitenciare sporesc predispunerea şi vulnerabilitatea deţinuţilor faţă de aceste infecţii şi contribuie la un comportament mai

riscant. Aglomerarea, aflarea în încăperi închise, ventilarea precară, iluminarea precară şi contactul de durată cu pacienţii bolnavi de TBC facilitează transmiterea acestei infecţii prin intermediul picăturilor pe cale aeriană. Comportamentul răspândit în penitenciare — metodele riscante de administrare a substanţelor opioide injectabile, efectuarea tatuajelor, relaţiile sexuale neprotejate — sporesc substanţial riscul infectării cu HIV, la fel ca şi cu hepatitele virale B şi C *(15)*.

## 3. TBC şi infecţia HIV: influenţa reciprocă

### *3.1. Influenţa infecţiei HIV asupra evoluţiei TBC active*

Infecţia HIV facilitează transmiterea infecţiei cauzate de *Mycobacterium tuberculosis*, cu trecere în TBC activă atât la persoanele, care au fost infectate recent, cât şi la persoanele cu infecţie latentă. Indubitabil, infecţia HIV reprezintă cel mai grav factor de risc din cele cunoscute pentru activarea infecţiei latente, cauzate de *M. tuberculosis*. În cazul persoanelor infectate cu HIV şi co-infectate cu *M. Tuberculosis*, riscul de dezvoltare a TBC active constituie 5—10 la sută pe an, în timp ce în cazul persoanelor neinfectate cu HIV, riscul este egal cu 5—10 la sută pe toată durata vieţii. Este absolut clar că o atare discrepanţă este condiţionată de imunodeficienţă, cauzată de infecţia HIV. Infecţia HIV majorează, de asemenea, frecvenţa recidivelor TBC, fapt ce poate fi condiţionat de reactivarea endogenă sau de reinfectarea exogenă *(16, 17)*.

### *3.2. Influenţa infecţiei HIV asupra transmiterii TBC*

TBC este una din cele mai frecvent raportate infecţii oportuniste (IO) în rândul pacienţilor infectaţi cu HIV, preponderent în regiunile cu prevalenţă înaltă a acesteia. Infecţia HIV majorează subit numărul de bolnavi cu TBC, care la rândul său, sporeşte riscul infectării cu TBC de la membrii familiei (riscul cel mai mare de transmitere a TBC este raportat în cazul contactelor habituale în gospodăriile casnice, în particular acest lucru este veridic pentru copii şi partenerii HIV-infectaţi) şi în comunităţi (locul de muncă, şcoli, spitale). În spitale există riscul răspândirii intraspitaliceşti a TBC şi de infectare atât a pacienţilor (cu co-infecţie HIV sau fără aceasta), cât şi a cadrelor medicale. Mai mult ca atât, dacă pacienţii nu sunt asiguraţi cu terapie antituberculoasă eficientă şi neîntreruptă, acest fapt condiţionează majorarea prevalenţei TBC polirezistente *(18—20)*.

### *3.3. Influenţa infecţiei HIV asupra manifestărilor clinice ale TBC*

Pe măsura progresării infecţiei HIV, scade numărul limfocitelor CD4 cu aproximativ 50—80/μl pe an, fapt ce tot mai mult reduce capacitatea sistemului imun de a inhiba replicarea şi diseminarea *Mycobacterium tuberculosis* în organism. TBC pulmonară (TBP) este cea mai frecventă formă a TBC, preponderent la adulţi, dar manifestările acesteia depind, în mare măsură, de gradul de imunodeficienţă. Tabloul clinic, rezultatele testelor bacteriologice ale sputei şi datele examenului radiologic al plămânilor sunt deseori diferite în stadiul precoce (CD4>350/μl) şi tardiv (<200/μl) al infecţiei HIV. Manifestările clinice ale TBC la etapa precoce a infecţiei HIV sunt similare cu manifestările TBC secundare la pacienţii neinfectaţi cu HIV, şi anume: rezultatul pozitiv al examenului sputei (depistarea dublă în frotiuri a bacteriilor acidorezistente sau combinarea rezultatului pozitiv al unui examen unic al sputei cu modificări radiologice caracteristice), la fel ca şi depistarea frecventă a cavernelor în plămâni. Tabloul clinic al TBC în stadiul avansat de infecţie HIV, din contra, aminteşte mai mult TBC primară: este caracteristică lipsa micobacteriilor în spută, iar la roentgenoscopie cel mai des sunt depistate schimbări infiltrative şi nu caverne *(21—23)*. În caz de imunodeficienţă severă se majorează frecvenţa TBC extrapulmonare atât la adulţi, cât şi la copii. TBC diseminată este dificil de diagnosticat, de aceea în această formă a TBC nu sunt rare erorile diagnostice şi depistarea post-mortem.

### *3.4. Influenţa TBC asupra morbidităţii şi mortalităţii în infecţia HIV*

TBC activă cauzează propriu-zis o careva micşorare a imunităţii. În ţările, în care epidemiile TBC şi HIV/SIDA se dezvoltă independent una de cealaltă, TBC nu întotdeauna este o manifestare a afectării severe a sistemului imun la pacienţii HIV-infectaţi. Acest fapt este explicat prin faptul că infectarea cu TBC poate avea loc până la infectarea cu infecţia HIV sau pe durata stadiilor sale precoce, adică până la evoluţia imunodeficienţei severe. În caz de TBC activă la pacienţii cu infecţie HIV deseori se

observă o acutizare a imunodeficienței, cauzată de infecția HIV, fapt ce facilitează evoluția altor IO, şi în primul rând, al pneumoniei pneumocistice (agentul patogen – *Pneumocystis jirovecii,* fosta *P. carinii*), a esofagitei candidozice şi a meningitei criptococice. Oricare din aceste infecții ar putea rezulta în sfârşit letal. În aceste cazuri TBC este o cauză indirectă a decesului *(24)*.

Mai mult ca atât, potrivit nenumăratelor date, TBC reprezintă cauza nemijlocită a decesului în medie la 30 la sută din pacienții cu HIV/SIDA *(22, 23, 25)*. Acest fapt subliniază necesitatea diagnosticării şi tratamentului precoce a TBC la toți pacienții HIV-infectați, în particular la pacienții cu un nivel al limfocitelor CD4 ce indică o imunodeficiență severă.

# II. Diagnosticul tuberculozei şi al infecției HIV la adulți şi adolescenți

În cazul tuturor pacienților infectați cu HIV, este necesar a evalua factorii de risc al prezenței sau infectării cu TBC, la fel ca şi necesitatea în cazul tuturor bolnavilor cu TBC a sugerării efectuării testării HIV şi a consultării. Acest fapt este dictat de următoarele cauze:

- La pacienții cu infecție HIV este majorat riscul prezenței sau evoluției TBC active, care reprezintă una din IO de bază care contribuie la decesul PTHS;
- Infecția HIV afectează progresarea clinică a TBC şi tratamentul acesteia;
- TBC influențează evoluția clinică a HIV/SIDA şi tratamentul acestora;
- TBC ar putea fi marcherul stadiilor avansate ale HIV/SIDA.

## 1. Evaluarea riscului şi diagnosticul TBC la PTHS

La evaluarea riscului de TBC la PTHS, o atenție deosebită trebuie să fie acordată:

- Persoanelor cu simptome de afectare a organelor respiratorii;
- Persoanelor cu locuiesc cu bolnavi de TBP;
- Persoanelor ce prezintă alți factori de risc şi care manifestă vulnerabilitate crescută [de exemplu, consumatorii de substanțe narcotice injectabile (CDI), persoanele ce fac abuz de alcool, deținuții].

Evaluarea primară a prezenței TBC trebuie să includă:

- Colectarea anamnezei privind contactele (individuale şi ale membrilor gospodăriilor casnice);
- Colectarea anamnezei privind simptomele suspecte (în deosebi, tusea inexplicabilă pe parcurs de mai mult de 2 săptămâni).

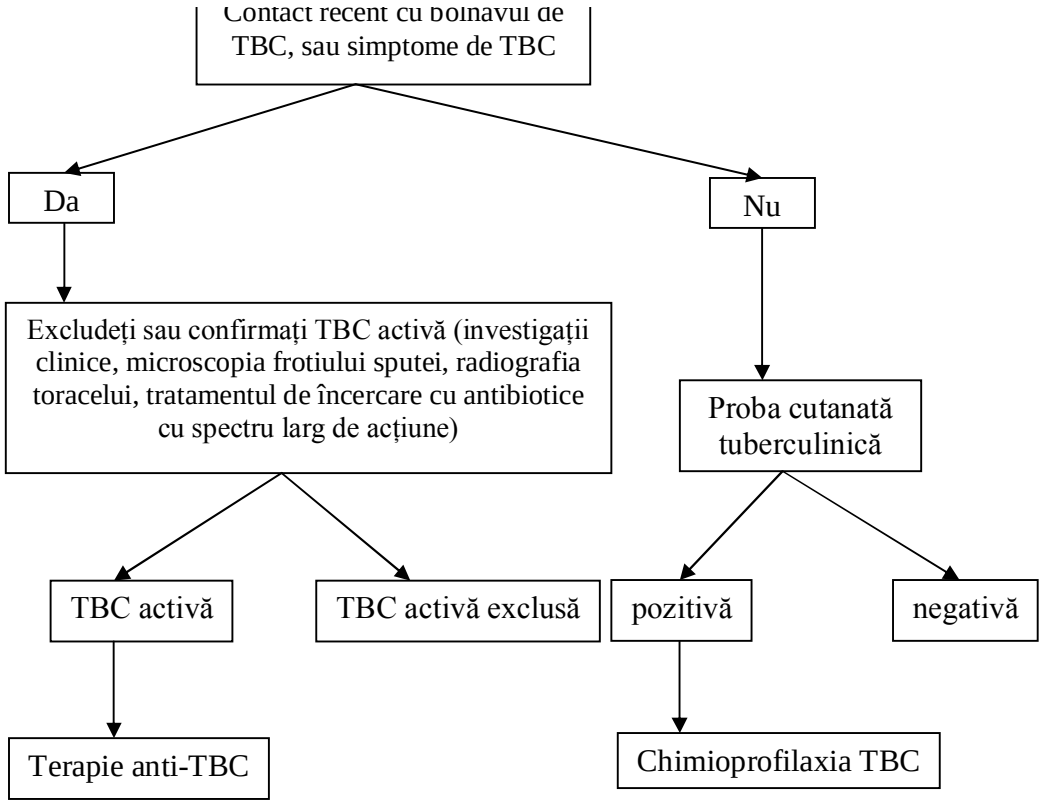
În cazul în care n-a fost depistat niciun factor de risc pentru TBC la pacienții infectați cu HIV (lipsa contactelor recente sau a simptomelor clinice), se administrează proba cutanată cu tuberculină[10] pentru depistarea oricărei forme latente a infecției, care poate evolua în TBC activă din cauza imunodeficienței cauzate de infecția HIV (referiți-vă la Imaginea 1 din continuare). Proba pozitivă la tuberculină indică infectarea cu *Mycobacterium tuberculosis* în trecut sau mai recent, fapt ce constituie un motiv pentru începerea tratamentului profilactic al TBC. Proba negativă cu tuberculină la PTHS indică, de regulă, lipsa riscului de TBC (cu excepția pacienților cu imunodeficiență extrem de severă).

În cazul în care pacienții cu infecție HIV prezintă simptome clinice, ce indică prezența TBP sau a TBC extrapulmonare, sau dacă este depistat un contact recent cu un bolnav cu TBC, este necesar a efectua examenul la TBC activă. Pentru excluderea TBC active se efectuează examinarea minuțioasă a pacientului, bacterioscopia şi însămânțarea sputei, de rând cu roentgenologia. La depistarea schimbărilor infiltrative la radiologia pulmonară s-ar putea să fie necesar de început tratamentul antituberculos de încercare cu antibiotice cu spectru larg de acțiune pentru diagnosticul diferențiat al TBC şi al procesului inflamator nespecific în plămâni. Dacă TBC activă poate fi exclusă, atunci se administrează proba cutanată cu tuberculină pentru diagnosticul infecției tuberculoase latente.

[10] Tuberculina reprezintă în sine un complex epurat de proteine, extrase din cultura de *Mycobacterium tuberculosis*. Ca răspuns la administrarea intracutanată a tuberculinei persoanelor infectate cu *M. tuberculosis*, peste 24-48 de ore se dezvoltă o reacție locală sub formă de papulă. La persoanele HIV-infectate proba este considerată pozitivă, de regulă, dacă diametrul papulei depăşeşte 5 mm. Acest rezultat înseamnă doar că persoana investigată a fost la o anumită perioadă în viața sa infectat cu *M. tuberculosis (15, 17)*.

În cazul în care o persoană HIV-infectată este diagnosticată cu TBC activă, este administrată terapia antituberculoasă potrivit schemelor terapeutice, descrise în compartimentul III ce urmează.

**Imaginea 1. Algoritmul evaluării riscului de TBC sau de prezență a TBC la pacienții cu HIV**




## 2. Evaluarea riscului şi diagnosticul infecției HIV la pacienții cu TBC

Testarea la HIV şi consultarea în aspecte de infecție HIV trebuie în mod obligatoriu să fie propuse în toate instituțiile, care asigură conduita pacienților cu TBC activă. Lucrătorii medicali trebuie să explice obiectivele testării şi semnificația rezultatelor acesteia pentru selectarea tratamentului. Pacientul este în drept să se dezică de testare. Evaluarea primară a statului HIV trebuie să includă următoarele etape:

- Consultarea pre-testare;
- Teste serologice (de regulă, RIE şi/sau un alt test rapid) şi *Western blot* pentru confirmarea rezultatului;
- Consultarea post-testare, care trebuie să includă, indiferent de rezultatele testării, recomandări privind reducerea comportamentului riscant.

În cazul depistării infecției HIV, este necesară efectuarea unor investigații suplimentare, de rezultatele cărora va depinde tactica tratamentului. Pentru detalii referiți-vă la Capitolul 1 *„Examinarea şi terapia antiretrovirală a adulților şi adolescenților”*.

# III. Tactica conduitei adulților şi adolescenților cu tuberculoză şi infecție HIV

Întrebarea principală care apare în conduita pacienților cu infecție mixtă TBC/HIV este când să inițieze tratamentul.

Conform rezultatelor examenului primar, toți pacienții cu infecție mixtă TBC/HIV pot fi categorisiți în două grupuri, pentru fiecare fiind necesară o anumită strategie vis-a-vis de TARV:

1. Pacienții infectați cu *Mycobacterium tuberculosis* (proba cutanată cu tuberculină pozitivă);

2. Pacienţii cu TBC activă.

# 1. Conduita pacienților cu co-infecție M. tuberculosis şi HIV

Pacienții HIV-infectați cu infecție mixtă cu *M. tuberculosis* prezintă un risc ridicat de dezvoltare a TBC active, de aceea aceştia au nevoie să beneficieze de tratament profilactic cu izoniazidă în doză de 5 mg/kg (dar nu mai mult de 300 mg/24 de ore) o singură dată în zi, o cură cu durata de 6 luni.

În scopul îmbunătățirii aderenței la tratament au fost propuse scheme mai comode, însă eficacitatea acestora rămâne nedovedită. Se continuă căutarea schemelor alternative de chimioprofilaxie pentru regiunile cu prevalență înaltă a rezistenței la izoniazidă *(26—28)*. Izoniazida dereglează metabolismul piridoxinei şi ar putea cauza neuropatie periferică, în special în timpul gravidității, în alcoolism sau epuizare; pentru profilaxia acestei maladii se administrează piridoxina cu posologia de 6 mg/24 de ore.

Decizia privind debutul TARV depinde de un întreg şir de factori, în primul rând, de stadiul clinic al infecției HIV şi de indicatorii imunologici (referiți-vă la compartimentul "Inițierea TARVIA" şi Anexa 2 din Capitolul 1 *"Examinarea şi tratamentul antiretroviral al adulților şi adolescenților"*).

Chimioprofilaxia TBC poate fi efectuată concomitent cu TARV. Sunt necesare investigații suplimentare pentru determinarea nivelului prag al CD4 la care necesitatea în profilaxia TBC se micşorează.

# 2. Conduita pacienților infectați cu HIV cu TBC activă

## *2.1. Terapia antituberculoasă*

Tratamentul TBC la persoanele HIV-infectate are prioritate asupra TARV şi acesta este început imediat după diagnosticarea TBC active. Terapia antituberculoasă oportună permite a diminua mortalitatea cauzată de TBC şi riscul infectării altor persoane *(15, 29, 30)*. Indiferent de faptul dacă pacientul primeşte sau nu TARV, preparatele de bază pentru tratamentul TBC trebuie să fie remediile cu farmacocinetică cunoscută. Cura de terapie antituberculoasă constă din două etape: etapa 1 (faza inițială) cu durata de 2-3 luni şi etapa 2 (faza de continuare) cu durata de 4-5 luni (pentru mai multe detalii faceți referință la Anexa 1). Datele existente indică faptul că riscul de recidivare a TBC la persoanele infectate cu HIV se reduce la minimum în caz de utilizare a schemei ce conține rifampicina pe toată durata curei terapeutice.

**Tabelul 1. Schemele recomandate pentru terapia antituberculoasă pentru PTHS cu TBC**

| **Particularitățile cazului de TBC** | **Schema de tratament al TBC** [a] | |
|---|---|---|
| | **Etapa inițială** [b] | **Etapa 2** |
| **TBC primar depistată** | Izoniazidă + Rifampicină + Pirazinamidă + Etambutol [c], 2 luni | Izoniazidă + Rifampicină, 4 luni |
| **TBC anterior tratată,** inclusiv:<br>• recidive<br>• tratament după o cură întreruptă<br>• ineficacitatea tratamentului [d] | Izoniazidă + Rifampicină + Pirazinamidă + Etambutol + Streptomicină, 2 luni, sau Izoniazidă + Rifampicină + Pirazinamidă + Etambutol, 1 lună | Izoniazidă + Rifampicină + Etambutol, 5 luni |
| **TBC cronică sau polirezistentă** (eliminarea *M. tuberculosis* cu sputa, indiferent de cura terapeutică antituberculoasă repetată sub supravegherea medicului) | Scheme special elaborate — fie standard, fie individuale | |

[a] În cazul pacienților HIV-infectați cu TBC activă se recomandă utilizarea schemelor ce necesită administrarea zilnică a remediilor antituberculoase.
[b] Administrarea remediilor sub controlul lucrătorului medical se recomandă pe toată durata curei terapeutice, în special la prima etapă.
[c] Etambutolul poate fi substituit cu streptomicină. O atare substituire se recomandă, în particular, în caz de meningită tuberculoasă, aşa cum streptomicina pătrunde mai bine în meninge.
[d] În caz de tratament conform schemei individuale se impune necesitatea efectuării examinării sensibilității *Mycobacterium tuberculosis* la preparatele selectate (dacă este posibil).

## *2.2. Inițierea TARV*

Nu rareori TBC activă este diagnosticată la pacienții cu stadii avansate ale infecției HIV şi, corespunzător, necesită TARV. Nu este acceptabil a se refuza TARV doar din cauză că pacienților li se administrează sau li se va administra remedii antituberculoase. Deşi, este preferabil a nu se începe

tratamentul antituberculos şi ARV concomitent. După posibilitate, TARV trebuie amânat pentru ceva timp (Tabelul 2) *(31—34)*. Acest lucru va permite:

- Simplificarea tratamentului;
- Evitarea interacțiunilor dintre remediile antituberculoase şi ARV;
- Evitarea sumării efectelor adverse;
- Reducerea riscului instituirii sindromului inflamator de recuperare a imunității (SIRI);
- Reducerea la minimum a probabilității faptului că pacientul ar putea încurca care remediu şi când urmează a fi ingerat;
- Spori nivelul aderenței la tratament.

**Tabelul 2. Selectarea strategiei pentru începerea terapiei la PTHS cu TBC activă.**

| Valorile inițiale | Terapia antituberculoasă | TARV |
|---|---|---|
| **TBC extrapulmonară** (indiferent de numărul de limfocite CD4) | A se începe imediat | A se începe, imediat ce va fi determinată toleranța tratamentului TBC (după 2-8 săptămâni după începerea tratamentului) [a] |
| **TBC pulmonară** Numărul de limfocite CD4 <200/µl | A se începe imediat | |
| **TBC pulmonară** Numărul de limfocite CD4 200—350/µl | A se începe imediat | A se începe după finisarea primei etape a tratamentului tuberculozei (în caz de imunodeficiență severă acesta poate fi început şi mai devreme) |
| **TBC pulmonară** Numărul de limfocite CD4 >350/µl | A se începe imediat | A se monitoriza numărul de limfocite CD4. La micşorarea numărului de limfocite CD4 <350/µl a se revedea necesitatea începerii TARV. |

[a] Întrebarea privind termenul de începere a TARV trebuie să fie soluționată ținând cont de gravitatea manifestărilor clinice ale imunodeficienței.

### *2.3. Schemele TARVIA de prima linie*

Tratamentul antiretroviral intens activ (TARVIA) este setul standard de TARV recomandat. TARVIA include în sine trei (în unele cazuri mai multe) preparate ARV. Factorii de bază, de care trebuie să se țină cont la selectarea schemei TARV la pacienții cu TBC:

- Eficacitatea remediilor;
- Efectele adverse şi toxicitatea;
- Comoditatea administrării (permite creşterea aderenței).

La administrarea TARV pe fondal de tratamentul al TBC trebuie să se țină cont de următoarele:

- Interacțiunea rifampicinei cu unele remedii ARV;
- Dificultatea administrării unui număr mare de comprimate;
- Importanța respectării exacte a regimului terapeutic;
- Toxicitatea preparatelor;
- Posibilitatea dezvoltării sindromului inflamator de recuperare a imunității (SIRI).

**Tabelul 3. Schemele recomandate pentru TARVIA de linia întâi pentru pacienții cărora li se administrează Rifampicină pentru tratamentul TBC [a]**

| | TARVIA | Combinația de remedii ARV |
|---|---|---|
| **Preferențială** | 2 INTI + 1 INNTI | Zidovudina (sau tenofovir) + lamivudină (sau emtricitabină) + efavirenz [a] |
| **De alternativă** | 2 INTI + 1 INNTI | Abacavir + lamivudină + efavirenz [a]<br><br>În cazul în care nu există alte opțiuni: EFV → NVP (AZT sau TDF) + (3TC sau FTC) + NVP (monitorizarea funcțiilor hepatice) |
| **De alternativă** | 3 INTI | Zidovudina + lamivudină (sau embricitabină)+ abacavir (sau tenofovir) |

[a] Posologia recomandată pentru efavirenz constituie 600 mg/24 de ore, în particular pentru pacienții cu ponderea corporală ≤60 kg *(35—37)*. Posologia pentru pacienții cu ponderea corporală >60 kg poate fi majorată până la 800 mg/24 de ore, deşi acest aspect necesită examinare în continuare. Dacă efavirenz nu este accesibil, acesta poate fi substituit prin nevirapină (200 mg o dată la 24 de ore în primele 2 săptămâni, ulterior 200 mg de 2 ori în 24 de ore). Este necesar a controla funcțiile hepatice şi manifestările toxicității remediilor. Există un preparat combinat cu doză fixă, care include zidovudina, lamivudina şi nevirapină.

#### 2.3.1. Particularitățile utilizării schemelor de linia întâi

*Zidovudina (sau tenofovir) + lamivudină (sau emtricitabină) + efavirenz*

- Nu este necesară corectarea dozajului rifampicinei.
- Efavirenz micşorează considerabil concentrația metadonei în sânge (acest fapt este important pentru CDI angajați în TSO). Pentru informație suplimentară faceți referință la Capitolul 5 "*HIV/SIDA la consumatorii de substanței narcotice injectabile: îngrijiri şi tratament*".

*Zidovudina + lamivudină + abacavir (sau tenofovir)*

- Nu este necesară corectarea dozajului rifampicinei.
- Pentru femeile gravide cu TBC este inofensivă schema terapeutică zidovudina + lamivudină + abacavir. Detaliile despre schemele TARV de linia întâi sunt elucidate în Capitolul 1 "*Examinarea şi tratamentul antiretroviral al adulților şi adolescenților*".

#### 2.3.2. Ineficacitatea tratamentului

Eficiența TARV este evaluată în baza evoluției tabloului clinic, numărului de limfocite CD4 şi a titrului încărcăturii virale. Criteriile ineficacității terapiei sunt elucidate în Capitolul 1 *"Examinarea şi tratamentul antiretroviral al adulților şi adolescenților"*. TBC nu este indicator al ineficacității TARV, şi odată depistată în lipsa altor manifestări ale înrăutățirii imunodeficienței, nu este indicată trecerea la o schemă de linia a doua. În cazul în care TBC se dezvoltă deja după trecerea la schema de linia a doua, este necesară corectarea dozajului inhibitorului proteazei (IP).

### *2.4. Schemele TARVIA de linia a doua*

**Tabelul 4. Schemele recomandate pentru TARVIA de linia a doua pentru pacienții cărora li se administrează rifampicină pentru tratamentul TBC**

| | Schema TARVIA | Combinația de remedii ARV |
|---|---|---|
| **Preferențială** | 2 sau 3 INTI + 2 IP (unul din care este amplificat cu ritonavir) | În cazul administrării rifampicinei:<br>Abacavir + didanozina + lopinavir/ritonavir + ritonavir, sau<br>Tenofovir + lamivudină + zidovudină + lopinavir/ritonavir + ritonavir<br>Didanozină + lamivudină + lopinavir/ritonavir + ritonavir |
| **Alternativă** | 2 sau 3 INTI + 2 IP | AZT + 3TC + TDF + PI2/r + trecerea la rifabutină<br>ABC + ddI + PI2/r + trecerea la rifabutină<br>TDF[14] + ddI + PI2/r + trecerea la rifabutină |

#### 2.4.1. Particularitățile utilizării schemelor de linia a doua

*Abacavir (sau tenofovir) + didanozina + lopinavir/ritonavir + ritonavir*

- La utilizarea didanozinei în combinație cu tenofovirul creşte substanțial riscul pancreatitei toxice şi al impactului negativ asupra sistemului imun, de aceea trebuie de micşorat doza didanozinei. La administrarea împreună cu tenofovirul (300 mg per os o dată în 24 de ore) dozele recomandate ale didanozinei sunt precum urmează:
  - 250 mg 1 dată în zi dacă ponderea corporală >60 kg;
  - 125—200 mg dată în zi dacă ponderea corporală <60 kg (38, 39).
- La administrarea combinației lopinavir/ritonavir cu doza 400/100 mg de 2 ori în 24 de ore este

necesar de adăugat ritonavir în doză de 300 mg de 2 ori în 24 de ore; concomitent este necesar a asigura controlul minuțios al funcțiilor hepatice şi a nivelului de lipide în sânge.

*Abacavir (sau tenofovir) + didanozina + saquinavir + ritonavir*

- La utilizarea saquinavirului se recomandă combinarea acestuia cu ritonavirul (câte 400 mg de fiecare remediu) o dată în 24 de ore, plus controlul minuțios al funcțiilor hepatice.
- Schemele prezentate mai sus nu necesită corecția dozajului rifampicinei.

### *2.5. Interacțiunile medicamentoase între preparatele anti-TBC şi ARV: tactica conduitei pacientului*

- Pe de o parte, rifampicina induce activitatea sistemului enzimatic al citocromului P450 (CYP) al ficatului, responsabil pentru metabolismul INNTI şi IP (pentru lista preparatelor faceți referință la Anexa 2). Acest fapt condiționează micşorarea concentrației acestor preparate în sânge, suprimarea incompletă a replicării HIV şi dezvoltarea rezistenței medicamentoase. La administrarea rifampicinei concentrația IP poate să se micşoreze cu 75 la sută, de aceea, este necesară corecția dozajului IP.
- Pe de altă parte, INNTI şi IP ar putea, de asemenea, majora sau micşora activitatea CYP şi prin aceasta să modifice concentrația serică a rifampicinei într-o direcție sau alta. În legătură cu aceasta, rifampicina în combinație cu INNTI şi IP se recomandă a fi administrate zilnic (*40—42*).
- Totuşi, în pofida dificultății şi răspândiri pe larg a impactului asupra CYP a combinației rifampicinei cu INNTI şi IP, în lipsa contraindicațiilor, rifampicina rămâne în continuare preparatul antituberculos de preferință. Aceasta este legat de faptul că, după 6 luni de tratament cu scheme care conțin rifampicină, frecvența recidivelor de TBC la pacienții cu infecție HIV devine tot aşa de mică, ca şi în cazul persoanelor fără HIV-infecție.
- Rifampicina nu afectează concentrația inhibitorilor nucleozidici ai transcriptazei inverse (INTI) în sânge (CYP nu participă în metabolismul acestora), de aceea nu este necesară corectarea dozajului INTI.
- În calitate de alternativă inofensivă a rifampicinei la pacienții cărora li se administrează TARV de linia a doua, poate fi utilizată rifabutina cu posologia 150 mg peste o zi (sau de 3 ori în săptămână). Se acordă preferință rifabutinei în acele instituții, în care nu există posibilități suficiente pentru corecția dozajului IP; totuşi, rifabutina este mai costisitoare decât rifampicina.
- Rifabutina nu poate fi administrată împreună cu saquinavirul neamplificat, dar poate fi utilizată în combinație cu saquinavirul şi ritonavirul.

### *2.6. Profilaxia primară cu cotrimoxazol*

Dacă la pacienții cu co-infecție TBC/HIV tratamentul TBC este început la stadii tardive ale HIV/SIDA, sfârşitul letal poate surveni destul de repede după debutul tratamentului. Decesul poate fi cauzat de progresarea TBC, dar în multe cazuri acesta este legat de progresarea altor IO, cum ar fi, de exemplu, pneumoniile, cauzate de *Pneumocystis jirovecii*, sau encefalita cauzată de *Toxoplasma gondii*. *(32)*. Pentru profilaxia primară a acestor infecții este utilizat cotrimoxazolul [trimetoprim/sulfametoxazol (TMP/SMZ)].

- Pacienții cu numărul de limfocite CD4 <200/µl sau cu stadiul clinic HIV/SIDA 3 (de exemplu, prezența candidozei orofaringiene) sau 4, urmează să primească cotrimoxazol concomitent cu tratamentul anti-TBC (dacă există indicații) până atunci când numărul de limfocite CD4 nu va rămâne la cota >200/µl timp de 4—6 luni sau timp de cel puțin 3 luni.
- Doza profilactică recomandată a cotrimoxazolului pentru adulți constituie 160 mg/800 mg pe care orală o dată în 24 de ore (o pastilă cu doză dublă).
- Respectarea regimului de administrare a cotrimoxazolului are un rol determinant, de aceea se recomandă administrarea acestuia şi a remediilor antituberculoase sub controlul personalului medical, în special în cazul pacienților aflați în stare critică.

Pentru detalii suplimentare faceți referință la compartimentul "Profilaxia IO la persoanele HIV-infectate", Capitolul 2 *"Tactica conduitei pacienților cu infecții oportuniste şi simptome generale de HIV/SIDA"*.

## 3. Tactica conduitei pacienților cu TBC/HIV în anumite circumstanțe

### *3.1. Insuficiență renală*

- Izoniazida, rifampicina şi pirazinamida, fie sunt excretate complet cu bila, fie sunt metabolizate până

la compuşi netoxici. Prin urmare, în caz de insuficienţă renală aceste remedii pot fi administrate în doze obişnuite.

- o În caz de insuficienţă renală severă izoniazida urmează să fie administrată împreună cu piridoxina pentru profilaxia neuropatiei periferice.
- o Streptomicina şi etambutolul sunt excretate de rinichi. Aceste preparate urmează a fi administrate în doze mai mici şi sub controlul minuţios lunar al funcţiilor renale (nivelul creatininei).
- o În schemele TARV este necesar a evita administrarea tenofovirului pe motiv de nefrotoxicitate cunoscută a acestuia.

| **Tabelul 5. Schemele recomandate pentru tratamentul TBC în caz de insuficienţă renală.** | | |
|---|---|---|
| | **Etapa 1** | **Etapa 2** |
| **Schema de preferinţă** | Izoniazidă + Rifampicină + pirazinamida, 2 luni | Izoniazidă + Rifampicină, 4 luni |
| **Schema alternativă** (dacă este posibilă, monitorizarea funcţiilor renale) | Izoniazidă + Rifampicină + pirazinamida + Etambutol, 2 luni | Izoniazidă + Rifampicină, 4 luni |
| [a] Insuficienţă renală reprezintă o majorare a concentraţiei creatininei până la 130—160 µmol/l | | |

### *3.2. Afecţiuni hepatice*

- o Izoniazida, rifampicina şi pirazinamida pot cauza hepatite medicamentoase.
- o Din aceste remedii, pirazinamida este cel mai hepatotoxic, urmată de rifampicină, care exercită un efect mai puţin dăunător asupra hepatocitelor, dar poate cauza icter colestatic.
- o Pirazinamida este contraindicată pacienţilor cu afecţiuni hepatice. Schemele alternative de tratament al TBC sunt enumerate în tabelul 6 din continuare.
- o Pentru depistarea oportună a oricărei agravări a stării hepatice este necesar a efectua cu regularitate examinarea clinică şi examenul activităţii enzimelor hepatice; frecvenţa examinării depinde de starea pacientului.

| **Tabelul 6. Schemele recomandate de tratament al TBC în afecţiunile hepatice [a]** | | |
|---|---|---|
| | **Etapa 1** | **Etapa 2** |
| **Schema de preferinţă** | Streptomicină + Izoniazidă + rifampicina + Etambutol, 2 luni | Izoniazidă + Rifampicină, 6 luni |
| **Schema alternativă primară** | Streptomicină + Izoniazidă + etambutol, 2 luni | Izoniazidă + Etambutol, 10 luni |
| **Schema alternativă secundară** | Rifampicină + Etambutol, 9 luni | |
| [a] În caz de nivel al alaninaminotransferazei (AlAT) care depăşeşte de trei ori norma, precum şi în caz de hepatită cronică şi în ciroză hepatică. | | |

### *3.3. Femeile de vârstă reproductivă*

- o Rifampicina şi unele remedii ARV (preponderent IP) micşorează concentraţia estrogenilor în sânge; concomitent are loc o micşorare a eficacităţii contraceptivelor orale ce conţin estrogen. Pentru informaţie mai detaliată despre contracepţie faceţi referinţă la Capitolul 9 "Suport pentru sănătatea sexuală şi reproductivă a persoanelor ce trăiesc cu HIV/SIDA".
- o La utilizarea metodelor sigure de contracepţie, femeilor cu co-infecţie TBC/HIV li se pot administra tratamentul antituberculos obişnuit şi aceleaşi scheme TARV, ca şi bărbaţilor, inclusiv şi efavirenz. În caz contrar, efavirenz este contraindicat şi se recomandă substituirea acestuia prin abacavir.

### *3.4. Femeile gravide*

- o Gravidele au aceleaşi indicaţii pentru tratamentul antituberculos şi TARV ca şi ceilalţi pacienţi (faceţi referinţă la Tabelul 2 din compartimentul III.2.2. de mai sus).
- o Pentru profilaxia superinfecţiei cu acelaşi sau alte subtipuri de HIV şi a agenţilor cauzali ai ITS tuturor femeilor cu co-infecţie TBC/HIV este necesar a li se recomanda utilizarea prezervativelor.
- o Majoritatea remediilor antituberculoase de prima linie sunt inofensive pentru gravide. Unica excepţie o constituie streptomicina, care exercită efect ototoxic asupra fătului. Acest preparat nu poate fi utilizat în perioada graviditătii (cu excepţia pacientelor cu meningită) şi în timpul alimentării naturale (sunt posibile efecte adverse grave la copii) (*43*).

- În cazul în care femeia cu co-infecție TBC/HIV a hotărât să păstreze sarcina, acesteia i se administrează o cură terapeutică cu preparate ARV pentru profilaxia transmiterii HIV de la mamă copilului. Pentru detalii suplimentare faceți referință la Capitolul 10 "Profilaxia transmiterii materno-fetale a HIV".
- În condițiile administrării unei terapii antituberculoase adecvate şi TARV, monitorizarea tratamentului gravidelor este efectuată conform regulilor generale elaborate pentru pacienții adulți.

### *3.5. Consumatorii de substanțe narcotice injectabile*

Conduita CDI cu co-infecție TBC/HIV reprezintă o problemă destul de dificilă, soluționarea căreia necesită efectuarea unor măsuri suplimentare, fapt dictat de următorii factori:

- Interacțiunea preparatelor antituberculoase şi a remediilor ARV cu opioizi iliciți condiționează creşterea hepatotoxicității acestor preparate la CDI care beneficiază de TSO;
- Rifampicina micşorează concentrația metadonei în sânge cu 33—68 la sută; acest fapt fiind în stare să cauzeze sindrom de abstinență şi să necesite majorarea dozei metadonei;
- CDI prezintă o probabilitate mai mare de infectare cu viruşii hepatitelor virale B şi/sau C, respectiv, fiind posibilă interacțiunea preparatelor utilizate în tratamentul TBC şi infecția HIV cu remediile utilizate în tratamentul hepatitelor;
- Probabilitatea perturbării regimului terapeutic la CDI este mai mare;
- Serviciile de sănătate pentru categoria dată de pacienți sunt mai puțin accesibile.

Este necesară o colaborare activă cu programele de reducere a riscului cauzat de substanțele narcotice pentru prestarea CDI a serviciilor eficiente (*outreach*) de informare, screening, chimioprofilaxie a TBC şi administrarea preparatelor sub supravegherea lucrătorului medicale, la fel ca şi depistarea acelor persoane, care se eschivează de la tratament *(44, 45)*.

Este necesar a se ține minte de faptul că:

- Persoanelor ce beneficiază de terapia de substituție cu metadonă le sunt contraindicate combinația rifampicinei cu lopinavir/ritonavir, nelfinavir sau saquinavir; preparatul alternativ în atare cazuri este rifabutina cu posologia 150 mg de 3 ori în săptămână în combinație cu lopinavirul/ritonavirul, sau în doză de 300 mg de 3 ori în săptămână în combinație cu nelfinavirul;
- Rifabutina nu poate fi administrată împreună cu saquinavirul.

Pentru detalii suplimentare faceți referință la Capitolul 5 *"Tratamentul şi îngrijirea consumatorilor de droguri injectabile cu HIV/SIDA"*.

3.6. Sumarul schemelor ARV la pacienții cu co-infecție TBC/HIV:

| **Preferată linia I** | **Alternativă linia I** | **Preferată linia II** | **Alternativă linia II** |
|---|---|---|---|
| AZT[3] + 3TC + EFV | În caz de efecte adverse la EFV:<br>AZT + 3TC + ABC[4, 5] | ABC + ddI + (LPV/r + r)[13] (dacă cu rifampicină) | AZT + 3TC + TDF + $PI_2$/r + trecerea la rifabutină |
| TDF[1] + FTC[2] + EFV | AZT + (3TC sau FTC) + TDF | AZT + (3TC sau FTC) + TDF + (LPV/r + r)[13] (dacă cu rifampicină) | ABC + ddI + $PI_2$/r + trecerea la rifabutină |
| | AZT → ABC:<br>ABC[4, 5] + 3TC + EFV | ddI + 3TC + (LPV/r + r)[13] (dacă cu rifampicină) | TDF[14] + ddI + $PI_2$/r + trecerea la rifabutină |
| | În caz de efecte adverse la AZT:<br>TDF + (3TC sau FTC) + EFV | | |
| | În caz că nu există alte opțiuni:<br>EFV → NVP:<br>(AZT sau TDF) + (3TC sau FTC) +NVP[6] (monitorizarea funcțiilor hepatice) | | |

[1] Tenofovir este INTI cel mai puțin hepatotoxic şi este activ contra HIV şi HVB.

[2] Emtricitabina şi lamivudina sunt remedii similare, cu aceeaşi eficacitate. Lamivudina nu trebuie să fie

niciodată utilizată împreună cu emtricitabina, din moment ce ambele aceste remedii sunt analogi ai aceleiaşi nucleozide. Este preferabil a se utiliza formule de remedii combinate, inclusiv tenofovir şi emtricitabină, care sunt active contra HIV şi HVB

[3] În caz de combinare a zidovudinei şi lamivudinei se preferă utilizarea medicamentului combinat care include ambele remedii într-un singur comprimat.

[4] În caz de combinare a abacavirului cu zidovudină şi lamivudină se preferă utilizarea remediilor combinate care le include pe toate trei într-un singur comprimat. În caz de combinare a abacavirului şi lamivudinei se preferă utilizarea remediilor combinate care le include pe ambele într-un singur comprimat.

[5] Este posibil a utiliza strategia de simplificare a schemelor de tratament ARV atunci când după utilizarea cu succes a schemei precedente cu INNTI (sau IP/r) (încărcătură virală nedetectabilă) este indicată administrarea a trei INTI.

[6] Nevirapina este remediul cel mai hepatotoxic. În cazul în care alte opțiuni nu sunt posibile, efavirenz poate fi substituit cu nevirapină cu monitorizarea funcțiilor hepatice.

[13] Lopinavir/ritonavir cu dozaj suplimentar de ritonavir (LPV/r + r) pentru tratamentul pacienților cu co-infecție HIV/TBC cărora li se administrează tratament cu rifampicină contra TBC: prescrierea suplimentară a 300 mg de ritonavir de două ori timp de 24 de ore (la fiecare 12 ore).

[14] Combinarea didanozinei cu tenofovirul nu este recomandată, din cauza creşterii toxicității pancreatice din partea didanozinei şi a efectului advers asupra răspunsului imun. Dacă didanozina este prescrisă împreună cu tenofovir, doza didanozinei urmează a fi corectată: 250 mg o dată în zi la pacienții cu masa ponderală mai mare de 60 kg şi 125 mg în zi pentru pacienții cu masa ponderală mai mică de 60 kg

## 4. Observarea pacienților cu co-infecție TBC/HIV

### *4.1. Monitorizarea terapiei antituberculoase*

La majoritatea pacienților tratamentul TBC este eficient (în caz că nu există rezistență medicamentoasă) şi începând cu săptămânile 2-3, starea sănătății acestora se ameliorează. Totuşi, la depistarea TBC în stadiile avansate ale infecției HIV sau la stabilirea tardivă a diagnosticului ambelor infecții pe fondal de tratament se pot observa semne clinice sau roentgenologice de avansare a TBC.

Pe durata primelor 2—4 săptămâni de tratament al TBC (preferabil în condiții de staționar) examenul clinic complet este necesar a fi efectuat nu mai rar de o dată în săptămână. Activitatea AlAT trebuie să fie determinată cel puțin o dată către finele primele luni de tratament. Hepatotoxicitatea remediilor antituberculoase poate fi raportată la 5—10 la sută din pacienții cu co-infecție TBC/HIV.

Este necesar a controla cu regularitate dacă pacienții ingerează comprimatele şi dacă respectă regimul terapeutic. În cazuri excepționale, drept cauză a ineficacității tratamentului poate servi dereglarea absorbției preparatelor pe motiv de diaree cronică; această stare dictează necesitatea administrării parenterale a remediilor antituberculoase. La pacienții infectați cu HIV absorbția rifampicinei poate fi dereglată şi în lipsa diareii. În caz de efecte adverse severe din partea sistemului gastrointestinal (frecvența acestora la pacienții cu infecție HIV constituie până la 10 la sută) TARV trebuie de întrerupt până la dispariția simptomelor gastrointestinale, fără a întrerupe concomitent tratamentul TBC.

La finisarea etapei a doua terapia antituberculoasă este întreruptă. Recomandabilitatea tratamentului ulterior cu remedii antituberculoase pentru profilaxia recidivelor nu este dovedită.

În condiția respectării indicațiilor, pronosticul vis-a-vis de TBC este favorabil, cu excepția:

- Pacienților cu TBC polirezistentă, care au nevoie de tratament complex în centre specializate;
- Pacienților, în cazul cărora tratamentul TBC a fost început în stadiile tardive ale HIV/SIDA.

### *4.2. Monitorizarea TARV*

Monitorizarea TARV trebuie să includă observarea în dinamică a simptomelor şi semnelor clinice, a

indicatorilor imunologici şi virusologici, toxicității şi efectelor adverse ale remediilor ARV. La debutul TARV, în particular la pacienții cu imunodeficiență gravă, se poate dezvolta SIRI. Acutizarea clinică a simptomaticii HIV/SIDA după ameliorarea inițială se observă la aproape o-treime din bolnavii cu TBC care încep să primească TARV. De regulă, acutizarea se observă peste 2 luni după începutul TARV, deşi la unii pacienți acest fenomen poate avea loc şi peste 5 zile. Se consideră că sindromul este cauzat de recuperarea imunității la administrarea concomitentă a câtorva preparate ARV şi/sau preparate pentru tratamentul TBC. Sindromul este mai des raportat în cazul unei perioade mai scurte între debutul terapiei antituberculoase şi TARV, la fel ca şi la un nivel mai jos al CD4 *(46, 47)*. Acutizarea simptomelor şi semnelor clinice este cauzată de exacerbarea reacției inflamatorii locale la infecția cauzată de *Mycobacteriun tuberculosis* şi de agenții patogeni ale altor IO. Cele mai frecvent întâlnite manifestări ale SIRI sunt precum urmează:

- Febră pronunțată;
- Creşterea în dimensiuni a nodulilor limfatici periferici sau mediastinali;
- Răspândirea focarelor de afectare a SNC;
- Agravarea tabloului radiologic al plămânilor.

Diagnoza de SIRI poate fi stabilită doar după excluderea altor cauze de agravare a stării pacienților, în particular ineficacitatea terapiei antituberculoase. În majoritatea cazurilor sindromul se rezolvă de sine stătător şi nu necesită întreruperea TARV. În cazurile grave, de exemplu, la comprimarea traheii de către nodulii limfatici măriți în dimensiuni, fie ca rezultat al reacției pronunțate a organelor respiratorii la tratament, s-ar putea impune necesitatea unei cure terapeutice de scurtă durată cu hormoni steroizi, de exemplu, cu prednisolonă în doză de 20—60 mg/în 24 de ore, timp de 2—3 săptămâni, cu micşorarea treptată ulterioară a dozei până la suspendare pe parcursul a cel puțin 1 luni (*48, 49*). Pentru informație suplimentară despre toxicitatea preparatelor ARV şi a tratamentului la apariția efectelor adverse faceți referință la compartimentul "Tactica în manifestarea toxicității şi efectelor adverse ale preparatelor ARV", Capitolul 1 "*Examinarea şi tratamentul antiretroviral al adulților şi adolescenților*".

Este necesar a monitoriza cu regularitate toleranța la preparatele antituberculoase şi ARV. În Tabelul 7 sunt enumerate investigațiile necesare.

**Tabelul 7. Schema de supraveghere a pacienților cărora li se administrează remedii ARV şi anti-TBC.**

| Evaluare | Săptămâni | | | | Luni | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 0 | 2 | 4 | 8 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 |
| Anamneza TBC şi a infecției HIV | X | | | | | | | | | | | | | X |
| Examenul fizic | X | X | X | X | X | | | X | | | | | | X |
| Afecțiuni concomitente | X | | | | X | | | X | | | | | | X |
| Examenul ginecologic | X | | | | | | | X | | | | | | X |
| Teste de laborator standard:<br>• Hemoglobina<br>• Analiza generală a sângelui (cu formula leucocitară şi trombocite)<br>• Evaluarea funcțiilor hepatice (AlAT, după posibilitate AsAT şi bilirubina)<br>• Creatinina<br>• Analiza generală a urinei | X | X | X | X | X | | | X | | | | | | |
| Valoarea CD4 | X | | | X | | | | X | | | | | | X |
| Încărcătura virală (dacă e posibil) | X | | | X | | | | X | | | | | | X |
| Radiografia toracelui | X | | | | | | | | | | | | | X |
| Testul la sarcină | X | | | | | | | | | | | | | X |
| Examenul frotiului sputei [a] | X | | | X | X | | X | X | | X | | | | |
| Controlul aderenței la tratament (administrarea preparatelor contra | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X | X |

| | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ambelor infecţii) | | | | | | | | | | | | | | |
| [a] Necesar a fi efectuată la finele lunii 3 şi 8 numai în cazul schemei terapeutice antituberculoase cu durata de 8 luni. | | | | | | | | | | | | | | |

### *4.3. Respectarea regimului de tratament cu preparate antituberculoase şi ARV*

Aderenţa la tratament este o condiţie determinantă a eficacităţii tratamentului ambelor infecţii. Pacienţii care nu respectă regimul terapeutic prezintă un risc foarte înalt de dezvoltare a unor tulpini rezistente de *Mycobacterium tuberculosis* şi HIV. Este foarte dificil a asigura eficacitatea tratamentului la pacienţii cu TBC şi infecţia HIV cauzate de tulpini rezistente, iar tulpinile rezistente pot fi transmise persoanelor de contact. În scopul creşterii gradului de respectare a terapiei antituberculoase se recomandă administrarea remediilor sub controlul unui lucrător medical, în combinaţie cu metodele individuale de sprijin *(50)*. Pentru asigurarea eficacităţii TARV nivelul aderenţei trebuie să fie nu mai mic de 95 la sută *(51)*. Este necesar ca pacientul să înţeleagă importanţa respectării regimului şi consecinţele încălcării acestuia; toate aceste aspecte trebuie să fie minuţios abordate în procesul de consultare.

În cazul pacienţilor, cărora li se administrează remedii antituberculoase şi ARV, respectarea regimului de tratament trebuie să fie evaluată minuţios în timpul fiecărei vizite. Depistarea şi tratamentul efectiv al efectelor adverse reprezintă o condiţie primordială pentru asigurarea aderenţei la tratament (pentru detalii faceţi referinţă la compartimentele "Aderenţa la TARV" şi "Monitorizarea respectării regimului de tratament" din Capitolul 1 *"Examinarea şi tratamentul antiretroviral al adulţilor şi adolescenţilor"*).

Unele grupuri de pacienţi, în particular CDI, se pot confrunta cu probleme în respectarea regimului curativ. Factorii care influenţează aderenţa la tratament în cadrul acestui grup de pacienţi sunt descrişi în Capitolul 5 *"HIV/SIDA la consumatorii de droguri injectabile: tratament şi îngrijiri"*.

# IV. Diagnosticul tuberculozei şi infecţiei HIV la copii

Copiii se infectează, de regulă, cu TBC la contact cu adulţii bolnavi de TBP sau cu un alt copil bolnav, care excretă *Mycobacterium tuberculosis* cu sputa; deseori acesta este un contact în cadrul familiei. În cazul infecţiei cu HIV, dacă nu este efectuată profilaxia transmiterii materno-fetale a HIV, infectarea are loc, cel mai des, intrauterin sau în timpul naşterii, la contact cu lichidele infectate (preponderent, cu sângele). Fără tratament profilactic, simptomele de TBC se manifestă la 40-50 la sută din copiii HIV-infectaţi de vârstă fragedă şi la 15 la sută din copiii de vârstă mai mare, timp de 1— 2 ani de la infectare. La sugari perioada de timp între infectare şi manifestarea simptomelor TBC poate fi foarte scurtă — 6—8 săptămâni. O atenţie deosebită urmează a fi acordată sugarilor, născuţi din mame co-infectate TBC/HIV, cărora terapia antituberculoasă li s-a administrat cu mai puţin de 2 luni până la naştere. Atare nou-născuţi trebuie să fie examinaţi pentru depistarea simptomelor şi semnelor de TBC înnăscută şi la necesitate administrarea terapiei corespunzătoare. La copiii trecuţi de vârsta de 7 ani şi la adolescenţi TBC de dezvoltă, de regulă, sub formă de TBP la adulţii cu manifestări clasice ale maladiei. Şi viceversa, mulţi copii sub 4 ani deseori prezintă semne atipice de diseminare extrapulmonară cu hepatomegalie, febră de lungă durată, limfoadenopatie, anemie şi scăderi ponderale, adică cu manifestări clinice, caracteristice pentru stadiile mai avansate ale imunodeficienţei.

## 1. Diagnosticul TBC la sugarii şi copiii HIV-infectaţi

Stabilirea diagnozei de TBC la sugari şi copii este relativ dificilă chiar şi în lipsa infecţiei cu HIV, deoarece aceştia rar prezintă forma cavernoasă a TBP şi nu poate fi efectuată analiza bacteriologică a sputei. Pot apărea probleme şi cu utilizarea altor metode de prelevare a materialului (de exemplu, apele lavajului gastric). În legătură cu aceasta, confirmarea bacteriologică este de regulă imposibilă, iar diagnoza de TBP la copii este deseori prezumptivă. În caz de infecţie HIV asociată sarcina este şi mai dificilă pe motiv că unele afecţiuni asociate HIV mimează după tabloul clinic TBC, iar testele tuberculinice cutanate sunt mai puţin sigure. Astfel, diagnoza de TBC se bazează deseori pe

combinarea datelor anamnezei cu privire la contactul cu un adult bolnav de TBC, semnele/simptomele clinice de TBC şi rezultatele investigaţiilor menţionate anterior (faceţi referinţă la Tabelul 8) *(15)*.

**Tabelul 8. Condiţiile şi semnele indicatoare de posibilitate a TBC active la copii.**

**Suspiciune de TBC**

- Prezenţa în anamneză a contactului cu un bolnav cu TBP confirmată
- Agravare de durată a stării sănătăţii după rujeolă
- Scăderea ponderii corporale, tuse şi raluri, nesoluţionate prin terapie antibacteriană
- Creşterea fără sindrom algic a dimensiunilor nodulilor limfatici superficiali

**Probabilitate mare de TBC**

Prezenţa pe fondalul semnelor sus-menţionate a oricărui din următoarele:

- Proba cutanată cu tuberculină pozitivă (diametrul papulei ≥5 mm)
- Modificări caracteristice pe radiografia cutiei toracice
- Modificări histologice caracteristice în bioptat
- Dinamică pozitivă pe fondal de terapie antituberculoasă

**TBC confirmată**

- Depistarea micobacteriei la examenul bacterioscopic sau al culturii secreţiilor sau ţesuturilor organismului
- Identificarea micobacteriile eliminate potrivite caracteristicilor de cultură ca fiind Mycobacterium tuberculosis

## 2. Diagnosticul infecţiei HIV la copiii cu TBC activă

La copiii cu TBC trebuie să fie exclusă infecţia HIV. Pentru stabilirea diagnozei la copiii cu vârsta sub 18 luni se utilizează metoda RPL la ADN al HIV, iar la copiii peste 18 luni — RIE cu confirmarea ulterioară prin *Western blot*. Pentru detalii suplimentare faceţi referinţă la Capitolul 11 *"Tratament şi îngrijiri în HIV/SIDA la copii"*.

# V. Tactica tratamentului copiilor cu TBC şi infecţia HIV

## 1. Tratamentul TBC

Tratamentul TBC atât la copii, cât şi la adulţi, reprezintă o prioritate comparativ cu TARV şi trebuie să fie început imediat după depistarea TBC active.

Schemele pentru tratamentul TBC la copii sunt aceleaşi, ca şi pentru adolescenţi şi adulţi (faceţi referinţă la Tabelul 1 din compartimentul III.2.2.1 de mai sus). Posologia remediilor antituberculoase calculate la kilogram de greutate corporală este, de asemenea, analogică (faceţi referinţă la Anexa 1).

## 2. Tratamentul HIV/SIDA

### *2.1. Iniţierea TARV*

În cazul copiilor HIV-infectaţi cu TBC confirmată trebuie iniţiat în primul rând tratamentul TBC. TARV urmează să fie iniţiat imediat după ce acest lucru devine posibil, ţinând cont de criteriile imunologice şi clinice prezentate în Tabelul 9.

**Tabelul 9. Strategia demarării TARV la copiii HIV-infectaţi cu TBC activă.**

| Criterii | | Tratamentul TBC | TARV |
|---|---|---|---|
| **Stadiul clinic pediatric 4**[a,b] | | A se începe imediat | A se începe TARV după 2—8 săptămâni după începutul tratamentului TBC |
| **Stadiul clinic pediatric 3**[a] | Imunodeficienţă pronunţată [c] | | |

| | | | |
|---|---|---|---|
| | Imunodeficienţă moderată sau lipsa imunodeficienţei [d] | A se începe imediat | TARV poate fi amânat, ulterior după finisarea tratamentului TBC a se examina din nou necesitatea acestuia. Control minuţios al terapiei antituberculoase; dacă nu se înregistrează ameliorare, a se examina posibilitatea începerii TARV. |

[a] Stadiile clinice ale infecţiei HIV la copii, faceţi referinţă la Capitolul 11 *"Tratament şi îngrijiri în HIV/SIDA la copii",* Anexa 1.
[b] Tuturor copiilor ce prezintă stadiul clinic 4 le este indicat TARV indiferent de nivelul limfocitelor CD4.
[c] Imunodeficienţa pronunţată corespunde unui nivel al limfocitelor CD4 ce depăşeşte limita de vârstă pentru imunodeficienţă gravă cu 5 la sută, sau unui număr de limfocite CD4 de 200—350/µl pentru copiii în vârstă ≥5 ani (faceţi referinţă la Anexa 2 la Capitolul 11 *"Tratament şi îngrijiri în HIV/SIDA la copii"*).
[d] Imunodeficienţa moderată sau lipsa imunodeficienţei corespunde unui nivel de limfocite CD4 ce depăşeşte limita de vârstă pentru imunodeficienţa pronunţată (faceţi referinţă la Anexa 2 la Capitolul 11 "*Tratament şi îngrijiri în HIV/SIDA la copii"*).

### *2.2. Schemele recomandate pentru TARVIA*

Schemele TARV ce sunt recomandate spre a fi utilizate la copiii cu co-infecţie TBC/HIV se deosebesc oarecum de schemele destinate copiilor cu mono-infecţie HIV. Selectarea schemei este limitată de opţiunile limitate a preparatelor, ce sunt prezentate prin forme medicamentoase şi/sau dozajului special pediatric, permise spre a fi utilizate la copii (în particular la copiii sub 3 ani).

**Tabelul 10. Schemele TARVIA pentru tratamentul copiilor cu co-infecţie TBC/HIV, cărora li se administrează rifampicină.**

| Vârsta copilului | Clasele de remedii ARV | Combinaţia de remedii ARV |
|---|---|---|
| <3 ani | *Schema preferenţială*<br>3 INTI | Zidovudina + lamivudină + abacavir |
| | *Schema alternativă*<br>2 INTI + nevirapină | Zidovudina + lamivudină + nevirapină |
| ≥3 ani | *Schema preferenţială*<br>2 INTI + 1 INNTI | Zidovudina + lamivudină + efavirenz |
| | *Schema alternativă*<br>3 INTI | Zidovudina + lamivudină + abacavir |

### *2.3. Recomandările de bază cu privire la remediile ARV*

- În caz de toxicitate sau intoleranţă, zidovudina poate fi substituită prin stavudină.
- La administrarea concomitentă a nevirapinei şi rifampicinei trebuie să fie efectuat controlul clinic şi de laborator pentru depistarea oportună a hepatotoxicităţii.
- În prezent, efavirenzul nu se recomandă copiilor sub 3 ani. Acestea este contraindicat, de asemenea, fetiţelor sexual active, dacă acestea nu utilizează metode sigure de contracepţie sau dacă nu sunt în primul trimestru al sarcinii.
- După terminarea terapiei antituberculoase este necesar a continua TARV conform schemelor indicate în Tabelul 10.

### *2.4. Profilaxia primară cu cotrimoxazol*

Copiii cu co-infecţie TBC/HIV trebuie să beneficieze de tratament profilactic cu cotrimoxazol pe toată durata cursului de tratament al TBC, indiferent de nivelul de imunosupresie. Posologia şi formele medicamentoase are preparatului sunt elucidate în Capitolul 11 *"Tratament şi îngrijiri în HIV/SIDA la copii"*, compartimentul "Profilaxia şi tratamentul infecţiilor oportuniste".

## 3. Monitorizarea copiilor cu co-infecţie TBC/HIV

Observarea standard a stării sănătăţii copiilor cu co-infecţie TBC/HIV şi controlul răspunsului la tratament trebuie să includă monitorizarea simptomelor şi semnelor clinice, a indicatorilor de laborator, respectării regimului terapeutic, la fel ca şi a creşterii ponderii şi taliei (evaluarea nutriţiei). Examinarea frotiului sputei este efectuat la acelaşi interval de timp, ca şi la adulţi: peste 8 săptămâni, 5, 6, 8 şi 12 luni de la debutul tratamentului TBC. Pentru mai multe detalii despre tratamentul HIV/SIDA la copii faceţi referinţă la Capitolul 11 *"Tratament şi îngrijiri în HIV/SIDA la copii"*.

# VI. Lista minimală a datelor recomandate pentru a fi colectate în cadrul instituțiilor medicale

În scopul ameliorării conduitei pacienților cu co-infecție TBC/HIV, la fel ca şi în scopul controlului eficacității interacțiunii diverselor servicii, care acordă asistență acestora, se recomandă colectarea următoarelor date (*52*):

- Numărul de pacienți înregistrați cu TBC;
- Numărul de pacienți înregistrați cu TBC, care au fost testați HIV;
- Numărul de pacienți înregistrați cu TBC cu rezultatul pozitiv al testării HIV;
- Numărul de pacienți HIV-infectați care s-au adresat şi care au trecut examenul la TBC;
- Numărul de pacienți HIV-infectați, la care a fost diagnosticată TBC;
  - Numărul de pacienți HIV-infectați, la care a fost diagnosticată TBC şi care au beneficiat de chimioprofilaxie cu izoniazidă;
- Numărul de pacienți HIV-infectați cu TBC diagnosticată primar;
  - Numărul de pacienți HIV-infectați cu TBC diagnosticată şi înregistrată primar, la care numărul de limfocite CD4 este ≥350/µl;
  - Numărul de pacienți HIV-infectați cu TBC primar diagnosticată şi înregistrată, la care numărul de limfocite CD4 este sub 350/µl;
  - Numărul de pacienți HIV-infectați cu TBC primar diagnosticată, care au beneficiat de profilaxie cu cotrimoxazol[11];
- Numărul de pacienți cu HIV/TBC, care au beneficiat de tratament antituberculos;
- Numărul de pacienți cu HIV/TBC, care au beneficiat de tratament antituberculos şi TARV[12];
- Numărul de pacienți cu HIV/TBC în fiecare din categoriile rezultatelor tratamentului TBC[13];
- Numărul de pacienți cu TBC/HIV decedați, cu indicarea cauzei decesului (decesul de pe urma TBC; din alte cauze asociate cu HIV/SIDA; decese neasociate cu HIV/SIDA, de exemplu, ca rezultat al unui accident, supradozaj de stupefiante, actului de suicid).

[11] Care au beneficiat de cel puțin o doză de preparat pe fondal de terapie antituberculoasă.

[12] Cu indicarea numărului de pacienți care au inițiat TARV sau care au continuat TARV începută anterior, în timpul terapiei antituberculoasă sau la momentul finalizării acesteia.

[13] Calculul trebuie efectuat în funcție de fiecare rezultat posibil, şi anume: vindecare, finalizarea tratamentului, ineficacitatea tratamentului, deces, întreruperea tratamentului, fie rezultat necunoscut pe motiv de trecere sub supravegherea altei instituții. Pentru definițiile acestor rezultate faceți referință la publicația "*Recomandări naționale cu privire la tratamentul tuberculozei*" *(53)*.

# Anexa 1. Posologia şi formele medicamentoase ale remediilor antituberculoase pentru adulți, adolescenți şi copii

**Tabelul 11. Posologia recomandată a remediilor antituberculoase de prima linie.**

| Remediul | Doza recomandată | |
|---|---|---|
| | **Administrare zilnică** [a] (dozaj sau diapazon obişnuit) | **Administrare de 3 ori în săptămână** (dozaj sau diapazon obişnuit) |
| **Izoniazidă** | 5 mg/kg | 10 mg/kg |
| **Rifampicină** | 10 mg/kg (450 mg, dacă masa corporală <50 kg; 600 mg, dacă masa corporală ≥50 kg) | 10 mg/kg (450 mg, dacă masa corporală <50 kg; 600 mg, dacă masa corporală ≥50 kg) |
| **Pirazinamidă** | 25 mg/kg (20—30 mg/kg) | 35 mg/kg (30—40 mg/kg) |
| **Etambutol** | 15 mg/kg (15—20 mg/kg) | 30 mg/kg (20—35 mg/kg) |
| **Streptomicină** | 15 mg/kg (12—18 mg/kg) | 15 mg/kg (12—18 mg/kg) |

[a] În cazul în care rifampicina este administrată pacienților cu TBC/HIV concomitent cu remediile ARV, preferință se dă administrării zilnice a rifampicinei *(20)*.

**Tabelul 12. Formele medicamentoase recomandate ale remediilor antituberculoase de**

| Remediul | Forma medicamentoasă | Cantitatea substanței ce acționează (mg) |
|---|---|---|
| ***Remedii mono-componente*** | | |
| **Izoniazidă** | Comprimate | 100, 300 |
| **Rifampicină** | Comprimate sau capsule | 150, 300 |
| **Pirazinamidă** | Comprimate | 400 |
| **Etambutol** | Comprimate | 100, 400 |
| **Streptomicină** | Pulbere în fiole pentru injectare | 750, 1000 |
| ***Combinații cu doză fixată*** | | |
| Izoniazidă + Rifampicină | Comprimate<br>Comprimate<br>Comprimate<br>Comprimate sau granule<br>Comprimate sau granule | 75 + 150<br>150 + 300<br>30 + 60<br>150 + 150 (3 ori în săptămână)<br>60 + 60 (3 ori în săptămână) |
| Izoniazidă + Etambutol | Comprimate | 150 + 400 |
| Izoniazidă + Rifampicină + pirazinamida | Comprimate sau granule<br>Comprimate sau granule<br>Comprimate sau granule | 75 + 150 + 400<br>30 + 60 + 150<br>150 + 150 + 500 (3 ori în săptămână) |
| Izoniazidă + Rifampicină + pirazinamida + Etambutol | Comprimate | 75 + 150 + 400 + 275 |

# Anexa 2. Posologia şi formele medicamentoase ale preparatelor ARV pentru adulți şi adolescenți

| Tabelul 13. Posologia recomandată a remediilor ARV pentru adulții şi adolescenții cu | |
|---|---|
| **Remediul** | **Posologia recomandată** |
| ***INTI*** | |
| Abacavir | 300 mg 2 ori timp de 24 ore |
| Didanozina [a] | 400 mg o dată timp de 24 ore (250 mg, dacă ponderea corporală <60 kg) sau 200 mg 2 ori timp de 24 ore |
| Lamivudină | 150 mg 2 ori timp de 24 ore sau 300 mg o dată timp de 24 ore |
| Zidovudina | 300 mg 2 ori timp de 24 ore |
| Tenofovir | 300 mg o dată timp de 24 ore |
| ***INNTI*** | |
| Efavirenz | 600 mg o dată timp de 24 ore |
| ***IP*** | |
| Lopinavir/ritonavir + ritonavir | (400/100 + 300) mg 2 ori timp de 24 ore |
| Sacvinavir + ritonavir | (400 + 400) mg 2 ori timp de 24 ore |
| [a] La administrarea concomitentă cu tenofovirul posologia recomandată pentru didanozină este de 250 mg o dată timp de 24 ore pentru pacienții cu ponderea corporală ≥60 kg sau 125—200 mg la pacienții cu ponderea corporală <60 kg. | |

| Tabelul 14. Formele medicamentoase de prezentare ale remediilor ARV pentru adulții şi adolescenții cu TBC/HIV. | | |
|---|---|---|
| **Remediile** | **Forma medicamentoasă de prezentare** | **Cantitatea substanței ce acționează** |
| **Mono-componente** | | |
| Abacavir | Comprimate | 300 mg |
| | Soluție pentru administrare enterală | 20 mg/ml |
| Didanozina | Comprimate | 25, 50, 100, 150, 200 mg |
| | Pulbere pentru pregătirea soluției tamponate pentru administrare enterală (pachețele cu doză unică) | 100, 167, 250 mg |
| | Pulbere pentru pregătirea soluției pentru administrare enterală (pentru copii) | 2 şi 4 g didanozină în vase de sticle cu volumul de 120 şi 240 ml respectiv |
| | Capsule cu eliberare lentă a preparatului | 125, 200, 250, 400 mg |
| Lamivudină | Comprimate filmate | 150, 300 mg |
| | Soluție pentru administrare enterală | 10 mg/ml |
| Zidovudina | Comprimate | 250, 300 mg |
| | Capsule | 100 mg |
| | Soluție/sirop pentru administrare enterală | 50 mg/5 ml |
| | Soluție sterilă pentru administrare intravenoasă (retrovir) | 10 mg/ml |
| Tenofovir | Comprimate | 300 mg |
| Efavirenz | Capsule | 50, 100, 200 mg |
| | Comprimate filmate | 600 mg |
| Lopinavir/ritonavir | Comprimate | 200 mg/50 mg |
| | Capsule | 133,3 mg/33,3 mg |
| | Soluție pentru administrare enterală (conține alcool 42,2%) | 80//20 mg/ml |
| Sacvinavir | Capsule | 200 mg |
| | Comprimate | 500 mg |
| Ritonavir | Capsule | 100 mg |
| | Soluție pentru administrare enterală | 80 mg/ml |
| **Preparate combinate cu dozaj fix** | | |
| Zidovudina + lamivudină | Comprimate filmate | 300 mg + 150 mg |
| Zidovudina + lamivudină + abacavir | Comprimate | 300 mg + 150 mg + 300 mg |
| Tenofovir + emtricitabină | Comprimate | 300 mg + 200 mg |
| Abacavir + lamivudină | Comprimate | 600 mg + 300 mg |

# Bibliografie


1. Global tuberculosis control: surveillance, planning, financing. Geneva, WHO, 2006 (WHO/HTM/2006.326).
2. EuroTB. Surveillance of tuberculosis in Europe: report on tuberculosis cases notified in 2003. Saint-Maurice, Institut de Veille Sanitaire, 2005 (http://www.eurotb.org/rapports/2003/report_2003.htm, accessed 7 August 2006).
3. Salt J. Current trends in international migration in Europe. Strasbourg, Council of Europe, 2002 (CDMG/2002/26).
4. Hayward AC et al. Epidemiology and control of tuberculosis in western European cities. International Journal of Tuberculosis and Lung Diseases, 2003, 7:751—757.
5. WHO/IUATLD global project on anti-tuberculosis drug resistance surveillance. Anti-tuberculosis drug resistance in the world: report no. 3. Geneva, WHO, 2004 (WHO/HTM/TB/2004.343).
6. Aebi MF. Space 1 (Council of Europe Annual Penal Statistics) Survey 2004. Strasbourg, Council of Europe, 2005.
7. Drobniewski F. Tuberculosis in prisons — forgotten plague. The Lancet, 1995, 346:948—949.
8. Bone A et al. Tuberculosis control in prisons: a manual for programme managers. Geneva, WHO, 2000 (WHO/CDS/TB/2000.281).
9. Drobniewski FA et al. Tuberculosis, HIV seroprevalence and intravenous drugs abuse in prisoners. The European Respiratory Journal, 2005, 26:298—304.
10. de Colombani P. Overview of the tuberculosis situation in the European Region with a focus on prisons. 11th Annual Meeting and Conference of the WHO European Network for Prison and Health: the Next 10 Years, London, 17—18 October 2005.
11. European Centre for the Epidemiological Monitoring of AIDS (EuroHIV). HIV/AIDS surveillance in Europe: end-year report 2004. Saint-Maurice, Institut de Veille Sanitaire, 2005 (No. 71; http://www.eurohiv.org/reports/report_71/pdf/report_eurohiv_71.pdf, accessed 29 September 2006).
12. Corbett EL et al. The growing burden of tuberculosis: global trends and interactions with the HIV epidemic. Archives of Internal Medicine, 2003, 163:1009—1021.
13. Interim policy on collaborative TB/HIV activities. Geneva, WHO, 2004 (WHO/HTM/HIV/2004.1).
14. de Colombani P et al. European framework to decrease the burden of TB/HIV. Copenhagen, WHO Regional Office for Europe, 2003 (WHO/EURO/03/5037600).
15. TB/HIV: a clinical manual, 2nd ed. Geneva, WHO, 2004 (WHO/HTM/TB/2004.329).
16. Lienhardt C, Rodriques LC. Estimation of the impact of the human immunodeficiency virus infection on tuberculosis: tuberculosis risks revised? International Journal of Tuberculosis and Lung Diseases, 1997, 1(3):196—204.
17. Hopewell PC, Chaisson RE. Tuberculosis and human immunodeficiency virus infection. In: Reichman LB, Hershfield ES, eds. Tuberculosis: a comprehensive international approach. New York, Marcel Dekker, 2000:525—547 (Lung Biology in Health and Disease Series, Vol. 144).
18. Girardi E et al. Impact of the HIV epidemic on the spread of other diseases: the case of tuberculosis. AIDS, 2000, 14(Suppl. 3):S47—S56.
19. Cruciani M et al. The impact of HIV1 on infectiousness of tuberculosis: a metaanalysis. Clinical Infectious Diseases, 2001, 33:1922—1930.
20. Castro KG, Dooley SW, Curran JW. Transmission of HIV-associated tuberculosis to health-care workers. The Lancet, 1992, 340(8826):1043—1044.
21. Ackah AN et al. Response to treatment, mortality and CD4 lymphocyte counts in HIV-infected persons with tuberculosis in Abidjan. AIDS, 1995, 9:1251—1254.
22. Harries AD et al. Deaths from tuberculosis in Sub-Saharan African countries with a high prevalence of HIV-1. The Lancet, 2001, 357(9267):1519—1529).
23. Elliott AM et al. The impact of human immunodeficiency virus on mortality of patients treated for tuberculosis in a cohort study in Zambia. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene, 1995, 89:78—82.
24. Badri M et al. Association between tuberculosis and HIV disease progression in a high tuberculosis prevalence area. The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease, 2001, 5:225—232.
25. Drobniewski F et al. Increasing trends in HIV and TB rates in Odessa and the Ukraine. International Journal of STD & AIDS, 2005, 16:374—378.
26. WHO, Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). Policy statement on preventive therapy against tuberculosis in people living with HIV: report of a meeting held in Geneva, 18—20 February 1998. Geneva, WHO, 1998 (WHO/TB/98.255; UNAIDS/98.34).
27. Fitzgerald DW et al. Active tuberculosis in individuals infected with human immunodeficiency virus after isoniazid prophylaxis. Clinical Infectious Diseases, 2000, 31:1495—1497.
28. TB/HIV research priorities in resource-limited settings: report of an expert consultation. Geneva, WHO, 2005 (WHO/HIV/2005.03).
29. Treatment of tuberculosis: guidelines for national programmes, 3rd ed. Geneva, WHO, 2003 (http://whqlibdoc.who.int/hq/2003/WHO_CDS_TB_2003.313_eng.pdf, accessed 4 April 2006).
30. Dean GL et al. Treatment of tuberculosis in HIV-infected persons in the area of highly active antiretroviral therapy. AIDS, 2002, 16(1):75—83.
31. Scaling up antiretroviral therapy in resource-limited settings: treatment guidelines for a public health approach, 2003 rev. Geneva, WHO, 2004.
32. Benson CA et al. Treating opportunistic infections among HIV-infected adults and adolescents: recommendations from CDC, the National Institutes of Health and the HIV Medicine Association/Infectious Disease Society of America. Morbidity and Mortality Weekly Report, 2004, 53(RR-15):S131—S235.
33. Fujiwara PI, Clevenbergh P, Dlodlo RA. Management of adults living with HIV/AIDS in low-income, high-burden settings with special reference to persons with tuberculosis. International Journal of Tuberculosis and Lung Diseases, 2005, 9(9):946—958.
34. Pozniak AL et al. BHIVA treatment guidelines for TB/HIV infection. The British HIV Association, London, 2005 (http://www.bhiva.org/guidelines/2005/tbhiv.html, accessed 8 June 2006).

35. Almond L et al. A retrospective survey of the Liverpool TDM Service: factors influencing efavirenz concentrations in patients taking rifampicin. 6th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy, Quebec, April 2005 (Poster 2.12).
36. Manosuthi W et al. A randomized controlled trial of efavirenz 600 mg/day versus 800 mg/day in HIV-infected patients with tuberculosis to study plasma efavirenz level, virological and immunological outcomes: a preliminary result. In: XV International AIDS Conference. Bangkok, 2004 (Abstract MoOrB1013).
37. Sheehan NL, Richter C. Efavirenz 600 mg is not associated with subtherapeutic efavirenz concentrations when given concomitantly with rifampin. 6th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy, Quebec, 28—30 April 2005.
38. Kearney BP et al. Didanosine and tenofovir DF drug-drug interaction: assessment of didanosine dose reduction. Tenth Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston, Feb 10-14 (Abstract 533).
39. Kaul S et al. Pharmacokinetic evaluation of reduced doses of didanosine enteric coated capsules (ddI EC) in combination with tenofovir disoproxil fumarate (TDF) and food for a once daily antiretroviral regimen. Fourth International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV therapy, Cannes, March 27-29 2003 (Abstract 54).
40. Centers for Disease Control. Updated guidelines for the use of rifabutin or rifampin for the treatment and prevention of tuberculosis among HIV-infected patients taking protease inhibitors. Morbidity and Mortality Weekly Report, 2000, 49:185—189.
41. Ribera A, Azuaje C, Montero F. Saquinavir, ritonavir, didanosine, and lamivudine in a once daily regimen for HIV infection in patients with rifampicin-containing antituberculosis treatment. In: XVI International AIDS Conference. Barcelona, 2002 (Abstract ThPeB 7280).
42. Ribera E et al. Pharmacokinetic interaction between nevirapine and rifampicin in HIV-infected patients with tuberculosis. Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome, 2001, 28:450—453.
43. WHO HIV/AIDS. Evidence for action: effectiveness of community-based outreach in preventing HIV/AIDS among injecting drug users. Geneva, WHO, 2004.
44. Purcell DW et al. Interventions for seropositive injectors research and evaluation: an integrated behavioural intervention with HIV-positive injection drug users to address medical care, adherence and risk reduction. Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome, 2004, 37:S110—S118.
45. Verwell G et al. Treatment with highly active antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus type 1-infected children is associated with a sustained effect on growth. Pediatrics, 2002, 109(2) (http:/www.pediatrics.org/cgi/content/full/109/2/e25, accessed 4 April 2006).
46. Furrer H, Malinverni R. Systemic inflammatory reaction after starting highly active antiretroviral therapy in AIDS patients treated for extrapulmonary tuberculosis. American Journal of Medicine, 1999, 106:371—372.
47. Narita M et al. Paradoxical worsening of tuberculosis following antiretroviral therapy in patients with AIDS. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 1998, 158(1):157—161.
48. Kumarasamy N et al. Incidence of immune reconstitution syndrome in HIV/tuberculosis-coinfected patients after initiation of generic antiretroviral therapy in India. Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome, 2004, 37(5):1574—1576.
49. Lawn SD, Bekker L, Miller RF. Immune reconstitution disease associated with mycobacterial infections in HIV-infected individuals receiving antiretrovirals. The Lancet Infectious Diseases, 2005, 5(6):361—373.
50. Bartlett JA. Addressing the challenges of adherence. Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome, 2002, 29:S2— S10.
51. Lange JMA et al. What policymakers should know about drug resistance and adherence in the context of scaling-up treatment of HIV infection. AIDS, 2004, 18(suppl 3):S69—S74.
52. A guide to monitoring and evaluation for collaborative TB/HIV activities. Field test version. Geneva, WHO, 2004 (WHO/HIV/2004.09).

Treatment of tuberculosis: guidelines for national programmes, 3rd ed. Geneva, WHO, 2003:55 (http://whqlibdoc.who.int/hq/2003/WHO_CDS_TB_2003.313_eng.pdf, accessed 4 April 2006).

# Capitolul V

## HIV/SIDA la consumatorii de droguri injectabile: tratament şi îngrijiri

## I. Principii de bază

Dependența opioidă reprezintă o stare complexă, ce exercită un impact profund asupra sănătății consumatorilor de droguri, precum şi asupra bunăstării populației şi asupra sistemului de sănătate în genere, în special în cazul substanțelor stupefiante injectabile. Organizația Mondială a Sănătății (OMS) şi alte organizații au lansat un apel de extindere a accesibilității terapiei antiretrovirale intens active (TARVIA), cu accent pe un acces echitabil şi egal la serviciile de profilaxie, diagnostic şi tratament pentru HIV/SIDA, inclusiv TARVIA *(1)* pentru consumatorii de droguri injectabile (CDI). Deşi acest protocol a fost elaborat pentru statele regiunii Europene a OMS, el este util şi pentru alte țări în care există problema tratamentului HIV/SIDA la CDI.

Deşi CDI constituie majoritatea preponderentă a bolnavilor de SIDA în Europa de Est, aceştia beneficiază de TARVIA mai rar decât alții *(2—4)*. Consumatorilor de droguri le este mai dificil să beneficieze de TARVIA şi aceştia mai des ca alții inițiază terapia în stadii mai avansate ale infecției *(5)*. Chiar şi în țările mai dezvoltate, cu un acces relativ mai mare la asistența medicală, pacienții ce utilizau sau utilizează substanțe psihoactive injectabile au o posibilitate mai mică de a beneficia de TARVIA *(6—9)*. Multe studii au constatat că medicii nu preferă să administreze terapia antiretrovirală (TARV) persoanelor infectate cu HIV ce sunt CDI pe motiv de preconcepție răspândită pe larg cum că aceştia nu vor respecta regimul de tratament, ceea ce la rândul său ar putea condiționa dezvoltarea rezistenței la preparatele antiretrovirale (preparate ARV). Totuşi, studiile relevă că frecvența dezvoltării rezistenței medicamentoase la CDI şi la pacienții ce nu utilizează substanțe stupefiante este aceeaşi *(10)*. În cazul în care asistența medicală complexă este acordată imparțial şi echitabil, majoritatea CDI preferă şi sunt de acord să li se administreze tratamentul HIV-infecției şi respectă indicațiile medicale. Rezultate deosebit de bune au fost realizate în cazurile în care tratamentul HIV/SIDA este suplimentat cu tratamentul dependenței opioide (inclusiv măsurile de reducere a riscului, detoxificarea şi terapia de substituție) şi suport psihosocial *(1, 4, 11—13)*.

OMS deține o experiență bogată în domeniul profilaxiei şi tratamentului HIV/SIDA la CDI şi deținuți. Această experiență se reflectă într-o pletoră de rezoluții, declarații, memoranduri şi rapoarte tehnice ale OMS şi ONU. La momentul de față, această activitate se bazează pe conceptul argumentat ştiințific al reducerii riscului. *Raportul comisiei de experți a OMS privind dependența narcotică* din anul 1974 susține că programele trebuie să fie axate pe prevenirea şi ameliorarea problemelor aferente consumului de stupefiante şi nu pe combaterea propriu-zisă a fenomenului de consum al substanțelor psihoactive. Odată cu escaladarea epidemiei infecției HIV acest postulat a devenit şi mai actual şi a stat la temelia tacticii OMS cu privire la sănătatea publică pentru soluționarea problemelor legate de consumul de substanțe stupefiante injectabile în contextul programelor de reducere a riscului *(14)*.

Uneori noțiunea de "reducere a riscului" este utilizată referitor la toate consecințele negative caracteristice consumului de stupefiante, deşi în contextul HIV/SIDA OMS utilizează acest termen pentru definirea unui complex de măsuri argumentate ştiințific, axate pe reducerea riscului de transmitere a infecției HIV şi a consecințelor HIV/SIDA în cazul consumului de substanțe psihoactive, în special al celor injectabile. Totuşi, această abordare este la fel de eficientă şi în cazul altor infecții cu transmitere prin intermediul sângelui (în special, hepatita virală C), supradozaj şi alte consecințe negative pentru sănătatea individuală a persoanei şi a bunăstării populației. O strategie exhaustivă de prevenire a epidemiei cu infecția HIV în țările în care forța ei motrice o constituie consumul de stupefiante trebuie să includă programe îndreptate la profilaxia primară a consumului de preparate opioide. Totuşi, abordarea

OMS implică activităţi în cadrul sectorului sănătăţii[14], în particular în rândul consumatorilor activi de stupefiante şi deţinuţi. OMS recunoaşte că profilaxia şi tratamentul HIV/SIDA în rândul consumatorilor de stupefiante şi al deţinuţilor implică o abordare multilaterală şi un spectru amplu de măsuri.

Reuniunea Mondială a Sănătăţii nr.56 a aprobat în luna mai 2003 o *Strategie globală pentru sectorul sănătăţii în domeniul HIV/SIDA pentru anii 2003—2007*, în care sunt enumerate principalele direcţii de activitate ale acestui sector vis-à-vis de HIV/SIDA, inclusiv "…realizarea programelor de reducere a riscului în rândul consumatorilor de substanţe psihoactive injectabile, în particular asigurarea accesului la dispozitive sterile de injectare, tratamentul dependenţei narcotice şi lucrul cu populaţia, în scopul reducerii incidenţei consumului de substanţe stupefiante injectabile" *(15)*.

Mai recent, OMS a reiterat necesitatea asigurării unui acces universal la profilaxia şi tratamentul HIV/SIDA pentru toţi cei ce au nevoie, precum şi prioritatea programelor de reducere a riscului, fapt reflectat într-un şir de rapoarte tehnice şi note informative *(1, 14—23)*.

Biroul regional pentru Europa al OMS a fost întotdeauna în fruntea implementării eforturilor de reducere a riscului. În anul 1998 Biroul regional pentru Europa, împreună cu Programul ONU pentru SIDA (UNAIDS) şi Consiliul Europei, a publicat principiile de bază ale unei profilaxii eficiente a infecţiei HIV în rândul CDI. Această publicaţie a fost una din primele publicaţii ONU, în care au fost expuse principiile de bază pentru profilaxia eficientă a transmiterii HIV-infecţiei în rândul CDI, evocând necesitatea asigurării cu dispozitive sterile de injectare şi a terapiei de substituţie cu opioide (TSO). În prezent, Biroul regional pentru Europa al OMS se conduce în activităţile sale de reducere a riscului de Rezoluţia EUR/RC52/R9 din anul 2002 a Comisiei regionale Europene a OMS *Fortificarea activităţilor de combatere a HIV/SIDA în regiunea Europeană a OMS*, care face apel la statele membre ale OMS:

"…să contribuie la răspândirea pe larg a măsurilor axate, argumentate ştiinţific, de profilaxie, tratament şi reducere a riscului (de exemplu, repartizarea seringilor şi acelor, a soluţiilor dezinfectante şi a prezervativelor, consultarea şi testarea voluntară HIV, terapia de substituţie, diagnosticul şi tratamentul [infecţiilor cu transmitere sexuală] ITS) în rândul grupurilor vulnerabile sau expuse unui risc înalt de infectare ale populaţiei, inclusiv deţinuţii din penitenciare, în conformitate cu politicile naţionale".

În luna februarie 2004, Biroul regional pentru Europa al OMS a participat la elaborarea declaraţiei istorice de la Dublin privind cooperarea pentru combaterea HIV/SIDA în Europa şi Asia Centrală, unde toate statele membre ale regiunii Europene au convenit asupra următoarelor expozeuri:

"Este necesar a spori accesul CDI la profilaxia şi tratamentul dependenţei narcotice şi la programele de reducere a riscului, contribuind la şi facilitând asigurarea unui spectru larg de servicii de profilaxie şi terapie a dependenţei narcotice şi a programelor de reducere a riscului[15] (în particular, repartizarea seringilor şi acelor, a soluţiilor dezinfectante şi a prezervativelor, consultarea şi testarea voluntară HIV, terapia de substituţie, diagnosticul şi tratamentul ITS) în conformitate cu politicile naţionale..." *(17)*

La prestarea asistenţei persoanelor care trăiesc cu HIV/SIDA (PTHS) şi care consumă droguri injectabile, trebuie să ne conducem de următoarele principii:

- TARVIA la categoria dată de pacienţi HIV-infectaţi este la fel de eficientă ca şi în cazul altor pacienţi.

---

[14] "Sectorul sănătăţii reprezintă un spectru larg de servicii şi instituţii medico-sanitare de stat şi private (inclusiv, sanitaro-recreaţionale, profilactice, diagnostice, curative şi de reabilitare), Ministerul Sănătăţii, organizaţiile neguvernamentale, grupurile publice şi asociaţiile profesionale, de rând cu structurile nemijlocit corelate cu sistemul sănătăţii (de exemplu, industria farmaceutică şi instituţiile de învăţământ)". *Strategia globală a sectorului sănătăţii în HIV/SIDA pentru anii 2003-2007 (15)*.

[15] Potrivit recomandărilor OMS, peste 60 la sută din CDI trebuie să aibă acces la serviciile de tratament al dependenţei narcotice şi la programele de reducere a riscului pentru a redresa situaţia epidemiologică în rândul acestora.

- În condiţiile asigurării unui sprijin adecvat, atât foştii CDI, cât şi cei activi, pot respecta cu aceeaşi strictețe regimul terapeutic, ca şi ceilalți pacienți, şi urmează să aibă un acces egal cu ceilalți la TARVIA.
- Constatarea propriu-zisă a faptului de consum al preparatelor stupefiante, fie acesta în trecut sau în prezent, nu trebuie să exercite un impact asupra deciziei de inițiere a TARVIA.
- La administrarea TARVIA trebuie să se acorde atenție necesităților deosebite ale foştilor sau prezenților CDI, inclusiv necesitatea terapiei dependenței narcotice, a infecțiilor concomitente şi a altor afecțiuni.
- Politicile de sănătate publică care țin cont de necesitatea tratamentului, atât al dependenței narcotice, cât şi al infecției HIV, condiționează o ameliorare a stării sănătății pacienților, reduc stigmatizarea şi contribuie la prestarea unei asistențe medicale complexe şi etic consecvente.
- Cele mai optime rezultate pot fi obținute la combinarea măsurilor de profilaxie, terapie, prestarea asistenței şi sprijinului din cadrul programelor de reducere a riscului.
- Programul de reducere a riscului reprezintă un sprijin eficient al măsurilor profilactice, curative şi de reabilitare ce sunt oferite CDI.
- Terapia de substituție de calitate înaltă constituie o componentă importantă a asistenței prestate în HIV/SIDA. Aceasta reprezintă una din cele mai eficiente metode de terapie a dependenței de substanțe opioide.
- Este necesar a crea un mediu prietenos pentru CDI, cu respectarea drepturilor şi a demnității acestora, de rând cu extinderea şi creşterea accesului acestora la tratamentul dependenței narcotice.
- Acele țări, în care creşterea epidemiei infecției HIV este condiționată preponderent pe contul consumului de droguri injectabile, urmează să adopte măsuri de urgență pentru a acoperi necesitățile CDI în serviciile de profilaxie şi tratament, inclusiv programele de reducere a riscului, terapia de substituție şi accesul universal la TARVIA.

# II. Date generale

## 1. Epidemiologia infecției HIV şi consumul de droguri injectabile

Conform estimărilor, la finele anului 2003 în lume au fost înregistrați aproximativ 13,2 milioane de CDI, majoritatea dintre care — 10,3 milioane (78 la sută) — în țările în curs de dezvoltare şi în țările cu economie în tranziție. Numărul estimat de CDI în Europa de Vest este 1,2 milioane de persoane, iar în Europa de Est şi Asia Centrală — 3,2 milioane de persoane *(24)*. În multe țări consumul de droguri injectabile şi relațiile sexuale întreținute cu CDI servesc drept principalele căi de transmitere a infecției HIV. Studiile epidemiologice constată că, cel puțin, 10 la sută din cazurile noi de infecție HIV din lume (30 la sută, când Africa nu este inclusă în calcule) sunt condiționate de consumul de droguri injectabile, iar circa 3 milioane din foştii CDI sau din cei activi sunt infectați cu HIV sau bolnavi de SIDA *(25, 26)*.

În Europa de Est creşterea epidemiei infecției HIV este aproape în totalitate condiționată de consumul de droguri injectabile. Cea mai mare incidență şi prevalență a infecției este raportată în Estonia, Federația Rusă şi Ucraina *(27, 28)*. Prevalența infecției HIV în rândul CDI variază în limite mari în Europa de Vest; concomitent, cele mai mari valori au fost înregistrate în Spania, Italia şi Portugalia *(24)*. Cea mai gravă situație s-a creat în țările cu acces limitat la profilaxie, asistență şi tratament, adică acolo, unde accesul la programele de schimb de seringi şi ace şi terapia de substituție este mic sau inexistent, iar combaterea consumului de stupefiante se reduce preponderent la măsuri represive şi punitive *(29, 30)*.

Epidemiilor de HIV-infecție, ale căror forță motrică îl constituie consumul de stupefiante, le este caracteristică o creştere fulminantă. Uneori, timp de câțiva ani, prevalența infecției HIV în rândul CDI creştea de la 1 până la 70 la sută *(31, 32)*. Mai mult ca atât, creşterea rapidă a consumului de droguri injectabile deseori coincide cu cea mai rapidă răspândire a HIV/SIDA. Epidemia infecției HIV în rândul CDI începe, de regulă, în rândul bărbaților tineri, sexual activi. Ulterior, are loc infectarea partenerilor sexuali ai acestora — bărbați şi femei, după care infecția este transmisă copiilor născuți din mame infectate. Sexul comercial serveşte în calitate de verigă intermediară între diverse pături ale

populației, din moment ce stupefiantele sunt oferite ca plată pentru serviciile sexuale prestate, sau serviciile sexuale sunt prestate pentru achiziționarea stupefiantelor *(33)*.

Accesul limitat la profilaxie şi tratament (în particular la programele de reducere a riscului), riscul înalt de infectare cu infecții cu transmitere pe calea sângelui prin intermediul utilizării în comun a seringilor, acelor, soluțiilor şi a altor remedii utilizate la injectarea drogurilor, explică creşterea fulminantă a epidemiei. Un factor contribuitor suplimentar este nivelul înalt al viremiei în primele săptămâni şi luni după seroconversie, fapt ce ar putea explica frecvența mare de transmitere a HIV în rândul CDI *(4)*. Mai mult ca atât, un şir de factori sociali contribuie la răspândirea infecției HIV în rândul CDI *(34)*.

## 2. Consecințele medicale şi sociale ale consumului de droguri injectabile

Dependența de substanțe reprezintă o stare clinică complexă, care include în sine o componentă fizică şi una psihosocială, şi se asociază cu afecțiuni concomitente severe şi un risc ridicat de sfârşit letal. Dependența narcotică (în particular, cea opioidă) reprezintă o afecțiune cronică recidivantă, care este dificil de combătut din cauza unei dorințe irezistibile şi incontrolabile de consum de stupefiante, care impune persoana să recurgă la ele chiar şi riscând consecințe sociale severe şi afectarea sănătății lor *(35)*. Persoanelor dependente de substanțe narcotice le este caracteristic un şir de probleme medicale, psihologice şi sociale, de care urmează să se țină cont la planificarea şi prestarea asistenței medicale persoanelor cu HIV/SIDA.

### *2.1. Problemele medicale*

Pe lângă infecția HIV, CDI se confruntă cu un şir întreg de infecții şi afecțiuni concomitente, asociate unor afecțiuni medicale aferente consumului de substanțe stupefiante injectabile.

În continuare sunt enumerate cele mai frecvente afecțiuni şi stări în rândul CDI:
- Infecții virale cu transmitere hematogenă, inclusiv hepatitele virale B, C şi D (delta), ce condiționează leziuni hepatice;
- Infecții bacteriene *(36)*:
  - tuberculoză,
  - pneumonie bacteriană,
  - endocardită,
  - septicemie;
- intoxicație narcotică (supradozaj);
- dependență alcoolică şi leziuni hepatice induse de alcool;
- dependență mixtă;
- dereglări psihice, inclusiv şi depresie.

La unii CDI simptomele dereglării psihice pot să se manifeste de mai mult timp, însă diagnoza corespunzătoare nu le este stabilită şi aceştia nu beneficiază de tratament. Un şir de dereglări psihice pot apărea ca rezultat al abuzului de alcool, cocaină şi opioide, sau pot fi exacerbate de acestea. Substanțele narcotice sunt utilizate pentru autotratarea simptomelor dereglărilor psihice şi pentru substituirea terapiei eficiente. S-a constatat o creştere considerabilă a frecvenței depresiei majore şi cazurilor de suicid la CDI HIV-infectați, care chiar depăşeşte frecvența şi aşa mare a depresiilor şi cazurilor de suicid înregistrate la pacienții în stadii avansate ale infecției HIV şi SIDA *(37—39)*.

Din şirul problemelor frecvent întâlnite la CDI mai fac parte:
- tromboza venelor profunde şi trombembolia arterei pulmonare;
- afecțiuni limitate ale țesuturilor moi şi vaselor, inclusiv abcese cutanate şi tromboflebite;
- risc ridicat de afecțiuni respiratorii şi dereglări corelate cu tabagismul, maladii cronice.

### *2.2. Problemele sociale*

Pornind de la părerea pe larg vehiculată că consumatorii de substanţe narcotice nu sunt în stare să respecte regimul TARVIA, ceea ce cade din câmpul de vedere este că la aceasta pot contribui alte probleme, cu care se confruntă mulţi CDI: instabilitatea socială, sărăcia, dereglările psihice, încălcarea drepturilor omului şi lipsa înţelegerii reciproce cu medicii.

Printre cele mai răspândite probleme sociale cu care se confruntă CDI se numără:
- stigmatizarea, discriminarea şi statutul social scăzut;
- sărăcia;
- vagabondajul;
- şomajul;
- dereglarea vieţii familiale şi sociale;
- comportamentul criminal şi încarcerarea în penitenciare.

### 2.2.1. Stigmatizarea, discriminarea şi statutul social scăzut

În afară de infecţia HIV, consumul de substanţe stupefiante reprezintă o sursă răspândită de stigmatizare şi discriminare.
- Stigma legată de consumul de substanţe narcotice este deseori exacerbată din cauza că, de regulă, această acţiune este ilegală şi are un caracter ascuns, precum şi din cauza lipsei protecţiei legale a persoanelor consumatoare de substanţe narcotice.
- Consumatorii de substanţe narcotice nu preferă să apeleze la instituţiile medicale din cauza stigmatizării şi discriminării. Frica de a fi supus(ă) discriminării le impune pe multe persoane HIV-infectate să nu-şi dezvăluie dependenţa sa de substanţe narcotice în faţa specialiştilor care le acordă asistenţă pentru HIV/SIDA. Aceasta sporeşte riscul erorilor diagnostice şi al interacţiunilor medicamentoase între preparatele ARV prescrise şi substanţele narcotice *(4)*.
- Mulţi CDI trăiesc în afara normelor sociale şi economice primite în societate; mulţi au fost abandonaţi de familiile sale.
- Persoanele deosebit de vulnerabile faţă de sărăcie, discriminare rasială, cu afecţiuni medicale, cei agramaţi şi şomeri, au un risc deosebit de ridicat de a deveni consumatori de droguri.
- Problemele sociale, inclusiv stigmatizarea şi discriminarea, legate de consumul de substanţe narcotice şi statutul HIV pozitiv, la rândul lor exacerbează atracţia faţă de stupefiante.

### 2.2.2. Instituţiile corecţionale

Problemele economice condiţionate de dependenţa narcotică şi crimele comise pentru soluţionarea acestora rezultă în faptul că în majoritatea ţărilor o parte considerabilă a CDI periodic nimeresc în penitenciare. În multe ţări în instituţiile de tip închis metoda de bază de tratament a dependenţei narcotice este o formă sau alta a detoxificării sau a abstinenţei forţate. Eficacitatea unei atare terapii a dependenţei narcotice nu este dovedită. Mai mult ca atât, plasarea CDI în instituţiile corecţionale de tip închis este asociată cu un şir de probleme suplimentare medicale şi de alt gen. La acestea se referă:
- Metode riscante de administrare a substanţelor narcotice, asociate cu risc de infectare şi transmitere a hepatitelor virale şi a altor infecţii;
- Tuberculoză (în particular, tuberculoza polidrogrezistentă);
- Risc ridicat de transmitere a HIV şi a altor ITS în caz de acte sexuale neprotejate în rândul deţinuţilor;
- Risc ridicat de supradozaj cu substanţe narcotice după eliberare;
- Violenţă fizică şi sexuală;
- Depresie şi dereglările de anxietate;
- Suicid.

Într-un şir de ţări au fost raportate focare de HIV-infecţie în penitenciare. Aceasta ar putea servi drept sursă sau factor suplimentar pentru o răspândire şi mai mare a epidemiei infecţiei HIV.

## 3. Terapia de substituţie cu opioide

În toată lumea sunt înregistraţi circa jumătate de milion de persoane ce suferă de dependenţă opioidă şi

care beneficiază de terapie de substituţie cu metadonă, inclusiv aproximativ 400.000 de persoane — în regiunea Europeană *(19, 40)*. Numărul acestora creşte practic în toate regiunile lumii. Terapia de substituţie cu metadonă a fost iniţiată iniţial în Australia, SUA şi în ţările Europei de Vest. Ulterior, aceasta a început a fi utilizată şi în ţările din Europa Centrală şi de Est, regiunea Mediteraneană de Est şi Asia. Necesitatea terapeutică în metadonă în unele ţări este acoperită în proporţie de 80 la sută, în altele — într-un volum cu mult mai mic. În regiunea Europeană metadona este utilizată în 76 la sută din programele de terapie de substituţie *(41)*. Nu mai puţin de 179.329 de pacienţi beneficiau de terapia de substituţie cu metadonă către anul 1998 în SUA, iar astăzi acest număr constituie de la 200.000 până la 300.000 de persoane. Metadona este utilizată, de asemenea, şi în Australia, Argentina, Indonezia, Iran, Canada, China, Noua Zeelandă, Thailanda şi alte ţări. Conform estimărilor, circa un milion de persoane vor beneficia de terapia de substituţie cu metadonă în următorii 5 ani.

De terapia de substituţie cu buprenorfină beneficiază circa 200.000 de persoane în toată lumea, iar numărul acestora creşte practic în toate regiunile. Cea mai bogată experienţă de utilizare a buprenorfinei este acumulată în Franţa, unde începând cu anul 1995 remediul medicamentos dat este pe larg utilizat de medicii generalişti. Către anul 1998, circa 65.000 de pacienţi beneficiau anual de buprenorfină în Franţa, către anul 2001 — 74.000 de pacienţi anual, în timp ce metadona era utilizată la doar 9.600 de pacienţi *(42)*. În Australia buprenorfina a fost aprobată pentru terapia dependenţei opioide în anul 2001, iar către luna iunie 2003 de acest preparat medicamentos deja beneficiau 8.641 de pacienţi. Deja către anul 2005 multe ţări au aprobat buprenorfina, inclusiv Australia, Austria, Belgia, Regatul Unit, Germania, Grecia, Danemarca, Israel, India, Indonezia, Islanda, Italia, China (în particular, raionul administrativ Hong Kong), Lituania, Luxemburg, Malaiezia, Olanda, Norvegia, Portugalia, Singapore, Republica Slovacia, Slovenia, SUA, Ucraina, Finlanda, Franţa, Republica Cehă, Elveţia, Suedia, Estonia şi RSA.

# III. Organizarea asistenţei şi tratamentului

## 1. Serviciile pentru CDI

Organizarea activităţilor serviciilor implicate în prevenirea, tratamentul şi reabilitarea persoanelor infectate cu HIV, de rând cu coordonarea acestor activităţi, toate constituie o condiţie importantă pentru tratamentul de succes al CDI. Programele de tratament al infecţiei HIV trebuie să fie corelate cu programele de reducere a riscului. Acest lucru este important pentru acoperirea maximală şi menţinerea CDI în programul de tratament, cât şi pentru oferirea acestora a consultaţiei privind reducerea riscului şi accesibilitatea accesoriilor necesare, inclusiv a prezervativelor, acelor şi a seringilor sterile etc. Datorită stabilizării comportamentului CDI, metodele de reducere a riscului, inclusiv terapia de substituţie, ar putea diminua consecinţele medicale şi psihosociale ale consumului de substanţe narcotice şi ar facilita tratamentul infecţiei HIV. La tratarea pacienţilor HIV-infectaţi cu dependenţă narcotică se impune necesitatea coordonării activităţilor serviciilor de patru tipuri:

- Practica medicală generală şi clinicile infecţioase;
- Reducerea riscului;
- Asistenţa narcologică;
- Asistenţa psihologică şi socială.

Lucrul cu populaţia (*outreach*) va contribui la asigurarea unei interacţiuni active între organizaţiile locale, care reprezintă interesele CDI, şi va implica consilierii şi consultanţii "de la egal la egal" din aceste organizaţii.

### *1.1. Practica medicală generală*

#### 1.1.1. Principii

Acordarea cu succes a asistenţei medicale, inclusiv TARVIA, pentru consumatorii activi de substanţe narcotice trebuie să corespundă câtorva principii generale. Asistenţa medicală trebuie să:

- Fie accesibilă;
- Fie gratuită;
- Fie prietenoasă, prestată de cadre cu atitudini imparțiale şi fără condamnare;
- Corespundă necesităților individuale;
- Continuă (prin intermediul sistemului de referințe medicale), ce ar asigura interacțiunea între instituțiile medico-sanitare, serviciile sociale, asociațiile de CDI şi familiile acestora.

### 1.1.2. Abordare în echipă

OMS pledează pentru o abordare în echipă la acordarea asistenței medicale persoanelor ce trăiesc cu HIV/SIDA (PTHS). Echipa medicală trebuie să posede experiență în asistența narcologică. În cadrul unor şedințe convocate cu regularitate echipa trebuie să pună în discuție starea CDI ce sunt în tratament şi planul ulterior de acțiuni. De regulă, în componența echipei intră:

- Un medic (terapeut, infecționist sau un alt specialist);
- O asistentă medicală;
- Un asistent social;
- Un consultant;
- Un specialist în terapia dependenței narcotice[16].

Psihiatrii şi asistența psihiatrică nu întotdeauna sunt cele mai optimale metode în tratamentul dependenței narcotice. Multe complicații ce necesită intervenții medicale intră, mai degrabă, în competențele terapeuților. Există, de asemenea, şi riscul stigmatizării suplimentare a pacienților din cauza tratamentului la psihiatru, în particular în cazul în care pacientul în cauză nu prezintă dereglări psihice concomitente.

### 1.1.3. Componentele asistenței

Principala dificultate în prestarea asistenței medicale CDI, indiferent de statutul HIV al acestora, este necesitatea participării concomitente a serviciilor corespunzătoare în soluționarea problemelor medicale şi psihologice ale acestora.

Asistența medicală trebuie să fie multilaterală şi să includă:

- Tratamentul HIV/SIDA;
- Tratamentul dependenței narcotice, inclusiv terapia de substituție cu opioide (TSO);
- Diagnosticul şi tratamentul altor afecțiuni concomitente, plus complicațiile consumului intravenos al substanțelor narcotice (faceți referință la compartimentul II.2.1);
- Profilaxia şi tratamentul infecțiilor oportuniste condiționate de infecția HIV[17];
- Vaccinarea contra infecțiilor cauzate de virusul hepatitei virale B (VHB)[18];
- Îngrijiri paliative în stadiile avansate ale bolii[19].

Asistența medicală acordată CDI trebuie, de asemenea, să includă:

- Susținere în respectarea regimului terapeutic;
- Reducerea riscului asociat cu consumul de substanțe narcotice şi comportamentul sexual riscant;
- Susținere pentru partenerii sexuali;
- Soluționarea problemelor sociale (prin intermediul serviciului de asistență socială);
- Combaterea stigmatizării şi discriminării:
  - Asigurarea respectării drepturilor omului în cazul CDI, plus asistență medicală calitativă,

[16] Acesta poate fi un specialist în tratamentul dependenței narcotice, psihiatru, psihoterapeut şi/sau narcolog (în țările din Europa de Est).

[17] În particular, pneumonia pneumocistică (cauzată de *Pneumocystis jirovecii*), candidoza, criptococcoza, toxoplasmoza, infecțiile cauzate de micobacteriile atipice şi citomegalovirus. Este necesar a se ține cont de interacțiunea între remediile antimicotice deseori utilizate în cazul candidozei şi criptococcozei, şi în cazul metadonei.

[18] Faceți referință la Capitolul 8 "*Profilaxia hepatitelor A, B, C şi acțiunea altor factori hepatotoxici asupra persoanelor ce trăiesc cu HIV/SIDA*" şi la Capitolul 12 "*Imunizarea persoanelor ce trăiesc cu HIV/SIDA şi a persoanelor cu risc sporit de infectare cu HIV*".

[19] Faceți referință la Capitolul 3 "*Prestarea îngrijirilor paliative persoanelor ce trăiesc cu HIV/SIDA*".

inclusiv TARVIA;
- Controlul asupra faptului ca lucrătorii medicali să nu manifeste parţialitate şi atitudini negative la adresa pacienţilor, să ţină cont de faptul cum acest lucru s-ar putea reflecta asupra pacienţilor, să demonstreze profesionalism şi să tindă să realizeze rezultate pozitive în tratamentul dependenţei narcotice şi TARVIA;
- Garantarea respectării confidenţialităţii.

Accesibilitatea unei atare asistenţe va asigura încrederea în program, în timp ce lipsa acesteia va semnala o neglijenţă faţă de necesităţile primordiale ale CDI *(43)*.

### *1.2. Reducerea riscului*

Activităţile de reducere a riscului sunt axate pe minimizarea consecinţelor negative medicale, sociale şi economice ale consumului de substanţe psihoactive pentru însuşi consumatori, familiile acestora şi cei din jur, ce nu impun în mod obligatoriu abstinenţa de consumul stupefiantelor sau diminuarea consumului acestora. Asistenţa adecvată şi accesibilă din partea cadrelor medicale cu atitudine imparţială prin intermediul programelor speciale din teren şi activităţile desfăşurate cu populaţia au demonstrat în practică eficacitatea înaltă a acestora. Programele complexe de reducere a riscului permit reducerea incidenţei infecţiei HIV în rândul CDI *(16, 44—46)*.

Componentele cheie ale programelor eficiente de reducere a riscului pentru consumatorii de substanţe narcotice includ:
- activităţile desfăşurate cu populaţia (*outreach*), în particular cu implicarea foştilor CDI;
- oferirea informaţiei ce favorizează modificarea comportamentului, în particular despre măsurile de reducere a riscului;
- asigurarea accesibilităţii seringilor şi acelor, plus restituirea celor utilizate;
- tratamentul dependenţei narcotice, în particular prestarea TSO;
- consultarea şi testarea HIV;
- repartizarea prezervativelor, profilaxia şi tratamentul ITS;
- asistenţa medicală primară, inclusiv vaccinarea contra hepatitei virale B, tratamentul complicaţiilor venoase, ulcerelor şi abceselor, tratamentul intoxicaţiilor în caz de supradozaj narcotic;
- politici de stat şi legal favorabile.

Serviciile de reducere a riscului trebuie să participe în următoarele tipuri de activităţi:
- Prestarea tratamentului HIV/SIDA (după posibilitate), inclusiv administrarea nemijlocită a TARV;
- Susţinere în respectarea regimului terapeutic TARV, inclusiv contacte cu acei CDI, care au abandonat tratamentul;
- Asigurarea accesibilităţii specialiştilor şi serviciilor implicate în tratamentul HIV/SIDA şi a adicţiei narcotice;
- Oferirea informaţiei aferente următoarelor aspecte:
  - Consum mai puţin riscant al substanţelor narcotice şi profilaxia infecţiei HIV,
  - Interacţiunile potenţiale între substanţele psihoactive şi preparatele pentru tratamentul HIV/SIDA,
  - TARV, inclusiv tactica conduitei în caz de apariţie a efectelor adverse;
- Referirea la alte servicii, care activează în contextul programelor de reducere a riscului, inclusiv serviciile narcologice, organele protecţiei sociale şi alte instituţii medico-sanitare;
- Planificarea tratamentului infecţiei HIV la CDI;
- Activităţi desfăşurate în teren (*outreach*) în rândul CDI în scopul consultării, testării HIV, asistenţei şi terapiei.

### *1.3. Tratamentul dependenţei narcotice şi terapia de substituţie cu opioide*

Asistenţa acordată pacienţilor cu dependenţă narcotică trebuie să fie prestată de specialişti de profil divers, inclusiv medici, asistente medicale, lucrători în teren, asistenţi sociali şi farmacişti *(47)*. Este

imperativ ca organizaţiile de stat şi cele neguvernamentale, la fel ca şi asociaţiile obşteşti, să contribuie la acordarea asistenţei. Tratamentul dependenţei narcotice, inclusiv TSO, creează multe avantaje în realizarea profilaxiei şi tratamentului HIV/SIDA, la concret:

- Facilitează accesul la tratament şi asistenţă în caz de infecţie HIV, la fel ca şi la asistenţa medicală generală;
- Reţine consumatorii activi de substanţe narcotice în procesul terapeutic;
- Reduce riscul transmiterii HIV-infecţiei, hepatitelor virale şi a infecţiilor bacteriene;
- Reduce necesitatea spitalizării;
- Îmbunătăţeşte şi facilitează procesul de respectare a regimului terapeutic TARVIA şi monitorizarea clinică *(1, 3, 11, 45, 48—51)*.

Mai mult ca atât, tratamentul narcologic contribuie la:

- Reducerea consumului de substanţe opioide ilegale;
- Reducerea frecvenţei acţiunilor ilicite;
- Reducerea mortalităţii pe motiv de supradozare a substanţelor narcotice;
- Corijarea comportamentului asociat riscului ridicat de transmitere a HIV;
- Îmbunătăţirea integrării sociale a consumatorilor de substanţe narcotice.

Avantajele programelor de terapie de substituţie sunt realizate la potenţial maximal în caz de:

- Prescriere a unor doze mari, dar nu şi mici, de metadonă sau buprenorfină;
- Programe de orientare pentru substituţia substanţelor narcotice, decât abandonarea completă a acestora;
- Prestare a serviciilor de diagnostic şi tratament asociate dereglărilor psihice, precum şi în asistenţa în soluţionarea problemelor sociale;
- Încheiere a unui acord între pacient şi medic, sau introducerea unui sistem de premiere, de rând cu consultaţia în vederea scăderii consumului de substanţe narcotice;
- Asigurare a accesibilităţii serviciilor medicale, inclusiv comoditatea amplasării acestora, orele de lucru şi remunerarea;
- Creare a unui mediu prietenos *(52—54)*.

În caz de disponibilitate a TSO este important a considera oportunitatea tratamentului concomitent al HIV/SIDA şi administrarea TARVIA în acelaşi cadru clinic în care este administrată terapia de substituţie. Această abordare contribuie la:

- Realizarea unui control maxim asupra tratamentului;
- Creşterea eficacităţii tratamentului;
- Reducerea riscului dezvoltării rezistenţei la remediile ARV;
- Facilitarea controlului asupra interacţiunilor medicamentoase între metadonă şi remediile utilizate în tratamentul HIV/SIDA.

Alte avantaje de prestare a TARVIA în acelaşi mediu unde este prestat TSO includ:

- Tratamentul concomitent de lungă durată a dependenţei narcotice şi HIV/SIDA;
- Posibilitatea administrării preparatelor ARV sub controlul lucrătorului medical în cazul pacienţilor care frecventează zilnic clinica pentru administrarea metadonei[20];
- Achiziţionarea experienţei de tratament a afecţiunilor asociate consumului de substanţe narcotice *(1, 51)*.

Reieşind din datele disponibile, administrarea remediilor medicamentoase sub controlul lucrătorului medical reprezintă o metodă eficientă de efectuare a TARVIA la pacienţii cu dependenţă narcotică. La efectuarea TARVIA şi a terapiei de substituţie cu metadonă se recomandă controlul din partea lucrătorilor medicali al administrării preparatelor, şi aceasta din cauza că:

- Există posibilitatea ca la un număr impunător de pacienţi să se înregistreze o reducere maximal

[20] La necesitate, va fi necesară eliberarea dozei a doua de remedii ARV pentru a fi administrate la domiciliu.

posibilă a încărcăturii virale (*11*);
- Este obținut un grad de inhibare a virusului mai mare decât în cazul tratamentului standard sau în cazul unei alte tactici, îndreptate la respectarea regimului terapeutic (*48*);
- Este redus la minim influența TARVIA asupra vieții cotidiene a CDI.

### *1.4. Suportul psihosocial*

Este important a prevedea pentru CDI acordarea concomitentă a asistenței medicale şi psihosociale. În dependență de necesitățile pacienților, este necesară asigurarea pentru aceştia a accesului la un spectru vast de servicii specializate în asistența psihosocială, inclusiv:
- Servicii de suport al aderenței la TARV;
- Servicii de suport psihologic pentru prestarea serviciilor de psihoterapie în grup pentru CDI şi membrii familiilor acestora;
- Grupuri de asistență reciprocă ("de la egal la egal");
- Programe de informare;
- Servicii de asistență psihologică şi psihiatrică pentru diagnosticul şi tratamentul dereglărilor psihice;
- Servicii de asistență socială pentru soluționarea problemelor de trai, asistență în angajarea în câmpul muncii şi asigurarea materială, în soluționarea aspectelor juridice şi depăşirea discriminării etc.

Foştii CDI deseori reuşesc să obțină rezultate formidabile în informarea şi motivarea CDI activi:
- Prin convingerea acestora despre disponibilitatea măsurilor eficiente de profilaxie, tratament şi îngrijiri;
- Prin asistarea în pregătirea către tratament, de exemplu, prin atenționarea acestora despre potențialele efecte adverse ale TARV;
- Prin menținerea aderenței la regimul TARV şi la alte categorii de terapie.

## 2. Modele de asistență multilaterală pentru CDI în HIV/SIDA

Tratamentul şi asistența prestate în HIV/SIDA, inclusiv TARVIA, trebuie să constituie o parte componentă a planului de asistență multilaterală. Comasarea sau integrarea serviciilor de tratament al infecției HIV şi dependenței narcotice oferă oportunitatea prevenirii răspândirii HIV-infecției, contribuirii la respectarea regimului TARV şi a terapiei de substituție, la fel ca şi la creşterea calității generale a asistenței. Serviciile complexe acumulează experiență în terapia eficientă a dependenței narcotice şi a HIV-infecției. Există câteva modele de combinare eficientă a profilaxiei, tratamentului şi asistenței în HIV-infecție cu tratamentul dependenței narcotice, în particular:
- Tratamentul HIV-infecției şi a dependenței narcotice în cadrul unei singure instituții:
  - Asistența medicală în HIV/SIDA este prestată în instituțiile de profil narcologic; sau
  - Tratamentul dependenței narcotice este prestat în instituțiile specializate în terapia HIV/SIDA[21];
- Tratamentul infecției HIV şi a dependenței narcotice este prestat în instituții diferite, dar în vecinătate nemijlocită una de la alta, care interacționează intens între dânsele şi care îndreaptă la alte servicii relevante în caz de necesitate;
- Tratamentul HIV-infecției şi a dependenței narcotice este prestat în cadrul instituțiilor de asistență medicală primară de către medicii generalişti şi specialiştii din cadrul serviciului de ambulator.

Eficacitatea acestor modele va depinde de infrastructură şi organizarea sistemului sănătății. În cazul existenței instituțiilor specializate (de exemplu, centre narcologice şi secții terapeutice) o practică răspândită este conduita coordonată a pacienților comuni.

## 3. Instituții corecționale

Este crucial a cuprinde şi CDI ce se află în penitenciare şi în alte instituții corecționale, aşa cum aceste instituții prezintă un risc ridicat pentru HIV-infecție şi dependența narcotică. Deținuții CDI trebuie să

[21] Una din opțiunile unui serviciu comun este organizarea asistenței medicale mobile, legată, de exemplu, de centrul de tratament HIV/SIDA, serviciul narcologic sau programul de reducere a riscului. Serviciile mobile ar putea efectua screening-ul la infecția HIV şi ITS, ar putea administra tratamentul HIV/SIDA, îndrepta la tratament narcologic şi psihiatric, la fel ca şi la alte instituții medico-sanitare.

beneficieze de acelaşi volum de servicii ca şi CDI din libertate, inclusiv TARVIA. Tratamentul HIV/SIDA şi al dependenței narcotice poate începe până la plasarea în instituția corecțională şi în acest caz TARVIA trebuie de continuat şi în locurile de privațiune a libertății *(55)*.

Efectuarea măsurilor de profilaxie, tratament şi reducere a riscului în instituțiile corecționale în rândul CDI este utilă nu doar pentru aceştia, dar şi pentru societate în întregime *(22, 56, 57)*. Programele multilaterale trebuie să includă:

- Oferirea informației, educației şi consultației în aspecte de HIV/SIDA;
- Testarea şi consultarea voluntară;
- Repartizarea prezervativelor;
- Oferirea soluțiilor de clorură şi a altor soluții dezinfectante;
- Schimbul de seringi şi ace;
- Terapia de substituție;
- Asistența medicală deținuților cu dependență narcotică, în conformitate cu standardele general acceptate pentru tratament;
- Asistența medicală în HIV/SIDA (inclusiv TARV), hepatite şi tuberculoză;
- Consecutivitatea şi durabilitatea asistenței prin intermediul coordonării interacțiunii cu serviciile ce activează în comunitate;
- Soluționarea altor probleme aferente dependenței narcotice.

Este crucial a asigura consecutivitatea şi durabilitatea prestării asistenței deținuților după eliberarea acestora din instituții *(58)*. Aceasta implică stabilirea unor legături active între comunități şi centrele narcologice, penitenciare, instituțiilor corecționale de muncă şi alte instituții de tip închis, deoarece mulți deținuți sunt condamnați repetat şi vor nimeri din nou în instituțiile de privațiune a libertății. Aflarea în instituțiile de tip închis trebuie să fie interpretată ca o posibilitate de profilaxie a HIV-infecției, tratament şi reabilitare, de aceea activitățile desfăşurate în cadrul acestora trebuie să fie controlate şi evaluate în baza unor criterii foarte diverse (consumul de substanțe narcotice, HIV-infecția şi aspectele sociale).

OMS a elaborat recomandări privind profilaxia şi tratamentul HIV-infecției în instituțiile corecționale şi în alte instituții de tip închis *(59, 60)*.

# IV. Asistența medicală pentru CDI HIV-infectați

## 1. Examenul primar

La acordarea asistenței medicale pentru CDI HIV-infectați este necesar a se ține cont de caracterul consumului de substanțe narcotice, prezența dependenței narcotice, problemele psihologice şi sociale, precum şi de complicațiile medicale, legate de consumul drogurilor injectabile şi infecția HIV.

### *1.1. Evaluarea consumului de substanțe narcotice şi a dependenței de acestea*

Pentru screening-ul şi evaluarea inițială a consumului de substanțe narcotice şi a dependenței narcotice urmează a fi utilizate metode standard de investigare. În textul din continuare, la fel ca şi în anexe, sunt elucidate instrumentele recomandate pentru screening şi evaluare. În Europa predilecție are versiunea Europeană a Indicelui evaluării gradului de adicție (EuropASI, versiunea 6) (Anexa 1). Orice fel de screening şi investigații trebuie să fie efectuate voluntar, ulterior primirii consimțământului informat şi explicării de ce este important ca medicii să cunoască problemele pacienților legate de consumul de substanțe narcotice. Deseori pacienții nu dezvăluie faptul consumului de substanțe narcotice, de aceea toți ei urmează a fi supuşi screening-ului privind consumul de substanțe narcotice şi dependența narcotică.

Acei pacienți care recunosc consumul de substanțe narcotice, la fel ca şi cei care nu recunosc dar prezintă semne sau simptome caracteristice (de exemplu, semne de injectare), trebuie să fie supuşi unor

investigaţii suplimentare. Este important diagnosticul dependenţei narcotice, aşa cum prezenţa ei influenţează conduita clinică a pacientului. Chiar şi nespecialiştii pot efectua o evaluare primară simplă şi rapidă a dependenţei narcotice, doar folosind 10 întrebări adaptate din "Lista simptomelor dereglărilor psihice", *Clasificaţia Internaţională a Bolilor,* ediţia 10 (CIB-10) (Anexa 3).

De regulă, evaluarea consumului de substanţe narcotice şi a dependenţei narcotice include colectarea anamnezei privind consumul de substanţe narcotice şi tratamentul narcologic, precum şi examenul fizic. Anamneza narcologică trebuie să includă următoarea informaţie:

- Lista substanţelor întrebuinţate, inclusiv alcoolul şi combinaţii de substanţe psihoactive, de rând cu vârsta pacientului la momentul începerii consumului;
- Modalitatea de consum al substanţelor narcotice;
- Activitatea consumului pe parcursul vieţii, în ultimul timp şi la momentul examinării;
- Schimbarea efectului substanţelor psihoactive cu timpul;
- Anamneza toleranţei, supradozajului şi a sindromului de abstinenţă;
- Perioadele de abstinenţă şi tentativele de stopare a consumului de substanţele narcotice;
- Complicaţiile legate de consumul substanţelor narcotice (hepatite, abcese etc.);
- Probleme curente, inclusiv gradul de dependenţă;
- Caracterul şi rezultatele tratamentelor precedente ale dependenţei narcotice.

La examenul fizic pot fi constatate semne de consum al substanţelor narcotice şi/sau complicaţii legate de administrarea acestora. Este util a utiliza lista semnelor şi simptomelor caracteristice (Anexa 4). La planificarea tratamentului este necesar de constatat şi de ţinut cont de complicaţiile somatice ale dependenţei opioide sau de alte genuri.

Evaluarea ulterioară a severităţii dependenţei narcotice şi planificarea tratamentului trebuie să fie efectuate de narcolog sau un alt specialist cu competenţe corespunzătoare, fie în colaborare activă cu aceştia. Mai mult ca atât, este necesar a evalua riscul infecţiilor hematogene condiţionate de formele de comportament riscant, utilizând chestionare standard, de exemplu "Chestionar pentru evaluarea riscului de infectare cu viruşi hematogeni" (Anexa 5).

### *1.2. Evaluarea primară a statutului HIV*

Examinarea primară a CDI în aspect de HIV/SIDA este efectuată potrivit schemei generale şi nu se deosebeşte de examinarea persoanelor ce nu consumă substanţe narcotice. Instituţiile medico-sanitare ce prestează servicii pentru CDI trebuie să ofere consultare şi testare HIV tuturor pacienţilor săi şi să le asigure informaţia necesară. Lucrătorii medicali trebuie să explice pacienţilor faptul, că testarea HIV este importantă pentru determinarea tacticei ulterioare în prestarea asistenţei. Totuşi, pacientul este în drept să refuze testarea. Testarea primară la infecţia HIV trebuie să includă următoarele etape:

- Consultarea şi informarea pre-testare;
- Testarea serologică pentru depistarea anticorpilor anti-HIV (de regulă, AIE şi/sau teste rapide) şi confirmarea rezultatelor prin intermediul testului de *Western blot*;
- Consultarea post-testare pentru reducerea formelor de comportament riscant, care este efectuată indiferent de rezultatele testării.

### *1.3. Examinarea clinică ulterioară*

Pentru determinarea strategiei conduitei CDI HIV-infectaţi se cere efectuarea unor examinări şi investigaţii suplimentare, care includ:

- Evaluarea acuzelor;
- Examenul fizic[22];

[22] Atenţie deosebită urmează a fi acordată semnelor de dependenţă narcotică şi complicaţiilor acestora (faceţi referinţă la compartimentul precedent IV.1.1).

- Evaluarea statutului psihic şi social[23];
- Evaluarea gradului de pregătire pentru tratament;
- Investigaţii standard de laborator;
- Determinarea numărului de limfocite CD4 pentru evaluarea gradului de imunodeficienţă;
- Determinarea titrului încărcăturii virale, potrivit posibilităţilor;
- Anamneza contracepţiei şi testul la graviditate, potrivit indicaţiilor;
- Diagnosticarea hepatitelor virale B şi C[24];
- Screening-ul tuberculozei[25];
- Depistarea ITS;
- Diagnosticarea afecţiunilor psihice;
- Calcularea ponderii corporale;
- Alte investigaţii în dependenţă de starea pacientului.

Informaţie mai detaliată poate fi accesată în Capitolul 1 *"Examinarea şi terapia antiretrovirală a adulţilor şi adolescenţilor"*.

Reieşind din faptul că mulţi CDI se adresează după asistenţă medicală în stadii avansate ale infecţiei HIV, este necesar a examina minuţios pacienţii noi în aspecte de infecţii oportuniste. La colectarea primară a anamnezei şi examenul fizic sunt constatate, de regulă, următoarele complicaţii răspândite:
- Candidoza orofaringelui şi dereglări de deglutiţie, care ar putea fi o manifestare a esofagitei candidozice;
- Ulcere persistente în regiunea organelor genitale sau a orificiului anal (herpes);
- Febră înaltă, asociată cu tuse şi/sau dispnee, fapt indicativ de pneumonie bacteriană, tuberculoză sau pneumonie pneumocistică.

Aceste situaţii nu constituie contraindicaţii pentru TARVIA, dar fiecare caz în parte trebuie examinat individual. După efectuarea examenului primar urmează tratamentul infecţiilor oportuniste şi al altor stări (potrivit indicaţiilor). Informaţie suplimentară poate fi obţinută în Capitolul 2 "*Strategia conduitei pacienţilor cu infecţii oportuniste şi simptome generale de HIV/SIDA"*.

### *1.4. Evaluarea psihosocială*

CDI HIV-infectaţi deseori prezintă afecţiuni psihice concomitente. Potrivit unor estimări, de la 25 până la 50 la sută din consumatorii de substanţe narcotice suferă de atare dereglări.

La examinarea primară este necesar a efectua evaluarea minuţioasă a statutului psihosocial, cu accent primordial pe:
- Orice cauze de instabilitate care ar putea afecta advers respectarea regimului terapeutic;
- Depresii şi alte afecţiuni afective[26];
- Alte probleme psihiatrice.

Utilizarea instrumentelor standard de screening, de exemplu Scala succintă pentru evaluare psihiatrică (*Brief Psychiatric Rating Scale* — BPRS) *(62)* pentru reacţii psihotice, sau Scala de evaluare a depresiilor Montgomery — Asberg (*Montgomery Asberg Depression Rating Scale* — MADRS) *(63)* ar putea facilita diagnosticarea maladiilor psihice. Scala MADRS poate fi deosebit de utilă în cazul pacienţilor cu patologie somatică. Unii pacienţi au nevoie de o referinţă medicală pentru o examinare psihiatrică completă şi/sau

[23] Faceţi referinţă la compartimentul următor IV.1.4.

[24] Pentru detalii, faceţi referinţă la Capitolul 7 *"Hepatita B şi infecţia HIV: conduita pacienţilor cu infecţie mixtă"* şi la Capitolul 6 *"Hepatita C şi infecţia HIV: conduita pacienţilor cu infecţie mixtă"*.

[25] Pentru detalii, faceţi referinţă la Capitolul 4 "*Tuberculoza şi infecţia HIV: conduita pacienţilor cu infecţie mixtă*".

[26] S-a constatat că pacienţi ce suferă de depresii şi primesc cu regularitate antidepresive au o aderenţă la TARVIA mai mare decât cei ce nu primesc antidepresive sau care omit administrarea acestora *(61)*.

pentru evaluarea conform criteriilor formale de diagnostic al maladiilor psihice.

Severitatea problemelor medicale legate de infecția HIV urmează a fi considerată din perspectiva problemelor psihosociale elucidate în procesul evaluării. Este necesar a se ține cont de următorii factori sociali:

- Stabilitatea socială, familială şi sprijinul din partea comunității;
- Vagabondaj;
- Perturbări şi crize de viață serioase;
- Aprovizionarea materială;
- Alimentare.

## 2. Tratamentul dependenței opioide

Tratamentul dependenței narcotice reprezintă un element important al asistenței prestate CDI infectați cu virusul HIV. Infecția HIV şi dependența narcotică nu sunt independente una de cealaltă; fiecare din aceste probleme o agravează pe cealaltă. Există o mulțime de metode de tratament a dependenței narcotice — începând cu plasarea în instituții de tip închis cu privare de posibilitatea administrării substanțe narcotice până la tratamentul medicamentos în condiții de ambulatoriu, inclusiv detoxificarea şi terapia de substituție. Din cauza caracterului cronic al dependenței narcotice, doar detoxificarea rareori exercită un efect de durată şi stabil. Ca regulă, diverse opțiuni terapeutice sunt orientate asupra dependenței opioide şi mai rar – asupra dependenței de alte substanțe narcotice. Deşi în Europa HIV/SIDA mai des este întâlnită în rândul persoanelor consumatoare de opioide injectabile, este necesar a prevedea şi tratament eficient contra dependenței cocainice şi amfetaminice.

Strategia de acordare a asistenței pentru CDI poate varia de la privarea posibilităților de consum al substanțelor narcotice până la oferirea fără risc a heroinei pentru injectare *(64)*. Efectivul de cadre ale serviciului narcologic urmează cu regularitate să întrețină legături cu CDI, indiferent dacă aceştia beneficiază sau nu de terapia de substituție.

Succesul tratamentului depinde, în mare măsură, de faptul dacă se va reuşi convingerea pacientului să nu abandoneze tratamentului. Programele de terapie de substituție, prin inițierea lor în rândul CDI HIV-infectați, condiționează condiții favorabile pentru efectuarea TARVIA. Toate serviciile narcologice trebuie să tindă să continue terapia de substituție cu metadonă şi buprenorfină pentru pacienții săi, pentru a îmbunătăți rezultatele finale ale terapiei complexe. CDI ce nu beneficiază de terapia de substituție au o probabilitate de 3 ori mai mică de a beneficia de TARVIA *(65)*.

### *2.1. Terapia de substituție cu opioide*

Există două metode de bază de tratament al dependenței opioide: terapia medicamentoasă şi psihoterapia. Terapia medicamentoasă include în sine:

- terapia de substituție cu agoniști ai receptorilor opioizi — metadona sau levometadilul oral;
- terapia de substituție cu agoniști parțiali ai receptorilor opioizi – buprenorfina sublingual sau combinația de buprenorfină sublingual cu naloxonă;
- terapia cu antagoniști ai receptorilor opioizi – naltrexonă peroral;
- efectuarea curelor scurte de detoxificare şi de terapie anti-abstinență (metadonă, buprenorfină şi/sau clonidină) pentru uşurarea tranziției la tratamentul cu antagonişti ai receptorilor opioizi, sau la abstinența de substanțe narcotice.

În Europa pentru terapia de substituție sunt utilizate, ca regulă, două remedii opioide — metadona şi buprenorfina. Dozele mari de metadonă (peste 60 mg) şi buprenorfină permit o descreştere cu mult mai mare a consumului de substanțe narcotice opioide ilegale decât dozele mici de metadonă *(66)*.

Important este să ținem minte că:

- Stabilizarea dependenței opioide la CDI cu ajutorul terapiei de substituție reprezintă componenta cheie a tratamentului încununat cu succes al HIV/SIDA, inclusiv TARVIA.
- TSO nu este accesibil oriunde, iar mulți CDI HIV-infectați, inițiind TARV, continuă să consume heroină şi alte substanțe narcotice.
- Inaccesibilitatea TSO nu trebuie să prezinte un obstacol pentru efectuarea TARVIA la consumatorii de substanțe narcotice.
- Consumul activ de substanțe narcotice nu trebuie să prezinte un obstacol pentru efectuarea TARVIA la CDI.

### 2.1.1. Metadona

Metadona este unul din cele mai eficiente şi mai des utilizate preparate pentru TSO. În cadrul studiilor clinice s-a constatat eficacitatea utilizării metadonei pentru tratamentul dependenței opioide şi profilaxia HIV-infecției. Rezumatul acestora date este prezentat în rapoartele OMS *(19, 67)*.

În diferite programe doza metadonei variază între 20 şi 120 mg timp de 24 ore, uneori şi mai mult. Utilizarea dozelor ce depăşesc posologia de 60—80 mg timp de 24 ore permite menținerea majorității pacienților în cadrul programului şi reducerea consumului de substanțe narcotice interzise.

Aşa cum în metabolismul metadonei participă sistemul enzimatic al citocromului P450, alte remedii ce interacționează cu acest sistem trebuie să fie administrate cu precauție (faceți referință de asemenea şi la compartimentul IV.4.4).

Pacienții ce beneficiază de tratament cu metadonă încearcă uneori să crească consumul de alcool în schimbul opioizilor interzişi. La CDI se poate modifica metabolismul unor preparate ARV şi poate creşte riscul efectului hepatotoxic al acestora.

### 2.1.2. Buprenorfina

Avantajele terapiei de susținere cu buprenorfină sunt aceleaşi ca şi în cazul terapiei cu metadonă, de aceea TARVIA la CDI va fi încununată cu o rată de succes mai mare dacă aceştia vor primi concomitent şi buprenorfină. Studiile efectuate în Franța (unde acest preparat este utilizat pe larg) au constatat că la pacienții, cărora li se administra TARVIA şi terapia de substituție cu buprenorfină, creşterea numărului de limfocite CD4 şi reducerea titrului încărcăturii virale corespundeau nivelurilor anticipate *(68)*.

În ultimii ani agonistul parțial al receptorilor opioizi — buprenorfina — a început a fi utilizat pentru detoxificare şi terapia de substituție. Într-un şir de studii clinice s-a constatat eficacitatea buprenorfinei în reținerea pacienților în programul de tratament al dependenței opioide. Rezumatul acestor date poate fi accesat în rapoartele OMS *(19, 69)*.

Posologia buprenorfinei pentru terapia de susținere constituie de la 12 până la 34 mg, fiind 16 mg în mediu.

Grație proprietăților sale farmacologice şi efectului parțial antagonist, buprenorfina este mai sigură din punct de vedere al supradozajului decât metadona. Mai mult ca atât, în perioada de detoxificare aceasta asigură un parcurs ceva mai uşor al abstinenței. Preparatul se prezintă sub formă de administrare sublinguală. Este important a respecta măsurile de precauție la eliberarea preparatului: sunt descrise cazuri de pregătire a soluțiilor pentru injectare din comprimate mărunțite de buprenorfină *(70)*, fapt ce ar putea condiționa administrarea intravenoasă şi utilizarea în comun a dispozitivelor de injectare *(71)*.

## *2.2. Programele de detoxificare (abstinența de substanțe narcotice sub control medical)*

Detoxificarea în caz de dependență opioidă reprezintă componenta inițială a unor programe terapeutice, dar nu poate fi considerată drept metodă de sine-stătătoare de terapie a dependenței opioide. Aceasta permite doar ameliorarea simptomelor şi a manifestărilor somatice ale abstinenței şi trebuie să fie administrată strict individual. La prescrierea detoxificării este necesar a se ține cont de următoarele:

- Programele de detoxificare pot fi o etapă inițială a administrării TARVIA;
- Diminuarea dozei metadonei şi buprenorfinei trebuie să fie consultată cu pacientul şi să depindă de prezența simptomelor de abstinență;
- Este necesar de asigurat suportul psihologic necesar pacientului pe toată durata curei terapeutice;
- Detoxificarea în caz de dependență opioidă poate fie efectuată prin utilizarea dozelor treptat scadente ale diverselor preparate, inclusiv:
  - Metadonă (a se obține stabilizarea la concentrația de 40—60 mg, administrare unică în zi, ulterior treptat micşorând doza a câte 5mg în săptămână timp de 8—10 săptămâni);
  - Buprenorfină (a se obține stabilizarea la concentrația de 8—10 mg, administrare unică în zi, ulterior micşorând treptat doza timp de 5—6 săptămâni);
  - Clonidină[27];
  - Lofexidină (a se obține stabilizarea la concentrația de 1,2—2,0 mg, divizată în câteva prize de administrare, de exemplu în 4 prize timp de 24 de ore, ulterior micşorând doza timp de 2—3 săptămâni).

Utilizarea corectă a preparatelor enumerate mai sus permite ameliorarea sindromului de abstinență, care devine şi mai puțin riscant. Totuşi, majoritatea pacienților ulterior apelează din nou la substanțele narcotice opioide, indiferent de metoda sau preparatul care a fost utilizat la detoxificare. Frecvența recidivilor după detoxificare poate fi redusă prin a propune pacienților terapia de susținere cu antagonişti ai receptorilor opioizi, de exemplu, cu naltrexonă, posologia 50 mg timp de 24 ore, sau 100 mg în primele 24 ore, 100 mg în ziua a treia şi 150 mg – în ziua a cincia. Una din problemele de bază în tratamentul cu naltrexonă este respectarea regimului terapeutic *(72)*, de aceea în unele cazuri administrarea preparatului decurge sub controlul personalului medical.

### *2.3. Alte metode de tratament*

TSO poate să complimenteze alte măsuri şi metode:

- Grupurile de auto-ajutor;
- Comune terapeutice[28];
- Reabilitarea cu cazarea în centre de reabilitare[29];
- Phisoterapie:
  - phisoterapie cognitivo-comportamentală[30];
  - convorbiri de motivare[31];
  - conduita situațională cu un sistem de premiere[32];
  - modelul de matrice[33];
  - Profilaxia medicală şi psihologică a recidivelor;
- Programe de ajutor reciproc ("de la egal la egal");
- Predarea deprinderilor sociale;
- Formarea profesională;

---

[27] Alfa adrenostimulator, ce suprimă simptomele abstinenței. Pacientul s-ar putea să necesite spitalizare în legătură cu riscul unei hipotonii arteriale severe, de aceea predilecție se dă lofexidinei.

[28] Programele de reabilitare cu cazare de la 3 până la 15 luni, care prevăd dezicerea completă de substanțele narcotice. Pot oferi phisoterapie individuală sau în grup şi formarea profesională.

[29] Programe de scurtă durată (6-8 săptămâni) cu cazare, deseori bazate pe modelul de tratament din Minnesota (programul "12 paşi").

[30] Intervenție psihologică structurată şi orientată spre un anumit obiectiv, limitată în timp, îndreptată spre soluționarea problemelor consumatorilor de substanțe narcotice, antrenați în tratament. Pe parcursul terapiei sunt depistate determinantele sau factorii de risc ridicat al consumului de substanțe narcotice, fapt ce-i permite pacientului să însuşească deprinderi de depăşire a problemelor şi să adopte un stil de viață mai sănătos. Programul poate lua o formă scurtă sau desfăşurată *(73)*.

[31] Atare discuție stimulează şi fortifică tentativa pacientului de a-şi modifica comportamentul.

[32] Intervenții care dezvoltă şi fortifică comportamentul corect. Premierea poate fi sub formă de bilețele echivalente recompenselor pecuniare, care sunt eliberate acestora în caz de rezultate negative ale testului la substanțe narcotice *(74, 75)*.

[33] Elaborat pentru integrarea diverselor intervenții într-o singură abordare comună. Elemente ale sale includ: consultare individuală, terapia cognitivo-comportamentală, intervievări de motivare, grupuri de învățare familiale, analiza urinară şi participarea în programele "12 paşi" *(76)*.

- Terapia de substituție a dependenței narcotice de heroină (heroină, morfină).

Recent a fost constatat că terapia de susținere cu heroină este mai eficientă la persoanele cu o anamneză mai lungă a dependenței opioide, care suferă de afecțiuni somatice grave şi la care în anamneză sunt prezente tentative fără succes de abstinență de substanțe narcotice şi, prezumtiv, eşecuri ale terapiei de substituție *(77)*. Totuşi, utilizarea heroinei rămâne un subiect destul de controversat, iar programul în cauză astăzi este supus unei evaluări în Olanda şi Elveția. Această metodă poate fi considerată doar în circumstanțele unei disponibilități absolute a tuturor celorlalte tipuri de tratament, cum ar fi, de exemplu, cazul accesului universal la tratamentul cu metadonă şi buprenorfină.

## *2.4. Tratamentul dependenței nonopioide (inclusiv, dependența cocainică şi amfetaminică)*

Potrivit estimărilor, numărul CDI depăşeşte 13 milioane de persoane în toată lumea. Totuşi, nu la toți aceştia dependența narcotică este cauzată de consumul de opioide. Dependența poate fi provocată de tranchilizante, cocaină şi psihostimulatoare din grupul amfetaminei. De aceea, serviciul narcologic trebuie să anticipeze necesitățile pacienților cu dependență nonopioidă, care tot sunt expuşi riscului de infectare cu HIV, în particular în cazul consumului de droguri injectabile. Există date despre corelarea administrării amfetaminelor şi comportamentul sexual cu risc ridicat. În prezent nu este dovedită eficacitatea terapiei de substituție a dependenței nonopioide, deşi în Australia şi Regatul Unit în caz de dependență amfetaminică este administrată dexamfetamina *(78)*. În şirul preparatelor medicamentoase de perspectivă pentru terapia metamfetaminică se numără bupropionul şi metilfenidatul cu acțiune retard.

În afară de detoxificare, în dependența opioidă şi injecțiile de susținere cu heroină, celelalte opțiuni de tratament sunt similare cu cele descrise mai sus pentru consumatorii de substanțe opioide injectabile ce nu beneficiază de TSO. Totuşi, trebuie de ținut cont de unele particularități suplimentare, legate de intervențiile clinice şi psihologice.

- Detoxificarea medicamentoasă acută în dependența cocainică şi amfetaminică este îndreptată spre ameliorarea simptomelor psihice ale abstinenței.
- Simptomele abstinenței acute sunt sistate, de regulă, prin 3—5 zile de abstinență de la substanțele narcotice; totuşi, acestea pot persista până la două săptămâni, în particular la pacienții cu dereglări somatice sau psihice concomitente.
- Detoxificarea trebuie să constituie o parte componentă a unei strategii mai ample de tratament al dependenței narcotice.
- Consumatorii de psihostimulatoare din grupul amfetaminei (şi în particular, metamfetamina) sunt mai greu de înrolat în terapie, mai des se dezic de tratament şi mai des recidivează şi revin la consumul acestora.

### 2.4.1. Simptome şi remedii

- Ulterior încetării consumului de cocaină şi amfetamine deseori se dezvoltă excitația şi depresia acută, care ar putea dicta necesitatea prescrierii pe termen scurt a tranchilizantelor "minore", cum ar fi, de exemplu, diazepamul.
- Simptomele psihotice, aşa ca paranoia, ar putea dicta necesitatea administrării neurolepticilor.
- În caz de tahicardie şi anxietate un efect favorabil ar putea să-l exercite propranololul (beta adrenolitic), care, potrivit studiilor, favorizează reținerea pacientului în programul de tratament şi duce la reducerea consumului de cocaină în cazul pacienților cu simptome severe de abstinență (*79*).
- Preparatele stimulatoare ale sistemului dopaminergic al creierului contribuie la ameliorarea depresiei şi diminuarea atracției față de cocaină la persoanele cu dependență pronunțată față de aceasta. Amantadina, un preparat pentru tratamentul parkinsonismului, ar putea exercita un efect benefic (*80*), iar remediul antidepresiv triciclic dezipramina ar putea spori biodisponibilitatea dopaminei (*81*). Administrarea dezipraminei era asociată cu aritmii cardiace, de aceea trebuie să fie administrată cu precauție la pacienții, cărora li se administrează metadona.

### 2.4.2. Profilaxia recidivelor

Ulterior detoxificării se recomandă administrarea preparatelor pentru profilaxia recidivelor. Acestea pot fi remedii care atenuează euforia şi care slăbesc atracţia faţă de substanţele narcotice (de exemplu, topiramatul, remediu anticonvulsiv) *(82)*, sau care fac efectul substanţei narcotice mai puţin plăcut şi provoacă anxietatea (de exemplu, disulfiramul) *(83)*. În cazul în care pacientului îi sunt administrate aceste preparate împreună cu TARV, este necesară o supraveghere minuţioasă pentru depistarea interacţiunilor medicamentoase posibile.

- Topiramatul este excretat prin rinichi, de aceea acesta este administrat cu precauţie pacienţilor cu insuficienţă renală sau hepatică.
- Deşi în literatură nu sunt descrise careva interacţiuni semnificative între topiramat şi preparatele ARV, teoretic acestea sunt posibile în legătură cu accelerarea metabolismului topiramatului (*84*).
- Disulfiramul poate interacţiona cu preparatele, în metabolismul cărora este implicat citocromul P450 (*85*).
- Sunt descrise cazuri de interacţiune dintre disulfiram şi formele lichide (dar nu şi cu capsule) de lopinavir/ritonavir, care conţin etanol, care provoacă reacţia de tip antabus (86). Din aceste considerente, se recomandă administrarea combinaţiei lopinavir/ritonavir în capsule.

### 2.4.3. Alte măsuri

Deşi până în prezent n-a fost constatată posibilitatea utilizării terapiei de substituţie la CDI cu dependenţă la psihostimulatoarele injectabile, serviciul narcologic trebuie să menţină un contact permanent cu aceşti pacienţi. Aceasta oferă oportunitatea îmbunătăţirii respectării regimului terapeutic (deseori prin intermediul sprijinului psihologic şi a psihoterapiei), iar în cazul tratamentului cu dezipramină — asigurarea cu preparate. Metodele psihoterapeutice enumerate mai sus (compartimentul IV.2.3) au dovedit acţiunea sa benefică în tratamentul dependenţei cocainice şi amfetaminice. Mai mult ca atât, în terapia acestor forme de dependenţă sunt eficiente psihoterapia cognitivo-comportamentală, metodele de fixare a efectului din partea comunităţii publice, conduita situaţională şi programul "12 paşi".

## 3. Efectuarea TARVIA la CDI cu HIV/SIDA

- Iniţierea urgentă a TARV este necesară în cazuri rare.
- Pacienţii urmează să fie bine informaţi şi motivaţi; este necesară, după posibilităţi, înlăturarea tuturor circumstanţelor ce prezintă un obstacol pentru respectarea regimului terapeutic.
- Înainte de începerea tratamentului, lucrătorii medicali trebuie să ofere tuturor pacienţilor şi familiilor acestora informaţie în scris despre TARV (într-un limbaj şi formă accesibile, care corespund nivelului de educaţie a pacientului).
- Pregătirea pentru începerea TARV trebuie să includă:
  - tratamentul dependenţei narcotice;
  - stabilizarea condiţiilor de trai;
  - tratamentul dereglărilor psihice;
  - tratamentul afecţiunilor grave.

În cazul CDI HIV-infectaţi TARV se începe în conformitate cu recomandările generale ce se referă la pacienţii HIV-infectaţi; faceţi referinţă la Tabelul 1 (detalii în Capitolul 1 *"Examinarea şi terapia antiretrovirală a adulţilor şi adolescenţilor"*).

**Tabelul 6. Recomandări referitor la începutul TARVIA la pacienţii HIV-**

| Stadiul clinic (OMS)* | Numărul de limfocite CD4 | Recomandări |
|---|---|---|
| **1** | <350/mcl | Iniţierea tratamentului |
| **2** | <350/mcl | Iniţierea tratamentului |
| **3** | <350/mcl | Iniţierea tratamentului |
| **4** | Indiferent de numărul de limfocite CD4 | Iniţierea tratamentului |

* Faceţi referinţă la Anexa 1.5 pentru clasificarea clinico-imunologică a infecţiei HIV la adulţi (CDC, 1993)

**Indicațiile pentru TARV potrivit clasificației CDC**

**I categorie**: pacienții simptomatici, SIDA sunt tratați la orice valoare a celulelor $CD_4$ sau ARN HIV

**II categorie**: pacienții asimptomatici sunt tratați dacă nivelul celulelor $CD_4$ <350 pe mcl la orice valoare a ARN HIV

**III categorie**: pacienții asimptomatici și $CD_4$ >350 pe mcl, sunt tratați în funcție de nivelul HIV (>100.000 cópii/ml)

Notă: Pentru identificarea indicațiilor pentru inițierea imediată a TARV se recomandă de utilizat numărul de limfocite $CD_4$ (<350 pe mcl) și nivelul ARN HIV (>100.000 cópii/ml).

Deşi majoritatea clinicienilor consideră că decizia de începere a TARV trebuie luată reieşind, în primul rând, din numărul de limfocite CD4, este preferabilă şi determinarea titrului încărcăturii virale. În acest caz drept indicație pentru TARVIA trebuie considerat titrul încărcăturii virale ce depăşeşte 100.000 de copii ARN/ml.

Înainte de începerea TARV este important a interesa pacientul să participe activ şi cu responsabilitate în tratament. Cheia spre succesul TARVIA şi tratamentul maladiilor concomitente este examinarea minuțioasă şi educația pacientului, care permit adaptarea planului terapeutic la circumstanțele individuale ale pacientului şi obținerea maximală a respectării regimului terapeutic. Egal de important este ca la elaborarea planului să participe în comun lucrătorii medicali, pacienții şi (la necesitate) rudele acestora. Trebuie să fie luate în considerație toate obstacolele care ar putea servi ca impediment pentru respectarea regimului terapeutic. Implicarea activă a pacientului în tratament fortifică interacțiunea acestuia cu personalul medical şi îmbunătățeşte comunicarea bidirecțională.

### *3.1. Selectarea schemei TARVIA*

La selectarea schemei TARV trebuie să se țină cont de particularitățile individuale ale pacientului, inclusiv afecțiunile concomitente şi alte stări. La examinarea CDI trebuie să se țină cont de următorii factori suplimentari:

- CDI ar putea să continue consumul de substanțe narcotice ilicite şi să nu primească terapia de substituție.
- Deseori există afecțiuni concomitente, în particular dereglări psihice, cum ar fi, de exemplu, depresia şi dependența alcoolică.
- Deseori există co-infecția cu hepatitele virale C (HVC), B (HVB), şi tuberculoza.
- Interacțiunile medicamentoase ar putea fi mai complexe; de exemplu, remediile ARV ar putea interacționa cu substanțele narcotice sau substanța administrată în cazul terapiei de substituție.
- Pe motiv de vagabondaj sau din alte cauze, contactul cu CDI ar putea fi dificil.
- Este mai dificil a obține la CDI a unui nivel înalt de aderență la terapie, în particular dacă acestora deja li se administrează tratament contra tuberculozei sau hepatitei virale C.

Toți factorii enumerați mai sus trebuie să fie luați în considerație la selectarea schemei de tratament. Mai mult ca atât, la selecția TARVIA la CDI trebuie să se țină cont şi de următoarele *(4)*:

- Femeilor, ce intenționează să devină gravide, se interzice administrarea efavirenz;
- Nevirapina ar putea acutiza evoluția hepatitei active într-o măsură mai mare decât alte remedii ARV;
- Afecțiunile hepatice pot fi corelate atât cu hepatotoxicitatea remediilor ARV, cât şi cu sindromul de recuperare a imunității la pacienții cu hepatite virale;
- Lamivudina şi tenofovirul sunt active atât contra HIV, cât şi contra virusului hepatitei B;
- Didanozina creşte riscul pancreatitelor la pacienții ce consumă alcool;
- Stavudina creşte riscul polineuropatiilor la pacienții ce consumă alcool;
- În caz de co-infecție cu tuberculoză, predilecție se acordă efavirenzului (sau abacavirului);
- Pacienților cărora li se administrează inhibitori ai proteazei (IP) nu se recomandă administrarea

rifampicinei (există riscul hepatitei medicamentoase), dar este acceptabilă administrarea rifabutinei (faceți referință la Capitolul 4 "*Tuberculoza şi infecția HIV: tactica conduitei pacienților cu infecție mixtă*");

- Intoleranța față de inhibitorii nonnucleozidici ai transcriptazei inverse (INNTI) condiționată de leziunile hepatice (hepatitele virale C şi B) sau de dereglările psihice, ar putea dicta necesitatea includerii în schema de linia I a IP sau a abacavirului;
- Trebuie să se țină cont de toate interacțiunile medicamentoase posibile.

## *3.2. Schemele TARVIA recomandate pentru CDI*

Schemele recomandate pentru CDI sunt elucidate în Tabelul 2.

**Tabelul 7. Schemele TARVIA pentru CDI HIV-infectați în diverse situații clinice**

| **Situația clinică** | **Schema preferabilă de linia** | **Schema alternativă de linia I [a]** | **Schema preferabilă de linia II** | **Schema alternativă de linia II** |
|---|---|---|---|---|
| Consumul de substanțe narcotice injectabile, lipsa maladiilor concomitente grave sau a unei terapii în paralel, dar există necesitatea TARV | AZT[3, 9] + 3TC + EFV[10]<br><br>TDF[1] + FTC[2] + EFV[10] | AZT → TDF:<br>TDF + 3TC + EFV<br><br>AZT → ABC:<br>ABC[4, 5, 12] + 3TC + EFV[10]<br><br>EFV → ABC:<br>AZT + 3TC + ABC[4, 5, 12]<br><br>Efecte adverse la ABC:<br>AZT + (3TC sau FTC) + TDF<br><br>În anumite situații:<br>EFV → LPV/r<br>(AZT sau TDF) + (3TC sau FTC) + LPV/r[11]<br><br>În lipsa altor opțiuni:<br>EFV → NVP:<br>(AZT sau TDF) + (3TC sau FTC) +NVP[6]<br>(monitorizarea funcțiilor hepatice) | ABC + ddI + LPV/r<br><br>TDF (dacă n-a fost utilizat anterior) + (3TC sau FTC) + LPV/r<br><br>AZT + (3TC sau FTC) + TDF + LPV/r | $PI_1$/r → $PI_2$/r<br><br>ABC → AZT sau d4T (dacă n-a fost utilizat anterior) |
| Consumul de substanțe narcotice injectabile, co-infecția HIV/HVB, indicații pentru tratamentul hepatitei virale B şi pentru TARV | TDF[1] + FTC[2] + EFV[10]<br><br>TDF[1] + 3TC + EFV[10] | EFV → AZT:<br>TDF + (3TC sau FTC) + AZT<br><br>AZT → ABC:<br>ABC[4, 5, 12] + 3TC + EFV[10]<br><br>EFV → ABC:<br>AZT + 3TC + ABC[4, 5, 12]<br>TDF +FTC + ABC[5, 12]<br><br>AZT + 3TC[7] + EFV | AZT + (3TC sau FTC) + TDF + LPV/r<br><br>ABC + ddI + LVP/r + (TDF sau 3TC sau FTC)[8] | LPV/r + $PI_2$ + (TDF sau 3TC sau FTC) |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Consumul de substanțe narcotice injectabile, tuberculoză, infecția HIV. Tratamentul tuberculozei cu rifampicină şi indicații pentru TARV | AZT[3, 9] + 3TC + EFV[10]<br><br>TDF[1] + FTC[2] + EFV[10] | Efecte adverse la EFV:<br>AZT + 3TC + ABC[4, 5, 12]<br><br>AZT + (3TC sau FTC) + TDF<br><br>AZT → ABC:<br>ABC[4, 5, 12] + 3TC + EFV[10]<br><br>Efecte adverse la AZT:<br>TDF + (3TC sau FTC) + EFV<br><br>În lipsa altor opțiuni:<br>EFV → NVP:<br>(AZT sau TDF) + (3TC sau FTC) +NVP[6] (monitorizarea funcțiilor hepatice) | ABC + ddI + (LPV/r + r)[13] (în cazul rifampicinei)<br><br>AZT + (3TC sau FTC) + TDF + (LPV/r + r)[13] (în cazul rifampicinei)<br><br>ddI + 3TC + (LPV/r + r)[13] (în cazul rifampicinei) | AZT + 3TC + TDF + $PI_2$/r + trecerea la rifabutină<br><br>ABC + ddI + $PI_2$/r + trecerea la rifabutină<br><br>TDF[14] + ddI + $PI_2$/r + trecerea la rifabutină |
| Consumul de substanțe narcotice injectabile, co-infecție HIV/HVC. Tratamentul hepatitei virale C şi TARV | TDF[1] + (3TC sau FTC[2]) + EFV[10] | EFV → ABC[4, 5, 12, 15]:<br>TDF + (3TC sau FTC) + ABC[15]<br><br>AZT → ABC:<br>ABC[4, 5, 12] + 3TC + EFV[10]<br><br>ABC → d4T:<br>d4T + (3TC sau FTC) + TDF<br><br>Ca excepție:<br>EFV → LPV/r:<br>TDF + (3TC sau FTC) + LPV/r[11]<br><br>d4T + 3TC + LPV/r | $PI_0$ → $PI_1$:<br>TDF + (3TC sau FTC) + $PI_1$/r<br><br>ddI + (3TC sau FTC) + $PI_1$/r | TDF + 3TC + $PI_1$/r + $PI_2$ [16] |

[1] Tenofovir este INTI cel mai puţin hepatotoxic şi este activ contra HIV şi HVB.
[2] Emtricitabina şi lamivudina sunt remedii similare, cu aceeaşi eficacitate. Lamivudina nu trebuie să fie niciodată utilizată împreună cu emtricitabina, din moment ce ambele aceste remedii sunt analogi ai aceleiaşi nucleozide. Este preferabil a se utiliza formule de remedii combinate, inclusiv tenofovir şi emtricitabină, care sunt active contra HIV şi HVB
[3] În caz de combinare a zidovudinei şi lamivudinei se preferă utilizarea medicamentului combinat care include ambele remedii într-un singur comprimat.
[4] În caz de combinare a abacavirului cu zidovudină şi lamivudină se preferă utilizarea remediilor combinate care le include pe toate trei într-un singur comprimat. În caz de combinare a abacavirului şi lamivudinei se preferă utilizarea remediilor combinate care le include pe ambele într-un singur comprimat.
[5] Este posibil a utiliza strategia de simplificare a schemelor de tratament ARV atunci când după utilizarea cu succes a schemei precedente cu INNTI (sau IP/r) (încărcătură virală nedetectabilă) este indicată administrarea a trei INTI.
[6] Nevirapina este remediul cel mai hepatotoxic. În cazul în care alte opţiuni nu sunt posibile, efavirenz poate fi substituit cu nevirapină cu monitorizarea funcţiilor hepatice.
[7] Lamivudina este activă contra HIV şi HVB dar la pacienţii cu HVB este preferabilă utilizarea remediilor combinate. Lamivudina nu trebuie niciodată să fie utilizată împreună cu emtricitabina, deoarece ambele aceste remedii sunt analogi ai aceleiaşi nucleozide.
[8] Terapia de susţinere cu lamivudină, emtricitabină sau/şi tenofovir este utilizată pentru prevenirea activării HVB.
[9] Metadona ar putea substanţial majora concentraţia zidovudinei. Semnificaţia clinică a unei atare interacţiuni nu a fost studiată detaliat şi se impune monitorizarea minuţioasă a efectelor adverse.
[10] Efavirenz micşorează considerabil concentraţia metadonei (circa 60%), astfel frecvent se atestă sindrom de abstinenţă metadonică. De regulă, se impune necesitatea creşterii dozei metadonei (în mediu, cu circa 50%).
[11] Potrivit datelor disponibile, lopinavir/ritonavir ar putea diminua concentraţia metadonei, cauzând abstinenţă metadonică, sau sporeşte concentraţia metadonei (în dependenţă de trăsăturile metabolice individuale), astfel s-ar putea să fie necesară ajustarea dozei metadonei. Este necesară monitorizarea minuţioasă a statului pacientului dat.
[12] Abacavir ar putea moderat micşora concentraţia metadonei. Deşi riscul abstinenţei metadonice este mic, iar necesitatea corecţiei dozei de metadonă este puţin probabilă, pentru unii pacienţi se poate anticipa majorarea dozei metadonei.
[13] Lopinavir/ritonavir cu dozaj suplimentar de ritonavir (LPV/r + r) pentru tratamentul pacienţilor cu co-infecţie HIV/TBC cărora li se administrează tratament cu rifampicină contra TBC: prescrierea suplimentară a 300 mg de ritonavir de două ori timp de 24 de ore (la fiecare 12 ore).
[14] Combinarea didanozinei cu tenofovirul nu este recomandată, din cauza creşterii toxicităţii pancreatice din partea didanozinei şi a efectului advers asupra răspunsului imun. Dacă didanozina este prescrisă împreună cu tenofovir, doza didanozinei urmează a fi corectată: 250 mg o dată în zi la pacienţii cu masa ponderală mai mare de 60 kg şi 125 mg în zi pentru pacienţii cu masa ponderală mai mică de 60 kg
[15] Abacavir ar putea cauza micşorarea concentraţiei ribavirinei datorită particularităţilor metabolice comune cu citocromii hepatici. Utilizarea abacavirului este asociată cu o probabilitate mai mică de răspuns virusologic susţinut (RVS) în caz de tratament concomitent a HVC.
[16] Este necesar a se ţine cont de faptul că nu toţi IP pot fi combinaţi unul cu altul. Combinarea lopinavir/ritonavir cu saquinavir (în capsule gelatinoase solide) serveşte drept bun exemplu de combinare a 2 IP

La schemele TARVIA de linia II se trece atunci când schemele terapeutice de linia I s-au dovedit a fi clinic şi imunologic ineficiente (faceţi referinţă la Capitolul 1 *"Examinarea şi terapia antiretrovirală a adulţilor şi adolescenţilor"*). Ineficienţa terapiei (manifestarea unei noi infecţii oportuniste sau a unui neoplasm malign, recidiv al unei infecţii oportuniste precedente sau dezvoltarea stadiului 3 al bolii, potrivit clasificaţiei OMS) trebuie să fie diferenţiată de sindromul inflamator al recuperării imunităţii, care se poate dezvolta în primele 3 luni ale TARVIA. Acest sindrom reprezintă în sine o reacţie inflamatoare la prezenţa unei infecţii oportuniste, cu evoluţie sub-clinică în condiţii de imunodeficienţă severă. Infecţiile oportuniste în sindromul recuperării imunităţii sunt tratate conform metodelor obişnuite.

### *3.3. Hepatotoxicitatea preparatelor ARV*

- Hepatotoxicitatea INTI se întâlneşte rar. Aceasta a fost descrisă pentru zidovudină, didanozină şi stavudină sub formă de hepatomegalie, creşterea activităţii enzimelor hepatice şi/sau lactacidoză. Abacavirul şi lamivudina provoacă, de asemenea, aceste efecte, dar într-o măsură mai mică. Urmează a se evita schemele ce conţin combinaţiile zidovudină + didanozină şi stavudină + didanozină.
- Hepatotoxicitatea INNTI este cauzată, în linii generale, de nevirapină, dar sunt descrise, de asemenea, cazuri şi la efavirenz. Urmează a se evita, după posibilitate, prescrierea nevirapinei. La femeile, la fel ca şi la bărbaţii, cu valori ridicate ale limfocitelor CD4, riscul hepatotoxicităţii este mai ridicat (inclusiv, sfârşit letal după administrarea nevirapinei).
- IP manifestă mai des o hepatotoxicitate mică. Însă, doza mare a ritonavirului (peste 1.000 mg timp de 24 de ore) poate fi mai toxică decât alţi IP. Spre deosebire de efectul INNTI, care se manifestă în primele săptămâni, hepatotoxicitatea cauzată de IP poate să apară în orice perioadă a tratamentului. În

caz de afecțiune hepatică decompensată este dificil de stabilit posologia optimală a IP; în acest sens ar putea fi utilă monitorizarea concentrației preparatului în serul sanguin.

- În pofida efectului hepatotoxic pronunțat al TARVIA, la circa 90 la sută din pacienții infectați cu HIV, tratamentul nu cauzează afecțiuni hepatice severe, indiferent de prezența hepatitei virale concomitente (*87*).

### *3.4. Tactica conduitei CDI cu hepatită virală C şi infecție HIV*

Pentru fiecare CDI cu hepatită virală C urmează a soluționa întrebarea de tratament cu interferon pegilat și ribavirină. Frecvența unui răspuns stabil la un atare tratament constituie 11 — 29 la sută la pacienții infectați cu virusul HVC de genotipul 1, şi 43 — 73 la sută la pacienții infectați cu virusul HVC de alte genotipuri *(88—90)*. Succesul tratamentului hepatitei depinde, de asemenea, de numărul de limfocite CD4, concentrația ARN al virusului HIV şi prezența cirozei hepatice. Este dezirabilă inițierea terapiei înainte ca numărul de limfocite CD4 să se micşoreze până la nivelul care impune administrarea TARVIA. În caz că este necesară TARVIA, înainte de inițierea tratamentului hepatitei virale C se recomandă stabilizarea conținutului de limfocite CD4 până la nivelul ce depăşeşte 200/mcl (pentru detalii suplimentare, faceți referință la Capitolul 6 *"Hepatita virală C şi infecția HIV: conduita pacienților cu infecție mixtă"*).

Efectele adverse ale terapiei hepatitei ar putea destabiliza răspunsul pozitiv al pacienților la TARVIA. Trebuie să fie prevăzută posibilitatea tratamentului hepatitei virale C în cadrul centrului narcologic sau în centrul pentru tratamentul HIV/SIDA, unde este administrată terapia de substituție şi TARV. Un avantaj suplimentar al acestei abordări este posibilitatea acordării asistenței psihologice şi psihiatrice pacientului, deoarece depresia reprezintă unul din efectele adverse grave ale interferonului *(91)*.

### *3.5. Tactica conduitei CDI cu tuberculoză şi infecție HIV*

Tratamentul tuberculozei la CDI infectați cu HIV reprezintă în sine o problemă dificilă, dar totuşi, poate fi încununat cu succes *(92)*. Există puține date în sprijinul unor anumite cure terapeutice, de aceea în regim urgent sunt necesare studii suplimentare în acest domeniu. Unele întrebări specifice în materie de TARVIA la CDI cu tuberculoză activă sunt elucidate în Tabelul 2 (compartimentul IV.3.2 de mai sus) şi în Tabelul 5 (compartimentul IV.4.4.4 ce urmează).

La tratarea tuberculozei la CDI trebuie să se țină cont de corijarea dozei metadonei. Deoarece rifampicina reprezintă un inductor puternic al citocromului P450, aceasta ar putea micşora concentrației metadonei în sânge, fapt ce ar putea necesita o majorare considerabilă a dozei celei din urmă. Buprenorfina este de asemenea metabolizată cu implicarea citocromului P450, de aceea în cazul tratamentului cu rifampicină concentrația buprenorfinei, evident, se va micşora şi ea. Mai mult ca atât, rifampicina accelerează metabolismul IP. Nu sunt disponibile date despre interacțiunea metadonei şi rifabutinei, de aceea rifabutina ar putea fi preferată în combinare cu IP *(93)* (faceți referință la Tabelul 5, compartimentul IV.4.4.4 ce urmează în continuare).

### *3.6. Aderența la tratament*

O condiție importantă pentru tratamentul cu succes este respectarea regimului terapeutic, deoarece nerespectarea recomandărilor curative condiționează dezvoltarea precoce a rezistenței la preparatele ARV *(94, 95)*, creşterea titrului încărcăturii virale, cu agravarea ulterioară a stării imunologice şi clinice *(96)*. Pentru o reducere optimală a titrului încărcăturii virale este necesar ca pacientul să primească nu mai puțin de 95 la sută din dozele prescrise de preparate ARV *(97)*. În caz de dezvoltare a rezistenței medicamentoase se impune revizuirea schemei de tratament *(96, 98)*.

Există o corelație clară între nerespectarea regimului terapeutic şi titrul ARN al HIV în plasma sanguină, însă această dependență nu este direct proporțională: chiar şi o deviere minoră de la regimul indicat condiționează o pierdere serioasă a controlului asupra procesului de reproducere a virusului. Un

studiu a constatat că omiterea a 10 la sută din dozele prescrise duce la dublarea titrului de ARN al HIV *(99)*. Mai mult ca atât, dacă pacientul primeşte mai puţin de 90 la sută din dozele indicate, se observă o micşorare a numărului de limfocite CD4 *(100)*.

Din cauza necesităţii unei monitorizări stricte a respectării regimului terapeutic (peste 95 la sută) s-a creat o opinie eronată cum că CDI nu sunt candidaţi potriviţi pentru TARVIA. Această categorie de pacienţi este exclusă injust din programele de tratament al HIV/SIDA, în timp ce studiile constată că:

- Proporţia pacienţilor care nu respectă regimul terapeutic este aceeaşi în rândul CDI cărora li se administrează terapia de substituţie ca şi în rândul celorlalţi pacienţi (*101, 102*);
- Frecvenţa dezvoltării rezistenţei la remediile ARV la CDI nu este mai mare decât la ceilalţi pacienţi.

Acei CDI, care beneficiază de asistenţă calificată şi suport adecvat din partea unui personal competent, sunt capabili să respecte regimul TARVIA şi să obţină aceleaşi rezultate clinice de succes ca şi pacienţii HIV-infectaţi care nu consumă substanţe narcotice *(9, 10, 94)*. În particular, a fost constatat că participarea în programele de terapie de substituţie cu metadonă contribuie la creşterea probabilităţii intrării în TARVIA şi la o respectare mai bună a regimului terapeutic *(1, 3, 11, 24, 44, 48—50, 103)*.

### 3.6.1. Factorii ce influenţează aderenţa la terapie

Următorii factori pot exercita o anumită influenţă asupra aderenţei la TARVIA:

*Medicali:*

- Toxicitatea şi efectele adverse ale remediilor ARV sau interacţiunea cu alte remedii sau substanţe;
- Hepatotoxicitatea, frecvenţa căreia este mai mare la unii CDI decât la alţi pacienţi[34];
- Infecţii oportuniste severe;
- Dereglări psihice concomitente, inclusiv depresia[35] (*39, 104*);

*Individuali:*

- Consumul neîntrerupt de substanţe narcotice sau recidive (*68*);
- Consumul de alcool sau dependenţa narcotică multiplă;
- Lipsa perspectivelor de viaţă şi a motivaţiei;
- Probleme de viaţă şi crize serioase;
- Efecte adverse cauzate de preparatele ARV sau caracterul perceperii acestora (*108, 109*);
- Aşteptările faţă de eficacitatea terapiei (din partea pacienţilor şi a lucrătorilor medicali).

*Legate de organizarea asistenţei medicale:*

- Stigmatizarea şi discriminarea în instituţiile medico-sanitare (*110*);
- Senzaţie negativă după deservirea medicală din cauza atitudinii nefavorabile sau din cauza calităţii precare a serviciilor prestate (*102*);
- Accesibilitatea şi comoditatea insuficiente de activitate a serviciilor narcologice (*51, 111*);
- Coordonarea precară a activităţii lucrătorilor medicali şi a serviciilor nemedicale (de exemplu, sociale), sau absenţa acesteia;
- Lipsa continuităţii şi consecutivităţii acordării asistenţei medicale;
- Percepţiile personalului ce prestează servicii cum că CDI nu sunt în stare să respecte regimul TARVIA (*110*);

*Sociali:*

- Vagabondajul, lipsa sprijinului familial şi social;

---

[34] Faceţi referinţă la Capitolul 6 "*Hepatita virală C şi infecţia HIV: conduita pacienţilor cu infecţie mixtă*" şi la Capitolul 7 "*Hepatita virală B şi infecţia HIV: conduita pacienţilor cu infecţie mixtă*".

[35] Depresia reprezintă, de asemenea, un factor determinat al evoluţiei clinice progresive a bolii, indiferent de respectarea regimului terapeutic *(39, 105—107)*.

- Şomajul;
- Condamnarea şi discriminarea socială;
- Caracterul limitant al legislației şi politicilor.

## 4. Conduita CDI în procesul terapeutic

### *4.1. Monitorizarea procesului terapiei de substituție*

Monitorizarea eficacității tratamentului dependenței narcotice este realizată prin metode diverse:

- Deosebit de importantă este planificarea tratamentului şi analiza cu regularitate a acestuia. Aceasta permite îmbunătățirea rezultatelor terapiei.
- În programul de tratament pot fi indicate obiectivele pe termen scurt, mediu şi lung; în conformitate cu rezultatele obținute se poate judeca despre succesul tratamentului.
- Toate datele privind examinarea, tratamentul şi rezultatele realizate trebuie să fie înregistrate în fişa medicală a pacientului. Aceasta trebuie să includă următoarea informație:
  - Evaluarea rezultatelor examinării şi investigațiilor;
  - Programul de tratament;
  - Posologia zilnică a preparatelor prescrise;
  - Efectele adverse ale preparatelor administrate;
  - Schemele terapiei medicamentoase (inclusiv, preparatele pe care pacientul şi le administrează la domiciliu);
  - Asistența medicală acordată;
  - Asistența psihologică şi psihiatrică acordată;
  - Asistența socială acordată;
  - Rezultatele investigațiilor de laborator;
  - Monitorizarea clinică;
  - Datele despre respectarea recomandărilor curative;
  - Circumstanțele sistării şi finisării tratamentului;
  - Consimțământul pentru sistarea tratamentului;
  - Acordurile convenite cu privire la supravegherea şi referințele medicale ulterioare.
  - Utilizarea măsurilor standardizate de evaluare, cum ar fi, de exemplu, Indicele de evaluare a gradului de adicție (Anexa 1), permite efectuarea unui control mai clar al stării pacientului.
  - Screening-ul consumului de substanțe narcotice cu utilizarea analizei urinei, salivei, sângelui, părului sau aerului expirat, care pot reflecta rezultatele tratamentului.
  - Screening-ul administrării de substanțe narcotice nu este obligator; acesta urmează a fi efectuat doar cu acordul informat al pacientului, iar rezultatele acestuia nu trebuie să servească drept motiv pentru sistarea tratamentului.

### *4.2. Monitorizarea indicatorilor de laborator*

Evoluția infecției HIV la CDI trebuie să fie meticulos controlată pentru asigurarea continuității asistenței. Indiferent de faptul dacă pacientul beneficiază sau nu de TARV, trebuie de determinat cu regularitate numărul de limfocite CD4 şi alți indicatori de laborator. Pentru informație suplimentară privind monitorizarea pacienților, faceți referință la Capitolul 1 *"Examinarea şi terapia antiretrovirală a adulților şi adolescenților"*.

### *4.3. Tactica în caz de manifestare a toxicității şi efectelor adverse ale preparatelor ARV*

Efectele adverse clinic manifestate ale preparatelor ARV sunt observate relativ des (aproximativ la 50 la sută din pacienți) *(112)* şi constituie cauza principală a încălcării regimului terapeutic *(113)*.

Tratamentul efectelor adverse este mai eficient atunci când întreg personalul medical este în anticiparea apariției acestora şi este capabil să ia măsuri imediate de remediere, iar pacientul înțelege cauzele şi

caracterul acestor efecte şi importanța informării oportune despre apariția acestora. Aceasta va permite:
- organizarea sprijinului pentru respectarea regimului terapeutic;
- corijarea terapiei, făcând-o mai sigură, eficientă şi acceptabilă;
- reducerea riscului de dezvoltare a rezistenței medicamentoase pe motiv de respectare insuficientă a regimului.

La debutul curei de TARVIA des se dezvoltă efecte adverse uşoare, aşa ca cefaleea, nausea, diareea şi fatigabilitatea. Pentru înlăturarea acestora, de regulă, este suficient suportul psihologic şi tratamentul simptomatic, de exemplu, cu analgezice sau preparate antidiareice. Aceste măsuri sunt importante pentru ca pacientul să facă față efectelor adverse şi să nu modifice regimul terapeutic.

Efectele adverse pot fi atât minore, cât şi extrem de grave, şi pot implica organe multiple. Principalele efecte adverse ale preparatelor ARV, în funcție de clasa preparatelor şi sistemele de organe *(114)*, sunt expuse în Capitolul 1 *"Examinarea şi terapia antiretrovirală a adulților şi adolescenților"*. Este necesar a efectua o examinare clinică minuțioasă, pentru a exclude alte cauze de apariție a simptomelor, considerate eronat drept efecte adverse. De exemplu, abstinența opioidă este, de asemenea, însoțită de cefalee, anxietate şi diaree.

În cazul în care tratamentul simptomatic nu dă rezultatele scontate sau dacă manifestările toxice sunt prea severe, ar putea să fie nevoie de substituirea preparatului ARV din cadrul schemei actuale de TARVIA (Tabelul 2 de mai sus). Faceți referință, de asemenea, la Capitolul 1 *"Examinarea şi terapia antiretrovirală a adulților şi adolescenților"*.

### *4.4. Interacțiuni medicamentoase la CDI*

Lucrătorii medicali trebuie să informeze toți pacienții despre posibilitatea interacțiunilor medicamentoase ale preparatelor ARV cu alte remedii medicamentoase, inclusiv cu preparatele terapiei de substituție, substanțele narcotice ilegale şi preparatele pentru tratamentul tuberculozei, hepatitelor virale C şi B, infecțiilor oportuniste etc. Gradul de informare a pacientului despre interacțiunea preparatelor şi manifestările acestora, comunicarea acestor fenomene personalului medical, corectarea oportună a dozelor sunt esențiale pentru bunăstarea pacientului, respectarea de către acesta a regimului terapeutic şi eficacitatea acestuia.

#### 4.4.1. Metadona şi preparatele ARV

- Metadona se metabolizează în ficat prin intermediul câtorva fermenți ai citocromului P450 (CYP) (în particular, CYP3A4). Este posibilă micşorarea concentrației metadonei la utilizarea concomitentă a preparatelor ce induc fermenții citocromici, fapt ce ar pute dicta necesitatea majorării dozei metadonei. Şi invers, la utilizarea metadonei în combinație cu preparatele inhibitoare ale fermenților citocromici, concentrația acesteia se poate mări, necesitând micşorarea dozei.
- Metadona inhibă metabolismul zidovudinei, de aceea este posibilă creşterea concentrației zidovudinei cu 43 la sută. Deşi în prezent nu sunt elaborate recomandări pentru micşorarea empirică a dozelor, este necesar de controlat minuțios reacțiile toxice posibile (*115*).
- Metadona poate majora concentrația didanozinei cu 60 la sută, ca rezultat micşorând eficacitatea TARV, condiționând o inhibarea incompletă a virusului şi dezvoltarea rezistenței medicamentoase.
- Nevirapina, efavirenzul şi ritonavirul micşorează concentrația metadonei (*116, 117*) şi cauzează sindromul de abstinență.
- Posibilitatea interacțiunii medicamentoase dintre INNTI şi metadonă este cu mult mai mare decât cu IP, de aceea este necesar de controlat minuțios starea acelor CDI care beneficiază de TSO.
- Este dovedit că IP — lopinavirul / ritonavirul — sporesc metabolismul metadonei, drept rezultat în unele cazuri fiind necesară majorarea dozei ultimului (*118*).

| **Tabelul 8. Interacțiunea între preparatele AVR şi metadonă** [36] | | | |
|---|---|---|---|
| **Remediul ARV** | **Acțiunea remediului ARV asupra metadonei** | **Acțiunea metadonei asupra remediului ARV** | **Adnotare** |
| **INTI** | | | |
| Abacavir | O micşorare nesemnificativă a concentrației metadonei. Risc scăzut de abstinență opioidă. Corecția dozei este puțin probabilă, dar la unii pacienți ar putea să fie necesară creşterea dozei metadonei | Concentrația maximală se micşorează (cu 34 la sută). Creşte timpul de realizare a concentrației maxime | Datele sunt limitate, deşi un studiu a constatat o creştere a clearance-ului metadonei cu 22 la sută. Risc mic de abstinență opioidă. S-ar putea să fie necesară corecția dozei metadonei |
| Didanozină comprimate tamponate capsule enterosolubile | N-a fost relatată.<br>Corecția dozei nu este necesară | În combinație cu comprimatele concentrația se micşorează (cu 60 la sută), iar în combinație cu capsulele — nu se schimbă | Interacțiunea este studiată numai la administrarea comprimatelor în două prize timp de 24 de ore. A fost lansată ipoteza că efectul este legat de micşorarea biodisponibilității didanozinei în condiții de pasaj diminuat în mediul acid al stomacului. Variații individuale majore în farmacocinetica didanozinei. Din moment ce n-a fost depistată vreo interacțiune în cazul capsulelor, predilecție se dă acestei forme de administrare. |
| Zidovudină | N-a fost relatată.<br>Corecția dozei nu este necesară | Creşterea considerabilă a concentrației (cu 43 la sută). Semnificația clinică nu este clară. Posibile efecte adverse | Trebuie de monitorizat efectele adverse ale zidovudinei.<br>Controlul anemiei, greții, mialgiei, vomei, asteniei, cefaleei şi suprimării celulelor măduvei osoase ale beneficiarilor.<br>Dacă concentrația minimă a metadonei este în limitele normei, probabil efectele toxice sunt cauzate de zidovudină. |
| Lamivudină | N-a fost relatată | N-a fost relatată | Interacțiunea nu este cunoscută |
| Stavudină | N-au fost relatată<br>Corecția dozei nu este necesară | N-a fost relatată<br>Concentrația scade (cu 18— 27 la sută). | Semnificația clinică a efectului nu este clară |
| Tenofovir | N-a fost relatată | N-a fost relatată | Interacțiunea nu este cunoscută |
| Emtricitabină | N-a fost studiată | N-a fost studiată | Interacțiunea nu este cunoscută |
| **INNTI** | | | |
| Nevirapină | Micşorare considerabilă a concentrației metadonei (cu 46 la sută). Deseori se dezvoltă abstinența metadonică. Majoritatea pacienților necesită o majorare considerabilă a dozei metadonei (cu 16 la sută). | N-a fost relatată | Într-un şir de investigații clinice asupra pacienților, cărora li s-a administrat metadonă pe o perioadă lungă de timp, debutul terapiei cu nevirapină a solicitat majorarea dozei diurne a metadonei cu 50 — 100 la sută pentru sistarea abstinenței opioide. Simptomele abstinenței se dezvoltă, de regulă, pentru 4 — 8 zile după administrarea nevirapinei, deşi reacția poate să se dezvolte şi peste 2—3 săptămâni. |
| Efavirenz | Micşorare considerabilă a concentrației metadonei (cu 60 la sută). Se dezvoltă des abstinența metadonică. De regulă este necesară majorarea considerabilă a dozei metadonei (cu 50 la sută). | Nu este cunoscută | Monitorizarea minuțioasă a semnelor de abstinență metadonică şi majorarea dozei la necesitate.<br>Simptomele de abstinență pot să se manifeste peste 2—3 săptămâni |
| **IP** | | | |

[36] Concentrația metadonei este considerată drept concentrația minimă a acestuia în plasma sanguină, măsurată peste 24 ore după administrarea ultimei doze. Pentru veridicitatea măsurării este necesar ca pacienților să li se administreze aceeaşi doză de metadonă timp de 5 zile înainte de măsurare.

| **Tabelul 8. Interacţiunea între preparatele AVR şi metadonă** [36] | | | |
|---|---|---|---|
| **Remediul ARV** | **Acţiunea remediului ARV asupra metadonei** | **Acţiunea metadonei asupra remediului ARV** | **Adnotare** |
| Lopinavir / ritonavir | Micşorarea concentraţiei metadonei (cu 26 — 53 la sută). Este posibilă apariţia abstinenţei, care dictează majorarea dozei. Efectele adverse pot imita abstinenţa. | N-a fost relatată | Este descrisă abstinenţa metadonică. Este posibilă necesitatea majorării dozei metadonei |
| Nelfinavir | Concentraţia metadonei poate descreşte (cu 29—47 la sută). Semnele clinice ale abstinenţei sunt observate rar. S-ar putea dicta necesitatea creşterii dozei metadonei. | Concentraţia poate descreşte, dar semnificaţia clinică nu este clară | În studiile care au dovedit micşorarea concentraţiei metadonei n-au fost constatate semne clinice ale abstinenţei. |
| Ritonavir | Concentraţia metadonei poate descreşte (cu 37 la sută). S-ar putea dicta necesitatea creşterii dozei metadonei. | N-a fost relatată | Studii limitate ca număr. Control minuţios al semnelor de abstinenţă metadonică şi majorarea dozei la necesitate. |
| Ritonavir / tipranavir | Concentraţia metadonei se poate micşora (cu 50 la sută). S-ar putea dicta necesitatea creşterii dozei metadonei. | N-a fost relatată | Studii limitate ca număr. Control minuţios al semnelor de abstinenţă metadonică şi majorarea dozei la necesitate. |
| Saquinavir | N-a fost relatată | N-a fost relatată | Studii limitate ca număr, interacţiunea preparatelor n-a fost relatată. |
| Saquinavir 1600 mg + ritonavir 100 mg<br>Saquinavir 1400 mg + ritonavir 400 mg | Micşorare uşoară a concentraţiei metadonei (saquinavir / ritonavir 1600/100 mg — cu 0—12 la sută, saquinavir / ritonavir 1400/400 mg — cu 20 la sută).<br>N-au fost relatări despre sindromul de abstinenţă. S-ar putea să fie necesară corecţia dozei metadonei. | Nu este studiată | Ar putea fi necesară corecţia dozei metadonei; necesară supravegherea continuă. |

***Sursa:*** adaptat din materialele OMS, în proces de publicaţie; Leavitt et al., 2005 *(4, 104)*.

IP ar putea inhiba sau stimula metabolismul substanţelor opioide, de aceea este necesar a monitoriza îndeaproape pacienţii. Simptomele abstinenţei se manifestă, de regulă, în ziua 4—10-ea după iniţierea TARV. Se recomandă o monitorizare clinică şi creşterea treptată a dozei cu câte 10 mg, începând cu ziua a 8—10-ea. În acest caz creşterea necesară a dozei metadonei se dovedeşte a fi mai mică decât s-ar fi putea anticipa reieşind din caracteristicile farmacocinetice.

Unele din efectele de interacţiune medicamentoasă enumerate mai sus nu implică schimbarea dozei sau substituirea preparatelor. În practică, ca regulă, utilizarea INNTI necesită o corecţie considerabilă a dozei metadonei.

### 4.4.2. Metadona şi alte remedii

Mai mult ca atât, este descrisă interacţiunea medicamentoasă dintre metadonă sau preparatele ARV şi unele preparate utilizate în tratamentul unor aşa afecţiuni concomitente, ca dereglările psihice şi tuberculoză (faceţi referinţă la Tabelul 4). La administrarea preparatelor de către clinicieni ar putea fi utilă o bază de date actualizabilă pentru interacţiunile medicamentoase.

| **Tabelul 9. Interacţiunea între metadonă, preparatele ARV şi alte remedii medicamentoase.** | | | |
|---|---|---|---|
| **Preparate psihotrope** | **Utilizare** | **Interacţiunea cu metadona** | **Interacţiunea cu preparatele ARV** |
| Alprazolam | Tranchilizant cu efect antidepresiv | E posibilă o interacţiune imprevizibilă. Suprimare suplimentară a SNC, este posibilă o inhibare pronunţată. | Clearance-ul alprazolamului se micşorează cu 41 la sută. Urmează a se evita administrarea concomitentă a unor benzodiazepine (midazolamul, triazolamul, alprazolamul), cu toţi IP şi efavirenzul. |

| **Tabelul 9. Interacţiunea între metadonă, preparatele ARV şi alte remedii medicamentoase.** | | | |
|---|---|---|---|
| **Preparate psihotrope** | **Utilizare** | **Interacţiunea cu metadona** | **Interacţiunea cu preparatele ARV** |
| Acid valproic | Preparat anticonvulsiv | Nu s-a relatat | În studiile pre-clinice este raportată micşorarea concentraţiei zidovudinei. |
| Dezipramină | Antidepresiv triciclic | E posibilă o interacţiune imprevizibilă. Este posibilă creşterea toxicităţii antidepresivelor triciclice. Cauzează dereglarea ritmului cardiac, se administrează cu precauţie împreună cu metadona. | Clearance-ul dezipraminei se micşorează cu 59 la sută. |
| Pojarniţă (sunătoarea) (*Hypericum perforatum*) | Antidepresiv | Este relatată o micşorare considerabilă a concentraţiei metadonei. | Concentraţia indinavirului se micşorează cu 57 la sută. Este posibilă diminuarea activităţii nelfinavirului şi dezvoltarea rezistenţei. Este posibilă micşorarea concentraţiei saquinavirului. |
| Sertralina (ISRS) | Tratamentul depresiei şi nevrozei obsesive | Majorarea concentraţiei metadonei cu 26 la sută fără accentuarea efectelor adverse.<br>Cauzează dereglarea ritmului cardiac, a se administra cu precauţie împreună cu metadona. | Nu s-a studiat sau n-a fost relatată. |
| Fluoxetina (ISRS) | Tratamentul depresiei şi nevrozei obsesive | În studiile preclinice a fost relatată o micşorare a concentraţiei metadonei. Cauzează dereglarea ritmului cardiac, cu metadonă a se administra precauţie. | Concentraţia ritonavirului se majorează cu 19 la sută. |
| Fluvoxamina (ISRS) | Tratamentul depresiei şi nevrozei obsesive | Este relatată majorarea concentraţiei metadonei. | În studiile pre-clinice interacţiuni n-au fost relatate. |
| **Alte remedii** | | | |
| Carbamazepina | Preparat anticonvulsiv | Micşorează concentraţia metadonei. Poate cauza abstinenţa.<br>Poate dicta necesitatea majorării dozei metadonei.<br>A se examina posibilitatea substituirii carbamazepinei cu avid valproic. | Unele interacţiuni (faceţi referinţă la Capitolul 1 *"Examinarea şi terapia antiretrovirală a adulţilor şi adolescenţilor"*). Se recomandă monitorizarea efectelor adverse şi corecţia dozei. |
| Interferonul alfa + ribavirina | Tratamentul hepatitei virale C | Efectele averse pot mima abstinenţa opioidă, fapt ce deseori cauzează majorarea dozei metadonei. În studiile efectuate pe pacienţii cu hepatită virală, la administrarea concomitentă a interferonului alfa 2a pegilat şi a metadonei, concentraţia celui din urmă se majora cu 10—15 la sută. Semnificaţia clinică nu este cunoscută. Se recomandă controlul simptomelor toxicităţii metadonei | Hepatita virală C ar putea agrava hepatotoxicitatea unor preparate ARV *(faceţi referinţă la Capitolul 6 "Hepatita virală C şi infecţia HIV: conduita pacienţilor cu infecţie mixtă").* |
| Rifabutina | Preparat antituberculos. Tratamentul tuberculozei pulmonare. | Concentraţia metadonei nu se schimbă. Simptome slab pronunţate ale sindromului de abstinenţă. | Unele interacţiuni (faceţi referinţă la Capitolul 1 *«Examinarea şi terapia antiretrovirală la adulţi şi adolescenţi"*), deşi în unele situaţii de tuberculoză pulmonară se dă preferinţă rifabutinei faţă de rifampicină. Se recomandă monitorizarea efectelor adverse şi corecţia dozei. |
| Rifampicina (Rifampicina) Rifampicina/izoniazidă | Tratamentul tuberculozei pulmonare. | Este posibilă o micşorare subită a concentraţiei metadonei (cu 33 — 68 la sută). Poate induce abstinenţa. S-ar putea impune necesitatea majorării dozei metadonei. | IP sunt contraindicaţi. Este contraindicată administrarea rifampicinei împreună cu lopinavirul, nelfinavirul şi saquinavirul. Rifabutina poate fi un remediu valoros de alternativă, dar nu în combinaţie cu saquinavirul. |

| Tabelul 9. Interacţiunea între metadonă, preparatele ARV şi alte remedii medicamentoase. | | | |
|---|---|---|---|
| **Preparate psihotrope** | **Utilizare** | **Interacţiunea cu metadona** | **Interacţiunea cu preparatele ARV** |
| Sildenafil | Tratamentul disfuncţiei erectile | N-a fost relatată | Sildenafilul nu influenţează IP. Ritonavirul majorează concentraţia sildenafilului de 10 ori. Saquinavirul majorează concentraţia sildenafilului de 3 ori. Se recomandă administrarea cu precauţie şi controlul efectelor adverse. |
| Fenitoina | Remediu anticonvulsiv | Micşorarea concentraţiei metadonei, deseori subită. Poate induce abstinenţă. Ar putea fi necesară majorarea dozei metadonei. | Sunt posibile unele interacţiuni (faceţi referinţă la Capitolul 1 *«Examinarea şi terapia antiretrovirală a adulţilor şi adolescenţilor"*). Se recomandă monitorizarea efectelor adverse şi corecţia dozei. |
| Fenobarbital (barbiturice) | Remediu anticonvulsiv, somnifer | Micşorarea concentraţiei metadonei, deseori subită. Poate induce abstinenţă. Ar putea fi necesară majorarea dozei metadonei. | Aşa barbiturice, ca fenobarbitalul, sunt inductori ai CYP3A4. Este necesar de evitat administrarea concomitentă cu alte remedii ce activează CYP3A4 (de exemplu, efavirenz şi nevirapina), acelor pacienţi care abuzează de barbiturice. Este posibilă micşorarea concentraţiei nelfinavirului. |
| Fluconazol | Remediu antimicotic | Majorarea concentraţiei metadonei (35 la sută). Semnificaţia clinică nu este cunoscută, dar sunt relatate cazuri de micşorare forţată a dozei.<br>Semne de toxicitate a metadonei n-au fost relatate.<br>Alţi antibiotice antifungici cu gruparea azol, de exemplu itraconazolul, ketoconazolul şi voriconazolul, pot influenţa toxicitatea opioidelor. | Este posibilă inhibarea reciprocă a unor antibiotice antifungici cu gruparea azol şi IP.<br>Se recomandă monitorizarea efectelor adverse şi corecţia dozei.<br>La tratamentul cu INNTI sunt relatate toxicitatea şi micşorarea efectului antifungic (faceţi referinţă la Capitolul 1 *«Examinarea şi terapia antiretrovirală a adulţilor şi adolescenţilor"*). |

***Sursa***: Leavitt et al., 2005; McCance-Katz et al., 2004 *(104, 111)*.

### 4.4.3. Buprenorfina şi remediile ARV

Interacţiunea preparatelor ARV cu buprenorfina este cercetată într-o măsură mai mică decât cu metadona.

Derivaţii morfinei şi antagoniştii receptorilor opioizi, cum ar fi naltrexona, nu sunt administraţi împreună cu buprenorfina din cauza efectului antagonist parţial al acesteia. În unele cazuri, la administrarea buprenorfinei s-a relatat majorarea activităţii fermenţilor hepatici (AsAT şi AlAT). Concomitent, creşterea activităţii fermenţilor era minimă şi se observa după o administrare de lungă durată a buprenorfinei în cazul pacienţilor cu hepatite. Aşa cum buprenorfina se metabolizează prin intermediul izofermenţilor CYP3A4, sunt necesare măsuri de precauţie la administrarea altor remedii medicamentoase care interacţionează cu aceşti izofermenţi.

Potrivit experimentelor *in vitro*, buprenorfina este scindată de sistemul citocromului P450 (izomerul 3A4 — CYP3A4), de aceea, analogic metadonei, trebuie să interacţioneze cu aşa inductori ai fermenţilor, cum ar fi nevirapina, efavirenzul şi ritonavirul. Totuşi, la moment nu au fost relatate date ale studiilor clinice care ar confirma acest lucru. În prezent există puţine date despre interacţiunea buprenorfinei şi preparatele ARV. Referitor la efavirenz şi zidovudină s-a constatat următoarele:

- o În combinarea efavirenzului şi a buprenorfinei, concentraţia celei din urmă se micşorează, dar fără constatarea simptomelor de abstinenţă în acel caz (*119*);
- o Combinarea zidovudinei şi a buprenorfinei nu cauzează abstinenţă, concentraţia zidovudinei micşorându-se, spre deosebire de combinarea acestuia cu metadona (*120*).

Buprenorfina poate, de asemenea, interacţiona cu următoarele remedii medicamentoase:

- o Inhibitorii citocromului P450 3A4, cum ar fi, de exemplu, fluconazolul şi antibioticei macrolide;
- o Inductorii citocromului P450, cum ar fi, de exemplu, fenobarbitalul, carbamazepina, fenitoina şi rifampicina;

- Tranchilizante, de exemplu, benzodiazepinele.

Tratamentul cu buprenorfină sub supraveghere directă poate fi utilizat şi pentru controlul TARVIA, deşi unor pacienți le este suficient să-şi administreze buprenorfina o dată la două-trei zile. Lucrătorii medicali trebuie să ştie că CDI ar putea mărunți comprimatele sublinguale ale buprenorfinei şi să le utilizeze pentru consumul intravenos, deoarece au fost relatate câteva cazuri de hepatită la acei CDI care utilizau metoda dată de administrare a buprenorfinei *(83)*.

### 4.4.4. Substanțele narcotice ilegale / recreaționale şi remediile ARV

Este posibilă interacțiunea între medicamentele ARV şi substanțele psihoactive utilizate în scopuri nemedicale (faceți referință la Capitolul 2). Aceasta ar putea rezulta în consecințe clinice grave pentru eficacitatea şi inofensivitatea TARVIA *(121)*. IP şi INNTI pot inhiba sau stimula sistemul fermentativ al citocromului P450 din ficat, influențând metabolismul benzodiazepinelor, amfetaminelor şi opioidelor.

*Benzodiazepinele*

- Midazolamul, triazolamul, alprazolamul, flunitrazepamul şi alte benzodiazepine, metabolismul cărora depinde în primul rând de CYP3A4, pot interacționa cu IP şi alte preparate ARV care inhibă CYP3A4, fapt ce poate condiționa somnolență, obnubilație sau agresivitate paradoxală.
- Nevirapina, care creşte activitatea CYP3A4, poate provoca simptome de abstinență şi majorarea în legătură cu aceasta a dozei benzodiazepinelor.
- În cazul benzodiazepinelor, în metabolismul cărora CYP3A4 nu joacă un rol semnificativ (lorazepam, oxazepam, temazepam şi diazepam), nu s-au relatat interacțiuni cu preparatele ARV.

*Cocaina*

Cocaina este consumată independent sau în combinație cu alte substanțe psihoactive.
Înțelegerea proceselor care au loc cu cocaina în organism este importantă pentru succesul TARVIA *(122)*.

- Transformarea cocainei în norcocaină (metabolit hepatotoxic activ) are loc cu participarea CYP3A4.
- IP şi alte remedii care inhibă activitatea CYP3A4 pot cauza supradozaj letal cu cocaină.
- Nevirapina, care induce acest ferment, poate cauza acumularea metabolitului hepatotoxic al cocainei.

*Amfetamina, metamfetamina şi 3,4-metilendioximetamfetamina (MDMA)*

- Aceste substanțe se metabolizează preponderent prin intermediul izofermentului CYP2D6.
- Unii IP, în particular ritonavirul, pot suprima activitatea CYP2D6 şi astfel pot spori toxicitatea acestor substanțe. Este relatată o interacțiune letală dintre MDMA şi ritonavir (123).

*Opioidele, inclusiv heroina, codeina, morfina şi alți analgezici*

- Interacțiunea medicației ARV cu opioidele are loc în mod similar ca şi cu metadona (faceți referință la cele expuse mai sus). De aceea, INNTI şi unii IP pot cauza abstinență opioidă şi diminuarea efectului analgezic.

*Tetrahidrocannabinolul (THC)* reprezintă principala componentă activă a produselor de metabolizare a cânepei.

- Există puțină informație despre interacțiunile THC şi preparatele ARV.
- Cercetarea acțiuni THC asupra TARVIA nu a relevat o careva schimbare clinic semnificativă a concentrației indinavirului şi neflinavirului în plasma sanguină (*124*).
- Administrarea inhibitorilor puternici ai CYP3A4 (de exemplu, IP sau efavirenz) poate cauza amplificarea şi prelungirea efectului THC.

*Alte remedii psihoactive, care ar putea fi utilizate în scopuri nemedicale*

- Gama-hidroxibutiratul de sodiu ("X lichid") manifestă toxicitate în combinație cu ritonavirul şi saquinavirul (*125*).
- Ketamina poate suprima CYP3A4 şi augmenta efectele adverse ale preparatelor ARV.

- Metabolismul fenciclidinei are loc preponderent cu participarea CYP3A4, de aceea IP pot creşte riscul toxicității acestui preparat.

Tabelul 5 reprezintă rezumatul succint al interacțiunilor dintre substanțele psihoactive şi remediile ARV. De asemenea, este indicată şi calea principală de metabolizare în ficat. Totuşi, trebuie să se țină cont de faptul că şi alte sisteme fermentative participă la metabolismul fiecărui preparat.

Lipsa cercetărilor în acest domeniu implică faptul că în unele cazuri caracterul interacțiunii este indicat doar în baza datelor despre căile fermentative ale metabolismului diferitor substanțe.

**Tabelul** 10**. Interacțiunea substanțelor psihoactive şi a remediilor ARV.**

| Substanța | Principala cale de metabolizare | Interacțiuni | Recomandări |
|---|---|---|---|
| **Amfetamine** | CYP2D6 | ↑ concentrației ritonavirului => toxicitate | A nu se administra ritonavirul şi lopinavirul / ritonavirul chiar şi în doze mici, dacă pacientului îşi administrează amfetamine. |
| **Barbiturice** | CYP3A4 | Barbituricele (fenobarbitalul) sunt inductori puternici ai CYP3A4 | A se evita administrarea altor inductori (de exemplu, efavirenz şi nevirapina) pacienților care consumă barbiturice. |
| **Benzodiazepine** | CYP3A4 pentru midazolam, triazolam, alprazolam şi flunitrazepam | IP => augmentarea efectului sedativ; nevirapină => sindrom de abstinență | A se evita administrarea combinării consumului de alprazolam, midazolam şi triazolam cu toate IP şi efavirenz. |
| **Heroina** | Plasma | Nelfinavir, ritonavir => sindrom de abstinență | N-a fost relatată o interacțiune clinic semnificativă, totuşi interacțiunea cu remediile ARV este aceeaşi ca şi în cazul metadonei. De aceea, INNTI şi unii IP pot provoca abstinență opioidă şi lipsa efectului analgezic. Este necesară supravegherea. |
| **Codeina** | Uridindifostatgluc oroniltransferaza (UGT) 2B7 | IP ↑ sau ↓ metabolismul => posibilitate de supradozaj => diminuarea analgeziei | Interacțiunea cu preparatele ARV este aceeaşi ca şi în cazul metadonei. De aceea, INNTI şi unii IP pot provoca abstinență opioidă şi lipsa analgeziei. Este necesară supravegherea. |
| **Cocaina** | CYP3A4 | ↑ concentrației IP şi a efavirenzului => supradozaj. Nevirapină => metabolit hepatotoxic | Monitorizarea augmentării posibile a hepatotoxicității. |
| **MDMA (*ecstasy*) gama-hidroxibutirat** | CYP2D6 | ↑ concentrației ritonavirului => toxicitate | A nu se administra IP, chiar şi în doze mici, dacă pacientul primeşte MDMA sau gama-hidroxibutirat. Interacțiunea MDMA cu ritonavirul poate fi fatală. |
| **Morfina** | Uridindifostatgluc oroniltransferaza (UGT) 2B7 | Nelfinavir, ritonavir => abstinență, diminuarea analgeziei | Interacțiunea cu remediile ARV este aceeaşi ca şi în cazul metadonei. De aceea INNTI şi unii IP pot cauza abstinență opioidă şi lipsa efectului analgezic. Se recomandă controlul clinic. |
| **Tetrahidrocannabinol** | CYP3A4 | Este posibilă ↑ concentrației IP. Este posibilă ↓ concentrației INNTI | N-a fost relatată careva interacțiune clinic semnificativă. |
| **Fenciclidina** | CYP3A4 | IP şi efavirenz => toxicitate | Controlul toxicității fenciclidinei. |

## *4.5. Asistență în respectarea regimului terapeutic şi supraveghere*

Asistența în respectarea regimului terapeutic şi controlul trebuie să fie parte componentă a activității clinice cotidiene a tuturor cadrelor medicale, ce acordă asistență pacienților HIV-infectați. Un factor esențial important pentru un efect terapeutic imunologic şi virusologic de durată este respectarea

regimului terapeutic, în particular în primele 4—6 luni de tratament *(110)*. Devierile moderate de la regimul de administrare a dozelor de remedii ARV (88— 99 la sută) în perioada ulterioară (faza de susținere peste 6 luni după debutul terapiei) au o influență mai mică asupra rezultatului terapiei. Ar putea fi recomandate un şir de măsuri pentru creşterea aderenței la tratament, dar atenția maximală trebuie acordată acelor măsuri, care sunt axate pe primele luni de TARVIA *(126—130)*.

La consultarea fiecărui pacient în materie de respectare a regimului terapeutic, lucrătorul medical trebuie să se asigure că pacientul:

- Beneficiază de suport moral şi practic în viața cotidiană;
- A adaptat regimul terapeutic la programul său de lucru cotidian;
- Înțelege că nerespectarea recomandărilor poate rezulta în dezvoltarea rezistenței medicamentoase şi ineficacității tratamentului;
- Ştie că este necesar a se administra toate dozele prescrise de medicamente;
- Nu se ruşinează să-şi administreze preparatele în prezența altor persoane;
- Se va adresa oportun la consultarea medicală;
- Cunoaşte despre interacțiunile şi efectele adverse posibile ale TARV, ale terapiei de substituție şi ale substanțelor narcotice;
- Cunoaşte semnele sugestive care implică necesitatea consultării medicului (51).

Măsurile suplimentare care favorizează respectarea regimului terapeutic includ:

- Tratamentul depresiei (*61*);
- Înlăturarea interacțiunilor medicamentoase nedorite şi corecția dozei;
- Eliberarea remediilor medicamentoase în porții mici[37] la intervale scurte de timp, în scopul:
  - depistarea omiterilor de administrare a remediilor înainte de dezvoltarea rezistenței medicamentoase;
  - preîntâmpinării întreruperilor în terapie şi a utilizării incorecte a remediilor medicamentoase;
- Supravegherea directă a administrării preparatelor ARV, în particular în cazul tratamentului concomitent al dependenței narcotice.

### *4.6. Tactica în caz de sindrom algic acut şi cronic (inclusiv pacienții ce beneficiază de TSO)*

Tratamentul sindromului algic şi a dependenței opioide nu este întotdeauna în contradicție unul cu celălalt. Medicii nu preferă să administreze analgezice consumatorilor de substanțe narcotice, deoarece:

- Suspectă că pacientul pur şi simplu încearcă să primească preparatele dorite şi exagerează intensitatea durerii;
- Consideră eronat că metadona în doze de susținere reprezintă pentru CDI un analgezic adecvat;
- Au temeri că preparatele în bază de codeină vor influența rezultatele testării în clinicile în care este efectuată terapia de substituție cu metadonă;
- Interacțiunile medicamentoase cu remediile ARV condiționează diminuarea efectului analgezic;
- Analgezicele necesare lipsesc din clinici.

Ca rezultat, pacientul nu beneficiază de analgezie adecvată, începe să caute de sine-stătător remedii analgezice şi uneori fac acest lucru în mod ilegal.

#### 4.6.1. Tratamentul sindromului algic la pacienții cărora li se administrează metadonă

Doza diurnă obişnuită a metadonei nu este suficientă pentru analgezie adecvată, aşa cum pacientul dezvoltă toleranță la efectul analgezic al acestuia. Aceasta este sugestiv despre faptul că:

- sunt necesari analgezici suplimentari pentru tratamentul sindromului algic acut şi cronic al CDI HIV-infectați, care beneficiază de tratament de susținere cu metadonă, începând cu o doză mică,

[37] La etapa inițială a tratamentului, respectarea regimului este facilitată de administrarea remediilor ce necesită o singură administrare timp de 24 de ore, administrarea unui număr mic de comprimate şi utilizarea preparatelor în combinații de doze fixe într-o singură pastilă (faceți referință la Capitolul 1 "*Examinarea şi terapia antiretrovirală a adulților şi adolescenților*").

treptat majorând-o în dependență de efect[38];

- nu se recomandă administrarea petidinei şi a piroxicamului împreună cu ritonavirul sau lopinavir/ritonavir;
- este necesar a examina metodele alternative de analgezie (acupunctură, masaj şi altele), în particular în durerea cronică;
- este necesară o monitorizare clinică minuțioasă a CDI cărora li se administrează TARV şi analgezie, pentru a corecta dozele sau regimul de administrare a remediilor medicamentoase.
- medicii trebuie să abordeze tratamentul sindromului algic la CDI care beneficiază de metadonă la fel ca şi în cazul CDI cărora nu li se administrează metadona[39].

### 4.6.2. Tratamentul sindromului algic la pacienții ce beneficiază de buprenorfină

Sunt necesare studii clinice suplimentare în tratamentul durerii la pacienții care beneficiază de buprenorfină. Ca şi metadona, buprenorfina posedă un efect analgezic pronunțat, însă doza diurnă în cazul terapiei de substituție nu este suficientă pentru analgezie. De aceea:

- Pacienților cărora li se administrează buprenorfina, şi care au nevoie de analgezie, trebuie să li se administreze în primul rând analgezice nenarcotice; uneori este suficient de majorat temporar doza buprenorfinei.
- În cazul în care sindromul algic acut nu poate fi sistat prin intermediul analgezicelor nenarcotice sau prin majorarea dozei buprenorfinei, este necesar a lua măsuri mai active, inclusiv administrarea analgezicelor narcotice (opioide) cu acțiune rapidă.
- În cazul în care un pacient ce beneficiază de buprenorfină are nevoie de administrarea suplimentară a unui analgezic opioid, trebuie să se țină cont de următoarele:
  - Nu trebuie să se administreze morfina;
  - Pe durata tratamentului cu analgezice opioide trebuie de sistat administrarea buprenorfinei;
  - Până la eliminarea buprenorfinei din organism, pentru analgezia adecvată ar putea fi necesare doze majorate de analgezice opioide cu acțiune rapidă, după care doza lor poate fi micşorată.
  - Administrarea buprenorfinei trebuie să fie reluată numai după o anumită perioadă de timp după ultima doză de analgezice opioide, reieşind din timpul de înjumătățire al celor din urmă.
  - Preferință trebuie acordată analgezicelor opioide necombinate, în scopul evitării toxicității şi efectelor adverse, precum şi pentru facilitarea determinării dozei optimale.
  - Pacienții cu sindrom algic cronic, care nu este ameliorat prin doze mari de buprenorfină şi care au nevoie de analgezie suplimentară, ar putea necesita substituirea acestuia prin terapia cu metadonă (*131, 132*).

Informație suplimentară privind tratamentul sindromului algic poate fi găsită în Capitolul 3 *"Prestarea asistenței paliative persoanelor ce trăiesc cu HIV/SIDA"*.

# V. Lista minimală a datelor recomandate a fi colectate în cadrul instituțiilor medico-sanitare

Minimul sugerat de date necesar a fi colectate este important pentru evaluarea accesibilității tratamentului pentru CDI şi a eficacității acestuia. Aceste date vor ajuta organizatorii din sistemul sănătății să adopte rezoluții cu privire la fortificarea şi extinderea serviciilor pentru toți cei ce au nevoie de acestea.

Fiecare instituție medico-sanitară trebuie să colecteze cu regularitate următoarele date (de exemplu, lunar, trimestrial sau semestrial):

---

[38] Trebuie menționat faptul, ca şi în cazul metadonei, IP şi INNTI influențează metabolismul analgezicelor în bază de opioide. Pacienții, care au nevoie de tratament de durată al sindromului algic, ar putea să necesite majorarea dozei de analgezice opioide, la fel cum aceştia au avut nevoie de majorarea dozei metadonei.

[39] De exemplu, o femeie care beneficiază de metadonă, în timpul naşterii va avea nevoie de aceeaşi analgezie ca şi oricare altă femeie.

- Numărul de pacienți HIV-infectați (care s-au adresat la instituție) — în calculele ulterioare acest număr va fi utilizat în calitate de numitor pentru datele elucidate în continuare.
- Numărul de CDI din numărul tuturor pacienților HIV-infectați.
  - Numărul de CDI activi (care au consumat substanțe narcotice în ultimele 4 săptămâni).
  - Numărul de foşti CDI (care nu au consumat substanțe narcotice în ultimele 4 săptămâni).
- Numărul de CDI cu indicații pentru administrarea TARV (numărul de limfocite CD4<350/mcl).
  - Numărul de CDI activi (care au consumat substanțe narcotice în ultimele 4 săptămâni), care prezintă indicații pentru administrarea TARV.
  - Numărul de foşti CDI (care nu au consumat substanțe narcotice în ultimele 4 săptămâni), care prezintă indicații pentru administrarea TARV.
- Numărul de CDI HIV-infectați, care beneficiază de TARVIA.
  - Numărul de CDI activi (care au consumat substanțe narcotice în ultimele 4 săptămâni), care beneficiază de TARVIA.
  - Numărul de foşti CDI (care nu au consumat substanțe narcotice în ultimele 4 săptămâni), care beneficiază de TARVIA.
- Numărul de CDI HIV-infectați, care beneficiază de terapia de substituție.
  - Numărul de CDI, care beneficiază de metadonă.
  - Numărul de CDI, care beneficiază de buprenorfină.
- Numărul de CDI HIV-infectați decedați (mortalitatea condiționată de HIV/SIDA şi alte cauze, cum ar fi, de exemplu, accidente, supradozaj cu substanțe narcotice, cazuri de suicid).

Mai mult ca atât, utilă ar putea fi colectarea datelor privind accesibilitatea pentru CDI a altor tipuri de tratament (tratamentul hepatitelor virale B şi C, tuberculoza). Informația corespunzătoare poate fi accesată în Capitolul 4 *"Tuberculoza şi infecția HIV: tactica conduitei pacienților cu infecție mixtă"*, în Capitolul 6 "*Hepatita virală C şi infecția HIV: tactica conduitei pacienților cu infecție mixtă"* şi în Capitolul 7 *"Hepatita virală B şi infecția HIV: tactica conduitei pacienților cu infecție mixtă"*.

# Anexa 1. Indicele de evaluare a gradului de adicție (ASI), versiunea Europeană 6 (EuropASI6)[40]

**<u>A Informație generală</u>** — ***Acesta reprezintă un chestionar standard care cuprinde întrebări despre diverse aspecte ale vieții — sănătate, serviciu, consumul de alcool şi substanțe psihotrope etc. Unele întrebări se referă la ultimele 30 de zile sau ultimele 6 luni, altele — la toată perioada vieții. Toată informație oferită de dvs. este confidențială (a se lămuri semnificația acestei noțiuni) şi va fi utilizată pentru … (a se expune scopul). Vă rugăm să răspundeți la întrebări cât mai corect posibil. Dacă nu înțelegeți întrebarea sau preferați să nu răspundeți la aceasta, vă rugăm să comunicați acest lucru. Chestionarul durează aproximativ o oră. Aveți careva întrebări înainte de a începe? Inițial ne vom axa pe informația generală.***

Numele complet al pacientului:
A1. Numărul de identificare al pacientului:

Numele complet al intervievatorului:
A2. Numărul de identificare al intervievatorului:
sau
A3. Numărul de identificare al observatorului:
A4. Data completării chestionarului:
A5. Data adresării:
A6. Cronologia chestionarului:

1. Înainte de data chestionării
2. Înainte de data adresării
3. Înainte de o altă dată

A7. Timpul începerii chestionării:
A8. Sexul (1 — bărbat, 2 — femeie):
A9. Data naşterii:
(Ani compleți: _____ )
A10. Țara de origine:
a. a intervievatului
b. a tatălui
c. a mamei
A11. Naționalitate:
1 — Cetățean al țării date
2 — Cetățean al țării — membru al UE
3 — Cetățean al altei țări
(Concretizați care) _____
A12. Situația dvs. familială la moment:

1. Căsătorit(ă)
2. Concubinaj
3. Văduv(ă)
4. Divorțat(ă)
5. Separat(ă)
6. Niciodată căsătorit(ă) 6 → A14

A13. Durata situației familiale indicate (punctul A12). Ani Luni

A14. Cine v-a făcut referință medicală la tratament? — adică, cine va îndreptat anume la acest program)
1 — De sine stătător, rudele sau prietenii

[40] ***Sursă***: Alterman AI et al., 2005 *(133)*.

2 — Specialist sau serviciul de tratament al alcoolismului sau dependenței narcotice
3 — Alți lucrători medicali sau alte servicii medicale
4 — Instituție de învățământ
5 — Program de asistență pentru angajați
6 — Organizații locale (serviciu de ocupare, azil, biserică etc.)
7 — Organele de asigurare a ordinii sau organele de protecție a drepturilor

**B Cazare** — ***Următoarele întrebări elucidează dacă v-ați aflat în locurile de privațiune a libertății sau sub supraveghere în ultimele 6 luni, începând cu _____, sau timp de 30 de zile, începând cu _____***

[**Adnotare:** 6 luni = 180 de zile — la necesitate, informați intervievatul despre acest lucru]

B1. Din ultimele **6 luni,** aproximativ câte zile ați fost internat în spital, staționarul narcologic sau psihiatric, instituția corecțională, centrul de reabilitare, localul pentru locuire în grup?

**A.** Ultimele 6 luni **B.** 30 de zile
000 → B8

Din aceste zile, câte v-ați aflat din:

**A.** **B.**

B2. în staționar în legătură cu tratamentul dependenței narcotice sau alcoolice?
B3. În spital în legătură cu alte probleme?
B4. În spitalul psihiatric?
B5. În instituția corecțională?
B6. Într-un centru de reabilitare sau într-un local de locuire în grup?
B7. Sau ați locuit în condiții cu libertate limitată sau sub supraveghere într-un oarecare alt local? În care local anume? _____

B8. Câte zile v-ați aflat în azilul pentru vagabonzi?

**A.** Ultimele 6 luni **B.** 30 de zile
000 → B9

B9. Câte zile ați locuit în stradă sau în așa localuri, cum ar fi casele abandonate, autoturisme sau parcuri, din cauza că nu aveați unde locui?

**A.** În ultimele 6 luni **B.** 30 de zile
000 → **Adnotare**

[**Adnotare**: Dacă B8A sau B9A > 0 (adică, intervievatul a trăit ceva timp la azil sau în stradă pe parcursul ultimelor 6 luni), atunci treceți la următoarea **Adnotare**].

B10. Ați locuit dvs. cândva la azilul pentru vagabonzi sau în stradă (în casele abandonate, autoturisme sau prin parcuri) din cauza că nu aveați unde trăi? 1 — Da, 0 — Nu
[**Adnotare**: Dacă B1B + B8B = 30 (adică, dacă toate ultimele 30 de zile intervievatul a locuit la azil sau în localuri neadaptate pentru locuit), treceți la compartimentul "Sănătate".]

B11. În ultimele 30 de zile (când dvs. NU ați fost în arest, supraveghere sau la azil), cu cine dvs. ați locuit? [Notați tot ce corespunde]

1 — Singur(ă)
2 — Cu soțul (soția) / concubinul (concubina)
3 — Cu copii sub 18 ani
4 — Cu părinții
5 — Cu alte rude adulte
6 — Cu alți adulți care nu vă sunt rude
7 — Niciun răspuns

B12. În ultimele 30 de zile (când dvs. NU v-ați aflat în arest, supraveghere sau la azil), ați locuit cu cineva care în prezent are probleme cu alcoolul sau substanțele narcotice?
1 — Da, 0 — Nu

**C Sănătate** — ***Următoarele întrebări sunt legate de starea fizică a sănătății dvs.***

C1. Ce fel de asigurare medicală aveți dvs.? [Notați tot ce corespunde]
1 — Niciuna
2 — Asigurare parțială, plan individual de asigurare pentru sănătate
3 — Asigurare medicală militară
4 — Asigurare medicală de stat (pentru cei în etate)
5 — Asigurare medicală de stat (pentru cei cu venit mic)
6 — Altă (specificați: _____ )
7 — Fără răspuns

[**Adnotare**: Bărbații vor omite întrebarea C2.]

C2. Sunteți acum gravidă? 1 — Da, 0 — Nu, 2 — Nu sunt sigură

V-a comunicat vreodată medicul sau un careva alt lucrător medical despre faptul că dvs. aveți sau ați avut următoarele probleme de sănătate?
1 — Da, 0 — Nu

C3. Tensiune arterială ridicată (hipertensiune)
C4. Diabet zaharat
C5. Afecțiuni cardiace
C6. Accident vascular cerebral (ictus)
C7. Epilepsie sau convulsii
C8. Tumori maligne
C9. Infecția HIV/SIDA
C10. Tuberculoză sau testul pozitiv la tuberculoză (de exemplu, proba tuberculinică pozitivă)
C11. Hepatite
C12. Ciroză sau alte afecțiuni hepatice cronice
C13. Afecțiuni renale cronice
C14. Afecțiuni pulmonare cronice (de exemplu, astmul bronşic, emfizemul, afecțiuni pulmonare obstructive cronice)
C15. Alte afecțiuni cronice — de exemplu, artrită, boli cronice în spinare, afecțiuni ale sistemului gastrointestinal (colită etc.)
- dacă "Da", specificați care _____

C16. Aveți careva afecțiuni, care vă afectează serios văzul, auzul sau capacitatea de locomoție?
- dacă "Da", specificați care: _____

[**Adnotare**: Dacă toate răspunsurile pentru C3 — C16 sunt 0 — Nu, atunci omiteți C17.]

C17. Vi s-au administrat cândva remedii medicamentoase contra acestor boli?
0 — Nu
1 — Da, şi continuu să primesc toate remediile necesare, după cum au fost prescrise
2 — Da, eu trebuia să le primesc, dar nu le primesc
3 — Da, dar medicul mi-a spus, că medicamentele nu mai trebuie de administrat

C18. Beneficiați de pensie (sau indemnizație) de invaliditate?

- Cu excepția invalidității pe motiv de dereglări psihice
1 — Da, 0 — Nu

C19. Cum ați aprecia starea dvs. fizică în ultimele 30 de zile?
0 — excelentă
1 — foarte bună
2 — bună
3 — satisfăcătoare
4 — rea

**(C20 — C23) *În ultimele 30 de zile*:**

[**Adnotare**: NU includeți problemele legate în exclusivitate de consumul de alcool sau substanțe narcotice, cu abstinență sau intoxicație].
C20. Câte zile ați avut probleme cu sănătatea fizică?
de exemplu, boli, traume, durere, stare rea de sănătate, incapacitate de muncă —inclusiv, probleme stomatologice Zile

C21. Câte zile n-ați fost în stare să vă ocupați de chestiunile obişnuite din cauza problemelor de sănătate fizică? Zile

C22. Cât de mult ați simțit durerea sau ați suferit de careva probleme fizice?
0 — deloc
1 — puțin
2 — moderat
3 — destul de tare
4 — foarte tare

C23. Cât de mult v-a preocupat sau v-a deranjat starea sănătății dvs. fizice?
0 — deloc
1 — puțin
2 — moderat
3 — destul de mult
4 — foarte mult

C24. Cât de important este acum pentru dvs. tratamentul (curent sau suplimentar) afecțiunilor sau stărilor fizice?
0 — deloc importantă
1 — puțin importantă
2 — moderat de importantă
3 — destul de importantă
4 — destul de importantă

C25. De câte ori pe parcursul vieții ați fost internat(ă) în spital (pentru cel puțin 24 de ore) din cauza unor probleme sau stări de sănătate fizică?
—Nu includeți tratamentul alcoolismului şi a dependenței narcotice, a dereglărilor psihice, precum şi naşterile necomplicate Ori

C26. De câte ori v-ați folosit de serviciile asistenței medicale de urgență din cauza unor anumite probleme medicale?
**A.** În ultimele 6 luni **B.** 30 de zile

000 → C27

C27. Câte zile <u>aţi primit</u> remediile medicamentoase prescrise pentru tratamentul afecţiunilor sau stărilor fizice?

—Nu includeţi remediile medicamentoase contra alcoolismului, dependenţei narcotice şi dereglărilor psihice.

**A.** **B.**
000 → C28

C28. De câte ori v-aţi adresat la medic sau la alt lucrător medical în condiţii de ambulatoriu?

—de exemplu, pentru efectuarea oricărei examinări medicale sau pentru recepţionarea oricărui fel de asistenţă cu privire la careva probleme sau afecţiuni medicale.

—Nu socotiţi tratamentul alcoolismului / narcomaniei şi dereglările psihice.

**A.** **B.**
000 → D

**<u>D Serviciul şi situaţia materială</u>** — ***Întrebările ce urmează se referă la educaţia, serviciile şi posibilităţile dvs. financiare.***

D1. Care din studiile indicate mai jos reflectă cel mai înalt nivel de educaţie al dvs.?

1. Medii incomplete
2. Medii complete
3. Medii specializate
4. Superioare (bacalaureat)
5. Studii postuniversitare, de exemplu, aspirantură sau mai sus (magistratură sau mai superioare)
6. Fără educaţie

D2. Deţineţi titluri ştiinţifice, certificate de calificare, certificate de origine a specializării?

1 — Da, 0 — Nu

(Specificaţi care) _____

D3. Câte clase <u>aţi absolvit</u> în şcoală (ani aţi învăţat)? (Ani)
(Specificaţi) _____

D4. Aţi făcut serviciul în armată? 1 — Da, 0 — Nu

D5. Sunteţi implicat acum în învăţământ sau în ridicarea calificării? De exemplu, în şcoala medie, colegiu, cursuri etc.

0 — Nu 1 — cu ocupare completă, 2 — cu ocupare parţială

D6. Dispuneţi de permis de conducere valabil?

1 — Da, 0 — Nu

D7. Vă folosiţi de autoturism (personal sau careva altul)?

1 — Da, 0 — Nu

D8. La momentul de faţă, vă confruntaţi cu dificultăţi de adresare la medic, frecventare a şcolii, activitatea profesională din cauza problemelor de transport?

1 — Da, 0 — Nu

[**Adnotare**: Întrebarea D9 este pusă în cazul în care răspunsul la acesta nu este clar în baza informaţiei oferite precedent].

D9. Puteţi citi şi scrie (în rusă/română) destul de bine, ca să completaţi ancheta de angajare în câmpul muncii?

1 — Da, 0 — Nu

D10. Gradul dvs. de ocupare în prezent? (selectați un singur răspuns)

1. Săptămână de lucru completă (peste 35 de ore de lucru pe săptămână) → D12
2. Săptămână de lucru incompletă (sub 35de ore de lucru pe săptămână) → D12
3. Sunt şomer şi caut activ de lucru (sau temporar nu lucrez, concediere) → D14
4. Şomer — Nu lucrez şi nu caut de lucru

D11. [Dacă este şomer] Ce corespunde cel mai bine situației dvs.? (selectați un singur răspuns, → D14)

1. Stau acasă (gospodar, gospodină)
2. Student(ă)
3. Invalid
4. Pensionar
5. Nu caut de lucru
6. Locuiesc sub supraveghere (azil, clinică, instituție de reabilitare)
7. Altceva _____

D12. Cu ce vă ocupați (lucrul de bază)?
(Specificați) _____

[**Adnotare**: Selectați o singură categorie din cele enumerate în punctul D12]

1 — Muncă necalificată
2 — Muncă calificată
3 — Funcționar al verigii inferioare
4 — Antreprenor mărunt
5 — Funcționar al verigii medii
6 — Specialist cu diplomă
7 — Altceva

D13. Este acest lucru neoficial (fără înregistrare formală)?

1 — Da, 0 — Nu

D14. Durata maximală a lucrului în caz de ocupare completă?

- La o singură întreprindere sau pe cont propriu Luni

000 → D17

D15. Cât timp în urmă s-a terminat acel lucru?
[**Adnotare**: Introduceți 000 doar în cazul în care serviciul curent cu ocupare completă este cel mai lung ca timp] Luni

D16. Ce funcție îndepliniați atunci?
(Specificați) _____
[**Adnotare**: Selectați o singură categorie din cele enumerate în Notele din punctul D12]

D17. În ultimele 6 luni (începând cu _____ ), de câte săptămâni sunteți remunerați pentru lucrul prestat?
—Inclusiv, timpul în afara orelor de lucru remunerat, foile de boală, concediile, zilele de lucru pe cont propriu, lucrul neoficial Săptămâni,

Max.= 26

00 → D22

D18. Cât ați câştigat dvs. timp de ultimele 6 luni fără deducerea impozitelor?

€ (sau în moneda națională)

**(D19 — D22) În ultimele 30 de zile:**

D19. Timp de câte zile ați fost remunerat(ă) pentru lucrul prestat?
—Inclusiv, activitatea în afara orelor de lucru, foile de boală, concediile, activitatea pe cont propriu, lucrul neoficial Zile 00 → D22

D20. Cât ați câştigat dvs. fără deducerea impozitelor? € (sau în moneda națională)

D21. Câte zile ați avut careva probleme la serviciu? –de exemplu, din cauza lucrului necalitativ, disciplină precară, dispute, absențe etc.

Zile

D22. Ați căutat de lucru?
- de exemplu, ați depus ancheta personală, ați completat formularele, ați vorbit cu potențialii patroni

1 — Da, 0 — Nu

D23. Cât de importantă este pentru dvs. acum recepționarea unui sprijin (de exemplu, consultare, formare sau educație), care v-ar fi ajutat să primiți o careva calificare de muncă, să vă găsiți un serviciu sau să vă soluționați problemele legate de lucru? —asistență curentă sau suplimentară

0 — deloc importantă
1 — puțin importantă
2 — moderat importantă
3 — destul de importantă
4 — extrem de importantă

***Următorul şir de întrebări* (D24 — D32) *se referă la sursele de venituri şi mijloace de existență***

D24. Beneficiați dvs. de locuință de la stat sau subvenții pentru achitarea locuinței din partea statului?

1 — Da, 0 — Nu

***Timp de ultimele 30 de zile, câți bani ați primit dvs. sub formă de:***

D25. Pensie, asigurare socială, indemnizații pentru şomaj sau incapacitate de muncă?

€ (sau în moneda națională)

D25b. … *în ultimele 6 luni*?

D26. Asistență socială?

De exemplu, indemnizație pentru asigurarea socială, indemnizații familiilor cu venit mic

€ (sau în moneda națională)

D26b. … *în ultimele 6 luni*?

D27. Altă asistență din partea statului?

De exemplu, bonuri pentru produse, subvenții pentru achitarea cheltuielilor de regie (electricitate, căldură etc.) € (sau în moneda națională)

D27b. … *în ultimele 6 luni* ? € (sau în moneda națională)

D28. Indemnizații pentru copii sau alimente?

- din partea fostului soț, părinții copilului € (sau în moneda națională)

D28b. … *în ultimele 6 luni*? € (sau în moneda națională)

D29. Remunerare pentru activități ilegale?
De exemplu, comercializarea substanțelor narcotice, prostituare, jocuri de hazard, comercializarea bunurilor furate € (sau în moneda națională)

D29b. … *în ultimele 6 luni*? € (sau în moneda națională)

D30. Venituri din alte surse?
De exemplu, restituirea datoriilor/recepționarea sumelor de la rude sau alte persoane, venituri neprevăzute (moştenire, câştig în loterie etc.) € (sau în moneda națională)

D30b. … *în ultimele 6 luni*? € (sau în moneda națională)

D31. Care sunt sursele din care dvs. primiți în prezent mijloacele necesare pentru achitarea locuinței, produselor alimentare şi a altor bunuri de necesitate primară? [selectați toate categoriile ce corespund]

1. Serviciul
2. Asigurările de pensie
   —de exemplu, pensia, mijloacele din fondul de asigurare socială
   3. Indemnizații de invaliditate
   —de exemplu, pensia, mijloacele din fondul de asigurare socială, compensații din partea patronilor
4. Indemnizații de şomaj
5. Asistență de stat sau socială
   —de exemplu, asistență materială, asistență temporară pentru familiile cu venit mic, bonuri alimentare, subvenții pentru locuințe
6. Indemnizații pentru copii sau alimente
7. Familie, prieteni, companioni
8. Activități ilicite
9. Situația de aflare în locurile de privare a libertății sau sub supraveghere—de exemplu, în spital, instituțiile de reabilitare, azil etc.
   10. Altele, de exemplu, economiile etc. Specificați care: __
   11. Lipsa oricăror surse

D32. Ați declarat cândva oficial faliment?

1 — Da, 0 — Nu

D33. Ați avut cazuri de nerambursare a împrumuturilor de stat? De exemplu, credit pentru învățământ 1 — Da, 0 — Nu

D34. Restanța dvs. la rambursarea oricăror împrumuturi este mai mare decât o lună?
De exemplu, pentru serviciile comunale, credite, pentru copil, returnarea datoriilor, pentru facturile pentru serviciile medicale sau juridice prestate

1 — Da, 0 — Nu

D35. Câte persoane (în afară de dvs.) sunt dependente de suportul dvs. financiar regulat?
De exemplu, pentru cheltuielile pentru locuință, alimentație, cheltuieli de regie, asigurarea copiilor
—Inclusiv, acele persoane pe care intervievatul le asigură real, precum şi acei pe care este obligat(ă) să-i asigure conform legii.

D36. Dispuneți de mijloace suficiente pentru a vă asigura pe dvs. şi pe cei ce depind de dvs. cu toate cele necesare (de exemplu, locuință, alimente, haine)?
—Fără a lua în calcul veniturile din activitățile ilegale 1 — Da, 0 — Nu

**<u>E Substanțele narcotice şi alcoolul</u>** — ***Următoarele întrebări se referă la consumul de alcool şi substanțe narcotice, la fel ca şi la tratamentul narcologic, pe care dvs. s-ar putea să-l fi trecut:***

<u>Date despre tratament</u>

E1. De câte ori ați fost tratat(ă) contra alcoolismului sau dependenței narcotice?
- inclusiv, examinările, chiar dacă după acestea dvs. nu urmați un anumit tratament suplimentar

00 → E6

E2. De câte ori din toate aceste cazuri tratamentul se reducea doar la detoxificare? – după detoxificare nu urma niciun fel de tratament suplimentar

E3. Care a fost vârsta dvs. atunci când v-ați tratat pentru prima oară contra alcoolismului sau dependenței narcotice?

***Timp de câte zile dvs.:***

E4. V-ați adresat în condiții de ambulatoriu la medic (pentru tratament contra alcoolismului sau contra dependenței narcotice)?

**A.** În ultimele 6 luni **B.** 30 de zile

000 → E5

E5. Ați primit preparatele eliberate pentru tratamentul alcoolismului sau dependenței narcotice?
De exemplu, metadonă, naltrexonă, Revia, remedii de detoxificare etc. –cu excepția remediilor care v-au fost eliberate pentru tratamentul dependenței nicotinice

000 → E6

E6. Ați frecventat adunările grupurilor de auto-ajutor şi ajutor reciproc, de exemplu, societățile alcoolicilor anonimi, consumatorilor anonimi de substanțe narcotice, consumatorilor anonimi de cocaină?

000 → E7

E7. Care este durata cea mai lungă de timp pe parcursul căreia ați frecventat şedințele grupurilor de auto-ajutor şi ajutor reciproc nu mai rar de 2 zile pe săptămână?

Ani Luni

Consumul de alcool

E8. Câți ani din viața dvs. ați consumat cu regularitate alcool timp de 3 şi mai multe zile pe săptămână?
- fără a ține cont de perioada de abstinență

00 → E10

E9. Câți ani din viața dvs. ați consumat cu regularitate nu mai puțin de cantitatea porțiilor standard de alcool în zi (5 — pentru bărbați, 4 — pentru femei) timp de 3 şi mai multe zile pe săptămână?

>0 → E11

E10. Ați avut în viață perioade când ați consumat nu mai puțin de cantitatea de porții standard de alcool în zi (5 — pentru bărbați, 4 — pentru femei) timp de 50 de zile sau mai mult?

1 —Da, 0 — Nu

E11. Câți ani aveați atunci când ați consumat pentru prima oară alcool şi ați simțit acțiunea acestuia? [dacă intervievatul n-a consumat niciodată alcool, atribuiți-i codul 99]

E12. În ultimele 6 luni, în luna în care ați consumat cel mai mult, cât de des ați făcut-o?

0 — n-am consumat deloc (a) (→ E20)
1 — 1—3 ori în lună
2 — 1—2 ori în săptămână
3 — 3—6 ori în săptămână
4 — în fiecare zi

E13. În ultimele 30 de zile, câte zile ați consumat băuturi alcoolice?

00 → E20

E14. Când ați consumat ultima oară alcool?
(00 — astăzi, 01 — ieri, 02 — două zile în urmă şi aşa mai departe)

E15. În ultimele 30 de zile, câte zile ați consumat nu mai puțin de (5 — pentru bărbați, 4 — pentru femei) porții standard de alcool în zi?

E16. În ultimele 30 de zile, câți bani ați cheltuit pe băuturi spirtoase pentru sine?

€ (sau în moneda națională)

Simptomele alcoolismului

***În ultimele 30 de zile***:

E17. Ați avut careva simptome de abstinență la scurt timp după micşorarea sau sistarea consumului de alcool?

1 —Da, 0 — Nu

E18. A fost dificil pentru dvs. să controlați şi să reduceți cantitatea alcoolului consumat sau să vă deziceți de consumul de alcool, sau consumați băuturi spirtoase marea majoritate a zilei?

1 —Da, 0 — Nu

E19. Ați avut careva probleme de sănătate sau dificultăți psihologice din cauza consumului de alcool; sau ați avut un comportament inadecvat la serviciu (şcoală) sau acasă, ați fost implicat în certuri; sau ați avut probleme cu organele de asigurare a ordinii?

1 —Da, 0 — Nu

E20. Vă deranja faptul că simțeați necesitatea de a consuma alcool?

1 —Da, 0 — Nu

E21. Câte zile ați simțit aceste sau alte probleme legate de consumul de alcool?

00 → E23

E22. În ultimele 30 de zile, în ce măsură vă deranja sau vă preocupa faptul existenței acestor probleme legate de consumul de alcool?

0 — deloc
1 — puțin
2 — moderat
3 — considerabil
4 — foarte mult

E23. Cât de important este pentru dvs. acum tratamentul alcoolismului (curent sau suplimentar)?

0 — deloc important
1 — puțin important
2 — moderat de important
3 — destul de important
4 — foarte important

E24. Cât de important este pentru dvs. să reuşiți dezicerea completă de consumul de alcool şi respectarea abstinenței (adică, să nu consumați deloc alcool)?

0 — deloc important
1 — puțin important
2 — moderat de important
3 — destul de important
4 — foarte important

Consumul de substanțe psihoactive — anumite substanțe

**Note**: **Înmânați intervievatului lista substanțelor psihoactive, ulterior informându-l: *"Eu vă voi întreba pe dvs. despre fiecare grup de substanțe indicate. Am vorbit deja despre alcool, să începem cu marijuana*:**

Înainte de punctul A: Ați încercat sau ați consumat cândva _____
(chiar dacă acest lucru s-a întâmplat o singură dată sau a fost prescris de medic)?
A. Câți ani aveați atunci când ați încercat pentru prima oară _____ ?
B. Timp de câți ani pe parcursul vieții ați consumat_____ de 3 ori pe săptămână sau mai des?
- cu excepția perioadelor de abandonare completă a substanțelor narcotice
C. Pe parcursul vieții ați consumat _____ timp de 50 de zile continuu sau mai mult?
D. În ultimele 30 de zile, câte zile ați consumat _____ ?
E. În ultimele 30 de zile, ați consumat _____ ([0] — numai conform indicației [Rx] sau [1] — ilegal sau mai mult decât a fost prescris [non-Rx])?

**Adnotare:** Dacă intervievatul răspunde că:

1. Niciodată n-a încercat această substanță (de exemplu, E25-A), atribuiți-i **codul «99" şi treceți**

**la următoarea substanță (E26-A).**

2. A consumat de 3 ori în săptămână sau mai des timp de un an sau mai mult (de exemplu, E25-B)**, omiteți următorul punct (E25-C) şi continuați.**
3. Nu am consumat în ultimele 30 de zile (de exemplu, E25-D = 00), **treceți la următoarea substanță (E26-A).**

| | **A.** Vârsta la primul consum **(99 → următoarea A)** | **B.** Numărul de ani de consum cu regularitate (pe parcursul vieții) **(>00 → D)** | **C.** Consumul în 50+ zile (pe parcursul vieții) **(1 — da, 0 — nu)** | **D.** Consumul în ultimele 30 de zile **(00 → următoarea A)** | **E.** Consum ca tratament (ultimele 30 de zile) **(0 — tratament, 1 — non-tratament)** |
|---|---|---|---|---|---|
| E25. Marijuana | | | | | |
| E26. Tranchilizante | | | | | |
| E27. Cocaina | | | | | |
| E28. Psihostimulatoare | | | | | |
| E29. Halucinogene | | | | | |
| E30. Heroină | | | | | |
| E31. Metadonă | | | | | |
| E32. Alte opioide | | | | | |
| E33. Substanțe volatile | | | | | |

Consum de substanțe psihoactive — categorii de probleme

1 — Alcool
2 — Marijuana
3 — Tranchilizante
4 — Cocaină / crack
5 — Psihostimulatoare
6 — Halucinogene
7 — Heroină
8 — Metadonă
9 — Alte opioide
10 — Substanțe volatile
11 — Alte substanțe
12 — Nicio substanță

## Metoda(ele) de administrare

*Cum dvs. consumați* _____

| **Problema principală** | **A.** Categoria | **B.** Pe parcursul vieții [selectați toate răspunsurile ce corespund] | **C.** În ultimele 30 de zile [selectați toate răspunsurile care corespund] |
|---|---|---|---|
| E34. Care substanță din listă (01 — 12) cauzează **prima ca importanță** problemă şi ar putea să vă convingă să începeți tratamentul? Indicați substanța concretă din categoriile indicate: | 12 → E37 | __1. Prin ingerare<br>__2. Prin aspirare nazală<br>__3. Prin fumat<br>__4. Prin injectare<br>__5. Alta | __1. Prin ingerare<br>__2. Prin aspirare nazală<br>__3. Prin fumat<br>__4. Prin injectare<br>__5. Alta<br>6. Nu consum |
| **Problema a doua ca importanță** | | **B.** Pe parcursul vieții [selectați toate răspunsurile ce corespund] | **C.** În ultimele 30 de zile [selectați toate răspunsurile care corespund] |
| E35. Care substanță din listă (01 — 12) cauzează **a doua ca importanță** problemă şi ar putea să vă convingă să începeți tratamentul? Indicați substanța concretă din categoriile indicate: | **A.** Categoria 12 → E37 | __1. Prin ingerare<br>__2. Prin aspirare nazală<br>__3. Prin fumat<br>__4. Prin injectare<br>__5. Alta | __1. Prin ingerare<br>__2. Prin aspirare nazală<br>__3. Prin fumat<br>__4. Prin injectare<br>__5. Alta<br>6. Nu consum |
| **Problema a treia ca importanță** | | **B.** Pe parcursul vieții [selectați toate răspunsurile ce corespund] | **C.** În ultimele 30 de zile [selectați toate răspunsurile care corespund] |
| E36. Care substanță din listă (01 — 12) cauzează **a treia ca importanță** problemă şi ar putea să vă convingă să începeți tratamentul? Indicați substanța | **A.** Categoria 12 → E37 | __1. Prin ingerare<br>__2. Prin aspirare nazală<br>__3. Prin fumat<br>__4. Prin injectare<br>__5. Alta | __1. Prin ingerare<br>__2. Prin aspirare nazală<br>__3. Prin fumat<br>__4. Prin injectare<br>__5. Alta |

| | | | |
|---|---|---|---|
| concretă din categoriile indicate: | | | 6. Nu consum |

**[Adnotare:** 4. Injectare = i/v şi non-i/v, de exemplu, intramusculară, subcutanată şi alte]

Consumul de substanțe psihoactive — întrebări de ordin general

E37. Câți ani pe parcursul vieții dvs. ați consumat substanțe narcotice ilegale sau "de stradă" (cu excepția alcoolului) sau ați abuzat de preparatele prescrise dvs. de 3 şi mai multe ori în săptămână?

E38. În ultimele 6 luni, cât de des ați consumat substanțe narcotice ilegale sau "de stradă" (şi/sau ați abuzat de preparatele prescrise) în acea lună, în care abuzul a fost cel mai activ?

0 — N-am consumat (→ E45)
1 — de 1—3 ori în lună
2 — de 1—2 ori în săptămână
3 — de 3—6 ori în săptămână
4 — zilnic

E39. În ultimele 30 de zile, câte zile ați consumat substanțe narcotice sau ați abuzat de preparatele care v-au fost prescrise?

00 → E45

E40. Când ultima oară ați consumat substanțe narcotice sau ați abuzat de preparatele care v-au fost eliberate?

00 — astăzi, 01 — ieri, 02 — două zile în urmă etc.

E41. În ultimele 30 de zile, câți bani ați cheltuit pentru substanțe narcotice?
- cu excepția banilor cheltuiți pentru preparatele utilizate în tratamentul dependenței narcotice (de exemplu, metadona, remedii de detoxificare şi altele)

€ (monedă națională)

Simptomele dependenței narcotice

***În ultimele 30 de zile:***

E42. Ați avut careva simptome de abstinență la scurt timp după reducerea sau sistarea consumului de substanțe narcotice?

1 — Da, 0 — Nu

E43. V-a fost dificil să controlați, diminuați consumul de substanțe narcotice sau să vă deziceți complet de acestea; sau ați petrecut cea mai mare parte a zilei consumând substanțe narcotice, aflându-se sub influența substanțelor narcotice, revenindu-vă din această stare sau încercând să faceți rost de substanțe narcotice?

1 — Da, 0 — Nu

E44. Vi s-a întâmplat să vă confruntați cu probleme de sănătate, dificultăți psihologice, sau v-ați comportat inadecvat la serviciu (şcoală) sau acasă, v-ați implicat în certuri, sau ați avut probleme cu organele de asigurare a ordinei, din cauza substanțelor narcotice?

1 — Da, 0 — Nu

E45. Vă deranja acel fapt că simțeați o atracție față de consumul substanțele narcotice?

1 — Da, 0 — Nu

E46. Câte zile v-ați confruntat cu aceste sau careva alte probleme legate de consumul de substanțe narcotice?

00 → E48

E47. În ultimele 30 de zile, în ce măsură vă preocupau sau vă deranjau problemele legate de consumul de substanțe narcotice?

0 — deloc
1 — puțin

2 — moderat
3 — considerabil
4 — foarte mult

E48. Cât de important este pentru dvs. acum tratamentul (curent sau suplimentar) al dependenței narcotice?

0 — deloc important
1 — puțin important
2 — moderat de important
3 — destul de important
4 — foarte important

E49. Cât de important este pentru dvs. să reușiți să vă deziceți complet de consumul de substanțe narcotice şi respectarea abstinenței (adică, să nu consumați deloc substanțe narcotice)?

0 — deloc important
1 — puțin important
2 — moderat de important
3 — destul de important
4 — foarte important

E50. După începerea consumului de substanțe narcotice, ați avut perioade de abstinență completă de la **substanțele narcotice şi alcool** cu durata mai mare de un an?
—a se exclude consumul respectiv de preparate prescrise de medic (de exemplu, metadona, remediile psihotrope)

1 — Da, 0 — Nu

0→E52

E51. Cât a durat în timp perioada de abstinență totală de substanțele narcotice?
[Dacă la momentul de față perioada dată de timp continuă de un an sau mai mult, selectați 00 00. Indicați cea mai recentă din perioadele de dezicere de substanțele narcotice, care a durat mai mult de un an].

Ani Luni

---

Riscul pentru sănătate

**[Adnotare:** Dacă încă nu este clar, puneți întrebarea E52, sau completați în baza informației prezentate anterior].

**E52**. Ați consumat cândva substanțe narcotice injectabile? (injectabile = injecții i/v şi non-i/v)

1 — Da, 0 — Nu

0→E54

**E53.** Când ultima oară ați folosit în comun seringi sau alt echipament injectabil?
—Dacă niciodată, indicați codul HH HH
—Dacă în ultima lună, indicați codul 00 00

Ani în urmă Luni în urmă

**E54.** În ultimele 6 luni, cu câte persoane diferite ați întreținut relații sexuale: orale, anale sau vaginale?

E55. Când ultima oară ați efectuat testarea la HIV/SIDA?
—Dacă niciodată, indicați codul HH HH
—Dacă în ultima lună, indicați codul 00 00

Ani în urmă Luni în urmă

Tabagismul — fumatul ţigărilor etc.

E56. Câţi ani aveaţi când aţi fumat pentru prima oară ţigări sau aţi încercat tutunul în altă formă? De exemplu, tutunul pentru mestecat, pipă, trabucul

—Dacă n-aţi încercat niciodată, selectaţi codul 99

99 → E59

E57. Câţi ani pe parcursul vieţii aţi fumat ţigări (sau aţi consumat tutunul sub altă formă) zilnic?

E58. În ultimele 30 de zile, câte zile aţi fumat ţigări (sau aţi consumat tutunul sub altă formă)?

Jocuri de hazard

E59. V-aţi confruntat vreodată în viaţă cu dificultăţi financiare din cauza jocurilor de hazard?

1 — Da, 0 — Nu

E60. În ultimele 30 de zile, câte zile aţi luat parte la careva jocuri de hazard, de getul loteriei, totalizatorului, jocului la cazinouri sau în orice alte jocuri ilicite de orice fel?

**F Relaţia cu legea** — ***Următoarele întrebări sunt legate de activităţile ilegale şi tragerea la răspundere penală***

F1. Aţi nimerit cândva în închisoare sau aţi fost pus sub arest (chiar şi pe câteva ore)?

1 — Da, 0 — Nu

F2. Aţi fost arestat vreodată?

1 — Da, 0 — Nu

0 → F18

F3. Câţi ani aveaţi la primul dvs. arest?

>17 → (F7-14)

F4. Până la vârsta de 18 ani dvs. aţi fost arestat pentru: [selectaţi toate răspunsurile ce corespund]

1. Infracţiuni violente şi crime contra personalităţii, de exemplu, jaf, atac armat, viol
2. Crime legate de substanţele narcotice, de exemplu, producerea, desfacerea, păstrarea acestora
3. Infracţiuni de profit şi acte delicte contra proprietăţii, de exemplu, furturi din magazine, furturi nocturne prin efracţie, furt de autoturisme, vandalism, incendiere
4. Acte delicte aplicabile numai în cazul minorilor, de exemplu, fuga de acasă, consumul de băuturi spirtoase, încălcarea regulilor ce prevăd limitare conform vârstei, absenteismul şcolar
5. Alte acte delicte (specificaţi) _____

F5. De câte ori aţi fost condamnat(ă) pentru actele delicte comise neîmplinind 18 ani?

Ori

F6. Cât timp în total până la vârsta de 18 ani aţi fost în locurile de privare a libertăţii sau în internatele corecţionale?

Ori

Luni

---

**(F7 — F14)** ***După 18 ani:***

Înainte de punctul A: Aţi fost arestat pentru (de selectat din F7 — F14) _____ ?

[**Note**: Dacă răspunsul este "Nu", selectaţi codul 00 pentru **A. şi** treceţi la următorul punct]

**A.** De câte ori în total?

**B.** De câte ori în **ultimele 6 luni?**

**A**. În total **B.** În 6 luni

F7. Păstrarea de substanţe narcotice? –sau a utilajului de consum al substanţelor narcotice

F8. Comercializarea sau producerea de substanțe narcotice? –inclusiv, afaceri cu substanțe narcotice / desfacere

F9. Tâlhărie?
- cu uz de forță sau amenințare de uz de forță

F10. Alte acte delicte de profit / îndreptate contra securității publice? – furturi în magazine, delapidare, excrocherii, comercializarea articolelor furate, vandalism, incendieri

F11. Crime cu uz de forță?
- atac armat, violența în familie, viol, asasinare

F12. Păstrarea / comercializarea armelor, prostituția,* jocuri de hazard?

-*inclusiv, proxenetism, sexul comercial, pornografia

F13. Conducerea autoturismului în stare de ebrietate? —alcoolică sau narcotică

F14. Alte infracțiuni penale?
— încălcarea termenului de încercare / eliberare condiționată, comportament antisocial, încălcarea hotarelor proprietății, încălcarea regimului de aflare la domiciliu, neglijență criminală (culpă), abandonare fără surse de existență, neacordare de ajutor etc.

F15. Cât timp în urmă ați fost arestat(ă) ultima oară pentru o careva infracțiune? [Selectați codul 00 dacă în ultima lună (30 de zile)]

Ani Luni

F16. De câte ori ați fost condamnat după împlinirea vârstei de 18 ani? —de exemplu, condiționat, amendare, privațiune de libertate

Ori

F17. Cât timp v-ați aflat în închisoare începând cu vârsta de 18 ani?

Ani Luni

**F18.** Ați fost îndreptat la tratament conform rezoluției organelor de asigurare a ordinei?

– de exemplu, la insistența judecății

1 — Da, 0 — Nu

La momentul de față sunt oare aplicabile în situația dvs. următoarele acțiuni ale sistemului de executare a pedepsei, inclusiv:

1 — Da, 0 — Nu

F19. Pedeapsă condiționată?
F20. Eliberare condiționată?
F21. Expectativă a judecății sau penalității?
F22. Expectativă de formulare a verdictului?

F23. Programul de tratament forțat sau substituție a responsabilității penale prin alte feluri de contracțiune?

F24. Alte? - de exemplu, executarea indicațiilor judecătoreşti, acord de aflare la domiciliu, arestarea la domiciliu, control electronic, supraveghere pre-judecătorească.

F25. Cât de serioase considerați să sunt problemele pe care dvs. le aveți cu legea?

0 — deloc serioase
1 — puțin serioase
2 — moderat de serioase
3 — destul de serioase
4 — extrem de serioase

**(F26 — F30)** ***În ultimele 6 luni:***

Înainte de punctul A: Ați comis următoarele fapte (de selectat din F26 — F30) _____ ?
[**Note**: Dacă răspunsul este "Nu", selectați codul 000 pentru **A. şi** treceți la următorul punct]

A: Câte zile în ultimele 6 luni?
B: Câte zile în ultimele 30 de zile?
**A.** În ultimele 6 luni **B.** 30 de zile

F26. Aţi produs sau aţi comercializat substanţe narcotice? – aţi avut ceva în comun cu acestea / distribuit contra plată, sex sau alte beneficii

F27. Aţi jefuit pe cineva?

F28. Aţi comis furturi, aţi comercializat articolele furate, aţi contrafăcut reţetele şi bonurile, aţi distrus proprietate, aţi comis incendieri?
F28c. … furturi în magazine
F28d. … jafuri cu efracţie
F28e. … furturi de mijloace de transport
F28f. … uz de fals
F28g. … excrocherii
F28h. … vandalism
F28i. … incendieri
F28j. … alte feluri de furturi / infracţiuni contra proprietăţii

F29. Aţi ameninţat cu folosirea violenţei sau aţi făcut uz de forţă faţă de cineva? – fiind înarmat(ă) sau nu, inclusiv, violenţa în familie, violuri, asasinate – cu excepţia tâlhăriei
F29c. … ameninţare fără violenţă fizică
F29d. … asalt cu uz de arme
F29e. … asalt neînarmat
F29f. … act de agresiune sexuală
F29g. … asasinat
F29h. … altele

F30. Aţi mai comis careva alte acte ilicite? – port neautorizat de arme, prostituţie, proxenetism, jocuri de hazard interzise şi altele [excludeţi consumul personal / păstrarea pentru sine de substanţe narcotice, conducerea în stare de ebrietate]
F30c. … port neautorizat de arme
F30d. … prostituţie / proxenetism
F30e. … jocuri de hazard ilicite

F31. <u>În ultimele 30 de zile</u>, timp de câte zile aţi comis <u>careva delicte din cele enumerate mai sus</u>?

F32. Câte zile în total aţi condus autoturismul fiind sub influenţa substanţelor narcotice şi/sau a alcoolului?

**A.** Ultimele 6 luni **B.** 30 de zile

**<u>G Familia/societatea</u>** — ***Întrebările ce urmează sunt legate de familia dvs. şi relaţiile sociale***

G1. Aţi avut dvs. în ultima lună careva <u>relaţii</u> romantice sau sexuale cu cineva?
1 — Da, 0 — Nu
[**Adnotare**: Dacă răspunsul este "Nu", treceţi la punctele G3A-G9A].

G2. Câţi prieteni apropiaţi aveţi dvs.?
- excludeţi partenerii sexuali, soţii şi alţi membri adulţi ai familiei dvs.
1 — Da, 0 — Nu
[**Adnotare:** Dacă răspunsul este "Nu" — selectaţi codul 00, treceţi la punctele G3C-G9C.]

**Adnotare**: Pentru **G3 — G9:**
**A.** Se referă la soţ / soţie sau concubin(ă)
**B.** Se referă la <u>toţi</u> ceilalţi membri adulţi ai familiei sau rude
de exemplu, părinţii, bunei şi bunicele, fraţii şi surorile, copiii maturi, mătuşile / unchii,

verişorii / verişoarele

**C.** Se referă la toţi prietenii apropiaţi

***În ultimele 30 de zile dvs.:***

(1 — Da, 0 — Nu) **A.** Partenerul **B**. Rudele adulte **C.** Prietenii apropiaţi

G3. Aţi petrecut timpul / v-aţi întâlnit cu:

G4. Aţi comunicat prin telefon, în scris, prin poşta electronică (altfel) cu:

- dacă G3+G4 = 0, atunci treceţi la punctul G9

G5. Aţi comunicat (A/B/C) despre sentimentele sau problemele dvs. cui:

G6. Aveaţi probleme în relaţiile dvs. cu:

G7. Aţi intrat în conflict cu:

G8. Careva din A/B/C ai dvs. au în prezent probleme cu alcoolul sau substanţele narcotice?

- Inclusiv acele persoane cu care dvs. v-aţi aflat în contact mai mult timp sau cu care aţi comunicat mai mult în ultimele 30 zile

G9. În cazul în care dvs. vă confruntaţi cu anumite probleme, puteţi conta pe:

G10. În prezent aveţi ordonanţă restrictivă de comunicare cu cineva?

1 — Da, 0 — Nu

G11. În ultimele 30 de zile a rezultat comunicarea dvs. cu terapeutul, rudele adulte sau prietenii apropiaţi în certuri, bătăi, aruncarea obiectelor?

1 — Da, 0 — Nu

G12. În afară de partenerul, rudele adulte şi prietenii dvs. apropiaţi, există în viaţa dvs. şi alte persoane cu care dvs. întreţineţi relaţii şi pe ajutorul cărora dvs. puteţi miza, în caz că veţi avea într-adevăr nevoie? - de exemplu, preotul, medicul, sponsorul, consultantul, avocatul

1 — Da, 0 — Nu

G13. În ultimele 30 de zile, cât de mulţumit(ă) aţi fost de relaţii dvs. cu persoanele adulte? - de exemplu, frecvenţa întâlnirilor, durata şi gradul de încredere al contactelor, înţelegerea şi posibilitatea de ajutor mutual etc.

0 — deloc mulţumit(ă)
1 — puţin mulţumi(ă)
2 — moderat de mulţumit(ă)
3 — destul de mulţumit(ă)
4 — foarte mulţumit(ă)

G14. În ultimele 30 de zile, cât de mult v-au deranjat şi v-au deprimat problemele relaţiilor dvs. cu persoanele adulte?

0 — deloc
1 — puţin
2 — moderat
3 — destul de mult
4 — foarte mult

G15. Cât de importante sunt pentru dvs. acum tratamentul (actual sau suplimentar) sau consultarea în materie de relaţiile pe care le aveţi dvs. cu persoanele adulte?

0 — deloc importante
1 — puţin importante
2 — moderat de importante
3 — destul de importante
4 — extrem de importante

G16. Vă este dificil să vorbiţi despre sentimentele şi problemele dvs. chiar şi persoanele apropiate?

1 — Da, 0 — Nu

G17. Simțiți dvs. înțepenire şi nervozitate în compania altor persoane?

1 — Da, 0 — Nu

G18. Vă este important să întrețineți legături apropiate cu cineva?

1 — Da, 0 — Nu

**(G19 — G22)** ***În ultimele 30 de zile:***

G19. Ați frecventat serviciile bisericeşti sau activitățile organizate de organizația dvs. religioasă?
- Excludeți grupurile de genul alcoolicilor anonimi / de ajutor reciproc

1 — Da, 0 — Nu

G20. Ați activat în calitate de voluntar?

1 — Da, 0 — Nu

G21. Vă este deseori trist şi nu ştiți cum să vă petreceți timpul?

1 — Da, 0 — Nu

G22. Cât de mulțumi(ă) sunteți dvs. de modul în care vă petreceți timpul liber?

0 — deloc mulțumit(ă)
1 — puțin mulțumi(ă)
2 — moderat de mulțumit(ă)
3 — destul de mulțumit(ă)
4 — foarte mulțumit(ă)

***Următoarele întrebări se referă la violență şi traumatismul fizic, la care ați fost supus(ă) pe parcursul vieții***

G23. Ați fost dvs. supus(ă) cândva la violență / tratament brutal din partea unei persoane cunoscute? — excludeți violența sexuală, care este codată în punctul G26

0 → G26

G24. Câți ani aveați când aceasta s-a întâmplat prima oară?

G25. Când acest lucru s-a întâmplat ultima oară? — dacă în ultimele 30 de zile, selectați codul 00 00

Ani în urmă  Luni în urmă

**G26.** Ați fost dvs. supus(ă) vreodată agresiunii sexuale din partea unei persoane cunoscute?

0 → G29

G27. Câți ani aveați atunci, când acest lucru s-a întâmplat prima oară?

G28. Când acest lucru s-a întâmplat ultima oară? — dacă în ultimele 30 de zile, selectați codul 00 00

Ani în urmă  Luni în urmă

**G29.** Ați fost dvs. vreodată victimă a unei agresiuni brutale, de exemplu, cu scop de jaf sau viol?
— excludeți agresiunea sexuală şi acțiunile armate de mai sus

0 → G32

G30. Câți ani aveați atunci, când acest lucru s-a întâmplat prima oară?

G31. Când acest lucru s-a întâmplat ultima oară? — dacă în ultimele 30 de zile, selectați codul 00 00

Ani în urmă  Luni în urmă

**G32.** V-ați pomenit cândva într-o altă situație cu pericol pentru viață?
—de exemplu, calamitate naturală, catastrofă severă sau incendiu devastator, conflict armat
—excludeți agresiunea sexuală şi infracțiunile brutale

0 → G35

G33. Câți ani aveați atunci, când acest lucru s-a întâmplat prima oară?

G34. Când acest lucru s-a întâmplat ultima oară? — dacă în ultimele 30 de zile, selectați codul 00 00

Ani în urmă  Luni în urmă

**G35.** Ați fost cândva martor al asasinatului, jafului / violenței sau cauzarea unei traume grave?
— excludeți calamitățile naturale, catastrofele, accidențele grave / incendiile devastatoare şi conflictele armate, menționate mai sus

0 → Note

G36. Câți ani aveați atunci, când acest lucru s-a întâmplat prima oară?

G37. Când acest lucru s-a întâmplat ultima oară? — dacă în ultimele 30 de zile, selectați codul 00 00

Ani în urmă  Luni în urmă

[**Adnotare**: Dacă intervievatul n-a fost supus(ă) agresiunii sau traumelor fizice / psihice (adică, G23, G26, G32 şi G35 toate 0-Nu), atunci treceți la G40]

G38. În ultimele 30 de zile, cât de deranjați şi deprimați ați fost dvs. de gândurile, sentimentele şi alte reacții legate de aceste evenimente? —Inclusiv, coşmarurile nocturne, amintirile neplăcute etc.

0 — deloc
1 — puțin
2 — moderat
3 — destul de mult
4 — foarte mult

G39. Cât de importante sunt pentru dvs. acum tratamentul (actual sau suplimentar) sau consultarea referitor la gândurile, sentimentele şi alte reacții legate de aceste evenimente?

0 — deloc importante
1 — puțin importante
2 — moderat de importante
3 — destul de importante
4 — extrem de importante

***Următoarele întrebări se referă la copiii dvs. proprii şi alți copii care locuiesc cu dvs.***

G40. Pentru câți copii dvs. sunteți părinte biologic, câți copii dvs. ați înfiat?

00 → G45

G41. Vârsta copiilor care locuiesc cu dvs., începând cu cel mai în vârstă

| | |
|---|---|
| 1-ul copil | 6-ea copil |
| 2-ea copil | 7-ea copil |
| 3-ea copil | 8-ea copil |
| 4-ea copil | 9-ea copil |
| 5-ea copil | 10-ea copil |

[**Adnotare**: Dacă toți copiii sunt trecuți de vârsta de 18 ani, treceți la G45]

G42. A fost inițiat cazierul privind tutelajul la adresa mamei, tatălui sau a altor rude?

1 — Da, 0 — Nu

G43. Câți din copiii dvs. sunt acum, conform deciziei judecății, transferați sub tutela altor persoane?
—Inclusiv, rezoluția judecătorească privind transferul acestora sub tutela rudelor

Copii

G44. În ultimele 30 de zile, câți din copiii dvs. (sub 18 ani) au locuit cu dvs. cel puțin careva timp?

Copii

G45. În ultimele 30 de zile, alți copii (nepoți, verişori etc.) mai tineri de 18 ani au locuit cu dvs. cel puțin careva timp?
—ținând cont de copiii care rămân cu regularitate peste noapte sau pentru o perioadă lungă de timp

1 — Da, 0 — Nu

[**Adnotare**: Dacă G44 + G45 = 0, adică, în ultimele 30 de zile aşa copii n-au fost, treceți la punctul G51]

G46. Câți copii (care locuiesc cu dvs.) au probleme grave de sănătate, comportament sau învățământ, care necesită asistență, tratament sau îngrijiri calificate?

Copii

G47. La momentul de față, cât de mult aveți dvs. nevoie de asistență suplimentară, pentru a rezolva problemele cu copiii?

0 — deloc
1 — puțin
2 — moderat
3 — destul de mult
4 — foarte mult

G48. În ultimele 30 de zile, cât de mult v-au deranjat şi v-au deprimat problemele legate de copiii dvs. (sub 18 ani), care locuiesc cu dvs. cel puțin din când în când?

0 — deloc
1 — puțin
2 — moderat
3 — destul de mult
4 — foarte mult

G49. Cât de importantă este pentru dvs. acum consultarea (de exemplu, cursurile pentru părinți), care ajută la soluționarea problemelor legate de copiii voştri (mai tineri de 18 ani), care locuiesc împreună cu dvs.? —consultarea curentă sau suplimentară

0 — deloc importantă
1 — puțin importantă
2 — moderat de importantă
3 — destul de importantă
4 — extrem de importantă

G50. La momentul de față, aveți nevoie de asistență suplimentară în educația copiilor, pentru a beneficia de tratament, activa în câmpul muncii, învăța sau căuta un serviciu?

1 — Da, 0 — Nu

**G51.** Ați fost dvs. cândva controlat(ă) sau supravegheat(ă) de serviciul de protecție a copiilor?

1 — Da, 0 — Nu
0 → sănătatea psihică

G52. V-a luat cândva copiii din casă serviciul de protecție a copiilor?

1 — Da, 0 — Nu

G53. Dvs. ați fost cândva lipsit(ă) de drepturile părinteşti?
—ați fost lipsit(ă) permanent de drepturile părinteşti conform rezoluției judecătoreşti

1 — Da, 0 — Nu

G54. La momentul de față este acționat cazierul despre tutelajul asupra copiilor dvs. sau vă aflați dvs. sub controlul serviciul de protecție a copiilor?

1 — Da, 0 — Nu

**<u>H Sănătatea mentală</u>** — ***Următoarele întrebări se referă la tratamentul şi examinarea posibilă privind problemele emoționale şi psihice***

H1. De câte ori pe parcursul vieții ați fost internat(ă) cu dereglări emoționale şi psihice? - de exemplu, în spital sau sanatoriu Ori

H2. Vi s-au administrat cândva remedii pentru tratamentul dereglărilor emoționale sau psihice?

1 — Da, 0 — Nu

0 → H4

H3. Câte zile ați primit dvs. remediile pentru tratamentul afecțiunilor emoționale şi psihice?

**A.** În ultimele 6 luni **B.** 30 zile

000 → H4

**H4.** De câte ori v-ați adresat la serviciul de ambulatoriu cu afecțiuni emoționale şi psihice?

—Inclusiv examinare, chiar dacă după aceste vizite nu urma un careva tratament suplimentar — Inclusiv, vizite la instituțiile medico-sanitare de asistență medicală primară, la medicii de familie, la fel ca şi efectuarea monitorizării medicamentoase a problemelor psihice.

0 — Niciodată
1 — De 1—5 ori
2 — De 6—25 ori
3 — De 26—50 ori
4 — Mai mult de 50 ori

H5. De câte ori v-ați adresat la serviciul de ambulatoriu?

**A.** În ultimele 6 luni **B.** 30 de zile

000 → Adnotare

[**Adnotare**: Dacă H1, H2, H4 toate = 0 — Nu, adică n-a fost acordată nicio asistență psihologică, atunci treceți la punctul H7]

H6. Câți ani aveați dvs. atunci când ați fost supus(ă) la prima examinare şi primul tratament al afecțiunilor emoționale sau psihice?

Vârsta

**H7.** Dvs. beneficiați în prezent de pensie (indemnizație) de invaliditate în legătură cu afecțiunile psihice?

1 — Da, 0 — Nu

***Următoarele întrebări se referă la diverse opțiuni de manifestare a sentimentelor sau acțiunilor dvs. În unele puncte sunt puse întrebări cu privire la anumite sentimente şi acțiuni din cursul vieții, altele se referă doar la ultimele 30 zile.***

**Codurile pentru A/B: 0 — Nu**
**1 — Da**
**2 — Da, dar numai în stare de ebrietate sau abstinență**

**[Adnotare: În cazul în care intervievatul confirmă existența manifestărilor / simptomelor, adică, dacă răspunde "Da", întrebați: "S-au manifestat aceste simptome / semne NUMAI atunci când el/ea erau în stare de ebrietate sau abstinență?" şi codificați-le corespunzător cu cifrele 1 sau 2.]**

**(H8 — H17): A.** ***Pe parcursul vieții***
**B.** ***În ultimele 30 de zile***
**C.** ***Câte zile în urmă dvs. ultima oară*** (din punctele H8 — H17) **_____ *?***

| ***Cândva ați fost nevoit să***: | **A.** Pe parcursul vieții | **B.** 30 zile | **C.** Zile în urmă |
|---|---|---|---|

H8. Vă confruntați cu dificultăți de adormire, somn nocturn sau trezirea precoce?

H9. Suferiți de depresie sau epuizare cea mai mare parte a zilei (aproape în fiecare zi cel puțin 2 săptămâni la rând)?

- pentru ultimele 30 de zile indicați toate zilele

H10. Suferiți de nelinişte, nervozitate sau anxietate marea majoritate a zilei (aproape în fiecare zi timp de cel puțin 2 săptămâni la rând)?

- pentru ultimele 30 de zile indicați toate zilele

H11. Suferiți de halucinații?

- ați văzut sau ați auzit ceea, ce alte persoane nu văd şi nu aud

0 → H12 0 → H12

H12. Vă confruntați cu așa dificultăți de concentrare a atenției / gândurilor, percepție sau memorizare care au cauzat probleme?

0 → H13

H13. (începând cu vârsta de 18 ani) vă confruntați cu dificultăți de control al temperamentului dvs., dorința de a lovi pe cineva sau de a cauza daune?

0 → H14 0 → H14

H14. (începând cu vârsta de 18 ani) aruncați, stricați lucruri, aruncați lucruri în direcția cuiva, utilizați arme contra cuiva?

0 → H15 0 → H15

H15. Vă gândiți serios la suicid?

0 → H16 0 → H16

H16. Efectuați o tentativă de suicid?

0 → H17 0 → H17

H17. Simțiți alte probleme emoționale şi psihologice în afară de cele menționate mai sus?

- de exemplu, probleme legate de ingerarea alimentelor, manii şi altele

Concretizați: _____

[**Note**: Dacă toate H9 — H17 = 0-Nu, adică n-au existat simptome şi probleme psihiatrice în ultimele 30 zile, treceți la punctul H21.]

**(H18 — H20) *În ultimele 30 zile:***
**- cu excepția H8 (probleme cu somnul) pentru H18 — H21**

H18. Câte zile ați prezentat atare probleme emoționale şi psihologice?

Zile

H19. Câte zile dvs. n-ați fost în stare să duceți un mod normal de viață cotidiană din cauza problemelor emoționale şi psihologice?

Zile

H20. Cât de deranjați şi deprimați ați fost dvs. de aceste probleme emoționale / psihologice?

0 — deloc
1 — puțin
2 — moderat
3 — destul de mult
4 — foarte mult

**H21**. Cât de important este acum pentru dvs. tratamentul (actual sau suplimentar) dereglărilor psihologice?
0 — deloc important
1 — puțin important
2 — moderat de important
3 — destul de important
4 — extrem de important

A15. Timpul finalizării sondajului:

**Evaluarea generală din partea intervievatorului a veridicității datelor**

***Dvs. trebuie să vă axați atenția dacă intervievatul într-adevăr este în stare şi doreşte să înțeleagă întrebările şi să ofere răspunsuri raționale, exacte şi oneste. La general, informația oferită de intervievat este:***

**1 — neveridică; 2 — destul de veridică; 3 — veridică**

**Neveridică:** la multe întrebări răspunsurile date sunt extrem de inexacte, se refuză răspunsul, răspunsurile sunt reciproc contradictorii sau sunt lipsite de sens.

**Destul de veridică**: multe inexactități evidente, refuzuri şi/sau inconsistențe, dar în linii generale răspunsurile se prezintă ca fiind destul de corecte, cu excepția a 1—2 domenii problematice.

**Veridică:** sunt prezente unele inexactități (puține), refuzuri şi/sau inconsistențe, dar în linii generale, după cum se prezintă, răspunsurile destul de corect reflectă situația intervievatului.

## Anexa 1.5 Clasificarea CDC a infecției HIV la adulți – categorii clinice

Categoria A cuprinde una sau mai multe din următoarele condiții apărute la persoane cu infecție HIV dovedită:

- Infecția cu HIV asimptomatică
- Adenopatie persistentă generalizată
- Infecție acută (primară) cu HIV
- Hepatomegalie
- Infecții ale căilor respiratorii superioare persistente
- Manifestări cutanate
- Otită medie persistentă
- Parotidită HIV
- Splenomegalie

Categoria B cuprinde bolnavi cu infecție HIV simptomatică, dar care nu prezintă nicio manifestare clinică inclusă în categoria C şi care întruneşte cel puțin unul din următoarele criterii:

3) Manifestarea clinică este atribuită infecției cu HIV sau este un indiciu al deficitului de imunitate mediată celular, sau
4) Boala este considerată de medic ca evoluând clinic sau necesitând tratament, care este suspectat a fi necesar în infecția cu HIV. Pentru clasificarea cazului, bolile din categoria B au prioritate față de cele din categoria A.

*Exemple (listă incompletă):*
Angiomatoză bacilară
Abces pulmonar
Anemie
Boală inflamatorie pelvină (abcese tuboovariene)
Candidoza orofaringeană
Candidoza vulvovaginală (persistentă, recidivantă, sau rezistentă la tratament)
Cardiomiopatie
Diaree cronică
Febră persistentă
Herpes Zoster
Hipotrofia statutului ponderal
HSV genital
HSV stomatită recurentă
Infecția cu CMV
Leiomiosarcom
Leucoplakia viloasă
Listerioză
Meningită bacteriană
Neuropatie periferică
Pneumonie bacteriană
Purpură trombocitopenică idiopatică
Episod de septicemie

*Categoria C* include bolnavii cu suferințe indicatoare de SIDA. Odată apărută, afecțiunea din categoria C, bolnavul va rămâne definitiv încadrat în această categorie.
Candidoza sistemică
Candidoza esofagiană
Candidoza pulmonară
CMV retinită

Criptococoză
Encefalopatie HIV
HSV diseminat
Infecţii bacteriene recurente
Izosporidiază
Leucoencefalopatie progresivă multifocală
Limfom non-Hodjkin
Limfom primar cerebral
Meningită bacteriană recurentă
Mycobacteria Avium diseminată
Mycobacteria Tuberculosis diseminată
Mycobacteria Tuberculosis extrapulmonară
Mycobacteria Tuberculosis pulmonară
Neoplasme
Pneumonia cu pneumocistis carini
Pneumonie bacteriană recurentă
Sarcomul Kaposi
Septicemie recurentă
Sindrom caşectizant
Toxoplasmoză cerebrală

| Categorii imunologice ($CD_4$) | Categorii clinice | | |
|---|---|---|---|
| | A asimptomatic APG sau infecţie HIV acută | B simptomatic (non-A non-C) | C boli indicatoare de SIDA |
| <500/$mm^3$ (>29%) | A1 | B1 | C1* |
| 200-499/$mm^3$ (14-28%) | A2 | B2 | C2* |
| <200/$mm^3$ (<14%) | A3* | B3* | C3* |

*** Categoriile A3, B3, C1, C2, C3 reprezintă definiţia extinsă a cazului de SIDA la adolescenţii şi adulţii HIV-seropozitivi.**

# Anexa 2. Lista băuturilor alcoolice şi a substanţelor narcotice[41]

**Alcool** — bere, vin, băuturi alcoolice slabe, băuturi tari şi altele.

**Cannabis** — marijuana, haşiş şi altele.

**Tranchilizante şi somnifere** — benzodiazepine, barbiturici etc. [separarea într-o categorie aparte a ***benzodiazepinelor*** (tranchilizante) este acceptabilă pentru acele țări unde predomină consumul acestora]

**Cocaină** — cocaina curată etc. (separarea într-o categorie separată pentru ***cocaina "crack"*** este acceptabilă pentru acele țări, în care predomină consumul acestuia)

**Psihostimulatoare din grupul amfetaminelor** — amfetamina, metamfetamina, alte psihostimulatoare din grupul amfetaminelor etc. [separarea într-o categorie aparte a ***MDMA ("ecstasy")*** este acceptabilă pentru acele țări unde predomină consumul acestui psihostimulator din grupul amfetaminelor]

**Halucinogeni** — LSD, fenciclidina (ketamina), psilocibina, fungi etc.

**Heroina**

**Metadona**

**Buprenorfina**

**Alte opioide / substanţe din grupul opioidelor** — morfina, opiu, codeina, preparate din mac de producţie locală etc.

**Substanţe volatile** — cleiuri, butan, oxid de azot ("gaz euforic"), amilnitratul, dizolvanți, benzina, diluanți pentru vopsele etc.

**Alte substanţe** — steroizi, necunoscute etc.

[41] Există o mulțime de particularități locale de consum a substanțelor narcotice de orice fel, precum şi a modalităților de definire locale / colocviale ale lor (slang). Este necesar a se determina tipurile principale de substanțe narcotice locale, denumirile lor etc., pentru a elabora o listă care ar reflecta contextul local.

Unele substanțe narcotice sunt utilizate şi pentru tratamentul problemelor legate de consumul acestora (mai des, metadona, buprenorfina şi tranchilizantele, dar şi alte opioide şi neopioide); în acele cazuri, în care acestea sunt în linii generale utilizate în acest scop, acestea trebuie să fie examinate independent.

Substanțele narcotice prescrise (aşa cum ar fi, metadona) trebuie să fie indicate clar (de exemplu, "*Metadona, pe care vă v-a elibera-o (vândut-o) medicul,ca parte componentă a tratamentului dvs.*".

Unele substanțe narcotice sunt consumate în combinație cu altele. Aceste combinații (de exemplu, heroina în combinație cu cocaina) sunt necesar a fi incluse, de asemenea, în listă.

# Anexa 3. Lista simptomelor dereglărilor psihice potrivit CIB-10: grupul de sindroame pentru consumul de substanțe psihoactive[42]

Următoarele întrebări se referă la simptomele legate de consumul de către dvs. al heroinei sau al altor opioide, motiv pentru care acum dvs. sunteți supus(ă) tratamentului. Întrebările se referă la perioada de timp care precede nemijlocit debutului terapiei dvs. actuale. [În următoarele puncte veți substitui, unde e cazul, cuvântul "substanță" cu denumirea opioidului pe care dvs. îl consumați.]

| | | |
|---|---|---|
| 1. Ați simțit o atracție puternică sau o dorință irezistibilă pentru consumul *substanței*? | Da | Nu |
| 2. V-a fost dificil (sau imposibil) să vă controlați consumul de *substanță*? | Da | Nu |
| 3. Au apărut la dvs. simptomele de abstinență după ce dvs. v-ați dezis pentru ceva timp de consumul *substanței*? | Da | Nu |
| 4. Vi s-a întâmplat să consumați *substanța* pentru ameliorarea sau lichidarea simptomelor de abstinență? | Da | Nu |
| 5. Ați observat să fi avut nevoie de o doză mai înaltă de *substanță* pentru obținerea aceluiaşi efect fizic şi psihic ("dependență")? | Da | Nu |
| 6. Nu s-a manifestat la dvs., odată cu parcursul timpului, tendința de diversificare a caracterului consumului *substanței*? | Da | Nu |
| 7. V-ați dezis dvs. treptat de la alte plăceri şi interese, dând preferință consumului de *substanță*? | Da | Nu |
| 8. Ați sesizat dvs. că consumul *substanței* vă provoacă daună psihică şi fizică? | Da | Nu |
| 9. Ați continuat să consumați *substanța*, în pofida consecințelor negative evidente? | Da | Nu |
| 10. De cât timp dvs. vă confruntați cu aşa gen de probleme legate de consumul de substanță narcotică? | Da | Nu |
| a. Ani | | |
| b. Luni | | |
| Prezența a **3 sau mai multe** simptome din 1, 2, 3 | | |
| 11. a. Indicați**, este prezent sindromul dependenței opioide (F11.2)** | Da | Nu |
| b. Dacă răspunsul este "Da", indicați care opioid concret: | Da | Nu |

[42] ***Sursa:*** OMS, anul 2004 *(134)*

# Anexa 4. Semnele şi simptomele ce indică o posibilă dependență sau complicațiile acesteia[43]

• Semne generale:
Miros de alcool din gură
Miros de marijuana de la haine
Miros de tutun sau fum de țigară din gură sau de la haine
Insuficiența alimentară
Neglijență în fizic

• Comportament:
Comportament ce dovedeşte ebrietatea
Vorbire incoerentă
Mers nesigur
Excoriații şi scărpinat

• Tegumente:
Semne de traume fizice
Echimoze
Tăieturi
Zgârieturi
Combustii
Semne de injectare de la ac
Abcese
Flegmonul
Icter
Eritem palmar
Căderea părului
Transpirație (diaforeză)
Erupții cutanate
Edemul mâinilor

• Capul, ochii, urechile, nasul, gâtul
Iritarea sau injectarea conjunctivei
Inflamația mucoasei nazale
Sept nazal perforat
Sept nazal palid
Durere în sinusurile nazale
Afecțiuni ale gingiilor, gingivita
Ulcerarea gingiilor
Rinită
Sinuzită
Paliditatea mucoaselor
Combustii ale cavității bucale

• Sistemul gastrointestinal
Hepatomegalie
Durere în regiune hepatică
Testul pozitiv la prezența sângelui ocult în masele fecale

[43] Sursa: Adaptat de la Centrul pentru Tratamentul Abuzului de Substanțe.

• Sistemul imun:
Mărirea în dimensiuni a ganglionilor limfatici

• Sistemul cardiovascular:
Majorarea tensiunii arteriale (hipertensiune)
Tahicardie
Dereglarea ritmului cardiac (disritmii)
Zgomote cardiace
Edeme

• Sistemul respirator
Respirație șuierătoare, raluri
Tuse
Respirație îngreuiată

• Sistemul reproductiv feminin / sistemul endocrin:
Sindrom algic în organele bazinului mic
Secreții vaginale

• Sistemul reproductiv masculin /sistemul endocrin
Atrofia testiculelor
Secreții din membrul sexual
Ginecomastia

• Semne neurologice:
Dereglarea sensibilității
Dereglarea memoriei
Dereglarea funcțiilor locomotorii
Oftalmoplegie
Miopatie
Neuropatie
Tremur
Deficit cognitiv
Ataxie
Îngustarea sau dilatarea pupililor (midriază sau mioză)

# Anexa 5. Chestionar pentru evaluarea riscului de infectare cu viruşi hematogeni[44]

**Introducere**

- Vă rugăm să examinaţi cu atenţie următoarele întrebări şi să răspundeţi la fiecare din acestea maximal de exact şi sincer posibil. Toate întrebările se referă la comportamentul dvs. din ultima LUNĂ / 4 săptămâni (adică, **la o lună de la începerea terapiei actuale**).
- Vă rugăm să ţineţi minte că doar răspunsul onest şi exact va fi un răspuns corect.
- Vă rugăm să ţineţi minte că informaţia oferită de dvs. va rămâne absolut confidenţială.

**Partea 1. Comportament injectabil**

Selectaţi răspunsurile dvs. la fiecare din următoarele întrebări, prin încercuirea acelei opţiuni de răspuns, pe care o consideraţi cea mai mult corespunzătoare.

***1.1 De câte ori în ultima lună aţi luat în mâini seringi / ace folosite de alţii (de exemplu, pentru a arunca sau a rupe acul), atunci când aveaţi pe mâini şi degete tăieturi, răni sau ulcere?***

*Niciodată 1 dată 2 ori 3-5 ori 6-10 ori Mai mult de 10 ori*

***1.2 De câte ori în ultima lună dvs. aţi ingerat sau aţi lins resturile de substanţă narcotică din lingura sau un alt vas pentru mestecare, de care s-a folosit deja o altă persoană****?*

*Niciodată 1 dată 2 ori 3-5 ori 6-10 ori Mai mult de 10* ori

***1.3 De câte ori în ultima lună dvs. aţi lins sau aţi supt filtrul, de care s-a folosit deja o altă persoană****?*

*Niciodată 1 dată 2 ori 3-5 ori 6-10 ori Mai mult de 10 ori*

***1.4 De câte ori în ultima lună dvs. aţi lins sau aţi supt seringa, de care s-a folosit deja o altă persoană****?*

*Niciodată 1 dată 2 ori 3-5 ori 6-10 ori Mai mult de 10 ori*

***1.5 De câte ori în ultima lună v-aţi administrat substanţa narcotică, trecută printr-un filtru, de care s-a folosit deja o altă persoană****?*

*Niciodată 1 dată 2 ori 3-5 ori 6-10 ori Mai mult de 10 ori*

***1.6a De câte ori în ultima lună dvs. v-aţi administrat substanţa narcotică, pregătită în lingura sau într-un alt vas pentru amestecare, de care s-a folosit deja o altă persoană****? Niciodată 1 dată 2 ori 3-5 ori 6-10 ori Mai mult de 10 ori*

↓

**(Treceţi la întrebarea 1.7)**

***1.6b. În cazurile indicate, cât de des dvs. spălaţi lingura sau vasul pentru amestecare înainte de a vă folosi de acestea****?*

*Niciodată Rareori Uneori Deseori Întotdeauna*

***1.7 De câte ori în ultima lună aţi administrat substanţa narcotică pregătită pe bază de apă care a fost deja folosită de altă persoană****?****?***

*Niciodată 1 dată 2 ori 3-5 ori 6-10 ori Mai mult de 10 ori*

***1.8 De câte ori în ultima lună dvs. v-aţi administrat substanţa narcotică, care a intrat în contact cu acul sau seringa, de care s-a folosit deja o altă persoană****?*

[44] ***Sursă:*** Fry C. et al., anul 1998 (136)

*Niciodată 1 dată 2 ori 3-5 ori 6-10 ori Mai mult de 10 ori*

***1.9a De câte ori în ultima lună dvs. v-ați administrat substanța narcotică, pregătită de către dvs. imediat după ce dvs. "ați ajutat" unei alte persoane să-şi administreze injecția (de exemplu, ați administrat injecția, ați ținut brațul, ați făcut ceva cu seringile şi acele utilizate, v-ați atins de locul injectării pentru a palpa vena, ați şters sângele sau ați oprit hemoragia*)?**
*Niciodată 1 dată 2 ori 3-5 ori 6-10 ori Mai mult de 10 ori*
↓
**(Treceți la întrebarea 1.10a)**

***1.9b În cazurile indicate, cât de des dvs. vă spălați pe mâini înainte de prepararea propriei doze?***
*Niciodată Rareori Uneori Deseori Întotdeauna*

***1.10a De câte ori în ultima lună dvs. v-ați administrat substanța narcotică, pregătită de o altă persoană, care deja şi-a administrat injecția sau care a ajutat o altă persoană să-şi administreze injecția****?*
*Niciodată 1 dată 2 ori 3-5 ori 6-10 ori Mai mult de 10 ori*
↓
**(Treceți la întrebarea 1.11a)**

***1.10b În cazurile indicate, cât de des persoana, care prepara doza, se spăla pe mâini înainte de prepararea acesteia****?*
*Niciodată Rareori Uneori Deseori Întotdeauna*

***1.11a De câte ori în ultima lună substanța narcotică vă era administrată de o altă persoană, care deja şi-a administrat sie injecția sau care a ajutat o altă persoană să-şi administreze substanța narcotică?***
*Niciodată 1 dată 2 ori 3-5 ori 6-10 ori Mai mult de 10 ori*
↓
**(Treceți la întrebarea 1.12a)**

***1.11b. În cazurile indicate, cât de des această persoană se spăla pe mâini înainte să vă administreze dvs. substanța narcotică?***
*Niciodată Rareori Uneori Deseori Întotdeauna*

***1.12a De câte ori în ultima lună dvs. v-ați administrat substanța narcotică cu seringa sau acul, de care s-a atins o altă persoană, care deja şi-a administrat injecția?***
*Niciodată 1 dată 2 ori 3-5 ori 6-10 ori Mai mult de 10 ori*
↓
**(Treceți la întrebarea 1.13a)**

***1.12b În cazurile indicate, cât de des această persoană se spăla pe mâini înainte ca să se atingă de seringa sau acul, pe care dvs. ulterior le-ați utilizat?***
*Niciodată Rareori Uneori Deseori Întotdeauna*

***1.13a De câte ori în ultima lună dvs. v-ați administrat substanța narcotică cu seringa sau acul unei alte persoane?***
*Niciodată 1 dată 2 ori 3-5 ori 6-10 ori Mai mult de 10 ori*
↓
**(Treceți la întrebarea 1.14)**

***1.13b În cazurile indicate, cât de des dvs. ați spălat seringa şi acul cu o soluție puternică de remedii dezinfectante şi apă înainte de utilizare (adică, ați folosit metoda "2×2×2": de 2 ori cu apă, de 2 ori***

***cu soluția dezinfectantă, şi repetat de 2 ori cu apă)?***
Niciodată Rareori Uneori Deseori Întotdeauna

***1.14 De câte ori în ultima lună dvs. v-ați administrat substanța narcotică cu seringa / acul după o altă persoană, care şi-a administrat inițial sie o parte a conținutului?***
*Niciodată 1 dată 2 ori 3-5 ori 6-10 ori Mai mult de 10 ori*

***1.15a De câte ori în ultima lună dvs. v-ați atins de locul în care v-ați injectat* (de exemplu, *pentru palparea venei, ştergerea sângelui, oprirea hemoragiei*) *imediat după ce ați ajutat o altă persoană să-şi administreze injecția* (*de exemplu, ați administrat injecția, ați ținut brațul, ați făcut ceva cu seringile şi acele utilizate, v-ați atins de locul injectării pentru a palpa vena, ați şters sângele sau ați oprit hemoragia*)*?***
*Niciodată 1 dată 2 ori 3-5 ori 6-10 ori Mai mult de 10 ori*
↓
**(Treceți la întrebarea 1.16a)**

***1.15b În cazurile indicate, cât de des v-ați spălat pe mâini înainte să vă atingeți de locul dvs. de injectare?***
*Niciodată Rareori Uneori Deseori Întotdeauna*

***1.16a De câte ori în ultima lună o altă persoană s-a atins de locul dvs. de injectare* (*de exemplu, pentru a palpa vena, şterge sângele, opri hemoragia*)*?***
*Niciodată 1 dată 2 ori 3-5 ori 6-10 ori Mai mult de 10 ori*
↓
**(Treceți la întrebarea 1.17)**

***1.16b În cazurile indicate, cât de des această persoană s-a spălat pe mâini înainte de a se atinge de locul injectării dvs.?***
*Niciodată Rareori Uneori Deseori Întotdeauna*

***1.17 De câte ori în ultima lună dvs. ați şters locul infectării cu un obiect* (*de exemplu, tampon, materie, batistă, prosop etc.*)*, de care s-a folosit deja o altă persoană?***
*Niciodată 1 dată 2 ori 3-5 ori 6-10 ori Mai mult de 10 ori*

***1.18 De câte ori în ultima lună ați făcut uz de garou (de exemplu, garoul medical, cureaua, funia, cravata, etc.), de care s-au folosit deja şi o altă persoană?***
*Niciodată 1 dată 2 ori 3-5 ori 6-10 ori Mai mult de 10 ori*

***1.19 De câte ori în ultima lună dvs. v-ați inoculat accidental cu acul, de care s-a folosit o altă persoană?***
*Niciodată 1 dată 2 ori 3-5 ori 6-10 ori Mai mult de 10 ori*

***1.20a De câte ori în ultima lună dvs. ați folosit repetat acul / seringa extrase dintr-un container comun pentru deşeuri / obiecte ascuțite?***
*Niciodată 1 dată 2 ori 3-5 ori 6-10 ori Mai mult de 10 ori*
↓
**(Treceți la Partea 2)**

***1.20b În cazurile indicate, cât de des ați spălat seringa şi acul cu o soluție puternică de remedii dezinfectante înainte de utilizarea repetată?***
*Niciodată Rareori Uneori Deseori Întotdeauna*

**Partea 2. Comportamentul sexual**

Selectați răspunsurile dvs. la fiecare din întrebările ce urmează, încercuind opțiunea, pe care dvs. o considerați drept cea mai potrivită. Vă rugăm să țineți cont de faptul că "ultima lună" se referă la luna înainte de începerea terapiei prezente.

***2.1 De câte ori în ultima lună dvs. ați întreținut o relație sexuală vaginală neprotejată cu o altă persoană (adică, penetrarea penisului în vagin)?***

*Niciodată 1 dată 2 ori 3-5 ori 6-10 ori Mai mult de 10 ori*

***2.2 De câte ori în ultima lună dvs. ați întreținut o relație sexuală vaginală neprotejată cu o altă persoană (adică, penetrarea penisului în vagin) în timpul menstruației?***

*Niciodată 1 dată 2 ori 3-5 ori 6-10 ori Mai mult de 10 ori*

***2.3 De câte ori în ultima lună dvs. ați întreținut o relație sexuală vaginală neprotejată cu o altă persoană (adică, penetrarea penisului în vagin) fără utilizarea remediilor hidratante (lubrifiante)?***

*Niciodată 1 dată 2 ori 3-5 ori 6-10 ori Mai mult de 10 ori*

***2.4 De câte ori în ultima lună ați întreținut o relație sexuală anală neprotejată cu o altă persoană (adică, penetrarea penisului în orificiul anal)?***

*Niciodată 1 dată 2 ori 3-5 ori 6-10 ori Mai mult de 10 ori*

***2.5 De câte ori în ultima lună dvs. ați întreținut o relație sexuală orală neprotejată cu o altă persoană (adică, contactul buzelor şi limbii cu vaginul, penisul şi/sau cu orificiul anal)?***

*Niciodată 1 dată 2 ori 3-5 ori 6-10 ori Mai mult de 10 ori*

***2.6 De câte ori în ultima lună dvs. ați întreținut o relație sexuală manuală neprotejată cu o altă persoană (adică, contactul degetelor şi mâinilor cu vaginul, penisul şi/sau orificiul anal) în timpul menstruației?***

*Niciodată 1 dată 2 ori 3-5 ori 6-10 ori Mai mult de 10 ori*

***2.7 De câte ori în ultima lună dvs. ați întreținut o relație sexuală manuală neprotejată cu o altă persoană (adică, contactul degetelor şi mâinilor cu vaginul, penisul şi/sau orificiul anal) după injectarea substanței narcotice?***

*Niciodată 1 dată 2 ori 3-5 ori 6-10 ori Mai mult de 10 ori*

***2.8 De câte ori în ultima lună dvs. ați întreținut o relație sexuală manuală neprotejată cu o altă persoană (adică, contactul degetelor şi mâinilor cu vaginul, penisul şi/sau orificiul anal) fără utilizarea remediilor hidratante (lubrefiantelor)?***

*Niciodată 1 dată 2 ori 3-5 ori 6-10 ori Mai mult de 10 ori*

**Partea 3. Leziunea tegumentelor cutanate în alte circumstanțe**

Selectați răspunsurile dvs. la fiecare din întrebările ce urmează, încercuind opțiunea, pe care dvs. o considerați drept cea mai potrivită. Vă rugăm să țineți cont de faptul că "ultima lună" se referă la luna înainte de începerea terapiei prezente.

***3.1 De câte ori în ultima lună dvs. ați fost în contact cu sângele altei persoane (de exemplu, în timpul unei bătăi, plăgi, mutilări, accidental, în sporturile de luptă, la serviciu, curățarea coşurilor, hemoragie nazală etc.)?***

*Niciodată 1 dată 2 ori 3-5 ori 6-10 ori Mai mult de 10 ori*

***3.2 De câte ori în ultima lună dvs. v-a făcut tatuaj o persoană, ce nu are calificarea corespunzătoare?***

*Niciodată 1 dată 2 ori 3-5 ori 6-10 ori Mai mult de 10 ori*

***3.3 De câte ori în ultima lună dvs. v-a făcut piercing (de exemplu, al urechilor sau altor părți ale corpului) o persoană ce nu are calificarea corespunzătoare?***

*Niciodată 1 dată 2 ori 3-5 ori 6-10 ori Mai mult de 10 ori*

***3.4 De câte ori în ultima lună v-ați folosit de lame străine (de exemplu, lame de unică folosință, lame de ras sigure)?***

*Niciodată 1 dată 2 ori 3-5 ori 6-10 ori Mai mult de 10 ori*

***3.5 De câte ori în ultima lună v-ați folosit de periuța de dinți străină?***

*Niciodată 1 dată 2 ori 3-5 ori 6-10 ori Mai mult de 10 ori*

***3.6 De câte ori în ultima lună v-ați folosit de obiecte străine de igienă personală (de exemplu, set pentru manichiură, foarfece şi cleştişori de manichiură, pensetă, pieptene / perie, periuță)?***

*Niciodată 1 dată 2 ori 3-5 ori 6-10 ori Mai mult de 10 ori*

*Vă rugăm să controlați dacă ați răspuns corect la toate întrebările.*

# Bibliografie


1. World Health Organization (WHO), Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS), United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC). Antiretroviral therapy and injecting drug users. Geneva, WHO, 2005 (Evidence for Action Policy Brief, WHO/HIV/2005.01).

2. Aceijas C et al. Antiretroviral treatment for injecting drug users in developing and transitional countries one year before the end of the "Treating 3 million by 2005. Making it happen. The WHO strategy" (3 by 5). Addiction, 2006 in press.

3. Breaking down barriers: lessons on providing HIV treatment to IDUs. New York, International Harm Reduction Development Program (IHRD), Open Society Institute, 2004.

4. Comprehensive care and treatment of HIV—positive injecting drug users. Geneva, WHO, in press (Evidence for Action Technical Paper).

5. Kohli R et al. Mortality in an urban cohort of HIV-infected and at-risk drug users in the era of highly active antiretroviral therapy. Clinical Infectious Diseases, 2005, 41:864—872.

6. Celentano DD et al. Time to initiating highly active antiretroviral therapy among HIV-infected injection drug users. AIDS, 2001, 15:1707—1715.

7. Van Asten LC et al. Limited effect of highly active antiretroviral therapy among HIV-positive injecting drug users on the population level. European Journal of Public Health, 2003, 13:347—349.

8. Wood E et al. Extending access to HIV antiretroviral therapy to marginalized populations in the developed world. AIDS, 2003, 17:2419—2427.

9. Wood E et al. Adherence and plasma HIV RNA responses to highly active antiretroviral therapy among HIV-1 infected injection drug users. Canadian Medical Association Journal, 2003, 169(7):656—661.

10. Wood E et al. Rates of antiretroviral resistance among HIV-infected patients with and without a history of injection drug use. AIDS, 2005, 19:1189—1195.

11. Clarke S et al. Directly observed antiretroviral therapy for injection users with HIV infection. AIDS Reader, 2003, 12(7):312—316.

12. Mesquita F. Brazil: Giving IDUs access to HAART as a response to the HIV/AIDS epidemic. In: Breaking Down Barriers. Lessons on Providing HIV treatment to IDUs. New York, International Harm Reduction Development (IHRD), Open Society Institute, 2004.

13. Sambamoorthi U et al. Drug abuse, methadone treatment and health services use among injection drug users with AIDS. Drug and Alcohol Dependence, 2000, 60:77—89.

14. WHO. WHO expert committee on drug dependence. Geneva, WHO, 1974 (WHO Technical Report Series No. 551).

15. WHO. Global health-sector strategy for HIV/AIDS. Geneva, WHO, 2003 (http://www.who.int/hiv/pub/advocacy/en/GHSS_E.pdf, accessed 10 July 2006).

16. Effectiveness of sterile needle and syringe programming in reducing HIV/AIDS among injecting drug users. Geneva, WHO, 2004 (Evidence for Action Technical Paper; http://www.who.int/hiv/pub/prev_care/en/effectivenesssterileneedle.pdf, accessed 17 April 2006).

17. Dublin Declaration on Partnership to Fight HIV/AIDS in Europe and Central Asia. Dublin, Government of Ireland, 2004 (http://www.eu2004.ie/templates/meeting.asp?sNavlocator= 5,13&list_id=25, accessed 13 July 2006).

18. Effectiveness of community-based outreach in preventing HIV/AIDS among injecting drug users. Geneva, WHO, 2004 (Evidence for Action Technical Paper; http://www.who.int/hiv/pub/prev_care/en/evidenceforactionreprint2004.pdf, accessed 17 April 2006).

19. Effectiveness of drug dependence treatment in preventing HIV among injecting drug users Geneva, WHO, 2004 (Evidence for Action Technical Paper; http://www.who.int/hiv/pub/idu/en/drugdependencefinaldraft.pdf, accessed 17 April 2006).

20. WHO, UNODC, UNAIDS. Provision of sterile injecting equipment to reduce HIV transmission. Geneva, WHO, 2004 (Evidence for Action on HIV/AIDS and Injecting Drug Use Policy Brief, HIV/2004.03; http://www.who.int/hiv/pub/advocacy/en/provisionofsterileen.pdf.accessed 17 April 2006).

21. WHO, UNODC, UNAIDS. Reduction of HIV transmission through drug-dependence treatment. Geneva, WHO, 2004 (Evidence for Action on HIV/AIDS and Injecting Drug Use Policy Brief, HIV/2004.04; http://www.who.int/hiv/pub/advocacy/en/drugdependencetreatmenten.pdf, accessed 17 April 2006).

22. WHO, UNODC, UNAIDS. Reduction of HIV transmission in prisons. Geneva, WHO, 2004 (Evidence for Action on HIV/AIDS and Injecting Drug Use Policy Brief, HIV/2004.05; http://www.who.int/hiv/pub/advocacy/en/transmissionprisonen.pdf, accessed 17 April 2006).

23. WHO, UNODC, UNAIDS. Reduction of HIV transmission through outreach. Geneva, WHO, 2004 (Evidence for Action on HIV/AIDS and Injecting Drug Use Policy Brief, HIV/2004.02; http://www.who.int/hiv/pub/advocacy/en/throughoutreachen.pdf, accessed 17 April 2006).

24. Aceijas C et al. Global overview of injecting drug use and HIV infection among injecting drug users. AIDS, 2004, 18:2295—2303.

25. Report of the global HIV/AIDS epidemic. Geneva, UNAIDS, 2002.

26. Joint UNAIDS statement on HIV prevention and care strategies for drug users. Geneva, UNAIDS, 2005 (http://www.data.unaids.org/UNA-docs/CCO_IDUPolicy_en.pdf, accessed 17 April 2006).

27. Rhodes T et al. HIV infection associated with drug injecting in the newly independent states, eastern Europe: the social and economic context of epidemics. Addiction,1999, 94:1323—1336.

28. Rhodes T, Simic M. Transition and risk environment. BMJ, 2005, 331:220—223.

29. Donoghoe MC. Injecting drug use, harm reduction and HIV/AIDS. In Matic S, Lazarus JV, Donoghoe MC, eds. HIV/AIDS in Europe: moving from death sentence to chronic disease management, Copenhagen, World Health Organization, 2006.

30. Kelly JA, Amirkhanian YA. The newest epidemic: a review of HIV/AIDS in central and eastern Europe. International Journal of STD & AIDS, 2003, 14:361—371.

31. De la Fuente L et al. Lessons from the history of the HIV/AIDS epidemic among Spanish drug injectors. Clinical Infectious Diseases, 2003, 37 Suppl. 5:S410—S415.

32. Grassly NC et al. Modelling emerging HIV epidemics: the role of injecting drug use and sexual transmission in the Russian Federation, China and India. International Journal of Drug Policy, 2003, 14:25—43.

33. Shakarishvili A et al. Sex work, drug use, HIV infection, and spread of sexually transmitted infections in Moscow, Russian Federation. The Lancet, 2005, 366:57—60.

34. Donoghoe MC, Lazarus JV, Matic S. HIV/AIDS in the transitional countries of eastern Europe and central Asia. Clinical Medicine, 2005, 5 (5):487—490.

35. WHO, UNODC, UNAIDS. Substitution maintenance therapy in the management of opioid dependence and HIV/AIDS prevention (position paper). Geneva, WHO, 2004 (http://whqlibdoc.who.int/unaids/2004/9241591153.pdf, accessed 17 April 2006).

36. Rimland D et al. Prospective study of etiologic agent of community-acquired pneumonia in patients with HIV infection. AIDS, 2002, 16:85—95.

37. Regier D et al. Co-morbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse: results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) study. Journal of the American Medical Association, 1990, 264(19):2511—2518.

38. Bouhnik AD et al. Non-adherence among HIV-infected injecting drug users: the impact of social instability. Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes, 2002, 31(Suppl. 3):S149—153.

39. Bouhnik AD et al. Depression and clinical progression in HIV-infected drug users treated with highly active antiretroviral therapy. Antiviral Therapy, 2005, 10(1):53—61.

40. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA). Annual report 2004: the state of the drugs problem in the European Union and Norway. Luxembourg, Office for Official Publications of the European Communities, 2004.

41. EMCDDA. Reviewing current practice in drug—substitution treatment in the European Union, Luxembourg, Office for Official Publications of the European Communities, 2000 (Insights No. 3).

42. Auriacombe M et al. French field experience with buprenorphine. Journal of Addiction, 2004, 13(Suppl. 1):S17—S28.

43. Inungu J, Beach EM, Skeel R. Challenges facing health professionals caring for HIV-infected drug users. AIDS Patient Care and STDs, 2003, 17(7):333—343.

44. Des Jarlais DC, Semaan S. Interventions to reduce the sexual risk behavior of injecting drug users. International Journal of Drug Policy, 2005, 16(Suppl.):S58—S66.

45. Farrell M et al. Effectiveness of drug dependence treatment in HIV prevention. International Journal of Drug Policy, 2005, 16(Suppl.):S67—S75.

46. Wodak A, Cooney A. Effectiveness of sterile needle and syringe programs. International Journal of Drug Policy 2005, 16(Suppl.):S31—S44.

47. Ball JC, Ross A. The effectiveness of methadone maintenance treatment: patients, programs, services and outcome. New York, Springer Verlag, 1991.

48. Lucas GM et al. Directly administered antiretroviral therapy in an urban methadone maintenance clinic: a non-randomized comparative study. Clinical Infectious Diseases, 2004, 38(Suppl. 5):S409—S413.

49. Mattick RP et al. Methadone maintenance therapy versus no opioid replacement therapy for opioid dependence. The Cochrane Library, 2002, 4.

50. Moscatello G, Campello P, Benetucci JA. Blood borne and sexually transmitted infections in drug users in a hospital in Buenos Aires, Argentina. Clinical Infectious Diseases, 2003, 37 (Suppl. 5):S343—S347.

51. Oppenheimer E. Physician's basic training manual of ARV treatment for patients attending methadone clinics who are HIV+. Geneva, WHO, not published (2004).

52. Farrell M et al. Methadone maintenance treatment in opiate dependence: a review. BMJ, 1994, 309:997—1001.

53. Mattick R, Hall W. Are detoxification programs effective? The Lancet, 1996, 347:97—100.

54. Ward J, Mattick R, Hall W. Methadone maintenance treatment and other opioid replacement therapies. Amsterdam, Harwood Academic Publishers, 1998.

55. Kerr T et al. Psychosocial determinants of adherence to highly active antiretroviral therapy among injection drug users in Vancouver. Antiviral Therapy, 2004, 16(4):407—414.

56. Lines R et al. Prison needle exchange: a review of international evidence and experience. Montreal, Canadian HIV//AIDS Legal Network, 2004.

57. Stoever H, Hennebel LC, Casselman J. Substitution treatment in European prisons: a study of policies and practices of substitution in prisons in 18 European countries. London, Cranstoun Drug Services Publishing, 2004.

58. Palepu A et al. Factors associated with the response to antiretroviral therapy among HIV-infected patients with and without a history of injection drug use. AIDS, 2001, 15:423—424.

59. HIV in prisons: a reader with particular relevance to the newly independent states. Copenhagen, WHO Regional Office for Europe, 2001.

60. Status paper on prisons, drugs and harm reduction. Copenhagen, WHO Regional Office for Europe, 2005.

61. Yun L et al. Antidepressant treatment improves adherence to antiretroviral therapy among depressed HIV-infected patients. Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes, 2005, 38(4):432—438.

62. Overall JE, Gorham DR. The Brief Psychiatric Rating Scale. Psychiatric Reports, 1962, 10:799—812 (http//:www.priory.com/psych/bprs.htm, accessed on 17 April 2006).

63. Montgomery S, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. British Journal of Psychiatry, 1979, 134:382—389.

64. Rehm J et al. Feasibility, safety and efficacy of injectable heroin prescription for refractory opioid addicts: a follow-up study. The Lancet, 2001, 358:1417—1420.

65. Celentano DD et al. Self-reported antiretroviral therapy in injection drug users. JAMA, 1998, 280:544—546.

66. Johnson RE et al. A comparison of levomethadyl acetate, buprenorphine and methadone for opioid dependence. The New England Journal of Medicine, 2000, 343:1290—1297.

67. Proposal for the inclusion of methadone in the World Health Organization model list of essential medicines. Geneva, WHO Department of Mental Health and Substance Abuse, 2004.

68. Carrieri MP et al. Evaluation of buprenorphine maintenance treatment in a French cohort of HIV-infected injecting drug users. Drug and Alcohol Dependence, 2003, 72:13—21.

69. Proposal for the inclusion of buprenorphine in the World Health Organization model list of essential medicines. Geneva, WHO Department of Mental Health and Substance Abuse, 2004.

70. Jenkinson RA et al. Buprenorphine diversion and injection in Melbourne, Australia: an emerging issue? Addiction, 2005, 100:197—205.

71. O'Connor J et al. Buprenorphine abuse among opiate addicts. British Journal of Addiction, 1988, 83:1085—1087.

72. Gerra G et al. Rapid opiate detoxification in outpatient treatment: relationship with naltrexone compliance. Journal of Substance Abuse Treatment, 2000, 18(2):185—191.

73. Baker A et al. Brief cognitive behavioral interventions for regular amphetamine users: a step in the right direction. Addiction, 2005, 100(3):367—378.

74. Higgins ST et al. Contingent reinforcement increases cocaine abstinence during outpatient treatment and 1 year of follow-up. Journal of Consulting and Clinical Psychology, 2000, 68(1):64—72.

75. Rawson RA et al. A comparison of contingency management and cognitive-behavioral approaches for stimulant-dependent individuals. Addiction, 2006, 101(2):267—274.

76. Rawson RA et al. A multi-site comparison of psychosocial approaches for the treatment of methamphetamine dependence. Addiction, 2004, 99(6):708—717.

77. Blanken P et al. Matching of treatment-resistant heroin-dependent patients to medical prescription of heroin sau oral methadone treatment: results from two randomized controlled trials. Addiction, 2005, 100:89—95.

78. Shearer J et al. Substitution therapy for amphetamine users. Drug and Alcohol Review, 2002, 21:179—185.

79. Kampman KM et al. Effectiveness of propranalol for cocaine dependence may depend on cocaine withdrawal symptom severity. Drug and Alcohol Dependence, 2001, 63(1):69—78.

80. Ghodse H. Drugs and Addictive Behavior, Third Edition. Oxford, Blackwell Science, 2002.

81. Gawin FH. Chronic neuropharmacology of cocaine: progress in pharmacotherapy. Journal of Clinical Psychiatry, 1998, 49(Suppl.):11—16.

82. Kampman KM et al. A pilot trial of topiramate for the treatment of cocaine dependence. Drug and Alcohol Dependence, 2004, 75(3):233—240.

83. McCance-Katz EF, Kosten TR, Jatlow P. Disulfiram effects on acute cocaine administration. Drug and Alcohol Dependence, 1998, 52(1):27—39.

84. Bialer M et al. Pharmacokinetic interactions of topiramate. Clinical Pharmacokinetics, 2004, 43(12):763—780.

85. Chick J. Safety issues concerning the use of disulfiram in treating alcohol dependence. Drug Safety, 1999, 20(5):427— 435.

86. Cvetkovic RS, Goa KL. Lopinavir/ritonavir: a review of its use in the management of HIV infection. Drugs, 2003, 63(8):769—802.

87. Sulkowski MS et al. Hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy in adults infected with the human immunodeficiency virus and the role of hepatitis C sau B virus infection. JAMA, 2000, 283(1):74—80.

88. Torriani FJ et al. Peginterferon Alfa-2a plus ribavarin for chronic hepatitis C virus infection in HIV-infected patients. The New England Journal of Medicine, 2004, 351:438—450.

89. Carrat F et al. Pegylated interferon alfa-2b vs. standard interferon alfa-2a plus ribavarin for chronic hepatitis C in HIV-infected patients: a randomized controlled trial. JAMA, 2004, 292:2839—2848.

90. Chung R et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavarin versus interferon alfa-2a plus ribavarin for chronic hepatitis C in HIV-coinfected patients. The New England Journal of Medicine, 2004, 351:451—459.

91. Renault PF et al. Psychiatric complications of long-term interferon-alpha therapy. Archives of Internal Medicine, 1987, 147:1577—

1580.

92. Hung CC et al. Improved outcome of HIV-1 infected adults with tuberculosis in the era of highly active antiretroviral therapy. AIDS, 2003, 17:2615—2622.

93. Narita M et al. Use of rifabutin with protease inhibitors for HIV-infected patients with tuberculosis. Clinical Infectious Diseases, 2000, 30:779—783.

94. Wood E et al. Adherence to antiretroviral therapy and CD4 T-cell count responses among HIV-infected injection drug users. Antiviral Therapy, 2004, 9(2):229—235.

95. Deeks SG. Determinants of virological response to antiretroviral therapy: implications for long—term strategies. Clinical Infectious Diseases, 2000, 30(Suppl. 2):S177—S184.

96. Palepu A et al. Impaired virologic response to highly active antiretroviral therapy associated with ongoing injection drug use. Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes, 2003, 32(5):522—526.

97. Bartlett JA. Addressing the challenges of adherence. Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes, 2002, 29:S2—S10.

98. Bangsberg DR et al. High levels of adherence do not prevent the development of HIV antiretroviral drug resistance. AIDS, 2003, 17(13):1925—1932.

99. Bangsberg DR et al. Adherence to protease inhibitors, HIV-1 viral load and development of drug resistance in an indigent population. AIDS, 2000, 14(4):357—366.

101. Singh N et al. Adherence of human immunodeficiency virus-infected patients to antiretroviral therapy. Clinical Infectious Diseases, 1999, 29:824—830.

102. Moatti JP et al. Adherence to HAART in French HIV-infected injecting drug users: the contribution of buprenorphine drug maintenance treatment. Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes, 2000, 14:151—155.

103. Nemes, MIB. Aderencia ao tratamento por anti—retrovirais em servicos publicos no estado de Sao Paolo [Adherence to antiretroviral treatment in the public services of the state of San Paulo]. Brasilia, Brazil Ministry of Health, 2000.

104. Clarke S et al. Assessing limiting factors to the acceptance of antiretroviral therapy in a large cohort of injecting 100. 5-83 drug users. HIV Medicine, 2003, 4:33—37.

105. Leavitt SB et al. Methadone—drug interactions: 3rd edition. Addiction Treatment Forum, November 2005.

106. Ickovics JR et al. Mortality, CD4 cell count decline and depressive symptoms among HIV-seropositive women: longitudinal analysis from the HIV Epidemiology Research Study. JAMA, 2001, 285(11):1466—1474.

107. Cruess DG et al. Association of depression, CD8+ T lymphocytes and natural killer cell activity: implications for morbidity and mortality in human immunodeficiency virus disease. Current Psychiatry Reports, 2003, 5(6):445—450.

108. Cruess DG et al. Depression and HIV infection: impact on immune function and disease progression. CNS Spectrums, 2003, 8(1):52—58.

109. Ammassari A et al. Self-reported symptoms and side-effects influence adherence to highly active antiretroviral therapy in persons with HIV infection. Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes, 2001, 28:445—449.

110. Spire B et al. Adherence to highly active antiretroviral therapies (HAART) in HIV—infected patients: from a predictive to a dynamic approach Social Science and Medicine, 1992, 54(10):1481—1496.

111. Ware NC, Wyatt MA, Tugenberg T. Adherence, stereotyping and unequal HIV treatment for active users of illegal drugs. Social Science and Medicine, 2005, 61:565—576.

112. McCance-Katz E et al. Drug interactions between opioids and antiretroviral medications: interaction between methadone, laam, and nelfinavir. American Journal on Addictions, 2004, 13:163—180.

113. Fellay J et al. Prevalence of adverse events associated with potent antiretroviral treatment: Swiss HIV cohort study. The Lancet, 2001, 358:1322—1327.

114. Dielemann JP et al. Determinants of recurrent toxicity-driven switches of highly active antiretroviral therapy. AIDS, 2002, 16:737—745.

115. Bartlett JG. Pocket guide to adult HIV/AIDS treatment. Baltimore, Johns Hopkins University AIDS Services, 2006.

116. McCance-Katz EF et al. Methadone effects on zidovudine (AZT) disposition (ACTG 262). Journal Acquired Immune Deficiency Syndromes and Human Retrovirology, 1998, 18:435—443.

117. Altice F, Friedland G, Cooney E. Nevirapine induced opiate withdrawal among injection drug users with HIV receiving methadone. AIDS, 1999, 13:957—962.

118. Clarke S, Mulcahy F. What's new for injection drug users with HIV infection? Sexually Transmitted Infections, 2003, 79:80—83.

119. McCance-Katz EF et al. The protease inhibitor lopinavir/ritonavir may produce opiate withdrawal in methadone-maintained patients. Clinical Infectious Diseases, 2003, 37:476—482.

120. McCance-Katz EF et al. Efavirenz decreases buprenorphine exposure, but is not associated with opiate withdrawal in opioid dependent individuals. Program and abstracts, 12th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston, 22—25 February 2005 (Abstract 653).

121. McCance-Katz EF et al. Effect of opioid dependence pharmacotherapies on zidovudine disposition. American Journal of Addictions, 2001, 10(4):296—307.

122. Antoniou T, Tseng L. Interactions between recreational drugs and antiretroviral agents. Annual of Pharmacotherapy, 2002,

36:1598—1613.

123. Wynn GH et al. Med-psych drug-drug interactions update. Antiretrovirals, part III: antiretrovirals and drugs of abuse. Psychosomatics, 2005, 46(1):79—87.

124. Henry J, Hill I. Fatal interaction between ritonavir and MDMA. The Lancet, 1998, 352:1751—1752.

125. Kosel BW et al. The effects of cannabinoids on pharmacokinetics of indinavir and nelfinavir. AIDS, 2002, 16:534— 550.

126. Harrington RD et al. Life-threatening interactions between HIV-1 protease inhibitors and the illicit drugs MDMA and gamma-hydroxybutyrate. Archives of Internal Medicine, 1999, 159:2221—2224.

127. Carrieri MP et al. Impact of early versus late adherence to highly active antiretroviral therapy on immuno-virological response: a 3-year follow-up study. Antiviral Therapy, 2003(a), 8:585—594.

128. Safren SA et al. Two strategies to increase adherence to HIV antiretroviral medication: life steps and medication monitoring. Behavior Research and Therapy, 2001, 39(10):1481—1496.

129. Simoni JM et al. Antiretroviral adherence interventions: a review of current literature and ongoing studies Topics in HIV Medicine, 2003, 11(6):185—198.

130. Golin CE et al. Adherence counselling practices of generalist and specialist physicians caring for people living with HIV/AIDS in North Carolina. Journal of General Internal Medicine, 2004, 19(1):16—27.

131. Weber RL et al. Effect of individual cognitive behavior intervention on adherence to antiretroviral therapy: prospective randomized trial. Antiviral Therapy, 2004, 9(1):85—95.

132. Clinical guidelines for the use of buprenorphine in the treatment of opioid addiction. Rockville, MD, United States Department of Health and Human Services, Substance Abuse and Mental Health Services Administration Center for Substance Abuse Treatment, 2004.

133. National clinical guidelines and procedures for the use of buprenorphine in the treatment of heroin dependence; national drug strategy. Woden, ACT, Australia Department of Health and Ageing, 2001.

134. Alterman AI et al. EuropASI6. Philadelphia, University of Pennsylvania Treatment Research Institute.

135. ICD-10 symptom checklist for mental disorders: psychoactive substance use syndromes module. Geneva, WHO, 2004 (http://www.who.int/substance_abuse/research_tools/en/english_icd10.pdf, accessed 11 July 2006).

136. Center for Substance Abuse Treatment, Clinical guidelines for the use of buprenorphine in the treatment of opioid addiction. Rockville, MD, United States Department of Health and Human Services (DHHS) Substance Abuse and Mental Health Services Administration (SMA), 2004 (Treatment Improvement Protocol (TIP) Series 40, DHHS Publication No. (SMA) 04-3939)

Fry C, Rumbold G, Lintzeris N. The Blood Borne Virus Transmission Risk Assessment Questionnaire (BBVTRAQ): administration and procedures manual. Melbourne, Turning Point Alcohol and Drug Centre, 1998
(http://www.who.int/substance_abuse/research_tools/bloodbornevirusriskassessment, accessed 14 September 2006).

# Capitolul VI

## Hepatita B şi infecţia cu HIV: conduita pacienţilor cu infecţie mixtă

## I. Epidemiologia şi evoluţia naturală a hepatitei B

### 1. Prevalenţa hepatitei cronice B

În lume există aproximativ 400 milioane de persoane, cronic infectate cu virusul hepatitei B (VHB) şi aproape un milion de persoane decedează anual din cauza bolilor legate de infecţia VHB. Răspândirea VHB în populaţie în diverse ţări variază de la 0,1 la 20 la sută *(1)*. Această diversitate este condiţionată, în mod esenţial, de vârstele diferite la care are loc infectarea. Riscul trecerii infecţiei acute cu VHB în boală cronică scade cu vârsta: în infectarea perinatală el constituie 90 la sută, pentru copii 1-5 ani – 25-50 la sută, pentru copii mai mari de 5 ani şi adulţi – 1-5 la sută *(2)*.

Aproximativ 45 la sută din populaţia lumii locuieşte în regiuni înalt endemice din punct de vedere al infecţiei cronice cu VHB, unde antigenul de suprafaţă al VHB (HBsAg) este detectat la peste 8 la sută din populaţie, 43 la sută – în regiuni moderat endemice (HBsAg este detectat la 2-7 la sută din populaţie) şi 12 la sută – în regiunile cu endemicitate scăzută (HBsAg este detectat la 0,6-2 la sută). La regiunile cu prevalenţă moderată se referă Europa de Est şi Sud, inclusiv Rusia, iar la cele cu prevalenţă scăzută: Europa de Nord şi de Vest (Tabelul 1).

**Tabelul 1. Prevalenţa hepatitei cronice B *(2)***

| Regiunea | Prevalenţa purtătorilor VHB | Căile principale de transmitere |
|---|---|---|
| Republicile Asiei Centrale, unele ţări a Europei de Est | Înaltă (≥ 8%) | Perinatală<br>În copilărie (orizontală) |
| Ţările Europei de vest şi Nord | Scăzută(< 2%) | Sexuală<br>Consumul de droguri intravenoase |
| Alte ţări | Intermediară (2-7%) | În copilăria precoce (orizontală) |

### 2. Căile de transmitere şi factorii de risc

VHB se detectează în sânge şi alte lichide biologice (spermă, salivă, secreţiile din nazofaringe) şi se poate transmite pe cale sexuală, fie prin contact cu sângele infectat, fie prin contact cu alte lichide biologice. Cele patru căi principale de transmitere sunt:

- sexuală;
- materno-fetală în timpul naşterii;
- parenterală (sânge-sânge);
- prin contact cu alte lichide biologice infectate.

Cea mai răspândită cale de transmitere a VHB în lume, este cea perinatală. Dacă femeia însărcinată este purtătoare a HBsAg (şi afară de aceasta, HBeAg), riscul infectării nou-născutului şi trecerea în purtător VHB, constituie 90 la sută. Fiecare al patrulea copil, din cei infectaţi perinatal, decedează ulterior, din cauza bolii hepatice cronice sau carcinomului hepatocelular (CHC) (*2*). Printre alţi factori de risc de transmitere a VHB trebuie menţionaţi:

- transfuzia de sânge şi/sau a produselor din sânge;
- utilizarea drogurilor intravenoase, tatuaje, alte manopere care presupun alterarea integrităţii tegumentelor;
- contacte sexuale penetrante neprotejate, cu predilecţie cele anale şi vaginale;
- transplantul de organe;
- activarea în cadrul instituţiilor medicale;
- hemodializa.

În ţările cu prevalenţa scăzută a infecţiei cu VHB, boala se întâlneşte mai frecvent printre tineri şi adolescenţi. În aceste grupuri infecţia cu VHB de obicei se transmite pe cale sexuală şi prin utilizarea de

droguri intravenoase (*2*).

## 3. Genotipurile virusului

Sunt cunoscute şapte genotipuri principale ale VHB (A—G). În Europa se întâlnesc mai frecvent genotipurile A şi D. La pacienţii, infectaţi cu aceste genotipuri VHB se observă aceeaşi frecvenţă a seroconversiei HBeAg şi se înregistrează indicatori similari ai morbidităţii şi mortalităţii, legate de afectarea hepatică. Totuşi în caz de infectare cu VHB, genotipul A (seroconversia HBeAg) se observă mai des o remisiune biochimică şi virală stabilă a bolii, decât în caz de infectare cu VHB, genotipul D (3). Nu este detectată dependenţa eficienţei tratamentului pacienţilor cu lamivudină şi adefovir de genotipul VHB, cum a fost stabilită în cazul interferonului (INF).

## 4. Epidemiologia infecţiei cu VHB la persoanele HIV-infectate

VHB şi HIV au aceleaşi căi de transmitere şi regiuni endemice asemănătoare, totuşi contagiozitatea VHB este aproape de 100 ori mai mare. În legătură cu aceasta la peste 70 la sută din persoanele infectate cu HIV se detectează marcherii serologici ai unei infecţii cu VHB acute sau suportate anterior. *(2, 4)*. La bărbaţii care practică sex cu bărbaţii (BSB), frecvenţa infecţiei mixte VHB/HIV este mai mare decât la consumatorii de droguri injectabile (CDI) sau persoanele heterosexuale *(5)*. Riscul hepatitei cronice B este mai mare la persoanele infectate cu HIV şi de asemenea în imunodeficienţa înnăscută sau achiziţionată, cauzată de boli limfoproliferative, terapie imunosupresivă sau hemodializă de susţinere. La pacienţii infectaţi cu HIV bolile hepatice legate de infecţia VHB, inclusiv ciroza şi complicaţiile ei, evoluează mai grav *(6)*.

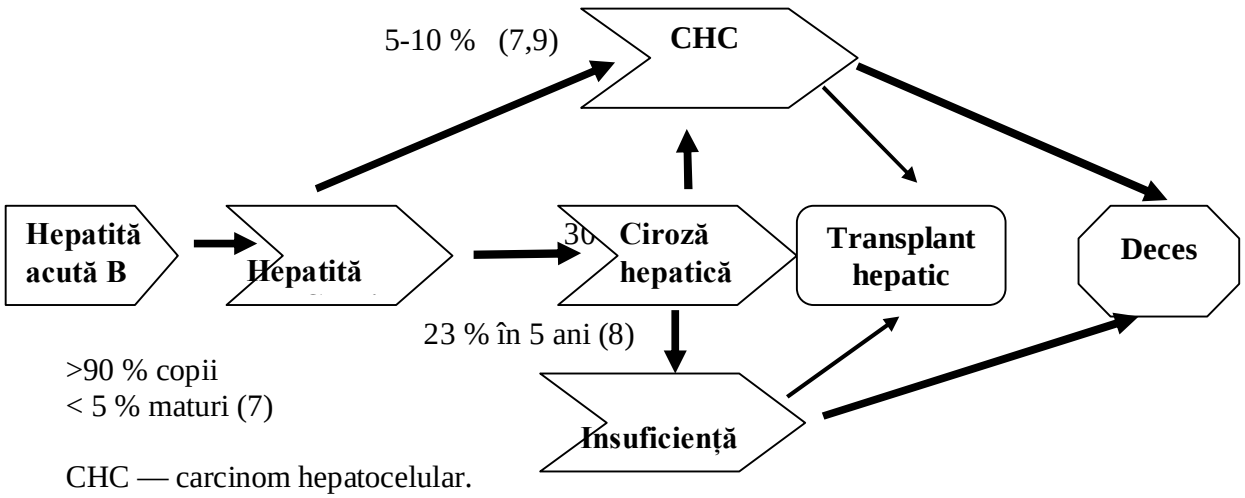
## 5.Evoluţia naturală a hepatitei virale B

La 90-95 la sută din adulţi, ca rezultat a infecţiei acute cu VHB se formează răspunsul celular imun faţă de spectrul larg al antigenelor agentului cauzal. Aceasta duce la eliminarea virusului şi secreţia de anticorpi faţă de HBsAg. Mai puţin de 1 la sută din adulţi dezvoltă hepatită fulminantă, iar restul de 5-10 la sută dezvoltă infecţie cronică cu VHB *(2)*.

### *5.1. Complicaţiile hepatitei cronice B*

La 30 la sută din pacienţi cu hepatită cronică B activă, în medie peste 30 ani se dezvoltă ciroză hepatică. Aproximativ la un sfert din pacienţii cu ciroză hepatică, cauzată de hepatita virală B, pe parcursul a 5 ani se dezvoltă insuficienţa hepatică, şi încă la 5-10 la sută – cancer hepatic. În absenţa tratamentului, circa 15 la sută din bolnavii cu ciroză hepatică decedează în decursul a 5 ani (Figura 1).

**Figura 1.** Evoluţia naturală a infecţiei cronice cu VHB.




CHC — carcinom hepatocelular.

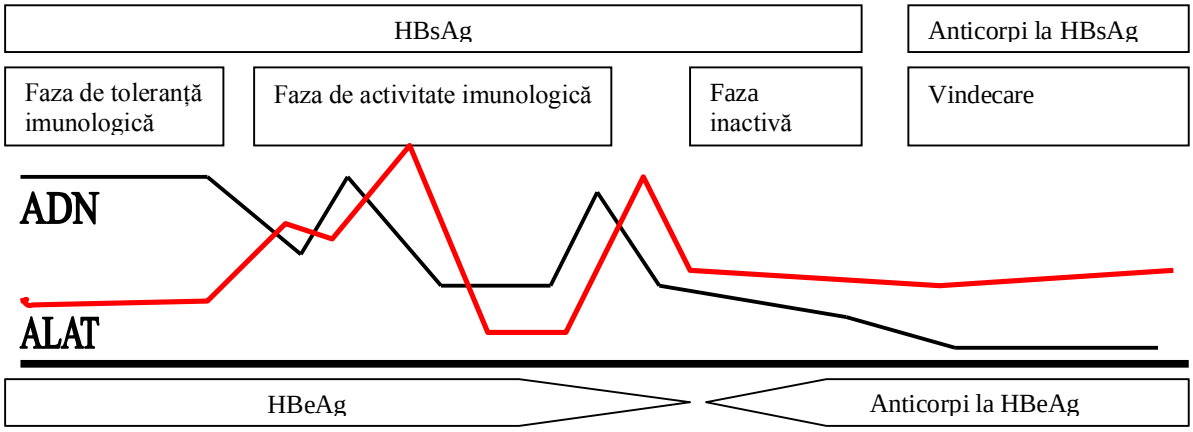
La o parte din pacienții cu hepatită cronică B se dezvoltă CHC. Riscul apariției CHC este mai mare la bărbații cu ciroză hepatică, care au contactat hepatita B în copilăria precoce. În 60—90 la sută din cazuri CHC se dezvoltă pe fondul cirozei hepatice şi doar la 5 la sută din bolnavii de ciroză apare tumoare malignă. CHC reprezintă până la 80 la sută din cazurile de afectare hepatică malignă în lume. În lipsa tratamentului (chirurgical, radioterapie, chimioterapie, destrucția transcutanată cu etanol a tumorii), durata medie de viață a pacienților cu CHC constituie mai puțin de 3 luni *(2)*.

### *5.2. Fazele evolutive ale infecției cronice cu VHB*

Infecția cronică VHB durează de obicei mulți ani şi trece pe parcursul acestui timp prin mai multe faze (Figura 2 mai jos) *(2)*.

- Faza de toleranță imunologică. Se observă la persoanele tinere, la care se detectează HBeAg şi concentrația înaltă a ADN VHB (2x104-2x108 UI/ml), iar activitatea alaninaminotransferazei (AlAT) este în limite normale în mod continuu.
- Faza de activitate imunologică. Hepatita cronică B în care HBeAg este sau nu detectabil, concentrația ADN VHB este moderată (2x103-2x107 UI/ml) în prezența unei activități permanent crescute a AlAT. Din când în când se observă manifestări clinice ale bolii.
- Faza nereplicativă corespunde purtării neactive a HBsAg. Ea apare după dispariția spontană sau condiționată de tratament a HBeAg şi apariția anticorpilor față de el (seroconversia HBeAg). Concentrația ADN VHB de obicei <2x103 UI/ml (foarte frecvent în general nu se detectează), activitatea AlAT în limite normale sau uşor crescută. La un număr neînsemnat de purtători cronici a infecției (până la 1 la sută pe an) se pare că are loc vindecarea spontană şi la aceştia nu se mai detectează HBsAg (*7*).

**Figura. 2. Fazele evolutive a infecției cronice cu VHB (*2*)**




AlAT — alaninaminotransferază; ADN — acid dezoxiribonucleic; HBeAg — antigenul e VHB; HBsAg — antigenul de suprafață VHB.

La adulți infecția VHB de obicei evoluează în felul următor:

- Faza de replicare precoce: hepatita cronică B activă când se detectează HBeAg;
- Faza tardivă de replicare scăzută sau faza nonreplicativă: seroconversia HBeAg;
- Remisiunea sau «inactivarea » bolii hepatice.

Seroconversia spontană sau condiționată de tratament a HBeAg (apariția anticorpilor față de HBeAg) de obicei este însoțită de:

- Scăderea nivelului ADN VHB (<19 UI/ml sau <105 copii/ml);
- Normalizarea activității fermenților hepatici;
- Rezolvarea procesului necro-inflamator în țesutul hepatic (conform rezultatelor histologice de analiză a materialului de biopsie).

Stoparea spontană a replicării virale active, însoțită de seroconversia HBeAg, are o frecvență de 5-20 la

sută pe an. În unele cazuri, apar mutații în regiunea genomului *pre-C*, care duc la tulburări în producerea HBeAg şi apariția așa numitelor variante «nedetectabile» ale VHB. Viruşii mutanți cu schimbări în regiunile genomului *pre-C* şi *C* apar în condițiile de *pressing* imun selectiv şi păstrează capacitatea de replicare activă (*8*). Pacienții cu acest tip de infecție, hepatită cronică B fără HBeAg, se identifică prin prezența anticorpilor față de HBeAg şi concentrație înaltă a ADN VHB în absența HBeAg. O astfel de infecție specifică este cel mai frecvent întâlnită în Asia de Est şi Europa de Sud, deoarece în aceste regiuni sunt mai răspândite genotipurile VHB, ce nu se referă la genotipul A şi într-o măsură mai mare au tendința la mutații.

## 6. Influența reciprocă între infecțiile HIV şi VHB

### *6.1. Influența HIV infecției asupra evoluției VHB infecției*

- La pacienții infectați cu HIV hepatita B se întâlneşte mai des şi are o evoluție mai gravă (*6, 9*).
- La pacienții cu infecția mixtă VHB/HIV procesele necro-inflamatoare în țesutul hepatic de obicei sunt mai puțin accentuate. Totuşi replicare activă a VHB sporeşte dezvoltarea fibrozei şi creşte riscul de dezvoltare a cirozei (de 4,2 ori mai des); în plus se ajunge mai repede în stadiul terminal al bolii hepatice (BHST).
- La pacienții cu infecția mixtă VHB/HIV şi ciroză hepatică, CHC apare şi progresează mai rapid, decât la pacienții fără infecția HIV. În plus, în caz de infecție mixtă se observă mai frecvent afectare hepatică multifocală (*10*).
- Se pare că infecția cu HIV, mai ales cea însoțită de imunodeficiență gravă, creşte riscul reactivării hepatitei B după seroconversia HBsAg (anticorpii pentru HBsAg se detectează la 60-70 la sută din HIV infectați) (*11*).
- În infecția mixtă HIV-1 şi VHB, mai ales la un număr scăzut de limfocite CD4, riscul decesului din cauza bolii hepatice este crescut.

### *6.2. Influența VHB infecției asupra evoluției HIV infecției*

- În majoritatea studiilor clinice în care drept criteriu diagnostic al infecției cronice cu VHB era considerată prezența HBsAg, nu s-a reuşit observarea influenței infecției VHB asupra evoluției infecției HIV. (*6*).
- Totuşi în caz de infecție mixtă VHB/HIV creşte riscul morbidității şi mortalității, legate de afectarea hepatică, de asemenea este mai accentuată hepatotoxicitatea pe fond de terapie antiretrovirală (TARV) şi după sistarea concomitentă a TARV şi a tratamentului hepatitei B.

# II. Depistarea VHB şi HIV

## 1. Evaluarea riscului infectării cu VHB şi diagnosticul hepatitei B la pacienții HIV infectați

### *1.1. Evaluarea primară de laborator a statutului VHB*

Toți pacienții HIV infectați trebuie să fie:

- Examinați la prezența HBsAg (prezența HBsAg pe parcursul a cel puțin 6 luni indică prezența unei hepatite B cronice );
- Examinați la prezența anticorpilor anti-HBcAg;
- Verificați în privința efectuării în trecut a vaccinului hepatitei B (se stabilesc anticorpii contra HBsAg).

Prezența doar a anticorpilor contra HBcAg, în absența HBsAg, poate indica o infecție latentă. În aceste cazuri rare se recomandă depistarea ADN VHB (vezi mai jos).

### *1.2. Evaluarea severității hepatitei B*

Examinările ulterioare se efectuează pentru luarea deciziei în privința tratamentului hepatitei. Gravitatea hepatitei se stabileşte în baza datelor clinice şi de laborator.

#### 1.2.1. Evaluarea clinică a afectării hepatice

Este necesară detectarea semnelor şi simptomelor de afectare hepatică. De prezența sau absența semnelor clinice ale cirozei hepatice depinde conduita tratamentului pacienților cu infecție mixtă VHB/HIV. Semnele clinice ale cirozei sunt:

- mărirea în dimensiuni şi schimbarea formei ficatului;
- hipertensiune portală (encefalopatie hepatică, hemoragii din varicele esofagiene, splenomegalie);
- telangiectazii (steluțe vasculare), tegumente palmare eritematoase, degete sub formă de "bețe de toboşar" (mai frecvent în ciroză hepatică alcoolică);
- icter, ascită, edeme, tendință spre hemoragii.

Gravitatea afectării hepatice şi prognosticul în caz de ciroză este uşor de stabilit după scara *Child-Pugh*, ce permite pronosticul supraviețuirii (Tabelul 2):

- clasa A (5-6 puncte) → ciroză hepatică compensată;
- clasa B (7-9 puncte) → ciroză hepatică compensată;
- clasa C (10-15 puncte ) → ciroză hepatică decompensată.

**Tabelul 2. Clasificarea *Child-Pugh*.**

| Parametrii clinici şi biochimici | Puncte | | |
|---|---|---|---|
| | 1 | 2 | 3 |
| **Bilirubina** | <2 mg/dl (<34 μmol/l) | 2—3 mg/dl (34—50 μmol/l) | >3 mg/dl (>50 μmol/l) |
| **Albumina** | >3,5 g/dl | 2,8—3,5 g/dl | <2,8 g/dl |
| **Ascită** | Lipseşte | Moderată[a] | Evidentă/persistentă [b] |
| **Encefalopatie** | Lipseşte | Uşoară şi de gravitate medie | Gravă (III—IV stadiu) |
| **Timpul protrombinic** [c] | >60% | 40—60% | <40% |

[a] Se supune tratamentului;[b] Se supune dificil tratamentului; [c] în unele țări europene acum este înlocuită cu rata internațională normalizată (RIN) cu următoarele semnificații pentru clasificarea după *Child -Pugh*: RIN <1,70 = 1 punct; 1,71-2,20 = 2 puncte; >2,20 = 3 puncte
***Sursa:*** Pugh RNH et al., 1973 *(12)*

#### 1.2.2. Nivelul AlAT

- Este de preferat a se examina activitatea AlAT de câteva ori, deoarece acest indicator este supus unor variații considerabile.
- Creşterea activității AlAT indică un proces inflamator intrahepatic.
- Dacă activitatea AlAT depăşeşte limita superioară a normei de 3 ori, creşte riscul cirozei hepatice.
- Activitatea normală a AlAT nu exclude evoluția hepatitei, mai ales la pacienții la care nu este detectat HBeAg.
- Activitatea enzimelor hepatice se va examina regulat. În caz de activitate normală a AlAT examinarea se face o dată la 6 luni. Dacă activitatea enzimelor hepatice se păstrează ridicată pe parcursul a cel puțin 3 luni, se va indica tratamentul hepatitei B.

#### 1.2.3. Determinarea HBeAg

- La pacienții cu HBeAg, indiferent de activitatea AlAT, concentrația ADN VHB este aproape întotdeauna crescută.
- Evoluția bolii hepatice este posibilă şi în absența HBeAg.
- În ambele cazuri este indicată detectarea calitativă şi cantitativă ADN VHB, deoarece rezultatele testărilor serologice împreună cu concentrația ADN VHB pot stabili conduita tratamentului. În caz de posibilități limitate în primul rând se va stabili concentrația ADN VHB.

#### 1.2.4. Nivelul ADN VHB

- Rezultatele examinării urmează a fi exprimate în unități internaționale (UI) pe mililitru (1 UI în funcție de metoda de examinare este echivalentă cu 5,4—5,8 copii/ml). Această unitate de măsură este standardizată de OMS pentru stabilirea cantitativă a ADN VHB. De asemenea rezultatele pot fi exprimate sub forma logaritmului zecimal (log10) UI/ml. Aceasta permite stabilirea cu exactitate a concentrației inițiale a ADN şi evaluarea schimbărilor acestui indicator pe parcursul tratamentului.
- Dacă concentrația inițială ADN VHB <2000 UI/ml, mai ales în prezența activității crescute AlAT sau a altor semne de tulburare a funcției hepatice, examinarea se va repeta, cel puțin 1 dată la jumătate de an. Aceasta este necesar, deoarece la astfel de pacienți concentrația ADN VHB poate

varia considerabil.

- Diverse metode de stabilire a ADN VHB dau rezultate absolut diferite, prin urmare, indicațiile pentru tratament care se bazează pe aceste rezultate sunt doar orientative.
- În procesul supravegherii la fiecare pacient în parte se foloseşte una din metodele de detectate a ADN VHB. Dacă se planifică utilizarea altei metode, este necesară efectuarea examinărilor paralele, cel puțin de 2 ori, între metoda veche şi cea nouă.
- Dacă în caz de diagnostic de laborator primar sunt detectați doar anticorpi contra HBcAg, aceasta ne poate indica prezența unei infecții VHB latente (Tabelul 3). Diagnosticul infecției latente de obicei se pune în prezența a ADN VHB în cantități foarte mici, care pot fi detectate doar prin metode foarte sensibile şi absența HBsAg. Infecția latentă la pacienții infectați cu HIV se întâlneşte mai des, decât la persoanele, neinfectate cu HIV, dar importanța clinică a ei nu este cunoscută. Deocamdată nu sunt date care ar indica necesitatea de depistare activă şi tratament a infecției latente cu VHB.

**Tabelul 3. Clasificarea infecției VHB cronice în funcție de rezultatele examinărilor de laborator (13)**

| | **HBsAg** | **Anti-HBs*** | **Anti -HBc**** | **HBeAg** | **Anti -HBe***** | **ADN VHB** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **Hepatită cronică B activă** | | | | | | |
| HBeAg se detectează | + | — | + | + | — | + |
| HBeAg nu se detectează [a] | + | — | + | — | + | + |
| **Infecție VHB latentă** | — | — | + | — | + | +[b] |
| **Stare de purtător inactiv HBsAg** | + | — | + | — | + | — |

[a] Tulpină HVB cu mutații în sectorul pre-C.
b Detectați doar prin reacția de polimerizare în lanț (RPL)

* **Anti**-HBs — anticorpi contra HBsAg; ** **Anti**-HBc — anticorpi contra HBcAg; *** **Anti**-HBe — anticorpi contra HBeAg

- Pacienții cu infecție VHB cronică, la care HBeAg nu se stabileşte, se deosebesc de purtătorii inactivi VHB prin aceea că la ei concentrația ADN VHB este >104 copii/ml (>2.000 UI/ml), este crescută activitatea AlAT şi se observă schimbări hepatice necro-inflamatoare. În conformitate cu datele din literatură, în astfel de hepatită cronică B HBeAg-negativă, este foarte mare riscul de progresare a fibrozei hepatice (*14, 15*). Şi invers, la purtătorii inactivi de HBsAg, ADN VHB de regulă, nu se detectează.

#### 1.2.5. USG şi alte examinări

Cu ajutorul USG hepatice (dacă este posibil, este preferată cea duplex) se poate detecta:

- Ciroza hepatică (schimbări a dimensiunilor şi formei organului);
- Distrofia lipidică a ficatului (ecogenitate crescută);
- posibil, stadii precoce ale CHC (mai frecvent un nodul unic, mai rar afectări multiple).

Dacă este posibil, la pacienții cu ciroză hepatică se va efectua, de asemenea:

- determinarea nivelului α-fetoproteinei serice (marcher al CHC);
- esofagogastroduodenoscopie pentru detectarea dilatărilor varicoase a venelor esofagiene (risc de hemoragie).

În caz de dilatare varicoasă accentuată a venelor esofagiene pentru profilaxia hemoragiei se indică blocante neselective [3-adrenolitici— cel mai frecvent propranolol] în doză, ce permite scăderea frecvenței contracțiilor cardiace, cel puțin, cu 25—30 la sută (poate fi necesară doza de 40—160 mg/24h) *(16)*.

#### 1.2.6. Examenul histologic

Biopsia hepatică are o serie de priorități:

- acces larg;
- posibilitatea detectării şi evaluării gradului necrozei, inflamației şi fibrozei;
- posibilitatea excluderii altor cauze de afectare hepatică (infecții oportuniste, hepatita medicamentoasă, consecințe ale abuzului de alcool, distrofie lipidică, etc.);
- posibilitatea evaluării stării hepatice la pacienții cu infecția mixtă VHB/HIV şi ciroză hepatică, la

care activitatea AlAT serică este în limitele normei.

Activitatea procesului inflamator şi gradul fibrozei sunt două caracteristici histologice principale, de care se ţine cont în clasificările propuse pentru hepatita cronică. Evaluarea rezultatelor biopsiei hepatice prin intermediul METAVIR (Tabelul 4) dă rezultate reproductibile în caz de evaluare a gradului fibrozei, reproductibilitatea indicatorilor inflamaţiei este ceva mai slabă. În 2/3 din cazurile evaluate, gradul fibrozei şi activitatea hepatitei sunt în concordanţă unul cu altul.

**Tabelul 4. Activitatea şi stadiul fibrozei după clasificarea METAVIR (*17*).**

| **Evaluarea activităţii (A)** | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | **Necroză intralobulară** | | |
| | | **Lipseşte (0)** | **Moderată (1 )** | **Pronunţată (2)** |
| **Necroză în trepte** | Lipseşte (0) | A0 | A1 | A2 |
| | Minimală (1) | A1 | A1 | A2 |
| | Moderată (2 ) | A2 | A2 | A3 |
| | Pronunţată (3) | A3 | A3 | A3 |
| A0 = activitatea lipseşte; A1 = activitate minimală; A2 = activitate moderată; A3 = activitate ridicată; în baza histologiei. | | | | |

**Tabelul 4a. Evaluarea fibrozei (F)**

F0: fibroză portală lipseşte
F1: fibroză portală stelară fără septuri
F2: fibroză portală cu o cantitate mică de septuri
F3: septuri multiple fără ciroză
F4: ciroză
***Sursa:*** Simmonds et al., 1996 *(18)*.

Gradul fibrozei poate fi stabilit destul de sigur cu ajutorul metodelor neinvazive, de exemplu analiza marcherilor fibrozei în ser (FibroTestTM) sau elastografia ultrasonoră a ficatului (FibroScanTM). Aceste metode, dacă sunt accesibile, pot fi utilizate în locul biopsiei hepatice (*19—22*) (Tabelul 4a de mai sus).

În capitolul III mai jos sunt propuse două algoritme de diagnostic a infecţiei VHB la pacienţii cu infecţia HIV, de asemenea scheme de tratament pentru pacienţii cu infecţie mixtă.

#### 1.2.7. Situaţii în care nu este necesară efectuarea biopsiei hepatice

Decizia despre demararea tratamentului infecţiei VHB nu necesită efectuarea evaluării histologice la toţi pacienţii. În particular, întrebarea despre începutul tratamentului infecţiei VHB, poate fi discutată fără biopsie, dacă:

- sunt prezente semnele clinice de ciroză hepatică;
- numărul limfocitelor CD4 <350/µl şi sunt indicaţii pentru TARV (faceţi referinţă la compartimentul III.3.1 mai jos);
- semnele clinice ale cirozei lipsesc, numărul limfocitelor CD4 >350/µl, activitatea AlAT este mai mare de 2 ori decât limita superioară a normei şi HbeAg este detectabil.

## 2. Evaluarea stărilor şi patologiilor asociate

### *2.1. Tulburări psihice*

- Tulburările psihice nu sunt contraindicaţie pentru tratamentul infecţiei VHB.
- Anterior indicării INF, trebuie să ne convingem că tulburările psihice lipsesc. Pacienţilor cu tulburări psihice acute nu se indică INF. În caz de depresie de severitate medie şi gravă tratamentul este amânat, până când starea pacientului nu se ameliorează.

### *2.2. Abuzul de alcool*

- În timpul examenului clinic este foarte important de a afla, dacă pacientul nu face abuz de alcool (faceţi referinţă la Capitolul 6 «Hepatita C şi infecţia HIV: conduita pacienţilor cu infecţie mixtă», Anexa 3).

- Consumul unor cantităţi mari de alcool (≥50 g/24h recalculat în alcool pur) de către pacienţii cu infecţie VHB, duce la evoluţia fibrozei hepatice care poate fi detectată la biopsia hepatică, indiferent de alţi factori de prognostic. Această cantitate de alcool corespunde cu 5 sau mai multe porţii standarde de alcool în 24h (o porţie standard conţine aproximativ 10 g de alcool pur şi corespunde cu 330 ml de bere, 150 ml de vin sec sau 38 ml de băuturi alcoolice tari).
- Există date despre faptul că, consumul de alcool în cantitate ≥80 ml/24h şi infecţiile cronice cauzate de VHB şi VHC, îşi potenţează reciproc acţiunea nocivă asupra ţesutului hepatic (acţiune sinergică) (*23*).
- Consumul permanent de alcool (mai ales în cantitate >50 g/24h recalculat în alcool pur) stimulează replicarea VHB, accelerează dezvoltarea fibrozei şi evoluţia bolii hepatice în caz de hepatită B şi C, de asemenea scade eficienţa tratamentului şi aderenţa la tratament.
- Abuzul de alcool — este contraindicaţie relativă pentru tratamentul cu INF, deoarece este ştiut faptul, că astfel de pacienţi nu respectă indicaţiile medicului, ele fiind şi aşa suficient de greu de respectat din cauza efectelor adverse ale acestor preparate (*24*).
- Pacienţii au nevoie de suport psihologic, social şi medical pentru, ca ei să înceteze consumul de alcool sau să scadă consumul lui până la <10 g/24h recalculat în alcool pur.

### *2.3.Consumul de droguri*

- Terapia de substituţie cu opioide nu este contraindicaţie pentru tratamentul hepatitelor virale.
- Problema tratamentului infecţiei VHB la CDI trebuie soluţionată individual (faceţi referinţă la Capitolul 5 «Tratamentul şi îngrijirile consumatorilor de droguri injectabile cu HIV/SIDA»).
- Astfel de pacienţi au nevoie de suport psihologic şi social complex.

### *2.4. Alte boli şi stări asociate*

În timpul colectării anamnezei se va atrage o atenţie deosebită bolilor şi stărilor, care pot favoriza evoluţia afectării hepatice. Se stabileşte prezenţa altor boli hepatice virale, a tuberculozei (TB) (faceţi referinţă la Capitolul 4 «Tuberculoza şi infecţia HIV: conduita pacienţilor cu infecţie mixtă») şi a sarcinii. În caz de infecţie VHB cronică, mai ales la CDI, se efectuează detectarea marcherilor serologici ai infecţiei, cauzată de virusul hepatic D (VHD). Dacă pe fond de tratament a infecţiei VHB activitatea AlAT rămâne ridicată, la remediile antiretrovirale (ARV) se poate adăuga INF-PEG, dar eficienţa şi toleranţa acestei combinaţii în caz de hepatită B la pacienţii infectaţi cu HIV nu este stabilită (*25*).

## 3. Evaluarea riscului infectării cu HIV şi diagnosticul HIV/SIDA la pacienţii cu infecţie VHB

Tuturor pacienţilor cu infecţie VHB se propune să fie testaţi la HIV, cu consiliere corespunzătoare, deoarece căile de transmitere HIV şi VHB coincid, iar infecţia HIV accelerează evoluţia hepatitei B. Medicul trebuie să explice pacientului din ce cauză acestuia îi este propus acel test, şi trebuie subliniată importanţa lui pentru alegerea unei conduite de tratament corecte. Totuşi pacientul are dreptul să refuze testul HIV.

Evaluarea primară a statutului HIV trebuie să includă:

- Consilierea pre-testare;
- Testele serologice pentru depistarea anticorpilor anti-HIV (de obicei RIE şi/sau testele rapide) cu confirmarea ulterioară a rezultatului pozitiv prin metoda *Western-Blot*;
- Consilierea post-testare, indiferent de rezultat, inclusiv recomandări în privinţa scăderii riscului comportamental în transmiterea HIV.

Stabilirea conduitei tratamentului pacienţilor cu infecţie mixtă VHB/HIV necesită un examen clinic complet. Informaţia mai detailată este prezentată în Capitolul 1 *«Examenul clinic şi tratamentul antiretroviral al adulţilor şi adolescenţilor»*.

# III. Conduita clinică a pacienţilor cu infecţie mixtă VHB/HIV

Conform rezultatelor examenului clinic şi de laborator, pacienţii pot fi împărţiţi în trei grupe:

1. tratamentul hepatitei B sau a infecției HIV nu este necesar;
2. trebuie tratată doar hepatita virală B;
3. trebuie tratată doar infecția HIV, sau ambele boli.

Problema principală în cazul tratamentului pacienților cu infecție mixtă VHB/HIV este determinarea momentului inițierii tratamentul pentru fiecare dintre boli. Pentru luarea deciziei se va ține cont de analiza următorilor parametri:

- concentrația ADN VHB;
- gravitatea afectării hepatice;
- numărul limfocitelor CD4 şi indicațiile pentru TARV;
- contraindicațiile.

Tratamentul infecției VHB, indiferent de numărul limfocitelor CD4, este indicat în caz de prezență a semnelor de boală hepatică activă (activitate ridicată a AlAT, concentrație ridicată a ADN VHB în serul sanguin, prezența schimbărilor necro-inflamatoare sau a fibrozei la biopsia hepatică).

## 1. Pacienți cu infecție mixtă VHB/HIV, care nu necesită tratament

Tratamentul nu este necesar în următoarele condiții:

- numărul limfocitelor CD4 ≥350/µl;
- forma ușoară sau progresivă a hepatitei B (ADN VHB <20 000 UI/ml în prezența HBeAg sau ADN VHB <2000 UI/ml în absența HBeAg; activitatea AlAT în limitele normei; absența afectării hepatice grave potrivit datelor biopsiei).

Deoarece tratamentul urgent nu este necesar, se va limita doar la supravegherea detaliată, aceasta incluzând:

- stabilirea numărului limfocitelor CD4 la fiecare 3-6 luni;
- examenul clinic pentru excluderea simptomelor infecției HIV, la fiecare 3-6 luni;
- în caz de infecție VHB inactivă, stabilirea activității AlAT la fiecare 6 luni (reactivarea hepatitei este posibilă chiar şi după o remisiune de mai mulți ani), de asemenea stabilirea nivelului α-fetoproteinei sau ecografia hepatică pentru excluderea CHC.
- În prezența HBeAg, activitate crescută a AlAT şi funcție hepatică compensată, supravegherea timp de 3-6 luni înainte de inițierea tratamentului, deoarece este posibilă seroconversia spontană a HBeAg.

## 2. Pacienții cu infecție mixtă VHB/HIV, care necesită doar tratament al hepatitei B

Tratamentul doar al hepatitei la pacienții cu infecție mixtă VHB/HIV este indicat în următoarele situații:

- numărul limfocitelor CD4 >350/µl;
- concentrația ADN VHB >20 000 UI/ml în prezența HBeAg sau ADN VHB >2000 UI/ml în absența HBeAg;
- manifestări clinice ale cirozei hepatice în prezența unei concentrații ADN VHB detectabile (>200 UI/ml);
- semne histologice de hepatită activă [evaluarea conform sistemului METAVIR ≥A2 (activitate) sau ≥F2 (fibroză)] sau activitate permanent crescută a AlAT în absența altor cauze de creştere a ei.

### *2.1. Remediile pentru tratamentul hepatitei B la pacienții care nu necesită TARV (doze şi scheme)*

Studii randomizate cu grupuri de control în privința eficienței tratamentului hepatitei B la pacienții cu infecție mixtă VHB/HIV nu s-au efectuat pe scară largă. Recomandările despre tratament şi supraveghere trebuie să se bazeze pe experiența existentă şi pe datele despre tratamentul pacienților cu mono-infecție VHB.

Pentru tratamentul hepatitei B se recomandă utilizarea a trei preparate: INF pegilat (INF-PEG) α-2a, INF standard α-2a sau α-2b, şi ,de asemenea, adefovirul.

#### 2.1.1. INF şi INF-PEG

Este demonstrat, că utilizarea INF este mai eficientă atunci când este prezent HBeAg, activitatea AlAT depăşeşte cu mai mult de 2 ori limita superioară a normei şi concentrație scăzută de ADN VHB. INF-

PEG devine preparatul standard pentru tratamentul hepatitei B şi este preparatul de preferinţă la pacienţii cu caracteristicele prezentate mai sus şi numărul limfocitelor CD4 >500/ µl.

*Doze şi regimul de administrare a INF-PEG α—2a (26):*

- 180 µg pe săptămână timp de 48 săptămâni, indiferent de prezenţa sau absenţa HBeAg şi a anticorpilor contra acestuia.

*Doze şi regimul de introducere a INF α-2a sau α-2b (26)*

- În prezenţa HBeAg: subcutanat 10 milioane de UI, 3 ori pe săptămână, sau 5 milioane de UI zilnic, timp de 4-6 luni;
- În absenţa HBeAg: aceleaşi doze timp de 12 luni.

*Contraindicaţii*

Absolute:

- Sarcina şi alimentarea naturală la sân;
- Afecţiune hepatică decompensată (în legătură cu creşterea riscului trombocitopeniei, deces din cauza insuficienţei hepatice, septicemiei);
- Tulburări psihice în absenţa tratamentului;
- Leucopenie accentuată sau trombocitopenie;
- Angină pectorală instabilă, diabet zaharat sau hipertensiune arterială;
- boală însoţită de convulsii, în absenţa tratamentului.

Relative:

- boli autoimune (de exemplu, psoriazis, artrita reumatoidă);
- depresie sau boli psihice în anamneză.

#### 2.1.2. Adefovir

Indicând adefovirul (analog nucleotidic) se observă o inhibiţie rapidă şi eficientă a replicării ADN VHB. În tratamentul de durată scurtă rezistenţa la adefovir se observă foarte rar (3 la sută peste 2 ani). Totuşi, de curând a fost demonstrat, că după 5 ani de mono-terapie cu adefovir, frecvenţa rezistenţei creşte până la 28 la sută *(27)*.

*Adefovirul se indică câte* 10 mg într-o singură priză timp de 24h *(28)*.

- durata optimă a mono-terapiei nu a fost stabilită.
- Se recomandă durata tratamentului cu adefovir nu mai puţin de 12 luni.
- Selectarea dozei de adefovir se va face ţinând cont de *clearance*-ul creatininei:
  - dacă *clearance*-ul creatininei este 20-49 ml/min, preparatul se indică câte 10 mg într-o singură priză timp de 48h;
  - dacă *clearance*-ul creatininei este 10-19 ml/min, preparatul se indică câte 10 mg într-o singură priză timp de 72h;
  - pacienţilor aflaţi în hemodializă preparatul se indică câte 10 mg într-o singură priză pe săptămână după hemodializă .

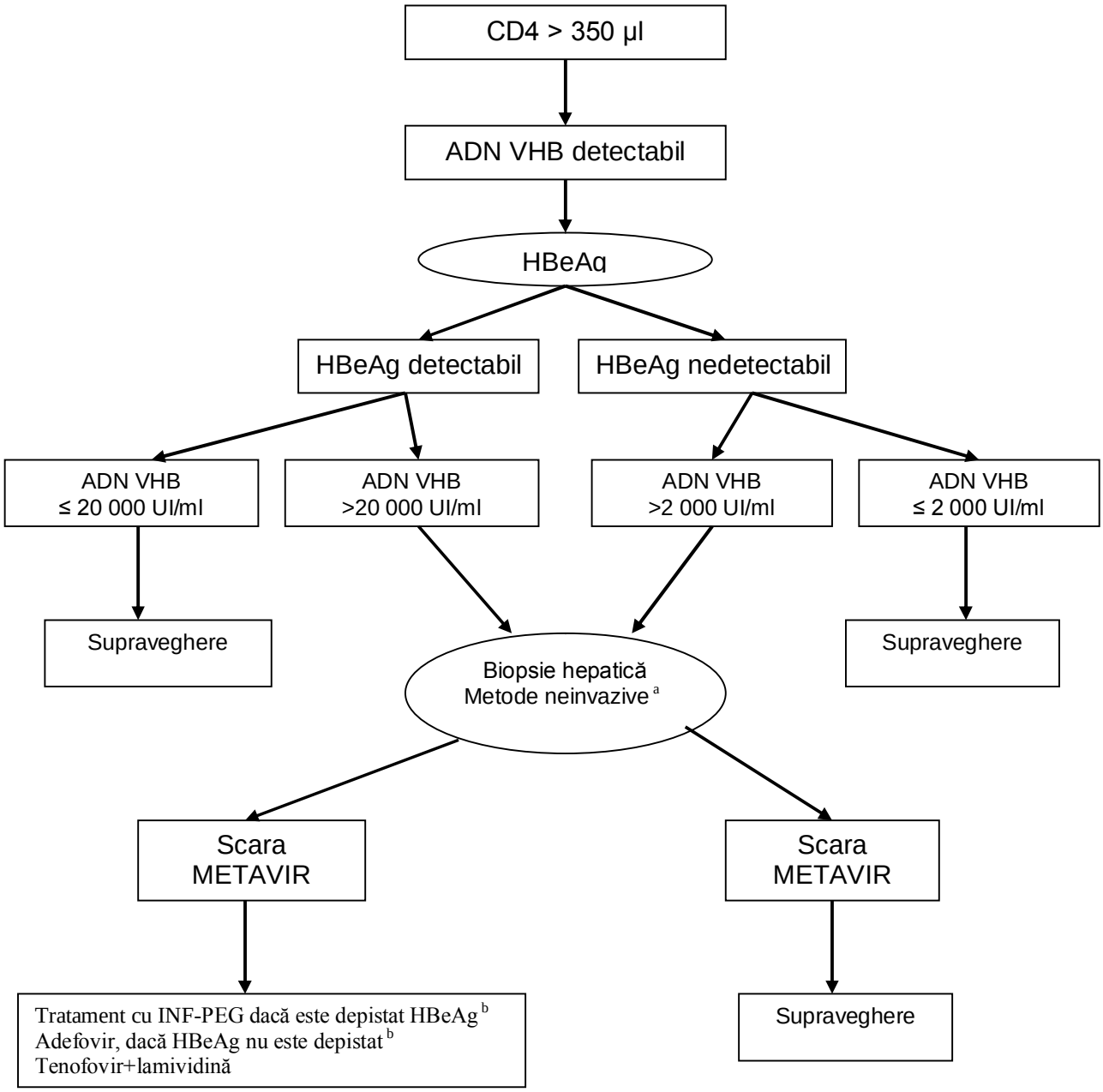
*Contraindicaţii* pentru tratamentul cu adefovir sunt sarcina şi nefrotoxicitatea preparatului.

### *2.2. Algoritmele de diagnostic şi tratament ale hepatitei cronice B la pacienţii HIV infectaţi, care nu necesită TARV*

#### 2.2.1. Algoritmul 1

Această abordare se bazează pe determinarea ADN VHB (în absenţa semnelor clinice de ciroză hepatică) (Figura 3).

**Figura 3.** Algoritmul **1**




[a] Metode neinvazive: FibroTest (marcheri serologici), FibroScan (metoda vizualizării).

[b] INF-PEG sau adefovir sunt preparatele de preferinţă la pacienţii cu infecţie mixtă VHB/HIV, ce nu au nevoie de TARV. Dacă INF-PEG, INF sau adefovirul nu sunt accesibile, la pacienţii cu numărul limfocitelor CD4 350— 500/µl poate fi pusă în discuţie iniţierea TARV.

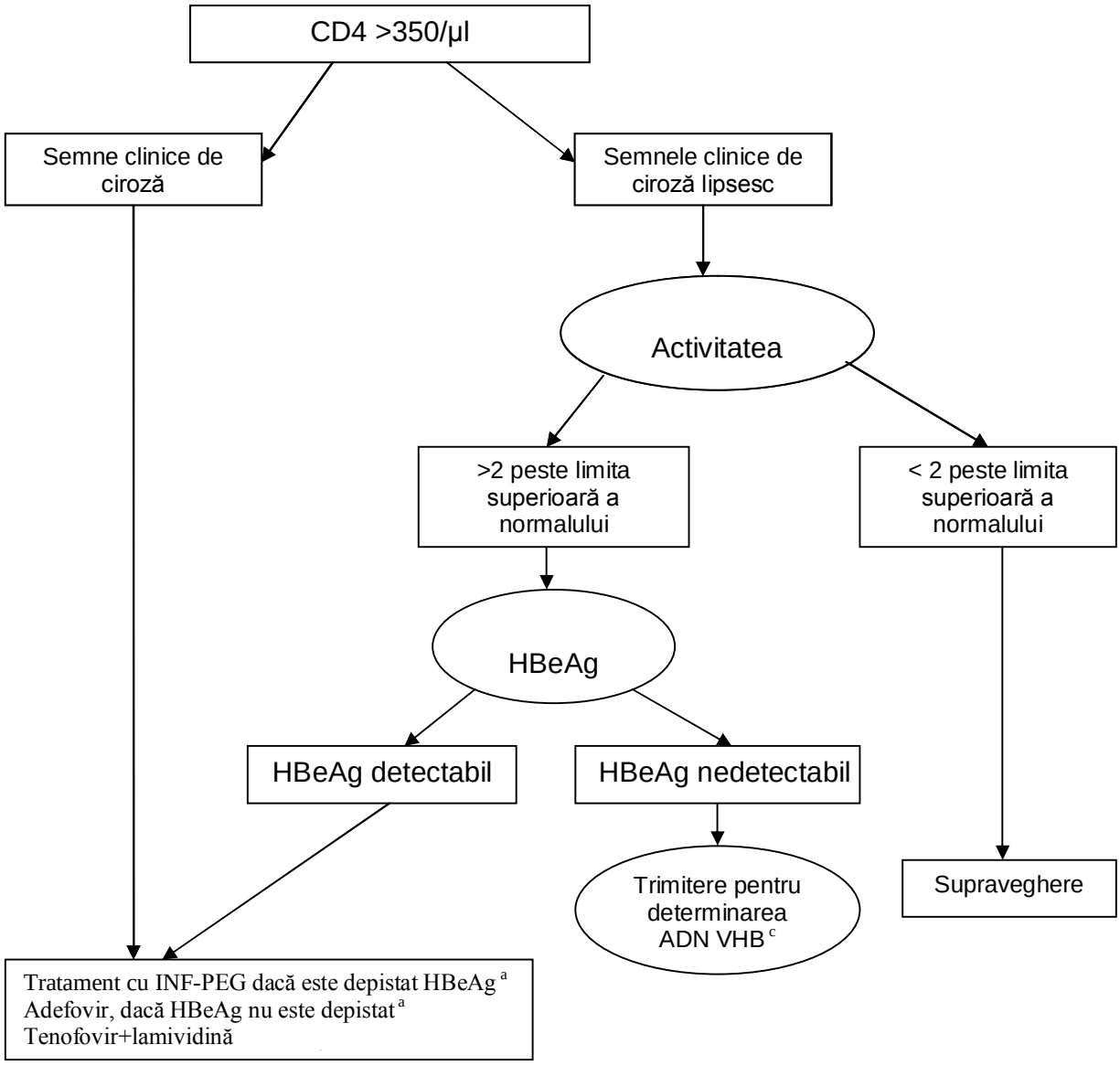
[c] TARV început prea devreme poate duce la apariţia efectelor adverse şi dezvoltarea rezistenţei HIV faţă de tenofovir şi lamivudina; asta poate crea probleme în caz de TARV pe viitor.

**2.2.2. Algoritmul 2**

A doua abordare se bazează pe evaluarea clinică şi este aplicabilă în primul rând, în instituţiile medico-sanitare, unde nu există posibilitatea determinării ADN VHB. Această conduită permite detectarea pacienţilor cu infecţie mixtă VHB/HIV care au nevoie de tratamentul hepatitei B, la care decizia despre iniţierea tratamentului poate fi luată fără determinarea concentraţiei ADN VHB (de exemplu, pacienţii cu ciroză hepatică, de asemenea pacienţii fără semnele clinice de ciroză, dar cu activitate crescută a AlAT şi HBeAg prezent). Totuşi în caz de suspiciune a hepatitei cronice B (HBeAg lipseşte, dar activitatea AlAT depăşeşte de peste 2 ori limita superioară a normei) pacienţii trebuie îndreptaţi în

centre specializate pentru stabilirea nivelului ADN VHB şi efectuarea tratamentului corespunzător.

**Figura 4.** Algoritmul 2.




a INF-PEG sau adefovir sunt preparatele de preferinţă la pacienţii cu infecţie mixtă VHB/HIV, care nu au nevoie de TARV. Dacă INF-PEG, INF sau adefovirul nu sunt accesibile, la pacienţii cu numărul limfocitelor CD4 350- 500/µl poate fi discutată iniţierea TARV.

b Iniţierea timpurie a TARV poate duce la apariţia efectelor adverse şi dezvoltarea rezistenţei HIV la tenofovir şi lamivudină; ceea ce poate crea probleme în TARV pe viitor.

c Dacă HBeAg nu este detectat, procedura de diagnostic se efectuează conform algoritmului 1.

**2.2.3. Tratamentul pacienţilor cu infecţie mixtă VHB/HIV şi ciroză hepatică decompensată (*29*)**

- În ciroza hepatică decompensată tratamentul trebuie să fie de lungă durată, cel mai probabil pe toată viaţa, deoarece creşterea replicării virale după terminarea tratamentului poate duce înrăutăţire clinică rapidă.
- Adefovirul este lipsit de pericol în ciroza hepatică decompensată, şi utilizarea lui este frecvent însoţită de îmbunătăţirea clinică considerabilă. Totuşi utilizarea îndelungată (timp de 5 ani) a adefovirului în 28 la sută din cazuri duce la dezvoltarea rezistenţei faţă de preparat la pacienţii cu

mono-infecție VHB. În legătură cu aceasta în timpul tratamentului cu acest preparat se recomandă la fiecare 6 luni determinarea concentrației ADN VHB, pentru detectarea la timp a dezvoltării rezistenței. Dacă concentrația ADN VHB a crescut cu mai mult de 10 ori, trebuie efectuată determinarea genotipului. INF este contraindicat în ciroză decompensată din cauza toleranței proaste față de preparat.

## 3. Pacienți cu infecție mixtă VHB/HIV, care necesită doar tratament al infecției HIV sau a ambelor boli

Pentru astfel de pacienți schemele de tratament se selectează ținând cont, că unele preparate ARV, de exemplu lamivudina şi tenofovirul, sunt active atât în cazul VHB, cât şi în cazul HIV *(30—32)*.

### *3.1. Recomandări pentru tratamentul hepatitei B*

#### 3.1.1. Pacienți cu numărul limfocitelor CD4 200-350/µl şi simptome clinice ale infecției HIV

Decizia privind tratamentul infecției VHB la astfel de pacienți se bazează în mod esențial pe concentrația ADN VHB:

- În prezența HBeAg şi concentrația ADN VHB >20 000 UI/ml sau în absența HBeAg şi concentrația ADN VHB >2000 UI/ml, în schema TARV se includ două preparate cu acțiune dublă (împotriva VHB şi HIV).
- În caz de concentrație scăzută a ADN VHB includerea în schema TARV a două preparate cu acțiune dublă nu este obligatorie, dar este de preferat, deoarece în timpul apropiat oricum poate apărea necesitatea trecerii la alte preparate în acutizarea hepatitei pe fond de TARV.

#### 3.1.2. Pacienți cu numărul limfocitelor CD4 <200/µl

Dacă numărul limfocitelor CD4 <200/µl, riscul acutizării grave a hepatitei B este mare (până la deces), ca urmare a dezvoltării sindromului inflamator de recuperare a imunității pe fondal de TARV. În acest caz, indiferent de indicațiile pentru tratamentul hepatitei B, schema TARV trebuie să includă două preparate cu acțiune dublă, ceea ce scade riscul reactivării virusului hepatic B.

#### 3.1.3. Pacienți infectați cu HIV cu manifestări clinice ale cirozei hepatice

- Ciroza hepatică manifestă clinic reprezintă indicație absolută pentru tratament.
- Valoarea prag a ADN VHB pentru a începe tratamentul hepatitei B este mai scăzută, decât la pacienții fără ciroză (>200 UI/ml, adică imediat cum începe a fi detectat).
- În ciroza hepatică compensată nu există contraindicații pentru administrarea preparatelor.
- În ciroza decompensată este indicat tratamentul paliativ.
- Pacienților cu ciroză li se vor face examinări clinice periodice, examinarea funcției hepatice şi stabilirea concentrației serice a preparatelor.
- Poate fi necesară corectarea dozelor preparatelor ARV, care se metabolizează în ficat. Dacă acest lucru nu este posibil, se va evita indicarea didanozinei şi a stavudinei şi se vor supraveghea atent pacienții care administrează scheme de tratament cu inhibitori ai proteazei (IP). Recomandările în privința alegerii dozelor preparatelor ARV la pacienții cu boală hepatică în stadiu terminal (BHST) sunt prezentate în Capitolul 6 «Hepatita C şi infecția HIV: conduita pacienților cu infecție mixtă».

### *3.2. Recomandări privind tratamentul infecției HIV*

#### 3.2.1. Inițierea TARV

TARV la pacienții cu infecție mixtă VHB/HIV se începe în conformitate cu recomandările contemporane, elaborate pentru pacienții cu mono-infecție HIV (Tabelul 5). Informația mai detailată este prezentată în Capitolul 1 *«Examinarea şi terapia antiretrovirală la adulți şi adolescenți»*.

**Tabelul 5. Recomandări pentru începutul TARV la pacienții cu infecție mixtă VHB/HIV.**

| Numărul limfocitelor CD4* | Recomandări |
|---|---|
| ≤350/µl | Este indicat TARV.<br>Schemă trebuie să includă două remedii cu acțiune dublă (împotriva VHB şi HIV). |

| | |
|---|---|
| | TARV este indicat la o viremie ridicată sau scăderea rapidă a numărului limfocitelor CD4. Tratamentul se începe până când numărul limfocitelor CD4 nu a scăzut până la 200/ µl. Când sunt prezente indicațiile pentru tratamentul hepatitei B este necesar (sau se recomandă insistent) includerea în schema TARV a două preparate cu acțiune dublă. |

* Faceți referință la Anexă pentru clasificarea clinico-imunologică a infecției HIV la adulți (CDC, 1993).

**Indicațiile pentru TARV potrivit clasificației CDC**

**I categorie**: pacienții simptomatici, SIDA sunt tratați la orice valoare a celulelor $CD_4$ sau ARN HIV

**II categorie**: pacienții asimptomatici sunt tratați dacă nivelul celulelor $CD_4$ <350 pe mcl la orice valoare a ARN HIV

**III categorie**: pacienții asimptomatici şi $CD_4$ >350 pe mcl, sunt tratați în funcție de nivelul HIV (>100.000 cópii/ml)

Notă: Pentru identificarea indicațiilor pentru inițierea imediată a TARV se recomandă de utilizat numărul de limfocite $CD_4$ (<350 pe mcl) şi nivelul ARN HIV (>100.000 cópii/ml).

#### 3.2.2. Scheme TARV de prima linie

**Tabelul 6. Scheme TARV de primă intenție pentru pacienții cu infecție mixtă VHB/HIV**

| | Schema TARV | Combinații de preparate |
|---|---|---|
| **Schema de preferință de prima linie** | 2 INTI + 1 INNRT | Tenofovir[a] + (lamivudină sau emtricitabina[b]) + efavirenz[c] |
| **Schema alternativă de prima linie** | 2 INTI + 1 INNRT | În caz de efecte adverse la TDF şi 3TC/FTC:<br>AZT + FTC/3TC + EFV<br><br>AZT → ABC:<br>ABC[4, 5, 12] + 3TC + EFV[10] |
| | 3 INTI | Zidovudina+ (lamivudină sau emtricitabină[b]) + tenofovir<br><br>AZT + 3TC + ABC[4,5] |

[a] Dacă tenofovir nu este accesibil, în schemă neapărat este inclusă lamivudina.
[b] Eficiența emtricitabinei şi lamivudinei este aceeaşi. Există un preparat combinat cu doză fixă, care include emtricitabina şi tenofovirul *(33, 34)*.
[c] În caz de funcție hepatică compensată şi supraveghere atentă efavirenzul poate fi substituit prin nevirapină. Este necesar de a evita indicarea nevirapinei, dacă numărul limfocitelor CD4 >250/ µl la femei şi >400/ µl la bărbați.

#### 3.2.3. Scheme TARV de linia a doua

**Tabelul 7. Schemele TARV de linia a doua pentru pacienții cu infecție mixtă VHB/HIV**

| Schema TARV | | Preparatele |
|---|---|---|
| *De preferință* | 3 INTI + 1 IP, fortificat cu ritonavir | Abacavir<br>+ didanozina<br>+ lopinavir/ritonavir<br>+ (TDF sau 3TC sau FTC)<br><br>TDF + AZT + 3TC + LPV/r |
| *Alternativă* | +2 IP (unul fortificat cu ritonavir) | (TDF sau 3TC sau FTC) + LPV/r + $PI_2$ |

*Notă*: În schemele TARV de a doua intenție trebuie incluse tenofovir şi lamivudina (sau emtricitabina) pentru tratamentul hepatitei B.

[a] Dacă zidovudina nu este utilizată în schema de primă intenție, stavudina poate fi considerată drept preparat de primă intenție în schema ARV de a doua intenție.
[b] Studiile efectuate recent au confirmat eficiența combinației lopinavir/ritonavir cu efavirenz *(35)*.

### *3.3. Pacienți cu infecție mixtă VHB/HIV infectați cu tulpini VHB rezistente la lamivudină*

- La pacienții cu infecție mixtă HIV/VHB rezistența la lamivudină se dezvoltă mai rapid chiar şi la indicarea preparatului în doze mari (300 mg/24h). După 2 şi 4 ani de tratament ea se observă aproape la 50 şi 90 la sută din bolnavii corespunzător (*36, 37*).
- Dacă se suspectă rezistența la lamivudină, sunt efectuate investigațiile de laborator corespunzătoare (*38, 39*). Dacă acest lucru nu este posibil, rezistența este diagnosticată prin creşterea concentrației ADN VHB în sânge (mai mult de 10 ori cu respectarea regimului de tratament). În caz de detectare a rezistenței lamivudina este înlocuită cu tenofovir (*40—42*).
- Tenofovirul este neapărat inclus în schema TARV în caz de detectare a rezistenței la lamivudină.

### *3.4. Sumarul schemelor ARV pentru conduita specifică a co-infecției HIV-HVB:*

| **Linia I de preferință** | **Linia I alternativă** | **Linia II de preferință** | **Linia II alternativă** |
|---|---|---|---|
| TDF[1] + (3TC sau FTC[2]) + EFV | EFV → AZT:<br>TDF + (3TC sau FTC) + AZT<br><br>AZT → ABC:<br>ABC[4, 5, 12] + 3TC + EFV[10]<br><br>EFV → ABC:<br>AZT + 3TC + ABC[4, 5, 12]<br><br>TDF +FTC + ABC[5, 12]<br><br>AZT + 3TC[7] + EFV | TDF + AZT + 3TC + LPV/r<br><br>ABC + ddI + LPV/r + (TDF sau 3TC sau FTC) | (TDF sau 3TC sau FTC) + LPV/r + $PI_2$ |

[1] Tenofovir este INTI cel mai puțin hepatotoxic şi este activ contra HIV şi HVB.
[2] Emtricitabina şi lamivudina sunt remedii similare, cu aceeaşi eficacitate. Lamivudina nu trebuie să fie niciodată utilizată împreună cu emtricitabina, din moment ce ambele aceste remedii sunt analogi ai aceleiaşi nucleozide. Este preferabil a se utiliza formule de remedii combinate, inclusiv tenofovir şi emtricitabină, care sunt active contra HIV şi HVB
[4] În caz de combinare a abacavirului cu zidovudină şi lamivudină se preferă utilizarea remediilor combinate care le include pe toate trei într-un singur comprimat. În caz de combinare a abacavirului şi lamivudinei se preferă utilizarea remediilor combinate care le include pe ambele într-un singur comprimat.
[5] Este posibil a utiliza strategia de simplificare a schemelor de tratament ARV atunci când după utilizarea cu succes a schemei precedente cu INNTI (sau IP/r) (încărcătură virală nedetectabilă) este indicată administrarea a trei INTI.
[7] Lamivudina este activă contra HIV şi HVB dar la pacienții cu HVB este preferabilă utilizarea remediilor combinate. Lamivudina nu trebuie niciodată să fie utilizată împreună cu emtricitabina, deoarece ambele aceste remedii sunt analogi ai aceleiaşi nucleozide.
[10] Efavirenz micşorează considerabil concentrația metadonei (circa 60%), astfel frecvent se atestă sindrom de abstinență metadonică. De regulă, se impune necesitatea creşterii dozei metadonei (în mediu, cu circa 50%).
[12] Abacavir ar putea moderat micşora concentrația metadonei. Deşi riscul abstinenței metadonice este mic, iar necesitatea corecției dozei de metadonă este puțin probabilă, pentru unii pacienți se poate anticipa majorarea dozei metadonei.

## 4. Monitorizarea şi evaluarea eficacității tratamentului la pacienții cu infecție mixtă VHB/HIV

### *4.1. Criterii de apreciere a eficienței tratamentului hepatitei B*

Tratamentul este considerat eficient, dacă sunt obținute:

- Normalizarea stabilă a nivelului AlAT ;

- Inhibarea durabilă a replicării ADN VHB [scăderea concentrației, cel puțin, de 10 ori după 3 luni de tratament şi până la valori nedetectabile (<200 UI/ml) pe viitor] (*43*);
- Seroconversie durabilă a HBeAg la pacienți la care acesta era detectabil din start. La pacienții infectați cu HIV şi aflați în tratament cu inhibitori nucleozidici sau nucleotidici ai revers transcriptazei (INTI) acest fenomen se observă foarte rar.

#### 4.1.1. Monitorizarea nivelului ADN VHB

Faceți referință la Tabelul 8. Trebuie de menționat că:

- În prezența HBeAg şi concentrația ADN VHB <20 000 UI/ml, precum şi în absența HBeAg şi concentrația ADN VHB <2000 UI/ml detectarea ADN VHB este necesar a fi efectuată 1 dată la 6 luni.
- În timpul tratamentului (inclusiv indicarea preparatelor ARV cu acțiune dublă) drept răspuns de început este considerată scăderea concentrației ADN VHB, cel puțin, de 10 ori pe parcurs a primelor 1—3 luni. Apoi concentrația ADN VHB este stabilită 1 dată la 3 luni sau, dacă nu este posibil, cel puțin 1 dată la 6 luni.
- Dacă concentrația ADN VHB a crescut de 10 ori şi mai mult cu respectarea regimului de tratament, trebuie suspicionată dezvoltarea rezistenței. În limita posibilităților prezența rezistenței este confirmată prin examinările corespunzătoare.

**Tabelul 8. Observația în timpul tratamentului.**

| | | Până la tratament | Luna 1 | Luna 2 | Luna 3 | La fiecare 3 luni | La fiecare 6 luni |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Eficacitatea AlAT** | | + | | + | + | + | |
| | **ADN VHB** | + | | | + | + (dacă este posibil) | + |

#### 4.1.2. Monitorizarea activității ALAT

- Dacă până la inițierea tratamentului activitatea AlAT era în limite normale, ea va fi examinată încă o dată peste o lună, apoi la fiecare 3 luni pe parcursul tratamentului. Dacă tratamentul nu este efectuat, examinările se repetă o dată în 3-6 luni.
- La pacienții care primesc IP şi/sau inhibitori nonnucleozidici ai revers transcriptazei (INNTI), nivelul AlAT şi AsAT serice este stabilit lunar în primele 3 luni după începutul oricărei noi scheme TARV. Apoi examinarea se efectuează la fiecare 3 luni, pentru diagnosticarea din timp a manifestărilor hepatotoxice a preparatelor.

### *4.2. Monitorizarea şi evaluarea eficacității TARV la pacienții cu infecție mixtă VHB/HIV*

- La fiecare 3-6 luni este stabilit numărul limfocitelor CD4.
- În limita posibilității, o dată la fiecare 6 luni este determinată concentrația ARN HIV în sânge (încărcătura virală, viremia).

Informația mai detaliată este prezentată în Capitolul 1 *«Examinarea şi tratamentul antiretroviral al adulților şi adolescenților»*.

### *4.3. Monitorizarea aderenței la tratament*

- Consilierile contribuie la evitarea întreruperilor în tratamentul hepatitei B.
- Pacienții trebuie să cunoască efectele adverse ale remediilor ce le sunt administrate şi să se adreseze la medic la apariția primelor semne de toxicitate.
- Dacă pacientul nu cunoaşte care sunt efectele adverse ale preparatelor pe care le primeşte, acesta poate să nu comunice medicului despre ele. Aceasta scade aderența la tratament şi eficiența acestuia, de asemenea creşte riscul dezvoltării rezistenței.

Informația mai detaliată este prezentată în Capitolul 1 *«Examinarea şi tratamentul antiretroviral al adulților şi adolescenților»*.

### *4.4. Conduita în cazul apariției hepatotoxicității*

Toți lucrătorii medicali trebuie să cunoască, ce efecte adverse au preparatele indicate pacientului,

pentru depistarea precoce şi eliminarea lor.

Hepatotoxicitatea este un efect advers important al TARV care poate creşte morbiditatea şi mortalitatea la pacienţii cu infecţie mixtă VHB/HIV. Conduita în cazul apariţiei hepatotoxicităţii depinde în mare măsură de manifestările ei clinice, gravitate şi patogenie.

#### 4.4.1. Sindromul de recuperare a imunităţii la pacienţii cu infecţie mixtă VHB/HIV

Leziunea hepatică în hepatita cronică B este în mare măsură imunomediată. Imunodeficienţa, condiţionată de infecţia HIV, scade reacţia inflamatoare în ţesutul hepatic la pacienţii cu infecţie mixtă VHB/HIV. Inhibarea replicării HIV pe fondul TARV se manifestă prin sindromul de restabilire a imunităţii. În plus, în primele săptămâni de tratament este posibilă acutizarea hepatitei. De regulă, aceasta are loc la pacienţii cu un număr foarte scăzut de limfocite CD4 şi/sau concentraţie foarte crescută ARN HIV până la începutul tratamentului *(44)*. În scopul profilaxiei reactivării infecţiei VHB în schema TARV se includ preparate cu acţiune dublă (împotriva VHB şi HIV) (vezi mai sus).

#### 4.4.2. Hepatotoxicitatea determinată de administrarea de medicamente

- Manifestări de hepatotoxicitate pot fi observate, de asemenea, la pacienţii care primesc unii INTI, mai ales zidovudina, stavudina şi didanozina. Utilizarea acestor preparate poate duce la dezvoltarea distrofiei hepatice adipoase, cu acidoză lactică (în cazuri extreme). Acesta este o complicaţie gravă, care se caracterizează printr-o mortalitate crescută. În lactacidoză se impune anularea imediată a preparatelor antiretrovirale hepatotoxice şi indicarea altor preparate, care posedă un alt profil al toxicităţii.
- Frecvenţa cazurilor de hepatotoxicitate accentuată (gradul 3-4), asociată cu INNTI, este relativ scăzută, dar poate creşte considerabil la pacienţii cu infecţia mixtă VHB sau VHC (*45, 46*).
- Principalele manifestări toxice ale nevirapinei sunt hepatotoxicitatea şi reacţia de hipersensibilitate (urticarie). Aceste manifestări pot fi grave şi pot ameninţa viaţa. În linii generale, efectele adverse în cazul nevirapinei se întâlnesc rar, la femei de 3-7 ori mai frecvent decât la bărbaţi (*47*).
- La pacienţii cu numărul limfocitelor CD4 >250/ µl riscul acţiunii hepatotoxice grave a nevirapinei este de 10 ori mai mare decât la pacienţii cu CD4 <250/ µl.
- Hepatotoxicitatea şi reacţiile cutanate se întâlnesc cel mai frecvent în primele 6 săptămâni de tratament cu nevirapină; indicarea preparatelor pe parcursul acestei perioade de timp în jumătate de doză scade simţitor riscul efectelor adverse.
- La pacienţii infectaţi cu HIV care primesc IP destul de frecvent (în 2-8,5 la sută din cazuri) se observă activitatea crescută a AlAT şi AlAT (*48, 49*).
- La pacienţii cu infecţie mixtă VHB/HIV se observă un risc mai crescut pentru dezvoltarea hepatitei medicamentoase şi un risc mai crescut de afectare hepatică gravă decât la pacienţii cu patologie hepatică concomitentă de altă etiologie.
- În absenţa altor factori concomitenţi conduita tratamentului depinde în mare măsură de gravitatea hepatotoxicităţii (Tabelul 9).

**Tabelul 9. Scara standardizată a hepatotoxicităţii (*50*).**

| Gradul toxicităţii | Creşterea ALAT şi ASAT faţă de limita superioară a normei | Creşterea faţă de nivelul iniţial |
|---|---|---|
| 1 | 1,25—2,5 ori | 1,25—2,5 ori |
| 2 | 2,6—5 ori | 2,6—3,5 ori |
| 3 | 5,1—10 ori | 3,6—5 ori |
| 4 | >10 ori | >5 ori |

- În caz de hepatotoxicitate gravă se recomandă trecerea la o altă schemă de TARV, mai puţin periculoasă.
- În caz de hepatotoxicitate uşoară sau moderată (gradul 1—2) se poate continua tratamentul cu aceeaşi schemă, dar se va supraveghea foarte riguros activitatea enzimelor hepatice.

#### 4.4.3. Hepatotoxicitatea preparatelor antituberculoase în hepatita B cronică (51, 52)

- Frecvenţa manifestării hepatotoxicităţii preparatelor antituberculoase este mult mai mare la pacienţii cu infecţie mixtă cu VHB sau VHC (59 la sută) decât în absenţa infecţiei mixte cu aceşti viruşi (24 la sută) (*52*).

- Remediile frecvent utilizate sunt hepatotoxice: izoniazida, rifampicina, pirazinamida.
- O hepatotoxicitate mai accentuată posedă pirazinamida şi izoniazida, de aceea este necesară evitarea indicării acestor preparate pacienţilor cu tuberculoză şi patologie hepatică cronică concomitentă.
- Scăderea dozelor preparatelor antituberculoase în insuficienţă hepatică nu este necesară.
- În boală hepatică decompensată nu se indică rifampicină.
- La pacienţii cu hepatită fulminantă poate fi utilizată streptomicina, etambutolul şi remediile de rezervă, de exemplu, fluorochinolonele. Înainte de aceasta este necesară consultaţia pneumoftiziologului.
- În disfuncţie hepatică se pot indica preparatele antituberculoase cu hepatotoxicitate mai puţin accentuată (rifabutina, amicacina, ofloxacina, levofloxacina). În astfel de cazuri specifice, înainte de iniţierea tratamentului este necesară consultaţia unui pneumoftiziolog cu experienţă.
- Hepatotoxicitatea se manifestă în primele 2 luni de tratament cu preparate antituberculoase, de aceea în această perioadă trebuie supravegheaţi foarte atent indicatorii funcţiei hepatice.

# IV. Lista minimă a datelor recomandate pentru colectare în instituţiile medicale

Lista minimă de date propuse pentru colectare, este importantă pentru evaluarea accesibilităţii şi eficienţei serviciilor. Aceste date vor ajuta lucrătorii sistemului sănătăţii în luarea deciziilor despre îmbunătăţirea şi extinderea serviciilor pentru toţi care vor avea nevoie de ele.

Fiecare instituţie medicală trebuie să colecteze cu regularitate următoarele date (de exemplu, o dată pe lună, trimestru sau jumătate de an):

- Numărul pacienţilor HIV infectaţi, care s-au adresat la instituţii medicale (în continuare această cifră va fi folosită ca indicator faţă de datele enumerate mai jos);
- Numărul pacienţilor infectaţi cu HIV cu infecţie mixtă VHB ( HBsAg detectat);
- Numărul pacienţilor infectaţi cu HIV cu hepatită B activă;
- Numărul pacienţilor infectaţi cu HIV cu hepatită B activă, care beneficiază de:
  - TARV cu lamivudină şi /sau tenofovir;
  - TARV fără lamivudină şi /sau tenofovir;
  - Preparate doar pentru tratamentul hepatitei B (de exemplu INF sau adefovir);
- Numărul pacienţilor infectaţi cu HIV, vaccinaţi contra hepatitei B;
- Numărul pacienţilor cu infecţie mixtă VHB/HIV decedaţi, cu indicarea cauzei decesului (de exemplu, afecţiune hepatică; deces asociat HIV/SIDA; deces ce nu este corelat cu HIV/SIDA, cum ar fi, de pildă, accidente, supradozaj cu droguri, suicid).

# Anexa 2.5. Clasificarea CDC a infecției HIV la adulți – categorii clinice

Categoria A cuprinde una sau mai multe din următoarele condiții apărute la persoane cu infecție HIV dovedită:

- Infecția cu HIV asimptomatică
- Adenopatie persistentă generalizată
- Infecție acută (primară) cu HIV
- Hepatomegalie
- Infecții ale căilor respiratorii superioare persistente
- Manifestări cutanate
- Otită medie persistentă
- Parotidită HIV
- Splenomegalie

Categoria B cuprinde bolnavi cu infecție HIV simptomatică, dar care nu prezintă nicio manifestare clinică inclusă în categoria C şi care întruneşte cel puțin unul din următoarele criterii:

5) Manifestarea clinică este atribuită infecției cu HIV sau este un indiciu al deficitului de imunitate mediată celular, sau
6) Boala este considerată de medic ca evoluând clinic sau necesitând tratament, care este suspectat a fi necesar în infecția cu HIV. Pentru clasificarea cazului, bolile din categoria B au prioritate față de cele din categoria A.

*Exemple (listă incompletă):*
Angiomatoză bacilară
Abces pulmonar
Anemie
Boală inflamatorie pelvină (abcese tuboovariene)
Candidoza orofaringeană
Candidoza vulvovaginală (persistentă, recidivantă, sau rezistentă la tratament)
Cardiomiopatie
Diaree cronică
Febră persistentă
Herpes Zoster
Hipotrofia statutului ponderal
HSV genital
HSV stomatită recurentă
Infecția cu CMV
Leiomiosarcom
Leucoplakia viloasă
Listerioză
Meningită bacteriană
Neuropatie periferică
Pneumonie bacteriană
Purpură trombocitopenică idiopatică
Episod de septicemie

Categoria C include bolnavii cu suferințe indicatoare de SIDA. Odată apărută, afecțiunea din categoria C, bolnavul va rămâne definitiv încadrat în această categorie.
Candidoza sistemică
Candidoza esofagiană
Candidoza pulmonară

CMV retinită
Criptococoză
Encefalopatie HIV
HSV diseminat
Infecții bacteriene recurente
Izosporidiază
Leucoencefalopatie progresivă multifocală
Limfom non-Hodjkin
Limfom primar cerebral
Meningită bacteriană recurentă
Mycobacteria Avium diseminată
Mycobacteria Tuberculosis diseminată
Mycobacteria Tuberculosis extrapulmonară
Mycobacteria Tuberculosis pulmonară
Neoplasme
Pneumonia cu pneumocistis carini
Pneumonie bacteriană recurentă
Sarcomul Kaposi
Septicemie recurentă
Sindrom caşectizant
Toxoplasmoză cerebrală

| Categorii imunologice ($CD_4$) | Categorii clinice | | |
|---|---|---|---|
| | A asimptomatic APG sau infecție HIV acută | B simptomatic (non-A non-C) | C boli indicatoare de SIDA |
| <500/$mm^3$ (>29%) | A1 | B1 | C1* |
| 200-499/$mm^3$ (14-28%) | A2 | B2 | C2* |
| <200/$mm^3$ (<14%) | A3* | B3* | C3* |

* Categoriile A3, B3, C1, C2, C3 reprezintă definiția extinsă a cazului de SIDA la adolescenții şi adulții HIV-seropozitivi.

# Bibliografie


1. Custer B et al. Global epidemiology of hepatitis B virus. Journal *of Clinical Gastroenterology*, 2004, 38(10 Suppl):S158—S168.
2. World Health Organization. *Hepatitis B.* Geneva, WHO, 2002 (http://www.who.int/csr/disease/hepatitis/HepatitisB_whocdscsrlyo2002_2.pdf, accessed 29 March 2006).
3. Fung SK, Lok AS. Hepatitis B virus genotypes: do they play a role in the outcome of HBV infection? *Hepatology*, 2004, 40(4):790—792.
4. Thio C. Hepatitis B in the HIV-infected patient: epidemiology, natural history and treatment. *Seminars in Liver Disease*, 2003, 23:125—136.
5. Alter MJ. Epidemiology of viral hepatitis and HIV coinfection. *Journal of Hepatology*, 2006, 44, Suppl 1:S6—S9.
6. Konopnicki D et al. Hepatitis B and HIV: prevalence, AIDS progression, response to highly active antiretroviral therapy and increased mortality in the EuroSIDA cohort. *AIDS*, 2005, 19(6):593—601.
7. Niederau K et al. Long-term follow-up of HBeAg-positive patients treated with interferon alfa for chronic hepatitis B. *The New England Journal of Medicine*, 1996, 334:1422—1427.
8. Conjeevaram HS, Suk-Fong Lok A. Management of chronic hepatitis B. *Journal of Hepatology*, 2003, 38:S90—S103.
9. Thio CL et al. HIV-1, hepatitis B virus, and risk of liver-related mortality in the Multicenter Cohort Study (MACS). *The Lancet*, 2002, 360(9349):1921—1926.
10. Puoti M et al. Hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients: epidemiological features, clinical presentation and outcome. *AIDS*, 2004, 18(17):2285—2293.
11. Levine OS et al. Seroepidemiology of hepatitis B virus in a population of injecting drug users; association with drug injection patterns. *American Journal of Epidemiology*, 1995, 142(3):331—341.
12. Pugh RNH et al. Preoperative assessment of patients with liver disease. *British Journal of Surgery*, 1973, 60:646—649.
13. Torbenson M, Thomas DL. Occult hepatitis B. *The Lancet Infectious Diseases*, 2002, 2(8):478—486.
14. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology*, 2001, 34(6):1225—1241.
15. Bonino F, Brunetto MR. Chronic hepatitis B e antigen (HBeAg) negative, anti-HBe positive hepatitis B: an overview. *Journal of Hepatology*, 2003, 39(Suppl. 1):S160—163.
16. Wildur K, Sidhur K. Beta blocker prophylaxis for patients with variceal haemorrhage. *Journal of Clinical Gastroenterology*, 2005, 39(5):435—440.
17. Bedossa P, Poynard T, METAVIR Comparative Group. Inte- and intra-observer variation in the assessment of liver biopsy of chronic hepatitis C. *Hepatology*, 1994, 20:15—20.
18. Simmonds et al. Epidemiological, clinical and therapeutic associations of hepatitis C types in western European patients. *Journal of Hepatology*, 1996, 24(5):517—524.
19. Myers R et al. Prediction of liver histological lesions with biochemical markers in patients with chronic hepatitis B. *Journal of Hepatology*, 2003, 39:222—230.
20. Sandrin L et al. Transient elastography: a new non-invasive method for assessment of hepatic fibrosis. *Ultrasound in Medicine & Biology*, 2003, 29:1705—1713.
21. De Ledinghen V et al. Diagnosis of hepatic fibrosis and cirrhosis by transient elastography in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome*, 2006, 41(2).
22. Nunes D et al. HIV infection does not affect the performance of non-invasive markers of fibrosis for the diagnosis of hepatitis C virus-related liver disease. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome*, 2005, 40(5).
23. Hassan MM et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma: synergism of alcohol with viral hepatitis and diabetes mellitus. *Hepatology*, 2002, **36**:1206—1213.
24. Lucas GM et al. Longitudinal assessment of the effects of drug and alcohol abuse on HIV-1 outcomes treatment in an urban clinic. *AIDS*, 2002, 16:767—774.
25. Ferenci P, Formann E, Romeo R. Successful treatment of chronic hepatitis D with a short course of peginterferon alfa-2a. *American Journal of Gastroenterology*, 2005, 100(7):1626—1627.
26. Cooksley W. Treatment with interferons (including pegylated interferons) in patients with chronic hepatitis B. *Seminars in Liver Disease*, 2004, 24(Suppl. 1):45—53.
27. S Hadziyannis et al. Long-term adefovir dipivoxil treatment induces regression of liver fibrosis in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B: results after 5 years of therapy. Paper to the American Association for the Study of Liver Diseases, 11—15 November, 2005, San Francisco, California. Poster Number LB14.
28. Marcellin P et al. Adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *The New England Journal of Medicine*, 2003, 348:808—816.
29. Soriano V et al. Care of patients with chronic hepatitis B and HIV coinfection: recommendations from an HIV-HBV international panel. *AIDS*, 2005, 19(3):221—240.
30. Bani-Sadr F et al. Ninety-six week efficacy of combination therapy with lamivudine and tenofovir in patients coinfected with HIV-1 and wild type hepatitis B virus. *Clinical Infectious Diseases*, 2004, 39:1062—1064.
31. Dore G et al. Efficacy of tenofovir disoproxil fumarate in antiretroviral therapy-naive and experienced patients coinfected with HIV-1 and hepatitis B virus. *Journal of Infectious Diseases*, 2004, 189:1185—1192.
32. Nelson M, Portsmouth S, Stebbing J. An open-label study of tenofovir in HIV-1 and hepatitis B virus coinfected individuals. *AIDS*, 2003, 17:F7—F10.
33. Gish R et al. Dose range study of pharmacokinetics, safety and preliminary antiviral activity of emtricitabine in adults with hepatitis B virus infection. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2002, 46:1734—1740.
34. Bang L, Scott L. Emtricitabine. *Drugs*, 2003, 63:2413—2424.
35. Allavena C et al. Efficacy and tolerability of a nucleoside reverse transcriptase inhibitor—sparing combination of lopinavir/ritonavir and efavirenz in HIV-1 infected patients. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome*, 2005, 39(3):300—306.
36. Bessesen M et al. Chronic active hepatitis B exacerbations in HIV-infected patients following development of resistance to sau withdrawal of lamivudine. *Clinical Infectious Diseases*, 1999, 28:1032—1035.
37. Benhamou Y et al. Long-term incidence of hepatitis B virus resistance to lamivudine in HIV-infected patients. *Hepatology*, 1999,

30:1302—1306.
38. Liaw YF. Impact of YMDD mutations during lamivudine therapy in patients with chronic hepatitis B. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy,* 2001, 12 Suppl 1:67—71.
39. Liaw YF. Management of YMDD mutations during lamivudine therapy in patients with chronic hepatitis B. *Journal of Gastroenterology and Hepatology,* 2002, 17 Suppl 3:S333—S337.
40. Lada O et al. In vitro susceptibility of lamivudine-resistant hepatitis B virus to adefovir and tenofovir. *Antiviral Therapy,* 2004, 9:353—363.
41. Nunez M et al. Activity of tenofovir on hepatitis B virus replication in HIV-coinfected patients failing sau partially responding to lamivudine. *AIDS,* 2002, 16:2352—2354.
42. Schildgen O et al. Successful therapy of hepatitis B with tenofovir in HIV-infected patients failing previous adefovir and lamivudine treatment. *AIDS,* 2004, 18 (17):2325—2327.
43. Mommeja-Marin H et al. Serum HBV-DNA as a marker of efficacy during therapy for chronic hepatitis B infection: analysis and review of the literature. *Hepatology,* 2003, 37:1309—1319.
44. Drake A, Mijch A, Sasadeusz J. Immune reconstitution hepatitis in HIV and hepatitis B coinfection, despite lamivudine therapy as part of HAART. *Clinical Infectious Diseases,* 2004, 39:129—132.
45. Dieterich DT et al. Drug-induced liver injury associated with the use of non-nucleoside reverse-transcriptase inhibitors. *Clinical Infectious Diseases,* 2004, 38 Suppl 2:S80—S89.
46. Martinez E et al. Hepatotoxicity in HIV-infected patients receiving nevirapine-containing antiretroviral therapy. *AIDS* 2001, 15:1261—1268.
47. Sulkowski MS et al. Hepatotoxicity associated with nevirapine sau efavirenz-containing antiretroviral therapy: role of hepatitis C and B infections. *Hepatology,* 2002, 35(1):182—189.
48. Sulkowski MS. Hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy containing HIV-1 protease inhibitors. *Seminars in Liver Disease,* 2003, 23(2):183—194.
49. Sulkowski MS et al. Hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy in adults infected with human immunodeficiency virus and the role of hepatitis C sau B virus infection. *JAMA,* 2000, 283(1):74—80.
50. Pol S, Lebray P, Vallet-Pichard A. HIV infection and hepatic enzyme abnormalities: intricacies of the pathogenic mechanisms. *Clinical Infectious Diseases,* 2004, 38 Suppl 2:S65—S72.
51. Aaron L et al. Tuberculosis in HIV-infected patients: a comprehensive review. *Clinical Microbiology and Infection,* 2004, 10(5):388—398.

Pan L et al. Effect of anti-tuberculosis therapy on liver function of pulmonary tuberculosis patients infected with hepatitis B virus. *World Journal of Gastroenterology,* 2005, 11(16):2518—2521.

# Capitolul VII

## Hepatita C şi infecţia cu HIV: conduita de tratament a pacienţilor cu infecţie mixtă

## I. Epidemiologia şi evoluţia obişnuită a hepatitei virale C la persoanele HIV infectate

În prezent, în Europa, infecţia cauzată de VHC este larg răspândită la pacienţii infectaţi cu HIV, în plus, spre deosebire de restul populaţiei, morbiditatea prin hepatita C în acest grup al populaţiei este în creştere. Totuşi puţini pacienţi HIV infectaţi, primesc tratament contra hepatitei C. Existenţa concomitentă a două infecţii, complică mult tratamentul acestei categorii de pacienţi.

Până la apariţia terapiei antiretrovirale (TARV) complicaţiile tardive ale bolilor hepatice cronice, cauzate de VHC se întâlneau rar, deoarece bolnavii decedau din cauza consecinţelor imunodeficienţei determinată de infecţia cu HIV. Dezvoltarea schemelor de tratament (TARV) a permis descreşterea considerabilă a morbidităţii şi a mortalităţii în rândul pacienţilor HIV-infectaţi. Ca rezultat, astăzi, pe primul loc sunt complicaţiile bolilor hepatice, legate de infecţia cu VHC. Stadiul terminal al bolii hepatice a devenit cauza predominantă a decesului pacienţilor HIV infectaţi, care prezintă infecţie asociată cu VHC sau VHB *(1)*. Deşi există metode eficiente de tratament al hepatitelor virale cronice *(2—5)*, majoritatea bolnavilor nu primesc tratament, ceea ce subliniază încă o dată necesitatea elaborării recomandărilor clinice corespunzătoare, creşterea accesului la tratament şi lărgirea sferelor lui de aplicare prin intermediul serviciilor medicale multidisciplinare în special în rândul grupurilor vulnerabile inclusiv a imigranţilor, consumatorilor de droguri intravenoase, deţinuţilor, persoanelor cu tulburări psihice şi ale alcoolicilor, dar fără a se limita doar la aceste grupuri de populaţie.

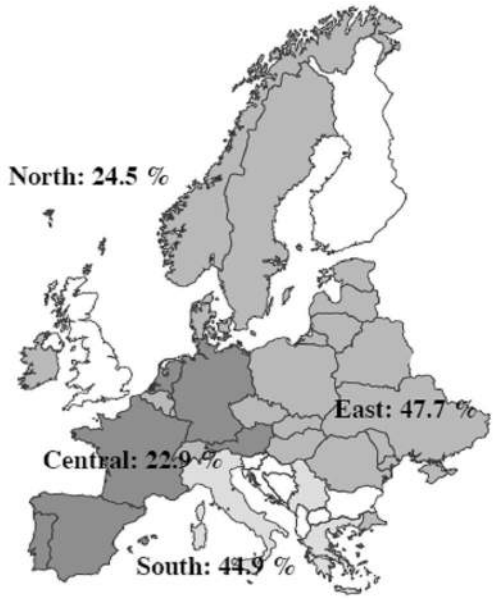
### 1. Prevalenţa, factorii de risc şi căile de transmitere

În lume există aproximativ 180 milioane de persoane care sunt purtători cronici de VHC. Căile de transmitere a VHC şi HIV se suprapun, ceea ce duce la o frecvenţă înaltă a infecţiei mixte cu aceşti doi viruşi în Europa.

#### *1.1. Prevalenţa infecţiei VHC în rândul persoanelor HIV-infectate*

Prevalenţa infecţiei cu VHC printre persoanele HIV infectate în regiunea Europeană a OMS este foarte mare şi constituie, în medie 40 la sută, iar în oraşe ajunge până la 50— 90 la sută. Conform datelor studiului EuroSIDA (Figura 1), în Europa de Est şi Sud ea este mai mare (47,7 şi 44,9 la sută respectiv) decât în Europa de Nord (24,5 la sută), deoarece în primele două regiuni este mult mai răspândită utilizarea drogurilor injectabile *(6)*.

**Figura 1. Prevalenţa infecţiei VHC printre HIV infectaţi în Europa**

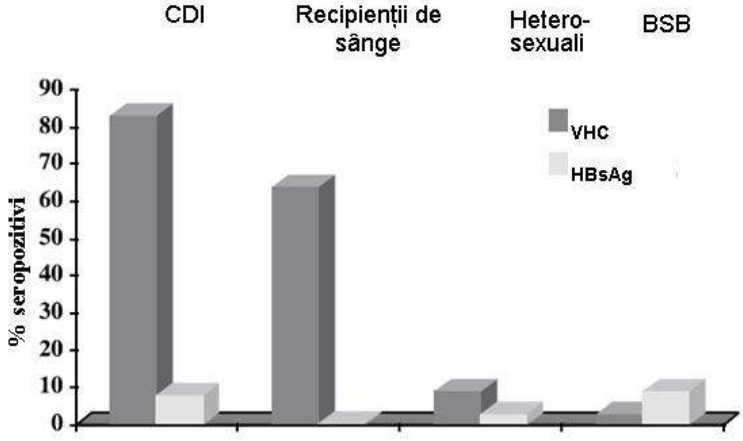



***Sursa:*** Rockstroh J et al., 2003 *(7)*.

Prevalența anticorpilor (Ac) anti-VHC variază mult în grupele cu risc crescut de transmitere a infecției HIV: printre bărbații ce practică sex cu bărbații (BSB) aceasta constituie 7— 8 la sută, printre bolnavii cu hemofilie 60—70 la sută, iar în rândul consumatorilor de droguri injectabile, care constituie grupul cu riscul cel mai înalt, 80—90 la sută (Figura 2) *(8—12)*. Printre consumatorii de droguri injectabile, VHC se transmite foarte uşor, ceea ce face dificilă profilaxia. Infectarea cu VHC poate avea loc pe mai multe căi:

- ace şi seringi utilizate în comun;
- obiecte auxiliare comune (de ex: vase pentru dizolvarea substanțelor stupefiante, paie, tampoane, garouri şi vată pentru filtrare);
- introducerea mai multor doze de droguri cu aceeaşi seringă;
- înțeparea accidentală cu acul.

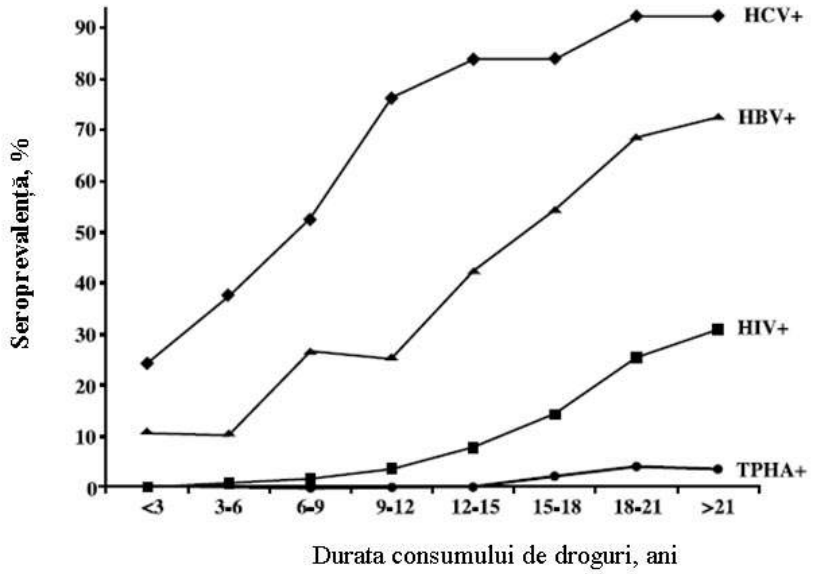
**Figura 2. Prevalența anticorpilor VHC în diverse grupe cu risc crescut de transmitere a infecției HIV**




***Sursa***: Alter, 2006 *(13)*.

Cu cât este mai îndelungată perioada de consum al drogurilor, cu atât este mai mare prevalența infecției VHC (Figura 3).

**Figura 3. Prevalența infecției cu VHC printre consumatorii de droguri, în funcție de durata perioadei de consum a drogurilor injectabile.**




***Sursa:*** Quaglio et al. 2003 *(14)*. * RHP cu antigene de *Treponema pallidum*

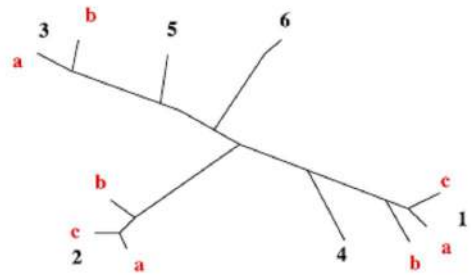
### *1.2. Principalele căi de transmitere*

Principalele căi de transmitere a VHC sunt cea parenterală şi verticală (materno-fetală); pe cale sexuală VHC se transmite rar. În Europa, cea mai frecventă cale de transmitere este prin consumul drogurilor injectabile. Deşi prin contact sexual în cuplurile monogame transmiterea VHC are loc mai rar decât la 1 la sută din cazuri *(15)*, tot mai des se raportează cazuri de infectare cu VHC a bărbaților ce practică sex cu bărbați (BSB).*(16)*. Frecvența transmiterii VHC în condiții de menaj constituie, în medie, 4 la sută (0—11 la sută) *(17)*. Printre alți factori de risc se numără şi tatuajele şi înțepăturile accidentale cu ace contaminate în timpul unor proceduri medicale *(18)*.

### *1.3. Genotipurile VHC*

VHC, cercetat în diverse părți a lumii, este caracterizat printr-o heterogenitate genetică considerabilă. La momentul actual se evidențiază şase genotipuri virale, a căror deosebiri în consecutivitatea nucleotidelor genomilor constituie până la 30 la sută (Figura 4). Mai mult decât atât, cu ajutorul analizei filogenetice, fiecare genotip poate fi subdivizat în subtipuri şi izolate.

**Figura 4. Arborele filogenetic al genotipurilor şi subtipurilor VHC**



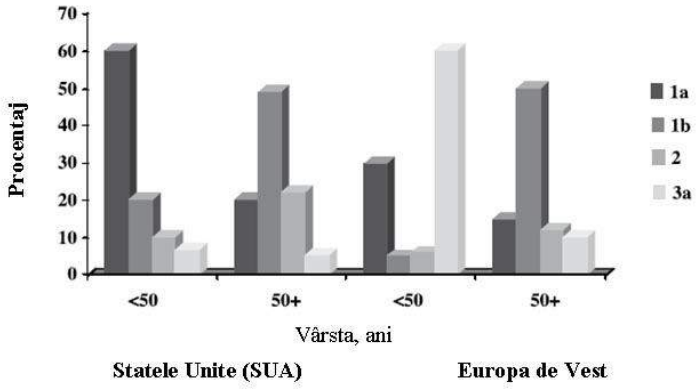

***Sursa:*** Francisus A, 2006 *(19)*.

Conform rezultatelor cercetărilor epidemiologice, prevalența infecției cauzată de VHC genotipurile 3 şi 4, este deosebit de ridicată în rândul consumatorilor de droguri injectabile, precum şi la pacienții cu infecție mixtă HIV şi VHC. De curând printre BSB a fost detectată hepatită C acută, cauzat de VHC

genotipul 4. *(16).*

Prevalența anumitor genotipuri în diverse zone a lumii este diferită. Deoarece sensibilitatea la tratamentul standard cu INF-PEG (anul 2005) şi Ribavirină depinde de genotipul virusului, este important de ştiut, care este genotipul virusului cu care este infectat pacientul şi care este prevalența genotipurilor in diverse țări.

**Figura 5. Prevalența genotipurilor 1—3 în SUA şi Europa de Vest**




***Sursa:*** Simmonds et al., 1996 şi Zeuzem S et al., 1996 *(20, 21).*

## 2. Accesul pacienților cu infecți mixtă HIV/HVC la tratamentul HVC

Procentul foarte mic (0-23 la sută) de pacienți cu infecție mixtă care au acces la tratamentul hepatitei C are câteva cauze *(22)*:

- Datele despre eficiența utilizării INF-PEG şi Ribavirină în tratamentul hepatitei C la pacienții HIV infectați au fost publicate doar în anul 2004 şi deocamdată aceste preparate nu sunt accesibile pe scară largă;
- Pentru majoritatea pacienților, care continuă să consume droguri, terapia de substituție şi/sau terapia antiretrovirală (TARV) nu este accesibilă;
- În multe țări nu sunt elaborate recomandările pentru diagnostic şi tratament;
- Aprecierea severității hepatitei virale C şi tratamentul maladiei necesită un echipament tehnic modern şi calificare înaltă;
- În tratamentul hepatitei virale C se observă deseori efecte adverse neuropsihologice şi manifestări toxice;
- Tratamentul este foarte costisitor.

## 3. Influența reciprocă între infecțiile cu HIV şi VHC

### *3.1. Influența infecției HIV asupra evoluției VHC infecției*

- În câteva studii s-a demonstrat, că la pacienții cu infecție mixtă HIV/HVC fibroza hepatică progresează mai rapid decât la pacienții cu monoinfecție VHC , chiar luând în considerație aşa factori ca vârsta, sexul şi consumul de alcool.(*23*).
- La persoanele cu infecție mixtă HIV/VHC se pot observa tulburări calitative şi/sau cantitative a răspunsului imun la VHC. Infecția HIV accelerează afectarea hepatică cauzată de VHC, mai ales la pacienții cu o imunodeficiență mai accentuată, deoarece contribuie la creşterea:
  - concentrației VHC în sânge (de 2—8 ori), ceea ce scade considerabil frecvența reconvalescenței spontane în cazul hepatitei acute (*24*);
  - riscului transmiterii maternofetale a VHC (în medie de la 6 la 20 la sută), şi transmiterii pe cale sexuală (cu 0 – 3 la sută);
  - frecvenței dezvoltării fibrozei hepatice (de 2—5 ori), cirozei, insuficienței hepatice, carcinomului hepatocelular (CHC) şi a mortalității legate de aceste boli (*25*).

- În unele țări din Europa afecțiunile hepatice sunt cauza principală a morbidității şi mortalității printre pacienții cu infecție mixtă HIV/VHC, deşi există date că TARV, mai ales cu utilizarea inhibitorilor proteazei (IP), poate scădea gradul afectării hepatice şi mortalitatea legată de aceasta (*1*).
- Pacienții cu infecție mixtă prezintă frecvent procese patologice concomitente, care agravează afecțiunile hepatice, hepatita medicamentoasă, hepatita B, distrofia lipidică a ficatului, consumul de alcool şi/sau utilizarea de droguri), ceea ce poate creşte frecvența complicaților bolilor ficatului, cauzate de infecția cu VHC. Probabilitatea afectării grave a ficatului este foarte mare, dacă numărul limfocitelor CD4 scade <200/ µl (*6, 23, 25, 26*). De exemplu, la pacienții HIV infectați, cu CD4 <200/ µl, care consumă alcool în cantitate de >50 g/24h (cantitate de alcool pur), media în timp până la dezvoltarea cirozei hepatice constituie 16 ani, în timp ce la pacienții cu numărul limfocitelor CD4 >200/ µl şi consumul de alcool în cantitate de <50 g/24h (cantitatea de alcool pur) acest indice ajunge până la 36 ani (*26*).
- Eradicarea spontană a VHC la pacienții HIV infectați, se observă mult mai rar în caz de hepatită C acută, decât la persoanele cu imunitate normală.
- Deoarece în faza acută a infecției, ARN-ul VHC poate fi temporar nedetectabil, eradicarea VHC trebuie confirmată prin detectarea ARN-ului viral prin metode sensibile, de cel puțin 2 ori (la interval de 6 luni) (*27, 28*).
- La pacienții cu imunodeficiență severă, rezultatele serologice în caz de hepatită C cronică, dau uneori rezultate fals-negative.[45] Totuşi datorită sensibilității mari a metodelor serologice de generația a treia, astfel de rezultate fals-negative sunt foarte rare (*27, 28*).

### *3.2 Influența infecției cu VHC asupra evoluției infecției HIV*

Infecția VHC practic nu influențează nici eficiența TARV, nici manifestările imunologice, virusologice şi clinice ale evoluției infecției HIV. Totuşi, în caz de infectare concomitentă cu câteva genotipuri ale VHC, o astfel de influență este posibilă *(29)*.

Observarea îndelungată în procesul cercetărilor nu a demonstrat diferențe mari ale valorilor mortalității în rândul pacienților cu infecție mixtă HIV/VHC şi la pacienții cu monoinfecție HIV, mai ales dacă primesc tratament TARV *(6)*. Totuşi, la pacienții cu infecție mixtă, riscul de afectare a ficatului, mortalitatea legată de bolile ficatului şi acțiunea hepatotoxică a preparatelor antiretrovirale (TARV) este mai mare *(30)*.

# II. Depistarea VHC şi HIV

## 1. Evaluarea riscului infectării cu VHC şi diagnosticul hepatitei C la pacienții HIV infectați

### *1.1. Evaluarea primară de laborator a statutului VHC*

*Etapa 1. Toți pacienții HIV infectați trebuie examinați la anticorpi anti-VHC.*

- Este important de reținut că anticorpii anti-VHC la pacienții cu infecția acută VHC, pot fi nedetectabili în primele 3-8 săptămâni după infectare. Dacă infectarea cu HIV a avut loc prin contact heterosexual şi nu există alți factori de risc comportamentali, testarea repetată pentru infecția VHC nu este obligatorie. Dacă riscul infectării cu VHC se păstrează, de exemplu, la CDI sau BSB, care au parteneri sexuali multipli, testarea la anticorpi anti-VHC se recomandă a fi efectuată o dată la 1—2 ani (*31*).
- Prezența anticorpilor anti-VHC semnifică o infecție acută sau o infecție suportată anterior. În caz de infecție cronică, Ac persistă timp nedeterminat de îndelungat. La existența eradicării spontane a VHC din organism sau ca urmare a terapiei antivirale, titrul anticorpilor scade , uneori chiar până la dispariție completă.
- Infecția HIV poate diminua răspunsul anticorpilor la infecția VHC (*27*), de aceea la pacienții cu

[45] În legătură cu aceasta, în grupurile de risc (de exemplu, CDI şi BSB), dar şi în cazul unei imunodeficiențe severe cu o creştere inexplicabilă a activității AlAT, este necesară detectarea ARN-ului VHC, chiar dacă rezultatele testărilor serologice pentru hepatita C sunt negative.

infecție mixtă, pentru detectarea Ac anti-VHC, trebuie folosite sistemele de testare RIE de generația a doua sau a treia.

- Dacă la pacienții HIV infectați cu imunodeficiență severă lipsesc anticorpii anti-VHC, dar sunt prezente dereglări biochimice ale funcției hepatice sau semne clinice de implicare hepatică, se recomandă a fi efectuată determinarea ARN-ului VHC.

*Etapa 2. În caz de detectare a Ac anti-VHC, este necesară determinarea ARN-ului VHC pentru confirmarea sau infirmarea replicării active a virusului.*

- ARN-ul VHC poate fi detectat deja după câteva zile de la infectare.
- ARN-ul VHC se detectează prin metoda reacției de polimerizare în lanț (RPL) sau amplificare transcripțională (AT).
- Persistența ARN-ului VHC pe parcursul a 6 luni după infectare ne certifică prezența hepatitei C cronice (*27, 31*).
- ARN-ul VHC poate fi detectat prin metode calitative şi cantitative:
  - În scop diagnostic sunt suficiente analizele de laborator calitative;
  - Analizele de laborator cantitative (aprecierea viremiei) au o importanță majoră pentru stabilirea stării generale a pacientului, care va primi tratament anti-VHC.
- Dacă până la începutul tratamentului concentrația ARN-ului VHC este înaltă [valoarea prag de obicei 800.000 cópii/ml (UI/ml)], răspunsul viral susținut (RVS) este obținut mai rar (*32*). Frecvența RVS poate fi până la 60 la sută după 48 săptămâni de tratament cu INF-PEG şi Ribavirină la pacienții care nu sunt infectați cu genotipurile 1 şi 4 sau genotipul 1 cu o concentrație a ARN-ului viral <800.000 UI/ml. La persoanele infectate cu genotipul 1 cu o concentrație a ARN-ului viral >800.000 UI/ml, frecvența RVS ajunge doar până la 18 la sută (*2—5, 32*).
- Este important de menționat, că la pacienții cu infecție mixtă, nivelul viremiei VHC este în medie de 5-10 ori mai mare decât la pacienții infectați doar cu VHC. Prin aceasta se explică şi frecvența mai înaltă de transmitere a VHC de la mama cu HIV/VHC la făt. Prin urmare, pentru analizele de laborator este preferabilă utilizarea metodelor cu un spectru dinamic larg.

*Etapa 3. Pentru prognosticul răspunsului la tratament este necesară determinarea genotipului VHC.*

După cum se vede din Tabelul 1, monoinfecția VHC şi infecția mixtă HIV/VHC se deosebesc prin distribuirea diverselor genotipuri a VHC la pacienți.

**Tabelul 1. Distribuirea genotipurilor VHC în caz de mono- şi infecție mixtă, %.**

| | Genotip 1 | Genotip 2 | Genotip 3 | Genotip 4 |
|---|---|---|---|---|
| Monoinfecție | **65** | **12** | **19** | **3** |
| Infecție mixtă | **60** | **5** | **28** | **8** |

***Sursa:*** Fried et al., 2002; Tottiani et al., 2004 *(33, 34).*

- La pacienții cu infecție mixtă, mai ales la consumatorii de droguri injectabile şi bolnavii cu hemofilie, este detectată mai des infectarea cu mai mult decât un singur genotip al VHC (>5% cazuri) (*29, 35*).
- Genotipul VHC serveşte drept marcher principal în diagnosticul RVS la pacienții HIV infectați; acest lucru a fost demonstrat în toate cercetările la care au participat pacienți neinfectați HIV.
  - Pentru genotipurile, altele decât 1 şi 4, frecvența RVS de obicei este înaltă: 73 la sută în studiul ACTG 5071 (Grup de cercetări clinice în domeniul SIDA) (*4*), 62 la sută în studiul APRICOT (Cercetare clinică internațională a INF-PEG şi RBV la persoanele cu infecție mixtă HIV/VHC) (*3*), 53 la sută în studiul efectuat de Universitatea din Barcelona (*5*) şi 44 la sută în studiul RIBAVIC (*2*).
  - Conform datelor cercetărilor APRICOT (*3*), RIBAVIC (*2*) şi ACTG 507 (*4*), în caz de infectare cu genotipul 1, frecvența RVS a constituit 29 la sută, 17 la sută şi 14 la sută respectiv, în timp ce Universitatea din Barcelona informa despre faptul că acest indice, la pacienții infectați cu genotipurile 1 şi 4, era egal cu 38 la sută (*5*).

Date mai detaliate despre testările de laborator a VHC sunt prezentate în Anexa 1.

### *1.2. Evaluarea severității hepatitei C*

- Pentru evaluarea severității hepatitei C, este necesar de stabilit cu cât timp în urmă a avut loc infectarea. De obicei momentul infectării este considerat data primului contact, care poate fi însoțit de riscul de infectare cu VHC (data primei injectări a drogului etc.)
- În cazul luării deciziei asupra tratamentului, atenția maximală trebuie acordată evaluării bolii hepatice cronice, patologiilor şi stărilor concomitente.

#### 1.2.1. Tabloul clinic de afectare hepatică

Semne clinice de ciroză hepatică:

- telangiectazii «steluțe vasculare»;
- schimbări ale dimensiunilor şi formei ficatului;
- hipocratism digital;
- circulație abdominală colaterală;
- semne de insuficiență hepatică (ascită, icter, encefalopatie etc.)

#### 1.2.2. Parametri biochimici

Sunt determinate următoarele date de laborator:

- transaminazele (AlAT, AsAT)[46],[47];
- gama-glutamiltranspeptidaza (GGT) (valoarea poate fi majorată în ciroză);
- fosfataza alcalină (pentru stabilirea altor cauze posibile de boală hepatică );
- bilirubina;
- albumina;
- timpul protrombinic.

#### 1.2.3. Scorul *Child-Pugh*

Scorul *Child-Pugh* permite evaluarea severității BHST în baza semnelor clinice şi biochimice; indicele după scorul *Child-Pugh* trebuie stabilit la toți pacienții cu ciroză hepatică *(36)*.

**Tabelul 2. Clasificarea după *Child-Pugh*.**

| Date clinice şi biochimice | Scorul | | |
|---|---|---|---|
| | 1 | 2 | 3 |
| **Bilirubina** | <2 mg/dl (<34 μmol/l) | 2—3 mg/dl (34—50 μmol/l) | >3 mg/dl (>50 μmol/l) |
| **Albumina** | >3,5 g/dl | 2,8—3,5 g/dl | <2,8 g/dl |
| **Ascita** | Lipsește | Moderată | Gravă, persistentă [b] |
| **Encefalopatia** | Lipsește | Moderată (stadiul I— II) | Gravă (stadiul III— IV) |
| **Timpul protrombinic** [c] | >60% | 40—60% | <40% |

[a] Controlabil medical;[b] slab controlabil medical; [c] în unele țări europene acum este înlocuită în rata internațională normalizată (RIN) cu următoarele semnificații pentru clasificarea după *Child-Pugh*: RIN<1,70 = 1 punct; 1,71-2,20 = 2 puncte; >2,20 = 3 puncte.
***Sursa:*** Pugh et al., 1973 *(36)*.

Interpretarea clasificării *Child-Pugh*:

- clasa A (5—6 puncte) — ciroză compensată;
- clasa B (7—9 puncte) — ciroză sub-compensată;
- clasa C (10—15 puncte) — ciroză decompensată.

#### 1.2.4. USG

Cu ajutorul ecografiei ficatului (preferabil *Doppler*) pot fi detectate:

- ciroza – schimbări caracteristice ale dimensiunii şi formei;

[46] Activitatea AlAT nu întotdeauna elucidează stadiul fibrozei, mai ales la pacienții cu infecție mixtă HIV/VHC. Activitatea normală a acestei enzime nu trebuie să fie singurul motiv de amânare a tratamentului. O informație mai sigură poate furniza biopsia hepatică. Conform datelor studiului RIBAVIC, dacă nivelul AlAT este de 3 ori mai mare decât limita superioară a normei, probabilitatea RVS era mai mare.

[47] Activitatea AlAT trebuie analizată la etapa inițială a examenului complex pentru excluderea altor cauze a bolii hepatice (de exemplu, în caz de intoxicație cu alcool creşte activitatea AsAT şi GGT).

- distrofia lipidică – ecogenitate crescută;
- posibil, CHC în stadiile precoce: un singur nodul, mai rar – leziuni multiple.

**1.2.5. Examenul histologic**

Biopsia hepatică este procedura standard folosită pentru evaluarea severității bolii hepatice (pentru indicațiile efectuării biopsiei, faceți referință la Tabelul 3). Este importantă în special pentru acei pacienți la care se presupune o probabilitate scăzută de obținere a RVS (genotipul 1 şi viremie înaltă) sau risc crescut de efecte adverse. Biopsia dă posibilitatea de stabilire a:

- gradului fibrozei şi a activității procesului necroinflamator;
- prezenței proceselor patologice concomitente (distrofia lipidică a ficatului, hepatita medicamentoasă, consecințe ale abuzului de alcool, hepatita B).

**Tabelul 3. Indicațiile pentru biopsia hepatică la pacienții cu infecție mixtă HIV/VHC.**

| Indicație pentru biopsie | Biopsia nu este necesară |
|---|---|
| Genotipurile 1 şi 4 în caz de concentrație crescută a ARN VHC (>800.000 UI/ml) | Genotipurile 2 şi 3 |
| Stări şi patologii concomitente:<br>- abuzul de alcool<br>- infecție concomitentă cu VHB şi/sau VHD<br>- suspiciunea hepatotoxicității preparatelor medicamentoase | Genotip 1 (şi posibil, 4) în caz de concentrație scăzută a ARN VHC (≤800.000 UI/ml)<br>Semne clinice de ciroză |

Biopsia va fi efectuată de un medic experimentat, deoarece la 1 din 200 de pacienți sunt posibile complicații grave. Bioptatul va fi analizat de un medic specialist în anatomie patologică, deoarece chiar şi cele mai slab evidențiate diferențe pot influența clasificarea gradului îmbolnăvirii. Aceste limite pun piedici în folosirea pe larg a biopsiei la toți pacienții infectați cu VHC (faceți referință la compartimentul II.1.2.7 în continuare, unde sunt enumerate situațiile clinice care nu necesită efectuarea biopsiei).

Activitatea (gradul inflamației) şi stadiul (gradul fibrozei) sunt două caracteristici importante ale hepatitei cronice C care sunt incluse în clasificările propuse (Ishac, Knodell, METAVIR). Aceste clasificări permit obținerea unor indicatori reproductibili pentru aprecierea gravității fibrozei ficatului; reproductibilitatea indicatorilor de apreciere a inflamației este scăzută (Tabelul 4) *(37, 38)*.

**Tabelul 4. Activitatea hepatitei şi stadiul fibrozei după clasificarea METAVIR.**

| **Activitatea (A)** | | **Necroză lobulară** | | |
|---|---|---|---|---|
| | | **Lipseşte (0)** | **Moderată (1)** | **Pronunțată (2)** |
| **Necroză parcelară** | **Lipseşte (0)** | A0 | A1 | A2 |
| | **Minimă (1)** | A1 | A1 | A2 |
| | **Moderată (2)** | A2 | A2 | A3 |
| | **Gravă (3)** | A3 | A3 | A3 |
| A0 — activitatea lipseşte; A1 — minimă; A2 — moderată; A3 — mare, în baza histologiei. | | | | |

**Tabelul 4a. Indicele fibrozei (F).**

| |
|---|
| F0: fibroza portală lipseşte |
| F1: fibroza portală fără septuri |
| F2: fibroza portală cu o cantitate mică de septuri |
| F3: septuri multiple fără ciroză |
| F4: ciroză |

***Sursa:*** Simmonds et al., 1996 (20).

Sistemul METAVIR pentru aprecierea schimbărilor histologice a ficatului în caz de hepatită C cronică are 2 obiective: procesul necroinflamator (A) şi gradul fibrozei (F). Stadiul fibrozei şi activitatea procesului inflamator sunt corelate între ele, dar la aproximativ 1/3 din pacienți se observă discordanțe. În caz de absență a fibrozei (F0) sau stadiu inițial (F1), tratamentul, indiferent de genotipul VHC, poate fi amânat (faceți referință la Tabelul 4a).

**1.2.6. Metodele neinvazive de apreciere a fibrozei hepatice**

Sunt elaborate metode neinvazive de apreciere a fibrozei hepatice, bazate pe depistarea marcherilor serici (de exemplu, FibroTest™), sau tehnici imagistice (de exemplu, FibroScan™). Există câteva metode neinvazive de evaluare a gradului inflamației şi fibrozei pentru pacienții monoinfectați. Aceste metode includ testele serologice şi marcherii serici ai fibrozei, permițând diferențierea stadiilor fibrozei 0—2 (după clasificarea METAVIR) de la stadiile 3 şi 4. Metodele neinvazive sunt destul de sigure, sunt acceptate mai bine de pacienți şi aproximativ la 50 la sută din cazuri permit renunțarea la biopsie.

Recent, drept alternativă biopsiei au apărut metode neinvazive, ce pot fi folosite şi la pacienții cu infecție mixtă (*39*). Printre ele sunt testele biochimice, care indică gradul inflamației şi fibrozei hepatice (de exemplu, indicele Forns, recent acceptat pentru examinarea pacienților cu infecție mixtă HIV/VHC (*40*) şi metoda elastometrică, ce reflectă gradul fibrozei hepatice. (Anexa 2) (*41, 42*).

**1.2.7. Situații clinice în care nu este necesară efectuarea biopsiei hepatice**

Prima Conferință Europeană de Consens în tratamentul hepatitei la pacienții HIV infectați nu consideră necesară biopsia, dacă deja există indicații pentru efectuarea tratamentului *(43)*. Inițierea tratamentului fără biopsie şi fără evaluarea gravității hepatitei este recomandată în următoarele situații:

- infecție cauzată de genotipurile VHC 2 sau 3;
- infecție cauzată de genotipul 1 VHC cu o viremie scăzută;
- nu există contraindicații majore şi pacientul doreşte să primească tratament. În astfel de cazuri frecvența RVS constituie 40—60 la sută (*2—5*).

Ținând cont de limitările biopsiei şi progresarea mai rapidă a fibrozei în caz de hepatită C la pacienții infectați cu HIV, tratamentul trebuie oferit şi în situațiile când, pacientul refuză biopsia sau nu există posibilitatea de efectuare a ei.

### *1.3. Evaluarea stărilor şi patologiilor asociate*

**1.3.1. Tulburări psihice**

- Este necesară efectuarea unei evaluări psihiatrice, deoarece tratamentul cu IFN poate cauza şi acutiza depresia. În caz de depresie moderată sau gravă, tratamentul hepatitei C se amână până la îmbunătățirea stării pacientului. În unele situații, până a începe tratamentul este indicată prescrierea unor preparate antidepresive.
- În caz de tulburări psihice uşoare, tratamentul hepatitei C nu se amână, dar concomitent cu tratamentul, pacientul va fi consultat de psihiatru sau/şi se vor indica antidepresive.

**1.3.2. Abuzul de alcool**

- În timpul examenului clinic este important de aflat, dacă pacientul face sau nu abuz de alcool (faceți referință la Anexa 3).
- Consumul unor cantități mari de alcool (50 g/24h şi mai mult recalculat în alcool pur) în caz de hepatită C, favorizează dezvoltarea fibrozei hepatice; conform datelor biopsiei, acesta este un factor de prognostic independent. Această cantitate de alcool este echivalentă cu 5 porții standarde şi mai mult (1 porție standard - 10 g de etanol, se conține în 330 ml bere, 150 ml de vin sec, 38 ml băuturi alcoolice tari).
- Există date precum că, alcoolul consumat în doză de 80 ml/24h recalculat în alcool pur şi hepatitele cronice B şi C îşi intensifică reciproc acțiunea nocivă asupra ficatului (*44*). Consumul permanent de alcool (în cantitate mai mare de 50 g/24h recalculat în alcool pur) stimulează replicarea VHC, intensifică dezvoltarea fibrozei şi evoluția nefavorabilă a bolii hepatice în hepatitele B şi C, scade eficiența tratamentului şi periclitează respectarea regimului tratamentului.
- Abuzul de alcool este contraindicație relativă față de tratamentul cu preparate de IFN, deoarece este cunoscut faptul că această categorie de pacienți nu respectă indicațiile medicului, care oricum sunt dificile din cauza efectelor adverse a preparatelor de IFN (*45*).
- Este necesar a acorda pacienților asistență psihologică, socială şi medicală, care le-ar permite renunțarea la consumul abuziv de alcool sau scăderea consumului până la <10 g/24h recalculat în

alcool pur.

**1.3.3. Consumul de droguri**

- Terapia de substituție cu opioide nu trebuie să împiedice tratamentul hepatitei C.
- Problema tratamentului hepatitei C la persoanele consumatoare de droguri, se rezolvă individual (faceți referință la Capitolul 5 «Tratamentul şi îngrijirea consumatorilor de droguri injectabile cu HIV/SIDA»).
- Această categorie de pacienți va fi asigurată cu suport medical, psihologic şi social complex.

**1.3.4. Alte patologii şi stări concomitente**

Este necesară o anamneză completă, cu axarea pe acei factori, care favorizează afectarea hepatică. Examenul include:

- Detectarea bolilor hepatice virale;[48]
- Detectarea tuberculozei (TBC) şi a infecțiilor cu transmitere sexuală (ITS); ele se vor trata până la inițierea tratamentului hepatitei C.[49]

Luând decizia de inițiere a tratamentului, se vor mai stabili:

- concentrația hormonului tireotrop (TH);
- nivelul anticorpilor contra peroxidazei, muşchilor netezi, antigenele microsomale a ficatului şi rinichilor (anti-LKM1) şi de asemenea anticorpii antinucleari;
- nivelul seric al creatininei;
- proteinuria;
- glicemia;
- feritinemia;
- ECG (pentru detectarea bolii ischemice a cordului, care ar putea să se decompenseze din cauza anemiei induse de tratament).
- testul pentru sarcină.[50]

### *1.4. Algoritme de diagnostic de laborator şi tratament ale hepatitei C*

**1.4.1.Algoritmul 1**

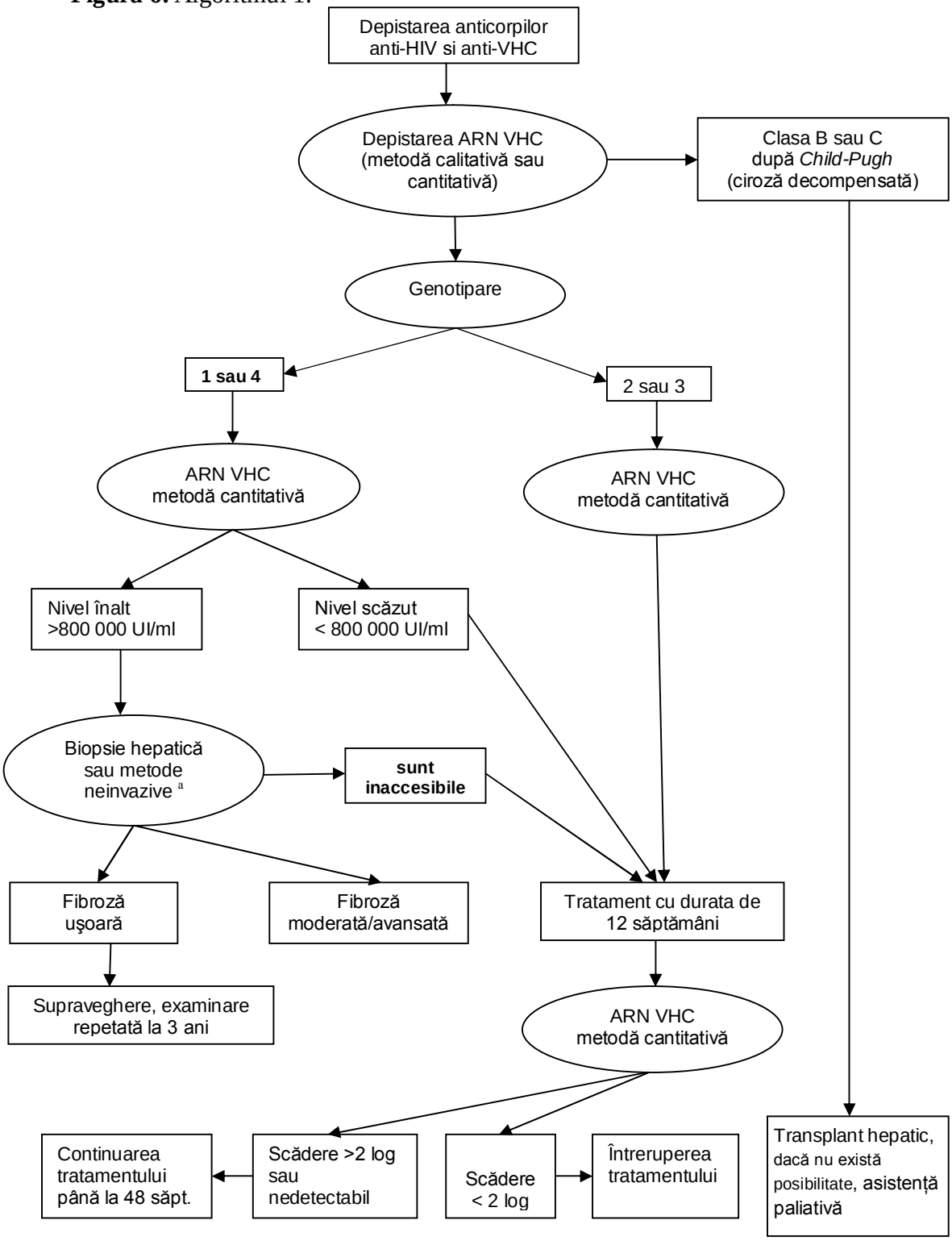
Acest algoritm este preferabil şi se bazează pe stabilirea genotipului virusului (genotipare).

[48] În ceea ce priveşte hepatita B, faceți referință la Capitolul 7 «Hepatita B şi infecția HIV: conduita pacienților cu infecție mixtă».

[49] Faceți referință la Capitolul 4 "TBC şi infecția HIV: conduita tratamentului pacienților cu infecție mixtă" şi Recomandările Europene pentru ITS *(46)*.

[50] Pacientelor se va explica că Ribavirina este teratogenă şi că este contraindicată în sarcină, de aceea pe durata tratamentului şi 6 luni după aceasta se va evita conceperea; mai mult, pacientele trebuie să ştie, că din cauza concentrației înalte a VHC în sânge la persoanele HIV infectate, frecvența transmiterii virusului la copii este de aproximativ 20%, pe când în caz de hepatită C fără infecție HIV doar 7-8% *(47)*.

**Figura 6.** Algoritmul 1.




**a** Test FibroScan (metodă de vizualizare), FibroTest (marcheri serici a fibrozei).

În conformitate cu Algoritmul 1, decizia de începere a tratamentului se ia în baza stabilirii genotipului

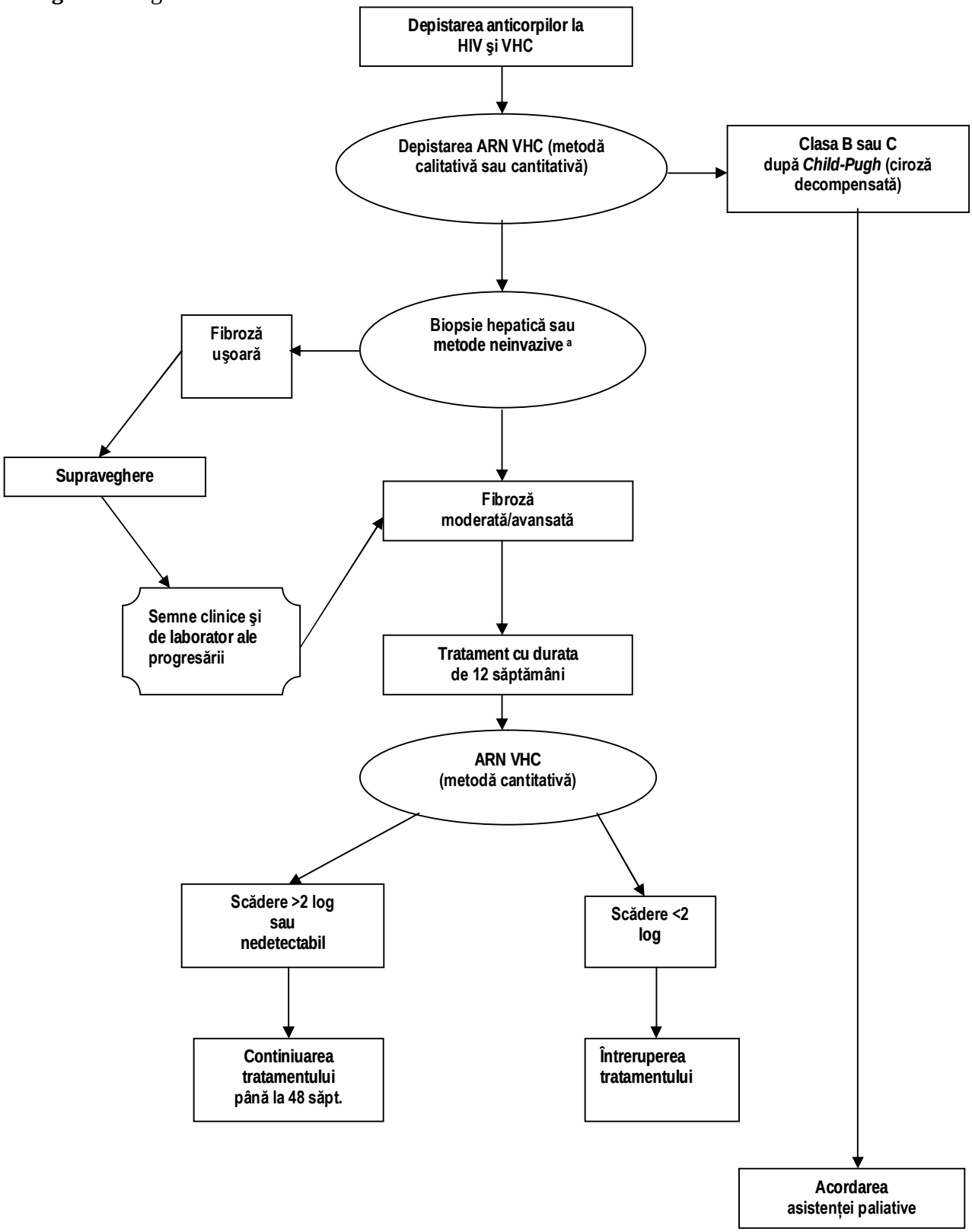
şi concentraţiei VHC. Biopsia hepatică se face doar în cazul detectării VHC genotipul 1, viremie înaltă şi eficienţă slabă a tratamentului cu IFN-PEG şi Ribavirină.

- În caz de reacţii serologice pozitive pentru HIV/VHC, diagnosticul de hepatită cronică C este confirmat prin metode calitative de detectare a ARN-ului VHC.
- La detectarea ARN-ului VHC se va stabili genotipul virusului.
- Genotipurilor 2 sau 3, care sunt detectate mai frecvent la persoanele CDI, se va propune iniţierea tratamentului fără efectuarea prealabilă a biopsiei hepatice tuturor bolnavilor care nu au contraindicaţii (pentru contraindicaţii faceţi referinţă la compartimentul III.2.3).
- În cazul genotipului 1, este necesară stabilirea concentraţiei ARN-ului VHC, deoarece reuşita tratamentului depinde de viremie. Această testare este de obicei accesibilă oriunde, unde este efectuată stabilirea viremiei pentru infecţia HIV.
- În absenţa posibilităţii de testare pe loc, pacientul este referit la specialist sau materialul colectat va fi expediat la genotipare într-un laborator centralizat.
  - În cazul genotipului 1 şi concentraţie scăzută a ARN-ului VHC (<800.000 UI/ml) se recomandă a se începe tratamentul fără biopsia hepatică.
  - În cazul concentraţiei virale înalte a ARN-ului VHC (>800.000 UI/ml) se recomandă efectuarea biopsiei, pentru a evalua gradul fibrozei şi depistarea pacienţilor cu afecţiune gravă a ficatului.
- În fibroză avansată (stadiile F2—F4) tratamentul este iniţiat imediat.
- În fibroză moderată (stadiile F0—F1) tratamentul poate fi amânat, deoarece probabilitatea atingerii RVS nu este mare.
- În continuare tratamentul depinde de rezultatele cantitative a ARN-ului VHC peste 12 săptămâni, după aceasta, rezultatele calitative peste 24 şi 48 săptămâni.
  - dacă peste 12 săptămâni după începutul tratamentului concentraţia ARN VHC a scăzut mai puţin decât cu 2 log, tratamentul va fi oprit, deoarece probabilitatea reuşitei tratamentului, indiferent de genotip, nu este mai mare de 1—2 la sută; în caz contrar tratamentul se continuă.
  - Peste 24 de săptămâni de la iniţierea tratamentului, suplimentar se efectuează determinarea calitativă a ARN VHC; dacă nivelul viral este nedetectabil tratamentul este stopat; la restul pacienţilor tratamentul se va continua până la 48 săptămâni, după care se repetă determinarea calitativă a ARN pentru evaluarea eficienţei tratamentului.
  - Rezultatul negativ de stabilire a ARN VHC peste 72 săptămâni după începutul tratamentului, confirmă obţinerea RVS.
- Pacienţii cu ciroză vor fi referiţi la specialist pentru evaluarea preliminară a gravităţii bolii.

### 1.4.2. Algoritmul 2

Acest algoritm se bazează pe datele biopsiei hepatice şi alte metode şi este aplicat în situaţiile când nu este efectuată genotiparea.

**Figura 7.** Algoritmul 2.




a Testul FibroScan (metodă de vizualizare), FibroTest (marcheri serici a fibrozei).

## 2. Evaluarea riscului infectării cu HIV şi diagnosticul HIV/SIDA la pacienții cu infecția VHC

Deoarece căile de transmitere a acestor două infecții coincid, iar infecția HIV face evoluția hepatitei C mai gravă, tuturor pacienților cu infecție VHC li se va propune testarea HIV şi consiliere corespunzătoare. Medicii vor explica pacienților motivele efectuării acestor testări şi vor sublinia că sunt importante pentru luarea deciziei în privința conduitei de tratament corect. Totuşi, pacienții îşi păstrează dreptul să refuze testarea HIV.

Evaluarea primară a statutului HIV include:
- Consilierea pre-test;
- Testarea serologică (de obicei se utilizează ELISA şi/sau testele rapide); un rezultat pozitiv va fi confirmat prin testul de tip *Western blot*;
- Consilierea post-test (indiferent de rezultate), incluzând recomandări de reducere a riscului transmiterii HIV.

Elaborarea tacticii de tratament pentru pacienții HIV infectați, necesită o examinare clinică completă. Aceasta include:
- Verificarea simptomelor;
- Examenul fizic;
- Evaluarea stării psihice şi pregătirea pentru tratament;
- Examenele de laborator standard;
- Numărul limfocitelor CD4 pentru stabilirea gradului imunodeficienței;
- Nivelul viremiei, dacă este posibil;
- În caz de necesitate, testul la sarcină;
- Detectarea patologiilor concomitente, inclusiv a hepatitei B, TBC şi a tulburărilor psihice;
- Alte examene în funcție de starea pacientului.

**Tabelul 5. Examinarea primară şi anterior tratării pacienților cu infecție mixtă HIV/VHC.**

| | Examinări | Examenul primar | Examenul anterior |
|---|---|---|---|
| **Infecția cu VHC** | • Determinarea calitativă a ARN VHC; | + | |
| | • Aminotransferazele (AlAT, AsAT), GGT, fosfataza alcalină, bilirubina, albumina, timpul protrombinic; | + | |
| | • Genotipul VHC; | | + |
| | • Determinarea cantitativă a ARN VHC; | | + |
| | • Ecografia ficatului; | + | |
| | • Examenul histologic, marcherii neinvazivi ai fibrozei. | | + |
| **Infecția HIV** | • Numărul limfocitelor CD4; | + | |
| | • ARN HIV; | + | |
| | • Schema TARV prezentă. | | + |
| **Stări şi patologii concomitente** | • Examenul serologic la HVB | + | |
| | • Examenul serologic la HVA | + | |
| | • Diagnosticul TBC | + | |
| | • Dozarea TH | | + |
| | • Autoanticorpi | | + |
| | • Creatinina serică, proteinuria | | + |
| | • Glicemia | | + |
| | • Feritinemia | | + |
| | • Cuantificarea consumului de alcool; | + | |
| | • Evaluarea consumului de droguri; | + | |
| | • Testul la sarcină; | | + |
| | • ECG (persoanele > 50 ani, sau când există patologie cardiacă); | | + |
| | • Consultația psihiatrică în caz de prezență în anamneză a tulburărilor psihice. | | + |

[a] Pentru detalii privind examenul primar, faceți referință la Capitolul 1 *«Evaluarea pacienților şi tratamentul antiretroviral al adulților şi adolescenților»*.

# III. Managementul clinic a pacienților cu infecție mixtă HIV/VHC

Întrebările cheie, ce apar pe parcursul tratamentului pacienților cu infecție mixtă HIV/VHC, sunt necesitatea tratării ambelor boli, când este mai oportună inițierea tratamentului, dacă este necesar. Conform rezultatelor clinice şi de laborator, examenul acestor pacienți poate fi împărțit în 4 categorii:

tratamentul hepatitei virale C sau a infecției HIV nu este necesară;
trebuie tratată doar hepatita virală C;
trebuie tratată doar infecția HIV;
trebuie tratate ambele patologii.

## 1. Pacienți cu infecție mixtă VHC/HIV, care nu necesită tratament

Pacienții cu infecție mixtă VHC/HIV nu au nevoie de tratamentul acestor patologii în cazul respectării următoarele condiții:

- numărul limfocitelor CD4 >350/mm$^3$, simptomatologia infecției HIV lipseşte;
- sunt prezenți anticorpi anti-VHC în absența replicării ARN VHC. [51]
- Dacă tratamentul nu este necesar, monitorizarea stării sănătății pacientului se face la fiecare 6 luni (examen clinic şi indicatorii funcției hepatice) şi la fiecare 3 ani se examinează semnele de afectare hepatică (cu utilizarea metodelor neinvazive).

## 2. Pacienți cu infecția mixtă VHC/HIV, care necesită doar tratamentul hepatitei virale C

Pacienții cu infecție mixtă VHC/HIV necesită tratamentul doar a hepatitei virale C în cazul respectării următoarelor condiții:

- numărul limfocitelor CD4 >350/mm$^3$, simptomatologia infecției HIV lipseşte;
- diagnosticarea hepatitei C acute sau cronice. [52]

Tratamentul hepatitei C permite eradicarea VHC după o anumită perioadă de timp. La toți pacienții cu infecție mixtă VHC/HIV este necesară analizarea posibilității tratamentului infecției VHC (în situațiile când utilitatea tratamentului prevalează riscul) din două considerente:

- La pacienții HIV infectați maladia hepatică progresează mult mai repede şi la o vârstă mai precoce spre stadiul terminal, decât la pacienții fără infecție HIV.
- La pacienții cu infecție mixtă riscul hepatotoxicității TARV este mai înalt decât la pacienții monoinfectați HIV. Prin urmare, tratamentul reuşit a hepatitei C facilitează conduita ulterioară a pacienților, care primesc TARV.

### *2.1. Indicații pentru tratamentul hepatitei virale C*

- Genotipul VHC 2 sau 3, indiferent de nivelul ARN VHC sau modificările histologice.
- Genotipul VHC 1 cu nivelul ARN VHC ≤800.000 UI/ml, indiferent de modificările histologice.
- Genotipul VHC 1 sau 4, cu nivelul ARN VHC >800 000 UI/ml şi fibroză avansată/moderată.

### *2.2. Indicatorii de pronostic al răspunsului viral susținut*

Probabilitatea atingerii RVS este mai mare atunci, când sunt prezenți următorilor factori, care se analizează în momentul inițierii tratamentului *(32):*

- genotip VHC 2 sau 3;
- viremie <800.000 UI/ml;
- absența cirozei hepatice;
- vârsta <40 ani;
- activitatea AlAT de 3 ori mai mare decât limita superioară a normei.

### *2.3. Contraindicații pentru tratamentul hepatitei C*

Contraindicațiile tratamentului hepatitei virale C sunt următoarele:

[51] La unii pacienți se detectează ARN VHC, dar virusul fiind de genotipul 1 sau 4, simptomele bolii sunt slab manifeste. În aceste cazuri tratamentul nu se efectuează; se recomandă examen anual, iar peste 3 ani— stabilirea stadiului fibrozei hepatice.

[52] În caz de fibroză avansată tratamentul infecției VHC trebuie să fie prioritar.

- sarcina (din cauza toxicității IFN şi a Ribavirinei) [53],[54];
- boli cardiace (de exemplu, boala ischemică a cordului sau insuficiența cardiacă);
- tulburări psihice prezente sau în antecedente;
- abuzul de alcool (>50 g24h recalculat în alcool pur);
- ciroză hepatică decompensată (clasa C, potrivit clasificării după Child—Pugh)[55].

### *2.4. Tratamentul hepatitei C acute*

- Tratamentul hepatitei C acute poate scădea riscul cronicizării bolii (*51*). De aceea, dacă pe parcursul a 3 luni de la debutul bolii (care se stabileşte conform datelor clinice şi/sau de laborator) ARN VHC nu dispare spontan din sânge, se recomandă tratament cu INF-PEG pe parcursul a 6 luni (*51*).
- Utilizarea terapiei combinate în caz de hepatită C acută la acest grup de pacienți nu a fost studiată până în prezent.

### *2.5. Tratamentul hepatitei C cronice (doze şi scheme)*

Tuturor pacienților se va indica terapia combinată cu utilizarea INF-PEG a-2a sau a-2b şi Ribavirină. Pentru INF-PEG a-2a doza standard constituie 180 µg o dată/săptămână, pentru INF-PEG a-2b -1,5 µg/kg o dată/ săptămână (*2—5*).

Este foarte importantă dozarea corectă a Ribavirinei. În experiențele clinice, pacienților cu infecție mixtă li se administrau doze fixe 800 mg/24h (de 2 ori câte 400 mg), indiferent de genotipul VHC. Dar experiențele efectuate cu participarea pacienților monoinfectați VHC, au confirmat eficiența dozei de Ribavirină de 1000-1200 mg/24h administrată în 2 prize în caz de infectare cu genotipurile 1 şi 4 şi 800 mg/24h pentru genotipurile 2 şi 3 (*49*).

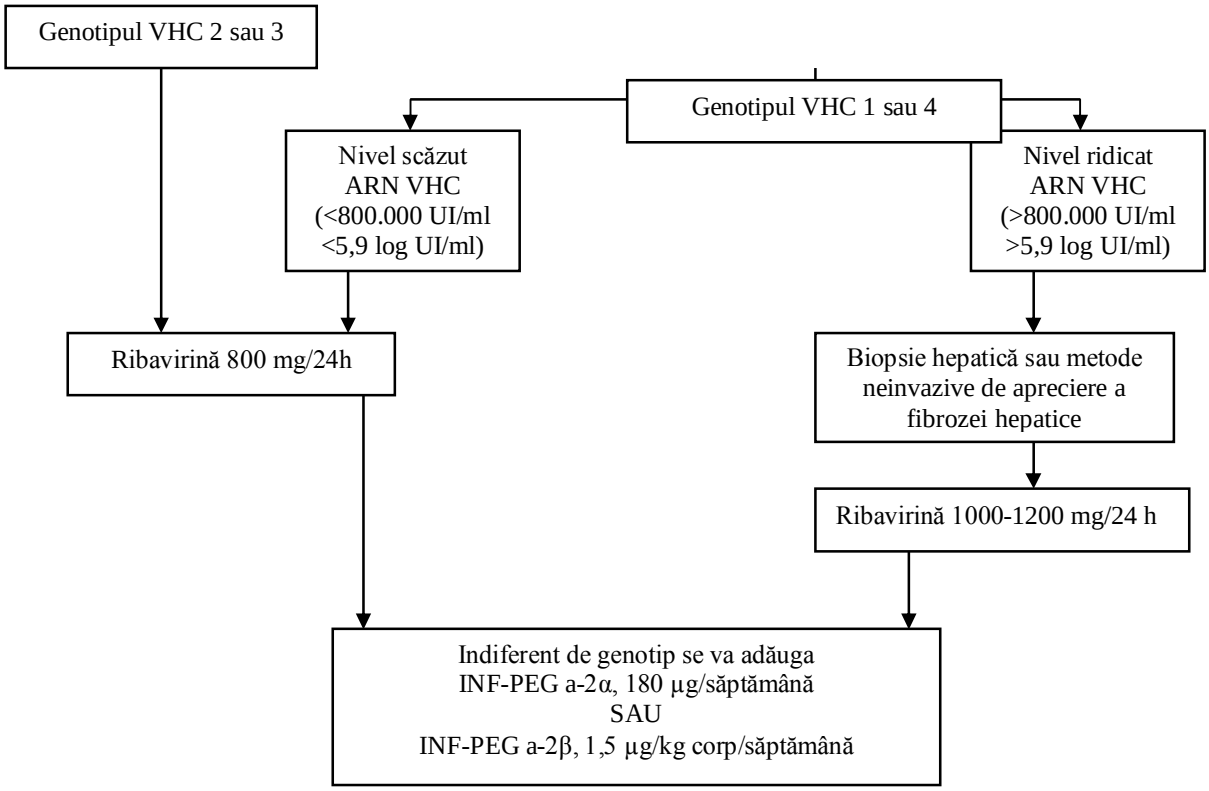
Recomandările curente sunt următoarele:
- Pentru pacienții cu infecție mixtă VHC/HIV, cu genotipurile VHC 1 şi 4, doza inițială de Ribavirină constituie 1000-1200 mg, 1 dată/24h, zilnic;
- Pentru pacienții cu infecție mixtă VHC/HIV, cu genotipurile VHC 2 şi 3, doza inițială de Ribavirină constituie 800 mg, 1 dată/24h, zilnic (*43*).

**Figura 8. Algoritmul tratamentului hepatitei virale C la pacienții HIV infectați.**

[53] Conform puținelor date existente, IFN nu acționează asupra embrionului şi fătului.

[54] În multiple experiențe pe animale a fost demonstrat, că Ribavirina este teratogenă (cauzează defecte ale dezvoltării), de aceea este contraindicată în sarcină *(48)*. Deoarece RBV poate cauza tulburări a spermatogenezei, din momentul anulării preparatului la bărbați până la tentativa de a concepe trebuie să treacă 6 luni.

[55] Astfel de pacienți tolerează foarte greu IFN *(49);* dar după regresia decompensării, tratamentul poate fi uneori inițiat *(50)* şi în astfel de cazuri opțiunea primară de tratament trebuie să fie transplantul de ficat.




***Sursa:*** adaptat după *Short statement of the first European consensus conference on the treatment of chronic hepatitis B and C in HIV co-infected patients*, 21 martie 2005 *(52)*.

### *2.6. Durata tratamentului*

Indiferent de genotipul VHC, durata tratamentului hepatitei C la pacienții cu HIV trebuie să fie de 48 săptămâni. Totuși, acesta poate fi întrerupt timpuriu în dependență de nivelul ARN VHC după un tratament de 12 săptămâni. (vezi mai sus algoritmele 1 şi 2 din compartimentul II.1.4)*(43)*.

În cazul genotipurilor 2 şi 3 frecvența recidivelor este mult mai mare dacă durata tratamentului este de 6 luni şi nu de un an (*5, 53*), astfel durata tratamentului la pacienții cu infecție mixtă VHC/HIV trebuie să fie de 1 an. Genotipul VHC poate servi drept indicator de pronostic al eficacității tratamentului, dar nu şi motiv de modificare a duratei acestuia (ca în cazul pacienților cu imunitate normală).

## 3. Pacienții cu infecție mixtă HIV/VHC, care necesită doar tratament contra infecției HIV

Pacienții care necesită tratament doar contra HIV/SIDA trebuie să corespundă cel puțin unuia dintre următoarele criterii:

- Numărul de limfocite CD4 ≤ 350 µl şi prezența simptomelor HIV-infecției sau nivelul ARN HIV >100.000 copii/ml sau numărul de limfocite CD4 ≤200/µl, indiferent de prezența simptomelor; *şi*
- Există anticorpi anti-VHC, dar lipseşte replicarea ARN VHC, sau în cazul în care există contraindicații pentru tratamentul hepatitei C (este necesar să se țină cont de faptul că unele pot fi temporare). Pentru contraindicații faceți referință la compartimentul III.2.3.

### *3.1. Inițierea TARV*

TARV la pacienții cu infecție mixtă HIV/VHC va fi inițiat în conformitate cu recomandările contemporane privind tratamentul persoanelor cu monoinfecție HIV (*54*) (pentru detalii, faceți referință la Capitolul 1 "Examinarea şi tratamentul antiretroviral al adulților şi adolescenților").

**Tabelul 6. Recomandări privind inițierea TARV la pacienții cu infecție mixtă HIV/HVC.**

| Numărul limfocitelor CD4* | Recomandări |
|---|---|
| CD4 <350/µl | TARV |
| sau nivelul viremiei HIV >100.000 copii/ml | TARV este indicat în cazul unui nivel înalt al viremiei, scăderii rapide a numărului limfocitelor CD4 sau prezenței simptomelor HIV-infecției; tratamentul va fi început până la momentul scăderii numărului limfocitelor CD4 <200/µl. |

* Faceți referință la Anexa 3.5 pentru clasificarea clinico-imunologică a infecției HIV la adulți (CDC, 1993).

**Indicațiile pentru TARV potrivit clasificației CDC**

**I categorie**: pacienții simptomatici, SIDA sunt tratați la orice valoare a celulelor $CD_4$ sau ARN HIV

**II categorie**: pacienții asimptomatici sunt tratați dacă nivelul celulelor $CD_4$ <350 pe mcl la orice valoare a ARN HIV

**III categorie**: pacienții asimptomatici şi $CD_4$ >350 pe mcl, sunt tratați în funcție de nivelul HIV (>100.000 cópii/ml)

Notă: Pentru identificarea indicațiilor pentru inițierea imediată a TARV se recomandă de utilizat numărul de limfocite $CD_4$ (<350 pe mcl) şi nivelul ARN HIV (>100.000 cópii/ml).

### *3.2. Selectarea schemei TARV*

La selectare schemei TARV de prima linie pentru pacienții cu infecție mixtă HVC/HIV se va ține cont de următoarele:

- aderența la tratament (selectarea unei scheme cu o singură administrare pe zi)
- hepatotoxicitatea inhibitorilor nonnucleozidici ai transcriptazei inverse (INNTI) (afectare acută a ficatului, ca în cazul tratamentului cu nevirapină);
- interacțiunile medicamentoase ale didanozinei şi zidovudinei cu ribavirina, efavirenz cu INF-PEG (este posibilă o depresie gravă);
- terapia de substituție cu opioide (TSO): interacțiuni farmacocinetice între INNTI şi metadonă sau buprenorfină (este necesară corectarea dozelor);
- maladii asociate, inclusiv psihice;
- aceeaşi factori ca şi la monoinfecția HIV: activitatea remediilor ARV, posibilitatea de a trece ulterior la alte scheme, costul şi accesibilitatea tratamentului.

### *3.3. Schemele TARV de prima linie*

**Tabelul 7. Schemele TARV de prima linie pentru pacienții cu infecție mixtă**

| | Schema TARV | Combinatia de remedii |
|---|---|---|
| Schema de preferință de prima linie | 2 INTI + 1 INNTI | TDF + (3TC sau FTC) + EFV |
| Schema alternativă de prima linie | 2 INTI + 1 INNTI | AZT → ABC:<br>ABC + 3TC + EFV |
| | 3 INTI | EFV → ABC:<br>TDF + (3TC sau FTC) + ABC<br><br>ABC → d4T:<br>d4T + (3TC sau FTC) + TDF |
| | Ca excepție, IP | ABC → PI/r:<br>TDF + (3TC sau FTC) + $PI_0$/r<br><br>d4T + 3TC + $PI_0$/r |

Note: Tratamentul cu zidovudină nu este o contraindicaţie absolută pentru pacienţii trataţi cu ribavirină, dar este necesară o monitorizare atentă a nivelului hemoglobinei.
Preparatul de preferinţă din INNTI este considerat efavirenz, dar pacienţilor cu funcţia hepatică păstrată se poate prescrie nevirapină, cu condiţia monitorizării atente. Însă dacă numărul limfocitelor CD4 >400/µl (>250/µl la gravide) utilizarea nevirapinei nu este recomandată *(55)*.
Emtricitabină este echivalentă lamivudinei. Sunt accesibile preparate cu dozare fixă: emtricitabină cu tenofovir, şi lamivudină cu abacavir.
Există preparat combinat cu doză fixă, care conţine: zidovudină, lamivudină şi abacavir.

- La manifestarea efectelor toxice şi efectelor adverse grave se recomandă înlocuirea unui preparat ARV de prima linie cu unul din aceeaşi linie, care diferă prin profilul de toxicitate.
- În lipsa unui răspuns imunologic sau virusologic la TARV (conform rezultatelor determinării numărului limfocitelor CD4 şi nivelul viremiei) se va proceda la indicarea unei scheme de linia a doua (detalii în Capitolul 1 "Examinarea şi tratamentul antiretroviral al adulţilor şi adolescenţilor").

### *3.4. Scheme TARV de linia a doua*

În schemele de linia a doua OMS recomandă utilizarea a trei preparate diferite, cel puţin unul dintre care este dintr-o clasă nouă de medicamente.

- Dacă schema de prima linie a fost una clasică, formată din 2 inhibitori nucleozidici ai transcriptazei inverse (INTI) + 1 INNTI, atunci în schema de linia a doua este indicat să fie introdus ca preparat de bază un inhibitor al proteazei (IP), amplificat cu ritonavir şi adiţional 2 INTI.
- În cazul unei scheme de prima linie simplificate (3 INTI), în schema de linia a doua urmează să fie incluse un inhibitor de protează (IP) amplificat cu ritonavir + 1 INTI + 1 INNTI sau un inhibitor al proteazei (IP) amplificat cu ritonavir + 1 INTI.

Dintre INTI de linia a doua sunt de preferat preparatele la care dezvoltarea rezistenţei este mai rară (didanozina, abacavirul şi tenofovirul).

- Combinarea stavudinei cu didanozina va fi evitată din cauza efectului toxic asupra mitocondriilor, ceea ce duce la dezvoltarea distrofiei lipidice a ficatului şi, posibil, progresării fibrozei (*56*).
- Combinarea tenofovirului cu didanozina este contraindică din cauza interacţiunilor farmacologice nedorite.

**Tabelul 8. Schemele TARV de linia a doua pentru pacienţii cu infecţie mixtă HIV/VHC.**

| Schema TARV | | Combinaţia de preparate |
|---|---|---|
| **Schema de preferinţă de linia a doua** | 2 INTI + 1 IP, amplificat cu ritonavir | ABC + ddI + LPV/r<br><br>TDF → d4T<br>3TC ↔ FTC<br>d4T + (FTC sau 3TC) + LPV/r |
| **Schema alternativă de linia a doua** | 2 INNTI + IP, amplificat cu ritonavir, sau 2 IP | $PI_0 \rightarrow PI_1$:<br>(TDF sau d4T) + (FTC sau 3TC) + $PI_1$/r<br><br>TDF + (FTC sau 3TC) + $PI_1$/r + $PI_2$ |

[a] Dozarea didanozinei în cazul utilizării în combinaţie cu tenofovir urmează a fi corectată (ea trebuie să fie <4,1 mg/кg/24h), pentru a nu împiedica procesul de restabilire a imunităţii. Această combinaţie este contraindicată pacienţilor cu ciroză, care sunt trataţi cu ribavirină şi trebuie utilizată cu precauţie la o afectare a ficatului mai puţin gravă.
[b] În absenţa "lanţului rece" poate fi utilizat atazanavirul, care nu este amplificat cu ritonavir, sau nelfinavirul.

### *3.5. Sumarul schemelor ARV pentru conduita specifică a tratamentului co-infecţiei HIV-HVC*

| Linia I de preferinţă | Linia I alternativă | Linia II de preferinţă | Linia II alternativă |
|---|---|---|---|

| | | | |
|---|---|---|---|
| TDF[1] + (3TC sau FTC[2]) + EFV | EFV → ABC:<br>TDF + (3TC sau FTC) + ABC<br><br>AZT → ABC:<br>ABC[4, 5, 12] + 3TC + EFV[10]<br><br>ABC → d4T:<br>d4T + (3TC sau FTC) + TDF<br><br>Ca excepție:<br>ABC → PI/r:<br>TDF + (3TC sau FTC) + $PI_0$/r<br><br>d4T + 3TC + $PI_0$/r | ABC + ddI + LPV/r<br><br>TDF → d4T<br>3TC ↔ FTC<br>d4T + (FTC sau 3TC) + LPV/r | $PI_0 \rightarrow PI_1$:<br>(TDF sau d4T) + (FTC sau 3TC) + $PI_1$/r<br><br>TDF + (FTC sau 3TC) + $PI_1$/r + $PI_2$ |

[1] Tenofovir este INTI cel mai puțin hepatotoxic şi este activ contra HIV şi HVB.
[2] Emtricitabina şi lamivudina sunt remedii similare, cu aceeaşi eficacitate. Lamivudina nu trebuie să fie niciodată utilizată împreună cu emtricitabina, din moment ce ambele aceste remedii sunt analogi ai aceleiaşi nucleozide. Este preferabil a se utiliza formule de remedii combinate, inclusiv tenofovir şi emtricitabină, care sunt active contra HIV şi HVB
[3] În caz de combinare a zidovudinei şi lamivudinei se preferă utilizarea medicamentului combinat care include ambele remedii într-un singur comprimat.
[4] În caz de combinare a abacavirului cu zidovudină şi lamivudină se preferă utilizarea remediilor combinate care le include pe toate trei într-un singur comprimat. În caz de combinare a abacavirului şi lamivudinei se preferă utilizarea remediilor combinate care le include pe ambele într-un singur comprimat.
[5] Este posibil a utiliza strategia de simplificare a schemelor de tratament ARV atunci când după utilizarea cu succes a schemei precedente cu INNTI (sau IP/r) (încărcătură virală nedetectabilă) este indicată administrarea a trei INTI.
[6] Nevirapina este remediul cel mai hepatotoxic. În cazul în care alte opțiuni nu sunt posibile, efavirenz poate fi substituit cu nevirapină cu monitorizarea funcțiilor hepatice.
[7] Lamivudina este activă contra HIV şi HVB dar la pacienții cu HVB este preferabilă utilizarea remediilor combinate. Lamivudina nu trebuie niciodată să fie utilizată împreună cu emtricitabina, deoarece ambele aceste remedii sunt analogi ai aceleiaşi nucleozide.
[8] Terapia de susținere cu lamivudină, emtricitabină sau/şi tenofovir este utilizată pentru prevenirea activării HVB.
[9] Metadona ar putea substanțial majora concentrația zidovudinei. Semnificația clinică a unei atare interacțiuni nu a fost studiată detaliat şi se impune monitorizarea minuțioasă a efectelor adverse.
[10] Efavirenz micşorează considerabil concentrația metadonei (circa 60%), astfel frecvent se atestă sindrom de abstinență metadonică. De regulă, se impune necesitatea creşterii dozei metadonei (în mediu, cu circa 50%).
[11] Potrivit datelor disponibile, lopinavir/ritonavir ar putea diminua concentrația metadonei, cauzând abstinență metadonică, sau sporeşte concentrația metadonei (în dependență de trăsăturile metabolice individuale), astfel s-ar putea să fie necesară ajustarea dozei metadonei. Este necesară monitorizarea minuțioasă a statului pacientului dat.
[12] Abacavir ar putea moderat micşora concentrația metadonei. Deşi riscul abstinenței metadonice este mic, iar necesitatea corecției dozei de metadonă este puțin probabilă, pentru unii pacienți se poate anticipa majorarea dozei metadonei.
[13] Lopinavir/ritonavir cu dozaj suplimentar de ritonavir (LPV/r + r) pentru tratamentul pacienților cu co-infecție HIV/TBC cărora li se administrează tratament cu rifampicină contra TBC: prescrierea suplimentară a 300 mg de ritonavir de două ori timp de 24 de ore (la fiecare 12 ore).
[14] Combinarea didanozinei cu tenofovirul nu este recomandată, din cauza creşterii toxicității pancreatice din partea didanozinei şi a efectului advers asupra răspunsului imun. Dacă didanozina este prescrisă împreună cu tenofovir, doza didanozinei urmează a fi corectată: 250 mg o dată în zi la pacienții cu masa ponderală mai mare de 60 kg şi 125 mg în zi pentru pacienții cu masa ponderală mai mică de 60 kg
[15] Abacavir ar putea cauza micşorarea concentrației ribavirinei datorită particularităților metabolice comune cu citocromii hepatici. Utilizarea abacavirului este asociată cu o probabilitate mai mică de răspuns virusologic susținut (RVS) în caz de tratament concomitent a HVC.

[16] Este necesar a se ține cont de faptul că nu toți IP pot fi combinați unul cu altul. Combinarea lopinavir/ritonavir cu saquinavir (în capsule gelatinoase solide) serveşte drept bun exemplu de combinare a 2 IP.

## 4. Pacienți cu infecție mixtă HIV/VHC, care necesită tratament atât al infecției HIV, cât şi al infecției VHC

În cazul infecției mixte există următoarele criterii de tratament al ambelor maladii:

- numărul de limfocite CD4 ≤350/µl şi prezența simptomelor HIV-infecției sau în cazul existenței unui nivel al viremiei HIV>100 000 copii/ml, sau numărul de limfocite CD4 ≤200/µl indiferent de

prezența simptomelor;
- hepatită C acută sau cronică.[56]

### *4.1. Strategia de inițiere a tratamentului*

Faceți referință la Tabelul 9 ce urmează.

- La pacienții cu infecție mixtă şi o imunodeficiență severă (numărul limfocitelor <200/µl), tratamentul hepatitei C va fi inițiat doar atunci când numărul de limfocite CD4 va creşte în urma TARV.
- Dacă numărul de limfocite CD4 este cuprins între 200—350/ µl, este indicat a fi inițiat tratamentul hepatitei C pentru a evita interacțiunile dintre preparatele ARV şi cele utilizate pentru tratamentul hepatitei, şi pentru a facilita respectarea regimului de tratament. După 12 luni, la terminarea cursului de tratament al hepatitei C, se va începe TARV.
- Dacă TARV este necesar sau deja este început, trebuie verificată stabilitatea administrării pe parcursul a câteva luni (aderența la tratament, absența efectelor adverse, numărul limfocitelor CD4 >200/µl) şi doar apoi se va proceda la tratamentul hepatitei C. TARV va fi continuat, dar înainte de a începe administrarea ribavirinei vor fi înlocuite didanozina, zidovudina sau stavudina cu alte remedii (abacavir, tenofovir, etc.)
- În unele cazuri, la solicitarea pacientului, se poate întrerupe TARV pentru perioada de tratament a hepatitei C (însă doar cu condiția că numărul de limfocite CD4 nu a coborât niciodată sub 200/µl). După terminarea tratamentului hepatitei C sau la scăderea numărului de limfocite CD4 sub 200/µl, de obicei, se revine la schema inițială a TARV.
- Dacă nivelul inițial al limfocitelor este scăzut (<200/µl), pacienții suportă mai greu tratamentul hepatitei C, iar riscul de dezvoltare a maladiilor oportuniste este ridicat, deoarece terapia cu INF este însoțită adesea de scăderea numărului de limfocite CD4 în sânge, deşi ponderea lor nu se modifică (*2—5*).

**Tabelul 9. Algoritmul de inițiere a tratamentului, atât pentru hepatita virală C, cât şi pentru HIV-infecție la pacienții cu infecție mixtă HIV/VHC.**

| Pacienți | TARV | Tratamentul hepatitei C |
|---|---|---|
| **Nu sunt sub tratament** | **Nu există indicații pentru inițierea TARV** => CD4 >350/µl | Se începe cu tratamentul hepatitei C |
| | **Există indicații pentru inițierea TARV** => CD4 ~ 350/µl | Inițial se tratează hepatita C, apoi se începe TARV. |
| | CD4 <350/µl => | Se inițiază TARV, se verifică stabilitatea administrării şi toleranța la tratament, apoi se procedează la tratamentul hepatitei C. |
| **Administrează preparate ARV** | Didanozina şi stavudina sunt înlocuite cu alte remedii.<br>Este acceptată întreruperea TARV până la terminarea tratamentului hepatitei C (dacă numărul de limfocite CD4 nu a coborât niciodată sub 300—350/µl, iar pacientul solicită întreruperea tratamentului). | Tratamentul hepatitei C, dacă numărul CD4 >350/µl. |

### *4.2. Recomandări privind TARV în cazul tratamentului simultan al infecției HIV şi hepatitei C.*

*Zidovudina (ZDV)*

În caz de administrate concomitentă cu ribavirină, zidovudina provoacă mai frecvent anemie, dar nu şi neutropenie. În limita posibilități, în perioada tratamentului hepatitei C, zidovudina va fi înlocuită cu un alt INTI.

*Didanozina (ddI)*

Didanozina administrată în asociere cu ribavirina, duce la o creştere considerabilă a riscului de acidoză lactică şi pancreatită *(57, 58)*, de asemenea un număr neaşteptat de mare al cazurilor de decompensare / insuficiență hepatică la pacienții cu ciroză *(59)*. De aceea în ciroză, didanozina este contraindicată, iar într-o afecțiune gravă a ficatului preparatul se va administra cu precauție, dacă pacientul primeşte

[56] În stadiile tardive ale fibrozei hepatice tratamentul hepatitei C trebuie să fie prioritar.

concomitent INF-PEG şi ribavirină.

*Efavirenz (EFV)*
Efavirenz şi INF-PEG pot fi combinate în aceeaşi schemă de tratament, dar nu se vor începe simultan, deoarece ambele preparate pot induce tulburări psihice. Dacă efavirenz este bine tolerat, la acesta poate fi asociată şi INF-PEG.

*Inhibitorii proteazei (IP)*
Un potențial efect negativ al IP asupra obținerii RVS în tratamentul hepatitei C cu INF-PEG + ribavirină la pacienții cu HIV/HVC, a fost observat pe parcursul analizei în subgrupuri doar într-un singur studiu *(25)*. Deoarece nu există dovezi solide în privința posibilului efect negativ a IP asupra RVS, IP pot să nu fie excluşi din schemele de tratament ARV recomandate pacienților cu infecție mixtă HIV/HVC. Oricum sunt necesare mai multe studii pentru a obține date convingătoare.

### *4.3. Hepatotoxicitatea preparatelor ARV*

Riscul acțiunii hepatotoxice a remediilor ARV (AlAT sau AsAT majorat de 2 ori peste limita superioară a normei) în infecția mixtă HIV/VHC este mai ridicat, decât doar în monoinfecția HIV*(30, 60—64)*. Totuşi incidența şi factorii de risc ai hepatotoxicității nu au fost studiați în cohorte mari de pacienți co-infectați VHC/HIV. În câteva studii *(30, 60-64)* au fost evidențiați aşa factori de risc independenți pentru hepatotoxicitate, ca:

- Nivel anterior crescut al aminotransferazelor (depăşirea limitei superioare a normei până la gradul ≥ III);
- Activitatea AlAT inițială mărită;
- Infecția mixtă cu alți viruşi;
- Nivel plasmatic crescut al remediilor ARV;
- Imunodeficiență pronunțată (*64*).

Toate preparatele ARV contemporane sunt hepatotoxice, dar o legătură clară între anumite preparate sau clasele lor şi dezvoltarea hepatotoxicității nu a fost identificată. Comparația diverselor scheme TARV (cu utilizarea unui IP, câtorva IP, sau INNTI) a dat rezultate contradictorii, unde nu sunt suficient de reprezentați pacienții VHC/HIV.

- Hepatotoxicitate acută: în studiul de cohortă cu participarea pacienților HIV infectați, cu sau fără infecția mixtă cu VHC, la administrarea nevirapinei pe parcursul a 12 săptămâni de tratament cu ritonavir în doză deplină (600 mg 2 ori/24h) au fost observate manifestări de hepatotoxicitate (*62*). Totuşi în majoritatea cazurilor nivelul majorat al enzimelor hepatice este asimptomatic şi de obicei revine spontan la normal. Nevirapina nu este contraindicată pacienților cu infecție mixtă VHC/HIV. Totuşi în absența simptomatologiei sugestive pentru hepatită, pacientul va fi monitorizat. Majoritatea experților nu recomandă administrarea nevirapinei în prezența unei disfuncții hepatice.
- Hepatotoxicitate cronică: administrarea îndelungată a INTI (mai ales acele, care se leagă de mitocondriile ADN-polimerazei, de exemplu, didanozina şi stavudina) cresc riscul de acțiune toxică asupra mitocondriilor, observându-se afectarea diverselor organe, inclusiv a ficatului. Ca rezultat se poate dezvolta distrofia lipidică a ficatului şi agrava fibroza deja prezentă, mai ales în combinație cu acțiunea hepatotoxică concomitentă a IP.

### *4.4. Ajustarea dozelor preparatelor ARV la pacienții cu ciroză*

- În ciroză se înrăutățeşte metabolizarea remediilor medicamentoase ARV (IP, INNTI), ca şi a majorității altor preparate, metabolizarea cărora are loc în ficat (*65, 66*).
- Dependența dintre concentrația plasmatică crescută şi efectul toxic nu este stabilită pentru toate preparatele ARV, dar este sigur demonstrată pentru unii IP (de exemplu, nelfinavirul, lopinavirul, amprenavirul) şi aşa INNTI, ca efavirenz (*67—70*).
- Din INTI doar zidovudina şi abacavirul sunt metabolizate în ficat de fermenții, care nu se referă la izoenzimele citocromului P450 (CYP) (*65, 66*). Prin urmare, în ciroza decompensată vor fi scăzute dozele de IP, INNTI, zidovudină şi abacavir pentru evitarea riscului de cumulare a preparatelor. Totuşi recomandări concrete în adaptarea dozajului preparatelor ARV la astfel de pacienți nu sunt multe.

| Tabelul 10. Recomandările în ajustarea dozelor preparatelor ARV la pacienții cu BHST. | | | |
|---|---|---|---|
| **Preparatul ARV** | **Calea principală de metabolizare** | **Farmacocinetica în BHST** | **Recomandări** |
| **INTI** | | | |
| Zidovudina | 80% se conjugă cu acidul glucuronic în ficat ; <5% sunt excretate sub formă neschimbată de rinichi. | Cumularea preparatului şi risc crescut de tulburări hematologice. | Posibil este necesară ajustarea dozelor, dar nu există recomandări concrete. Este necesară monitorizarea; în caz de intoleranță (anemie) se vor scădea dozele zilnice. |
| Lamivudina | 80% excretate renal. | Neschimbată | Ajustarea dozelor nu este necesară |
| Emtricitabină | 80% excretate renal. | Nu există date. | Ajustarea dozelor nu este necesară |
| Stavudina | 80% excretate renal. | Neschimbat | Evitarea indicațiilor din cauza riscului crescut de distrofie lipidică a ficatului. |
| Didanozină | 50% excretate renal. | Nu există date. | Evitarea indicațiilor din cauza riscului crescut de distrofie lipidică a ficatului şi pancreatită. |
| Tenovofir | 80% excretate renal. | Neschimbat | Ajustarea dozelor nu este necesară |
| Abacavir | 80% se conjugă cu acidul glucuronic în ficat ; <5% sunt excretate sub formă neschimbată de rinichi. | Cumularea preparatului | Evitarea indicațiilor |
| **INNTI** | | | |
| Nevirapina | Ficat (izoenzimele CYP) | Eliminare încetinită | Evitarea indicațiilor din cauza riscului crescut de hepatotoxicitate (stadiul 3 sau 4). |
| Efavirenz | Ficat (izoenzimele CYP) | Eliminare încetinită<br>Există puține date | În cazul creşterii nivelului aminotransferazelor se va monitoriza pentru observarea efectelor adverse asupra SNC.<br>În limita posibilității se va urmări concentrația plasmatică a preparatului. |
| **IP** | | | |
| Nelfinavir | Ficat (izoenzimele CYP) | Eliminare încetinită | Se va urmări concentrația plasmatică a preparatului. |
| Indinavir | Ficat (izoenzimele CYP) | Există puține date | Se va urmări concentrația plasmatică a preparatului.<br>Dacă nu este posibil, doza se va scădea până la :<br>- 600 mg 3 ori/24h fără ritonavir, sau<br>- 600 mg indinavir + 100 mg ritonavir 2 ori/24h. |
| Saquinavir | Ficat (izoenzimele CYP) | Nu există date | Se va urmări concentrația plasmatică a preparatului. |
| Lopinavir/ritonavir | Ficat (izoenzimele CYP) | Se modifică | Se va urmări concentrația plasmatică a preparatului. |
| Atazanavir | Ficat (izoenzimele CYP) | Se modifică | Doza se va scădea până la 50%. |
| Amprenavir | Ficat (izoenzimele CYP) | Se modifică | Se va scădea doza:<br>- până la 450 mg 2 ori/24h (clasa A după *Child-Pugh*);<br>- până la 300 mg 2 ori/24h (clasa B-C după *Child-Pugh*). |
| Fosamprenavir | Ficat (izoenzimele CYP) | Se modifică | În caz de afectare gravă a ficatului, preparatul este contraindicat. |
| ***Sursa:*** Wyles & Gerber, 2005; Salmon & Taburet, 2005 *(65, 66)*. | | | |

*Recomandări:*

- În caz de ciroză compensată preparatele ARV de obicei se indică în doze întregi (dacă nu există recomandări deosebite).
- Dacă este posibil, la primul consult medical se va stabili concentrația plasmatică a preparatelor ARV şi la necesitate dozele se vor ajusta.
- În caz de ciroză decompensată şi imposibilitatea controlului concentrației plasmatice a preparatelor este necesar a:
  - Evita administrarea INNTI;
  - Scădea doza diurnă a zidovudinei şi cea a abacavirului;

- Scădea doza diurnă a majorității IP (date specifice lipsesc).

## 5. Monitorizarea clinică a tratamentului

Pe parcursul tratamentului pacienții cu infecție mixtă VHC/HIV necesită o monitorizare amănunțită. Despre monitorizarea pacienților, care primesc TARV, vezi. Capitolul 1 «Evaluarea pacienților şi tratamentul ARV al adulților şi adolescenților».

În tratamentul hepatitei C toleranța pacientului la tratament se evaluează lunar.

**Tabelul 11. Monitorizarea tratamentului.**

| | | Până la tratament | 4 săpt | 8 săpt | 12 săpt | 16 săpt | 20 săpt | 24 săpt | 28 săpt | 32 săpt | 34 săpt | 36 săpt | 48 săpt | 72 săpt |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Toleranța** | Analiza generală a sângelui + numărarea trombocitelor* | | 1-a 2-a 4-a săpt | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + | + |
| | CD4 | | | + | + | | | + | + | + | + | + | + | + |
| | TH | | | | + | | | + | | | + | | | |
| **Eficiența** | Aprecierea cantitativă a ARN VHC | + | | | + | | | | | | | | | |
| | Aprecierea calitativă a ARN VHC | | | | | | | + | | | | | + | + |

*Analiza generală a sângelui cu numărarea trombocitelor se efectuează de asemenea pe parcursul săptămânilor 1 şi 2.

### *5.1. Monitorizarea răspunsului viral*

Faceți referință la Tabelul 11 de mai sus.

Se stabileşte concentrația plasmatică a ARN VHC înainte şi peste 12 săptămâni după tratament, folosind aceeaşi metodă de sensibilitate cu limita de detecție inferioară de 50 UI/ml.

- Dacă după 12 săptămâni de tratament, concentrația ARN VHC s-a redus cel puțin cu 2 log (răspuns viral precoce), tratamentul se continuă.
- În caz contrar tratamentul se opreşte, deoarece RVS este puțin probabil a fi obținut (valoarea prognostică a rezultatului negativ constituie 99—100 la sută). Această regulă se aplică indiferent de genotipul VHC.

Stabilirea scăderii concentrației ARN VHC peste 12 săptămâni de la inițierea tratamentului are o importanță mare pentru optimizarea tratamentului. O astfel de conduită permite începerea tratamentului în toate cazurile, când nu există contraindicații, deoarece în caz de nereuşită, el poate fi oprit peste 12 săptămâni.

Ulterior se efectuează aprecierea calitativă a ARN VHC, conform următoarei scheme:

- Peste 24 săptămâni: dacă în plasmă încă se mai detectează ARN VHC, tratamentul se opreşte, deoarece RVS nu va fi obținut (valoarea prognostică a rezultatului negativ constituie 100%).
- Peste 48 săptămâni: după terminarea curei de tratament.
- peste 72 săptămâni: rezultatul negativ al aprecierii calitative a ARN VHC peste 6 luni după terminarea tratamentului ne indică obținerea RVS. Recidiva hepatitei C, în continuare este puțin probabilă.
- Peste 12-24 luni după terminarea tratamentului este util a efectua un test pentru determinarea ARN VHC.

### *5.2. Monitorizarea răspunsului histologic*

Biopsia hepatică repetată se efectuează doar în cazul, în care nu este obținut RVS, deoarece rezultatul examenului histologic poate influența conduita în tratamentul hepatitei C.

### *5.3. Monitorizarea toleranței la tratament*

Faceți referință la Tabelul 11 de mai sus.

După 1, 2 şi 4 săptămâni de tratament se va efectua analiza generală a sângelui cu numărarea trombocitelor.

Se stabileşte activitatea aminotransferazelor şi nivelul bilirubinei; apoi aceste teste se repetă lunar.

Tot lunar se examinează şi numărul limfocitelor CD4. La discreţia medicului curant pot fi efectuate şi examene de laborator adiţionale, inclusiv stabilirea nivelului TH (cel puţin o dată la 3 luni).

### *5.4. Conduita toxicităţii şi a efectelor adverse în tratamentul cu INF-PEG şi RBV*

INF-PEG şi ribavirina prezintă efecte adverse în majoritatea cazurilor, uneori chiar grave (*2—5, 71*). Este necesară evitarea efectelor adverse, menţinând dozele optime ale remediilor. Menţinerea dozelor optime de ribavirină şi INF-PEG este importantă pe parcursul întregului tratament, dar în particular în primele 12 săptămâni. Evitarea scăderii dozei de ribavirină este posibilă prin administrarea eritropoietinei (*72*). Totuşi, dacă în timpul tratamentului s-au dezvoltat efecte adverse grave sau s-a observat devierea datelor de laborator de la normal, iar administrarea preparatelor cu factori de creştere hematopoietici nu este posibilă, este necesară scăderea dozei fiecărui preparat până la dispariţia efectelor adverse (faceţi referinţă la compartimentul 5.4.2 ce urmează).

#### 5.4.1.Anemia şi neutropenia

- Anemia (nivelul Hb <10 g/dl) se observă la 30 la sută din pacienţii cărora li se administrează tratament cu INF-PEG în asociere cu RBV, alterând calitatea vieţii lor (*2—5, 71*).
- Anemia este mai accentuată în administrarea concomitentă a zidovudinei şi de asemenea în caz de Hb scăzută iniţial.
- Este necesară înlocuirea zidovudinei cu un alt remediu ARV.
- Neutropenia (numărul neutrofilelor <1000/µl) poate fi observată la jumătate din pacienţi, dar infecţii bacteriene grave se dezvoltă rar (*2—5, 71*).

#### 5.4.2. Ajustarea dozelor INF-PEG şi RBV

**Tabelul 12. Ajustarea dozelor INF-PEG şi RBV în caz de dezvoltare a efectelor adverse şi toxicităţii.**

| | Scăderea dozei Ribavirinei până la 600 mg/24h | Anularea Ribavirinei | Scăderea dozei INF-PEG cu 70, 50 sau 25% | Anularea INF-PEG | Anularea ambelor preparate |
|---|---|---|---|---|---|
| **Numărul absolut de neutrofile** | | | <750 µl | <500/ µl | |
| **Numărul trombocitelor** | | | 25 000— 50 000/ µl | | <25 000/ µl |
| **Hemoglobina** În absenţa bolilor cardiace | 8,5—10 g/dl | <8,5 g/dl | | | |
| **Hemoglobina** În prezenţa bolilor cardiace (stare stabilizată) | Scădere cu ≥2 g/dl pe parcurs a oricare 4 săpt. de tratament | <12 g/dl, indiferent de primirea dozelor diminuate pe parcursul a 4 săpt. | | | |

***Sursa:*** European Medicine Agency, 2006a, 2006b *(73, 74).*

- Doza de Ribavirină este necesar de scăzut până la 600 mg timp de 24 ore (200 mg dimineaţa şi 400 mg seara) în următoarele situaţii:
  - Nivelul Hb în absenţa afecţiunilor cardiovasculare severe scade până la <10 g/dl, dar rămâne >8,5 g/dl;
  - nivelul hemoglobinei la pacienţii cu maladii cardiovasculare (compensate) scade cu >2 g/dl pe parcursul a oricăror 4 săptămâni ale tratamentului (nu se recomandă revenirea la doza iniţială).
- În oricare din următoarele situaţii administrarea ribavirinei va fi sistată:
  - Scăderea nivelului hemoglobinei până la <8,5 g/dl, în absenţa unei maladii cardiovasculare;
  - Nivelul hemoglobinei la pacienţii cu maladii cardiovasculare (compensate) rămâne sub 12 g/dl după 4 săptămâni de tratament cu doză redusă de ribavirină.

Dacă nivelul de hemoglobină s-a normalizat, se permite readministrarea ribavirinei în doză de 600 mg timp de 24 ore; doza poate fi crescută la 800 mg timp de 24 ore la latitudinea medicului curant (nu se

recomandă revenirea la doza inițială).

- o În cazul intoleranței ribavirinei, se va continua monoterapia cu INF-PEG.
- o Dacă numărul neutrofilelor <750/µl, doza INF-PEG va fi redusă în conformitate cu Tabelul 12 (*53*). La scăderea numărului absolut de neutrofile <500/µl tratamentul urmează a fi întrerupt, până când acest indicator nu va creşte până la >1000/µl. Apoi tratamentul va fi reluat indicându-se INF-PEG în doza înjumătățită, monitorizând permanent numărul de neutrofile.
- o Dacă numărul de trombocite scade <50 000/µl, se va înjumătăți doza de INF-PEG. Dacă numărul de trombocite scade <25 000/µl, se recomandă întreruperea tratamentului.

**5.4.3. Simptomele paragripale**

- o În cazul apariției unor simptome paragripale se va indica paracetamol (eventual în combinație cu preparate antiinflamatoare nesteroidiene), preferabil anterior injectării INF-PEG.
- o Numărul scăzut de trombocite este o contraindicație relativă pentru utilizarea acidului acetilsalicilic, diclofenacului sau ibuprofenului, deoarece aceste preparate reduc agregarea plachetară.
- o Dacă efectele adverse grave persistă în pofida tratamentului simptomatic, este necesară reducerea dozei de INF-PEG. În mod obişnuit este suficientă reducerea dozei la 75 la sută sau 50 la sută din doza inițială.

**5.4.4. Nausea**

Pentru remedierea grețurilor se indică metoclopramidă (10 mg de 3 ori pe zi).

**5.4.5. Depresia**

- o Depresia apare frecvent şi necesită tratament profilactic simptomatic. În cazul existenței în anamneză a depresiei sau nevrozei, antidepresivele vor fi prescrise până la inițierea terapiei cu INF-PEG. De asemenea, antidepresivele sunt indicate frecvent în cazul apariției semnelor clinice de depresie.

Sunt utilizate următoarele preparate şi doze:

- Inhibitorii recaptării serotoninei (ex., citalopram, paroxetină) sau antidepresivele triciclice, toate în doza inițială de 20 mg timp de 24 ore;
- Antidepresivele de tipul doxepinei, în doza inițială de 50 mg pe zi.

- o La selectarea schemei de tratament este utilă consultarea unui psihiatru cu experiență.
- o În cazul existenței depresiilor sau a altor dereglări neurotice grave în anamneză, pentru reducerea efectelor destabilizatoare ale INF este necesar un tratament medicamentos specializat.
- o Dacă în trecut pacientul a fost spitalizat pentru tratament al depresiei sau psihozei, preparatele INF sunt, de regulă, contraindicate. În studiile controlate, de mare anvergură frecvența tentativelor de suicid (reuşite şi nereuşite), psihozelor şi depresiilor nu depăşeşte 1 la sută (*2—5, 71*).
- o Selectarea tacticii de tratament va fi racordată cu psihiatrul.
- o Dacă pacientul a făcut uz de droguri injectabile în trecut, este de preferat evitarea benzodiazepinelor, deoarece ele pot provoca dependență.

**5.4.6. Disfuncțiile glandei tiroide**

La 7 la sută din pacienți, utilizarea remediilor INF duce la dereglarea funcției glandei tiroide, însă întreruperea tratamentului nu este necesară.

- o În hipotiroidism se indică tratament de substituție cu hormoni tiroidieni.
- o Pentru ameliorarea stării generale în tireotoxicoză se utilizează β-adrenoliticele (*75*).

### *5.5. Monitorizarea aderenței la tratament*

Chiar şi în lipsa contraindicațiilor la tratament cu preparate de INF, aderența la tratament în rândul pacienților cu infecție mixtă HIV/VHC este scăzută, în general din cauza efectelor adverse şi a toxicității preparatelor. Totuşi unii dinte pacienții care inițial au refuzat tratamentul, îl acceptă mai târziu, după o instruire adecvată şi participare la programele de suport reciproc. La necesitate, pacienții pot continua să lucreze, însă durata zilei de muncă va fi ajustată în conformitate cu particularitățile tratamentului şi efectele adverse ale acestuia.

Un rol important în creşterea aderenței la tratament îl are consilierea. Este necesar ca medicul să:
- ţină cont de acuzele pacientului;
- explice pacientului cum să recunoască efectele adverse şi cum să le trateze;
- discute cu pacientul îmbunătățirea respectării regimului de tratament.

Creşterea nivelului de aderență la tratament este obținută printr-o abordare complexă cu participarea diverşilor specialişti. În tratament trebuie să fie implicați medici, asistente medicale, psihiatri (la necesitate), asistenți sociali şi/sau reprezentanți ai altor servicii.

Şi-au demonstrat eficiența mai multe metode: administrarea preparatelor sub supravegherea lucrătorului medical, crearea unor grupuri de discuții şi elaborarea de ghiduri pentru pacienți, "linii fierbinți" şi servicii de supervizare psihologică. Pentru detalii privind aderența la tratament, faceți referință la Capitolul 5 "Tratamentul şi îngrijirea consumatorilor de droguri injectabile cu HIV/SIDA" şi la Capitolul 1 "Examinarea şi tratamentul antiretroviral al adulților şi adolescenților".

### *5.6. Conduita în cazul pacienților cu lipsa răspunsului la tratament*

Oricare dintre schemele de tratament al infecției VHC poate să fie lipsită de eficacitate. Lipsa de eficacitate presupune mai multe aspecte: variind de la absența scăderii nivelului viremiei ARN VHC pe parcursul tratamentului până la recidivare după ce a fost obținut un răspuns virusologic. Decizia de a repeta tratamentul cu INF-PEG şi ribavirină va fi luată ținând cont de următoarele aspecte:
- tipul de răspuns la tratament;
- toleranța pe parcursul administrării primului tratament;
- gradul afectării hepatice;
- genotipul VHC.

Dacă, la pacienții cu ciroză sau cu fibroză hepatică avansată, confirmate prin biopsie, reacția la tratament este absentă după 12-24 săptămâni de tratament, atunci, pentru reducerea sau evitarea progresării maladiei poate fi continuată monoterapia cu INF-PEG, deoarece în cadrul a 4 studii mari a fost constatat un răspuns histologic la tratament în 35 la sută din cazuri, chiar în lipsa unui răspuns virusologic (*2—5*). Însă există extrem de puține date privind dozele, durata şi avantajele unui astfel de tratament de susținere la pacienții cu infecție mixtă HIV/VHC; pentru elucidarea acestor date sunt necesare alte studii.

### *5.7. Conduita în cazul pacienților cu boală hepatică în stadiul terminal (BHST)*[57]

#### 5.7.1. Diagnosticarea carcinomului hepatocelular

Pentru diagnosticarea CHC la pacienții cu ciroză, odată la fiecare 4—6 luni se efectuează ecografia şi se măsoară nivelul alfa-fetoproteinei *(43)*. Este demonstrat, că pe fondul infecției HIV, CHC se dezvoltă şi progresează mai repede *(76)*. Pacientul a cărui teste sunt anormale, este îndreptat într-un centru specializat pentru diagnosticare, stadializarea bolii şi tratament (ultimul este posibil doar în stadiile precoce ale CHC) *(77)*.

#### 5.7.2. Diagnosticarea varicelor esofagiene

Se recomandă efectuarea anuală a endoscopiei, în special pentru detectarea varicelor esofagiene şi gastrice *(43)*. În caz de varice esofagiene semnificative, ca profilaxie contra hemoragiei se vor indica β-adrenolitice neselective (în varice esofagiene cu grad >2 se recomandă ligaturarea venelor dilatate) *(78)*. Cel mai frecvent este indicat propranololul în doză de 40—160 mg timp de 24 ore, ceea ce permite scăderea frecvenței cardiace cu 30 la sută.

### *5.8. Interacțiuni medicamentoase*

#### 5.8.1. Interacțiunea între preparatele ARV şi remediile utilizate în tratamentul hepatitei C

Trebuie luată în considerație posibila interacțiune între preparatele ARV şi cele destinate tratamentului hepatitei C, deoarece anume această interacțiune explică parțial frecvența înaltă a efectelor adverse în tratamentul concomitent a ambelor patologii.

---

[57] Pentru detalii despre BHST, faceți referință la Anexa 4.

- Ribavirina concurează pentru fosforilare cu analogii timidinei şi citozinei, de exemplu, cu zidovudina şi stavudina (*79, 80*). Totuşi în studiile controlate, ribavirina nu a exercitat efecte asupra eficacităţii terapiei ARV combinate (*81*).
- INF are acţiune antiretrovirală moderată, posibil, compensând acţiunea negativă a ribavirinei asupra eficienţei TARV (*82*).
- Ribavirina creşte nivelul fosforilării didanozinei (*83—87*), ceea ce poate explica unele efecte adverse care apar la administrarea concomitentă a acestor preparate (*56—58*).

**5.8.2. Interacţiunea între droguri, preparatele pentru terapia de substituţie, preparatele pentru tratamentul VHC şi preparatele ARV**

- Interacţiunea între opioide şi preparatele pentru tratamentul hepatitei C nu a fost observată.
- Toţi IP şi INNTI sunt substraturi şi inhibitori puternici sau inductori ai sistemului citocromului P450 (CYP). Substanţele psihotrope de diverse clase, inclusiv benzodiazepinele, amfetaminele şi opioidele, de asemenea se metabolizează în ficat şi pot interacţiona cu preparatele antiretrovirale. Au fost raportate supradozări ca urmare a interacţiunii între amfetamine (MDMA) şi IP, în particular cu ritonavir.
- În terapia de substituţie cu opioide, preparatele antiretrovirale, fiind inductori a izoenzimei CYP3A4 (nevirapina, efavirenz şi toate IP), pot scădea concentraţia plasmatică a metadonei, ducând la dezvoltarea sindromului de abstinenţă şi crescând riscul recidivei consumului de heroină.
- IP pot inhiba sau intensifica metabolismul opioidelor, de aceea este necesară supravegherea riguroasă a manifestărilor toxice şi a sindromului de abstinenţă. Ultimul de obicei se manifestă în primele 4—10 zile după debutul TARV. Problema se rezolvă de obicei prin creşterea dozei opioidului cu 10 mg fiecare la fiecare 24 ore, începând cu a 8-10 zi de tratament cu IP.

***5.9. Hepatotoxicitatea preparatelor anti-tuberculoase în hepatita cronică C***

- Tratamentul pacienţilor cu tuberculoză (TBC), co-infectaţi cu VHC sau VHB, cauzează efecte hepatotoxice mai frecvent decât în absenţa patologiilor concomitente (59 şi 24 la sută respectiv) (*88*).
- Toate preparatele anti-TBC (izoniazida, rifampicina, pirazinamida, etambutolul) sunt hepatotoxice.
- Cea mai hepatotoxică este pirazinamida. Ea nu se indică pacienţilor cu TBC cu afecţiuni hepatice cronice grave (*89*).
- În insuficienţă hepatică dozele preparatelor anti-TBC nu se micşorează.
- În ciroză decompensată nu se indică pirazinamida.
- Pentru terapia hepatitei fulminante se poate indica streptomicina, etambutolul şi preparatele de rezervă, de exemplu, fluorochinolonele. Este necesară consultaţia specialistului.
- În tulburări hepatice grave se vor alege preparatele anti-TBC cu cea mai mică hepatotoxicitate (rifabutina, amicacina, ofloxacina, levofloxacina etc.). Înainte de iniţierea tratamentului va fi consultat medicul specialist.
- Lunar vor fi efectuate analizele biochimice ale funcţiei hepatice, pentru a detecta eventualele efecte hepatotoxice ale preparatelor.

# IV. Lista minimă a datelor recomandate pentru colectare în instituţiile medicale

Lista minimă de date propuse pentru colectare este importantă pentru evaluarea accesibilităţii şi eficienţei serviciilor. Aceste date vor ajuta lucrătorii sistemului sănătăţii în luarea deciziilor despre îmbunătăţirea şi extinderea serviciilor pentru toţi care vor avea nevoie de ele.

Fiecare instituţie medicală trebuie să colecteze cu regularitate următoarele date (de exemplu, o dată pe lună, trimestru sau jumătate de an):

- Numărul pacienţilor HIV infectaţi, care s-au adresat în instituţiile medico-sanitare (în continuare această cifră va fi folosită ca numărător pentru datele enumerate mai jos);
- Numărul pacienţilor HIV infectaţi cu infecţia mixtă VHC;

- Numărul pacienților HIV infectați cu hepatită cronică C;
- Numărul pacienților HIV infectați cu hepatită cronică C care primesc tratament:
  - Doar pentru tratamentul hepatitei C;
  - Doar TARV;
  - Tratament pentru ambele infecții;
- Numărul pacienților cu infecție mixtă VHC/HIV, decedați în perioada dată de timp, cu indicarea cauzei decesului (de exemplu: afectare hepatică; deces cauzat de infecția VHC/HIV; deces care nu are legătură VHC/HIV: accidente, supradozare de substanțe psihotrope, suicid).

# Anexa 1. Diagnosticul de laborator al hepatitei C (31)

**Determinarea anticorpilor pentru VHC**

Determinarea anticorpilor VHC este primul pas în procesul de examinare a pacienților suspectați cu infecția VHC. Astăzi sunt accesibile metode sensibile, de exemplu, reacția imunoenzimatică (RIE), cu ajutorul căreia sunt depistați anticorpii specifici anti-VHC. Astfel, este posibilă detectarea anticorpilor față de diverse determinante antigenice ale VHC: contra proteinei nucleocapsidei, proteinelor nestructurale NS3 şi NS4, iar în testele de generația a III-a – contra NS5 *(1, 6)*. Sensibilitatea şi specificitatea metodelor contemporane de detectare a anticorpilor anti-VHC în RIE în caz de imunitate normală şi replicare activă a virusului (prezența ARN VHC) depăşesc 99 la sută. Este important de menționat că în hepatită acută C anticorpii pot fi nedectabili în primele 3-8 săptămâni după infectare.

Prezența anticorpilor anti-VHC confirmă o infecție actuală sau una suportată anterior. În infecția cronică anticorpii sunt prezenți pe parcursul unei perioade de timp îndelungate, dar în caz de eradicare a virusului (spontan sau ca rezultat al TARV) titrul acestora poate scădea (pot chiar dispare definitiv).

Pentru confirmarea rezultatelor pozitive ale RIE în populațiile cu risc scăzut, de exemplu la donatorii sănătoşi de sânge, erau utilizate diverse teste, cu predilecție *Western Blot*. Acum această conduită este deja depăşită datorită eficienței înaltă a RIE contemporane şi accesibilității testării ARN VHC. În băncile de sânge, recent a fost introdus sistemul de testare NAT (Nucleic Acid Testing – testarea la prezența acizilor nucleici). În cadrul acestui sistem sunt analizate amestecuri de probe de sânge obținute de la mai mulți donatori; în caz de depistare a ARN VHC este examinată fiecare mostră care făcea parte din acel amestec. După introducerea acestui sistem de cercetare probabilitatea transmiterii VHC prin sângele transfuzat a scăzut până la aproximativ 1 caz la un milion de transfuzii.

**Determinarea calitativă a ARN VHC**

ARN VHC poate fi detectat în sânge deja peste câteva zile după infectare. Metodele calitative de detectare a ARN în general sunt mai sensibile decât majoritatea metodelor cantitative. Totuşi, sensibilitatea celor mai noi metode cantitative este foarte înaltă şi pe viitor ele probabil vor substitui metodele calitative.

Procedura examinării calitative începe cu evidențierea ARN-ului din probele clinice. În majoritatea centrelor diagnostic această procedură este automatizată, crescând reproductibilitatea rezultatelor. Ulterior ARN-ul este amplificat cu ajutorul RPL sau prin amplificare transcripțională (AT).

La momentul actual în vânzare se află două seturi de determinare calitativă a ARN VHC: setul bazat pe RPL (*Cobas Amplicor* HCV, varianta 2.0, firma Roche), sensibilitatea căruia constituie 50 UI/ml şi setul în care este folosită AT (*Versant* HCV RNA, firma Bayer) sensibilitatea căruia ajunge la 5—10 UI/ml. Specificitatea ambelor este de aproape 100%.

**Determinarea cantitativă a ARN VHC**

În infecția cronică cu VHC, nivelul ARN VHC în sânge de obicei nu se modifică semnificativ în timp *(90)*. Nivelul ARN VHC se stabileşte prin 2 metode:

**1. Reacția de polimerizare în lanț (PCR)**

Metoda se bazează pe amplificarea ARN-ului viral în prezența unei anumite cantități standard de ARN sintetic. La sfârşitul RPL se măsoară raportul dintre matricea virală amplificată şi amplicoanele standard. Recent a fost elaborată metoda RPL în regim de timp util, care are mai multe avantaje: simplitatea, rapiditatea, diapazon linear mai larg de concentrații ale ARN VHC şi un risc foarte mic de contaminare. Această metodă deja înlocuieşte metodele obişnuite RPL.

**2. Metoda ADN**

O altă metodă de detectare cantitativă a ARN VHC este amplificarea semnalului. Genomul viral

eliminat din virion este hibridizat în soluția cu sondele țintă. Moleculele hibridizate obținute sunt imobilizate în godeurile microplanşeurilor. Sondele suplimentare leagă ARN-ul viral cu moleculele amplificatoare ale ADN-ului despiralat. Amplificarea semnalului în hibridizarea ADN-ului despiralat cu sonde oligonucleotidice, conjugate cu fosfataza alcalină, permite detectarea şi stabilirea cantității ARN VHC.

**Determinarea genotipului VHC** *(91)*

Pentru determinarea genotipului VHC se folosesc două metode.

- Cea mai răspândită este metoda transcripției inverse (TI—RPL), bazată pe analiza regiunii 5'-netranscriptibile a genomului VHC. Erorile în determinarea genotipului sunt rare, dar posibile, în cazul cercetării genotipului 1 şi unor izolate a genotipului 4; la stabilirea subtipului greşelile se întâlnesc în 15-20 la sută din cazuri. Aceasta se datorează gradului înalt de conservatism al succesiunii nucleotidelor acestei regiuni a genomului.
- Genotipul VHC poate fi de asemenea stabilit evidențiind anticorpii specifici de tip. La elaborarea metodelor concurente RIE (*Murex* HCV EIA) şi de *imunoblot* (*RIBA*, Chiron Corp), au fost folosite câteva determinante antigenice detectate în componența proteinei NS4 şi a proteinelor nucleocapsidei VHC.

A fost demonstrat, că precizia determinării anticorpilor anti-VHC la pacienții HIV-infectați este scăzută. Afară de aceasta, au existat şi cazuri de seroconversie în perioada TARV (mai degrabă, ca urmare a restabilirii imunității). Totuşi metodele RIE de ultimă generație utilizează concomitent câteva Ag VHC şi au o sensibilitate înaltă de determinare a anticorpilor anti-VHC la acest grup de pacienți. Recent în probele serice sanguine, colectate de la 559 HIV-infectați şi 944 CDI fără infecția HIV, au fost detectați anticorpi anti-VHC cu ajutorul metodei RIE de generația a III şi ARN VHC folosind una din metodele pe larg utilizate. Anticorpii anti-VHC au fost detectați la 547 (97,8 la sută) HIV infectați şi doar la unul fără anticorpi anti-VHC a fost găsit ARN-ul VHC (*27*, *28*). Aceleaşi date au fost obținute şi la examinarea pacienților fără infecția HIV. Astfel, cele mai noi metode de determinare a anticorpilor anti-VHC permit obținerea unor rezultate sigure la pacienții cu infecție mixtă VHC/HIV.

# Anexa 2. Metode biochimice de apreciere a fibrozei hepatice

## Tabelul 13. Rapoartele inițiale, referitor la metodele biochimice esențiale de evaluare a fibrozei hepatice

| | Numărul pacienților | Marcherii serologici | Fibroză avansată | ASCC [a] (95% IC) | Valoarea prag | Sensibilitatea | Specificitatea | VPRP [b] | VPRN [c] | Comentarii |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Metode indirecte** | | | | | | | | | | |
| Wai et al. *(92)* | 192 | Raportul activității AsAT la numărul de trombocite | ≥3 ISHAK | 0,88 (0,80—0,96) | <1,5 | 41% | 95% | 88% | 64% | Metodă simplă; indică cu precizie fibroza sau ciroza avansată. |
| Forns et al. *(93)* | 476 | Indicele *Forns* (vârsta, GGT, colesterol, numărul trombocitelor) | ≥2 METAVIR | 0,86 | <4,2 | 94% | 51% | 40% | 96% | Fibroză neînsemnată se detectează în jumătate din cazuri; nivelul colesterolului permite luarea în considerație a factorilor care le influențează |
| Ziol at el. *(94)* | 327 | FibroScan™ (elastografia hepatică) | ≥2 METAVIR | 0,79 (0,73—0,84) | >8,7 | 56% | 91% | 88% | 56% | Detectare excelentă a cirozei; avantajul metodei constă în continuitatea valorilor |
| Imbert-Bismut et al. *(95)* | 134 | FibroTest ™ ($\alpha_2$-macroglobuline, $\alpha_2$-globuline, γ-globuline, apolipoproteina $A_1$, bilirubina totală, GGT) | ≥2 METAVIR | 0,87 (deviația standard 0,34) | 0,30 | 87% | 59% | 63% | 85% | Rezultate fals-pozitive în inflamație și hemoliză; testul este confirmat pe un eșantion mare. |
| Castera et al. *(96)* | 183 | Combinarea FibroScan™ и FibroTest™ | ≥2 METAVIR | 0,88 (0,82—0,92) | | Nu sunt date | Nu sunt date | Nu sunt date | Nu sunt date | Combinarea metodelor crește eficiența diagnosticării. |
| **Metode directe** | | | | | | | | | | |
| Patel et al. *(97)* | 402 | Fibrospect (acidul hialuronic, inhibitorul tisular al metaloproteinazei 1, $\alpha_2$-macroglobulina) | ≥2 METAVIR | 0,831 | 0,36 | 77% | 73% | 74% | 76% | Lipsesc rezultatele nedeterminate în toate stadiile. |
| Kelleher et al. *(98)* | 95 | Indicele SHASTA (acidul hialuronic albumina, AsAT) | ≥3 ISHAK | 0,87 | 0,30 | 88% | 72% | 55% | 94% | Detectarea stadiilor inițiale a fibrozei la pacienții cu infecția mixtă VHC/HIV. |
| Rosenberg et al. *(99)* | 1021 | ELF (propeptidul tipului III de colagen, inhibitorul tisular al metaloproteinazei 1, acidul hialuronic). | 3 sau 4 Scheuer | 0,80 (0,76—0,85) | 0,102 | 90,5% | 41% | 99% | 92% | Valabil pentru diagnosticarea bolilor de diversă etiologie; nivel inalt de reproductibilitate,există posibilitate de automatizare. |

[a] ASCC – Aria de sub curba caracteristică;
[b] VPRP - valoarea prognostică a rezultatului pozitiv;
[c] VPRN –valoarea prognostică a rezultatului negativ.

# Anexa 3. Chestionare pentru depistarea abuzului de alcool

Mai jos sunt prezentate datele generale ale celor mai răspândite chestionare pentru screening-ul abuzului de alcool.

### Chestionarul CAGE

Denumirea chestionarului *(100)* reprezintă acronimul a 4 întrebări (***C**ut, **A**nnoyed, **G**uilty, **E**ye-opener*):

1. Aţi simţit vreodată, necesitatea de a bea mai puţin (*Cut down*) ? (da/nu)
2. Vă irită (*Annoyed*) persoanele , care vă critică adicţia Dvs. faţă de alcool? (da/nu)
3. V-aţi simţit vreodată vinovat (*Guilty*) pe motiv că sunteţi dependent de băuturile alcoolice? (da/nu)
4. A-ţi avut vreodată dorinţa să beţi dis de dimineaţă, imediat ce v-aţi trezit (*Eye-opener*), pentru a vă aduce în ordine? (da/nu):

Evaluarea răspunsurilor: 0 puncte (nu) sau 1 punct (da); un punctaj mai înalt indică probleme cu alcoolul. Suma totală 2 puncte sau mai mult indică abuz de alcool clinic semnificativ.

### Chestionarul AUDIT

Chestionarul AUDIT *(101)* a fost elaborat ca o metodă simplă de screening al abuzului de alcool, dependenţei alcoolice şi a consecinţelor nefaste ale alcoolismului (Tabelul 14 ce urmează). Avantajele acestui chestionar:

- Standardizare internaţională (singurul chestionar pentru screening elaborat pentru uz internaţional);
- Permite stabilirea consecinţelor periculoase şi negative ale abuzului de alcool, de asemenea posibila dependenţă de alcool
- Test scurt, rapid şi universal;
- Este destinat lucrătorilor din asistenţa medicală primară;
- Are drept scop evaluarea consumului recent de alcool.

Rezultatul, egal cu 8 puncte la bărbaţi şi 7 puncte la femei, ne vorbeşte despre un probabil abuz de alcool. Rezultatul egal cu 13 puncte şi mai mult relată, cel mai probabil, că consumul de alcool produce efecte negative asupra sănătăţii.

### Tabelul 14. Chestionarul AUDIT.

**1. Cât de des consumaţi băuturi alcoolice?**

| (0) Niciodată | (1) o dată sau mai rar decât o dată pe lună | (2) 2-4 ori pe lună | (3) 2-3 ori pe săptămână | (4) 4 ori pe săptămână sau mai des |
|---|---|---|---|---|

**2. Câte porţii standard de alcool de obicei consumaţi în zilele când consumaţi băuturi alcoolice?**

| (0) 1—2 | (1) 3—4 | (2) 5—6 | (3) 7—9 | (4) 10 sau mai mult |
|---|---|---|---|---|

**3. Cât de des consumaţi 6 sau mai multe porţii standard de alcool într-o singură priză?**

| (0) Niciodată | (1) mai rar de o dată pe lună | (2) o dată pe lună | (3) o dată pe săptămână | (4) În fiecare sau aproape în fiecare zi |
|---|---|---|---|---|

**4. Cât de des în ultimii ani, începând să beţi, nu vă puteaţi opri?**

| (0) Niciodată | (1) mai rar de o dată pe lună | (2) o dată pe lună | (3) o dată pe săptămână | (4) În fiecare sau aproape în fiecare zi |
|---|---|---|---|---|

**5. Cât de des în ultimul an nu v-aţi îndeplinit obligaţiunile de serviciu din cauza abuzului de alcool?**

| (0) Niciodată | (1) mai rar de o dată pe lună | (2) o dată pe lună | (3) o dată pe săptămână | (4) În fiecare sau aproape în fiecare zi |
|---|---|---|---|---|

**6. Cât de des în ultimul an aţi simţit necesitatea să consumaţi alcool dimineaţa, pentru a vă reveni după consumul de băuturi alcoolice din seara precedentă?**

| (0) Niciodată | (1) mai rar de o dată pe lună | (2) o dată pe lună | (3) o dată pe săptămână | (4) În fiecare sau aproape în fiecare zi |
|---|---|---|---|---|

**7. Cât de des în ultimul an aţi avut mustrări de conştiinţă sau v-aţi simţit vinovat din cauza beţiei?**

| (0) Niciodată | (1) mai rar de o dată pe lună | (2) o dată pe lună | (3) o dată pe săptămână | (4) În fiecare sau aproape în fiecare zi |
|---|---|---|---|---|

**8. Cât de des în ultimul an, nu vă puteaţi aminti ce a fost cu o seară înainte, din cauză că eraţi beat?**

| (0) Niciodată | (1) mai rar de o dată pe lună | (2) o dată pe lună | (3) o dată pe săptămână | (4) În fiecare sau aproape în fiecare zi |
|---|---|---|---|---|

**9. A avut cineva de suferit sau Dvs. personal ca rezultat al beţiei Dvs.?**

| (0) Nu | (2) Da, dar nu în ultimul an | (4) Da, în ultimul an |
|---|---|---|

**10. Rudele, prietenii Dvs., medicii şi alţi lucrători medicali, erau îngrijoraţi de consumul de băuturi alcoolice al Dvs. sau v-au propus să vă lăsaţi de băut?**

(0) Nu (2) Da, dar nu în ultimul an (4) Da, în ultimul an

## Anexa 3.5. **Clasificarea CDC a infecției HIV la adulți – categorii clinice**

Categoria A cuprinde una sau mai multe din următoarele condiții apărute la persoane cu infecție HIV dovedită:

- Infecția cu HIV asimptomatică
- Adenopatie persistentă generalizată
- Infecție acută (primară) cu HIV
- Hepatomegalie
- Infecții ale căilor respiratorii superioare persistente
- Manifestări cutanate
- Otită medie persistentă
- Parotidită HIV
- Splenomegalie

Categoria B cuprinde bolnavi cu infecție HIV simptomatică, dar care nu prezintă nicio manifestare clinică inclusă în categoria C şi care întruneşte cel puțin unul din următoarele criterii:

7) Manifestarea clinică este atribuită infecției cu HIV sau este un indiciu al deficitului de imunitate mediată celular.
8) Boala este considerată de medic ca evoluând clinic sau necesitând tratament, care este suspectat a fi necesar în infecția cu HIV. Pentru clasificarea cazului, bolile din categoria B au prioritate față de cele din categoria A.

*Exemple (listă incompletă):*
Angiomatoză bacilară
Abces pulmonar
Anemie
Boală inflamatorie pelvină (abcese tuboovariene)
Candidoza orofaringeană
Candidoza vulvovaginală (persistentă, recidivantă, sau rezistentă la tratament)
Cardiomiopatie
Diaree cronică
Febră persistentă
Herpes Zoster
Hipotrofia statutului ponderal
HSV genital
HSV stomatită recurentă
Infecția cu CMV
Leiomiosarcom
Leukoplakia viloasă
Listerioză
Meningită bacteriană
Neuropatie periferică
Pneumonie bacteriană
Purpură trombocitopenică idiopatică
Episod de septicemie

Categoria C include bolnavii cu suferințe indicatoare de SIDA. Odată apărută, afecțiunea din categoria C, bolnavul va rămâne definitiv încadrat în această categorie.
Candidoza sistemică
Candidoza esofagiană
Candidoza pulmonară
CMV retinită

Criptococoză
Encefalopatie HIV
HSV diseminat
Infecții bacteriene recurente
Izosporidiază
Leucoencefalopatie progresivă multifocală
Limfom non-Hodjkin
Limfom primar cerebral
Meningită bacteriană recurentă
Mycobacteria Avium diseminată
Mycobacteria Tuberculosis diseminată
Mycobacteria Tuberculosis extrapulmonară
Mycobacteria Tuberculosis pulmonară
Neoplasme
Pneumonia cu pneumocistis carini
Pneumonie bacteriană recurentă
Sarcomul Kaposi
Septicemie recurentă
Sindrom caşectizant
Toxoplasmoză cerebrală

| Categorii imunologice ($CD_4$) | Categorii clinice | | |
|---|---|---|---|
| | A asimptomatic APG sau infecție HIV acută | B simptomatic (non-A non-C) | C boli indicatoare de SIDA |
| <500/$mm^3$ (>29%) | A1 | B1 | C1* |
| 200-499/$mm^3$ (14-28%) | A2 | B2 | C2* |
| <200/$mm^3$ (<14%) | A3* | B3* | C3* |

* Categoriile A3, B3, C1, C2, C3 reprezintă definiția extinsă a cazului de SIDA la adolescenții şi adulții HIV-seropozitivi

# Anexa 4. Conduita pacienților cu boală hepatică în stadiu terminal

**Carcinomul hepatocelular**

Deoarece durata vieții pacienților HIV infectați a crescut, mai ales în țările industrializate unde există acces la TARV, acei care altădată ar fi murit din cauza complicațiilor SIDA, ar putea face CHC (*76, 102-104*).

Diagnosticarea precoce a CHC este foarte importantă mai ales în cazul pacienților cu infecție mixtă VHC/HIV, deoarece la aceştia CHC este mult mai agresiv şi în stadiile tardive ale HIV infecției este incurabil (*59*). Prin urmare, o importanță decisivă o are profilaxia CHC.

În anul 2000 Asociația Europeană a Hepatologilor (EASL) a elaborat recomandările pentru conduita pacienților cu CHC (actualmente ele sunt în proces de actualizare) *(105)*. Dar ținând cont de diferențele mari în epidemiologia acestei boli şi accesul la tratament ce variază în funcție de zonele geografice, aplicarea universală a acestor recomandări pare a fi problematică. Recomandările pentru tratamentul CHC la HIV-infectați nu sunt elaborate.

**Diagnosticul precoce**

În recomandările EASL din anul 2000 sunt indicate criteriile de selectare a pacienților şi periodicitatea examinărilor *(105)*. Dacă există posibilitatea de transplant hepatic, pacienții cu ciroză sunt examinați la fiecare 6 luni. Acest interval de screening a fost stabilit pentru, detectarea tumorilor, care nu depăşesc 3 cm în diametru. În caz de rezultate anormale pacientul este îndreptat într-un centru specializat pentru diagnosticarea şi stadializarea bolii.

Screening-ul pacienților cu ciroză pentru detectarea CHC de obicei constă în efectuarea ecografiei şi determinarea nivelului α-fetoproteinei la interval de 6 luni *(77, 106)*. Nivelul α-fetoproteinei >400 ng/ml certifică diagnosticul CHC.

**Tratament**

Tratamentul CHC poate fi divizat în radical şi paliativ *(77, 105)*. Tratamentul radical include:

- Excizia chirurgicală a tumorii;
- Transplant hepatic;
- Embolizarea arterei hepatice;
- Injectare transcutanată de etanol în tumorile de dimensiuni mici, care nu sunt programate pentru înlăturare chirurgicală; în studii controlate randomizate şi într-o meta-analiză a fost demonstrată o oarecare creştere a ratei de supraviețuire după chimioembolizare.

De cele mai multe ori înlăturarea chirurgicală a tumorii şi transplantul hepatic, nu sunt posibile din cauza cirozei sau stadiului tardiv al CHC la momentul diagnosticării.

**Stadiul precoce al carcinomului hepatocelular**

Stadiul precoce al CHC este considerată o tumoare unică cu diametrul <5 cm sau până la 3 tumori cu diametrul <3 cm fiecare, cu funcția hepatică păstrată *(4, 8)*. În absența infecției HIV este posibil tratamentul radical cu succes, deşi eficiența lui şi supraviețuirea ulterioară variază. În caz de înlăturare chirurgicală a tumorii şi transplant hepatic în 60-70 la sută din cazuri supraviețuirea este de 5 ani. Totuşi frecvența recidivelor atinge 50 la sută peste 3 ani şi 70 la sută peste 5 ani.
Injectarea transcutanată de etanol duce la distrugerea totală a tumorii în aproximativ 80 la sută din cazuri, dacă dimensiunile ei nu depăşesc 3 cm. În caz de tumori mari sau multiple, eficiența metodei este mai mică *(105)*.

**Stadiul tardiv al carcinomului hepatocelular**

Aproape la jumătate din pacienți, diagnosticul de CHC este stabilit într-un stadiu avansat al bolii *(77, 105)*. În aceste cazuri de obicei este indicat tratamentul paliativ (local sau general) *(4)*. Singura metodă de tratament paliativ, care sporeşte supraviețuirea (cu condiția unei selectări riguroase) este

chimioembolizarea arterei hepatice.

**Profilaxia şi recidivele**

Pacienţii HIV infectaţi au de obicei factori de risc adiţionali pentru dezvoltarea CHC: abuzul de alcool, hepatita virală B concomitentă. Pacienţilor HIV infectaţi se recomandă insistent vaccinarea contra hepatitei B. În caz de detectare la pacienţii HIV infectaţi a hepatitei C cronice aceasta trebuie tratată prin combinarea INF şi a ribavirinei.

**Transplantul ortotopic de ficat (TOF)**

În stadiul terminal al hepatitei, singura metodă de tratament rămâne transplantul ortotopic de ficat (TOF). Datele, acumulate în ultimii 5 ani în America de Nord şi Europa, demonstrează, că supravieţuirea timp de 3 ani la recipienţii hepatici HIV infectaţi este la fel ca şi la pacienţii fără infecţia HIV*(107—110)*. Prin urmare, infecţia HIV nu este contraindicaţie pentru transplantul de ficat.

Deoarece la pacienţii HIV infectaţi, supravieţuirea în cazul BHST este mai scăzută, decât la pacienţii fără infecţia HIV, decizia în privinţa TOF se ia la apariţia primelor semne de insuficienţă hepatică. Criteriile contemporane de selectare a pacienţilor HIV infectaţi pentru transplantul de ficat sunt precum urmează:

- Absenţa în anamneză a neoformaţiunilor asociate HIV sau infecţiilor oportuniste, cu excepţia infecţiilor, care pot fi prevenite şi tratate cu succes (de exemplu, TBC, candidoza sau pneumonia cauzată de *Pneumocystis jirovecii*);
- Numărul limfocitelor CD4 >100/μl;
- Nivelul ARN HIV în plasmă este în scădere sub acţiunea TARV.

Consumatorii de droguri injectabile trebuie să se abţină de la utilizarea heroinei şi cocainei pe parcursul a 2 ani înainte de TOF, dar în cazul tratamentului dependenţei heroinice cu metadonă, transplantul poate fi efectuat.

Principalele complicaţii după transplant sunt legate de interacţiunea farmacocinetică şi farmacodinamică, între preparatele ARV şi cele de imunosupresie, precum şi recidiva hepatitei C, care reprezintă una din cauzele principale ale mortalităţii post-transplant.

Există foarte puţine date despre utilizarea INF-PEG şi ribavirină în această populaţie.

**Tabelul 15. Supravieţuirea timp de 3 ani a pacienţilor cu şi fără infecţie HIV, cărora li s-a efectuat transplant hepatic înainte şi după apariţia TARV.**

| | Anterior de TARV(<1996) | După apariţia TARV (1996—2004) | |
|---|---|---|---|
| | Pacienţii HIV infectaţi (n=32) | Pacienţii HIV infectaţi (n=24) | Pacienţii fără infecţia HIV (UNOS)* (n=5225) |
| **Supravieţuirea** | | | |
| **1 an** | 69% | 87% | 87% |
| **2 ani** | 56% | 73% | 82% |
| **3 ani** | 44% | 73% | 79% |

* United Network for Organ Sharing
***Sursa:*** Tzakis et al.; 1990; Miry et al., 1990; Ragni et al., 2003 *(108—110)*.

# Anexa 5. Direcţii de cercetare şi tipuri noi de tratament

### Epidemiologie

Sunt necesare studii axate pe epidemiologie şi impactul social al infecţiei mixte HIV/VHC, cu o atenţie sporită asupra grupurilor de risc.

### Tratamentul infecţiei HIV

Trebuie stabilit momentul optim pentru iniţierea TARV în infecţia mixtă VHC/HIV.

### Fiziopatologia şi tratamentul hepatitei C

- Necesitatea efectuării studiilor care ar confirma valabilitatea şi utilitatea metodelor neinvazive pentru evaluarea progresării leziunilor hepatice.
- Sunt necesare observări îndelungate a pacienţilor cu RVS şi fără acesta, pentru detectarea recidivelor tardive ale hepatitei, stabilirea duratei ameliorării histologice şi influenţa acestora asupra unor consecinţe clinice ca, insuficienţa hepatică, CHC şi decesul.
- Sunt actuale studiile în fiziopatologia hepatitei C, inclusiv studierea rezervoarelor extrahepatice virale şi răspunsului imun la infecţia cu VHC.

### Îmbunătăţirea tacticii de tratament

Este necesară cercetarea următoarelor subiecte:

- Creşterea eficienţei metodelor existente de tratament (exemplu, creşterea dozelor de ribavirină şi INF-PEG);
- Stabilirea duratei optime a tratamentului;
- Utilitatea terapiei de susţinere;
- Elaborarea conduitei optime de tratament, care încetineşte progresarea bolii.

### Creşterea dozei de ribavirină

Trebuie stabilită doza optimă de ribavirină în tratamentul hepatitei C cauzată de genotipul 1 şi clarificarea faptului, dacă prelungirea duratei tratamentului este utilă. Doza optimă de ribavirină încă nu a fost stabilită. Posibil, că rata RVS poate fi majorată prin creşterea dozei. În majoritatea studiilor publicate privind tratamentul pacienţilor cu infecţie mixtă VHC/HIV, pentru prevenirea anemiei era indicată ribavirină in doză de 800 mg. În infecţia HIV, pe fond de tratament cu zidovudină, anemia este foarte frecventă. Totuşi în absenţa infecţiei HIV, în hepatita C cauzată de genotipul 1, indicarea ribavirinei în doză de 1 gr (masa corporală ≤ 75 kg) şi 1,2 g (masa corporală >75 kg) duce la o obţinere mai frecventă a RVS decât indicarea ribavirinei în doză 800 mg *(49)*. Posibil, în schemele noi de tratament ale hepatitei C la pacienţii HIV infectaţi, de asemenea ar fi indicată creşterea dozei de ribavirină. Este important de menţionat, că în studiul, efectuat de Universitatea din Barcelona *(5)*, unde se indica ribavirină conform schemei 800 mg timp de 24 ore la pacienţii cu masa corporală <60 kg, 1 g timp de 24 ore pentru cei cu ponderea 60—75 kg şi 1,2 g timp de 24 ore — >75 kg, pacienţii tolerau bine dozele mari ale remediului.

### Creşterea dozei de INF

Posibil că la indicarea unor doze mai mari de INF va creşte rata RVS, dar la pacienţii HIV infectaţi, astfel de studii nu s-au efectuat.

### Durata tratamentului

Trebuie studiată eficienţa unei cure de tratament mai scurte a hepatitei C, cauzată de genotipurile VHC 2 şi 3.

La pacienţii fără infecţie HIV, dar cu hepatită C de genotipurile 2 sau 3, rata obţinerii RVS la tratament cu durata de 48 şi 24 săptămâni, este aceeaşi. Dar, astfel de cercetări cu participarea PTHS nu au fost efectuate *(5)*. La astfel de pacienţi înainte de a recomanda scurtarea duratei tratamentului, se vor studia şi alte scheme de tratament. Pe de altă parte, în caz de VHC 1 şi viremie mare, ar fi binevenită

evaluarea utilității unei cure de tratament mai îndelungate.

**Terapia de susținere cu INF**

Se recomandă insistent studierea administrării terapiei de susținere cu INF (inclusiv stabilirea dozei optime şi duratei tratamentului) în stadiile tardive ale hepatitei C, şi de asemenea, în absența RVS.

Scopul terapiei de susținere nu este obținerea RVS, ci scăderea ratei dezvoltării BHST. Drept fundament pentru o astfel de conduită au servit datele sus-menționate despre răspunsul histologic, obținute în studiul ACTG 5071 *(4)*. Astfel de studii sunt efectuate astăzi atât la pacienții HIV infectați (studiul SLAM-C – TARV la pacienții cu infecția mixtă VHC/HIV), cât şi la pacienții fără infecția HIV (studiul HALT-C – testarea terapiei de lungă durată a hepatitei C în lupta contra cirozei), dar deocamdată problema rămâne deschisă.

**Infecția acută cu VHC**

Este necesară elaborarea unei conduite optime de tratament al infecției acute VHC la pacienții HIV infectați.

**Metode noi de tratament**

Deoarece metodele existente de tratament al infecției VHC nu sunt suficient de eficiente, greu tolerate şi nu asigură nivelul necesar al calității vieții, este necesară elaborarea unor preparate noi mai bune.

În faza II şi III de studii clinice ale noilor preparate, este necesară includerea mai întâi de toate a pacienților cu infecție mixtă HIV/VHC, deoarece în această populație hepatitele virale progresează mai repede.

La moment sunt studiate multiple combinații, utile pentru folosirea în calitate de preparate antiretrovirale. Printre preparatele care deja trec prin faza II de studii clinice (*111*) sunt incluse:

- Viramidin (taribavirin)a (Valeant) — este predecesorul ribavirinei, care, după cum a demonstrat faza II de studii clinice, produce mult mai rar anemie. Mai mult, rata obținerii RVS nu a fost mai inferioară decât în tratamentul cu ribavirină. La moment are loc faza III de studiu clinic al preparatului.
- Albuferon-alfa (Albuferon-alfa™, *Human Genome Sciences*) este proteina constituită din albumină şi IFN. Perioada de înjumătățire a preparatului în organism este mai mare decât a IFN.
- Interleukina-2 (IL-2). A fost studiată capacitatea acestui preparat de a fortifica răspunsul imun al anticorpilor la infecția cu VHC şi creşterea eficienței tratamentului. Totuşi în studiile preliminare cu participarea pacienților cu infecția mixtă HIV/VHC dovezi despre eficiența utilizării IL-2 nu au fost obținute, dar a fost evidențiată toxicitatea înaltă a preparatului (*10*).
- Valopicitabina, sau NM283 (Idenix). Inhibă polimeraza VHC, trece prin faza a II a cercetărilor; utilizarea lui în doze moderate scade concentrația ARN VHC.
- VX 950 (Vertex) — Inhibitor al proteazei VHC, la momentul actual este în studiu clinic.

Direcția principală de elaborare a preparatelor noi în tratamentul infecției VHC este căutarea unor combinații antivirale cu acțiune directă, care ar inhiba activitatea enzimelor virale esențiale. Teoretic, toate enzimele VHC pot servi drept țintă pentru medicamente, dar un interes mai mare îl reprezintă proteaza serică NS3-4A şi ARN-polimeraza NS5B. Se elaborează o serie de inhibitori competitivi ai proteazei NS3 şi inhibitori nucleozidici şi nonnucleozidici ai ARN-polimerazei NS5B. Eficiența inhibitorilor acestor enzime demonstrată prin studii clinice recente a îndreptățit eforturile în căutarea proteinelor țintă potrivite şi a trezit interesul față de acest domeniu *(112)*.

**Tabelul 16. Unele preparate noi pentru tratamentul hepatitei virale C.**

| Preparatul | Compania | Faza clinică | Ținta | Mecanismul de acțiune |
|---|---|---|---|---|
| BILN 2061 (Ciluprevir) | | II[a] | Proteaza NS3-4A | Inhibitor al proteazei serice |
| VX-950 | | Ib | Proteaza NS3-4A | Inhibitor reversibil covalent a proteazei sericece |
| NM283 (Valopicitabina) | | II | Polimeraza NS5B | Analog nucleozidic (blochează replicarea) |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| JTK-103 | | II | Polimeraza NS5B | Inhibitor nonnucleozidic |
| HCV-796 | | Ia | Polimeraza NS5B | Inhibitor nonnucleozidic |
| **Preparatele, ţinta cărora sunt celule macroorganismului / imunomodulatoarele** | | | | |
| Actilon (CpG-10101) | | Ib | Receptorul sub formă de cupă 9 | Imunomodulator |
| ANA245 (Isatoribina) | | Ib | Receptorul sub formă de cupă 7 | Imunomodulator |
| ANA975 | | Ia | Receptorul sub formă de cupă 7 | Imunomodulator (predecesorul ANA245) |

[a] Elaborarea a fost stopată din cauza cardiotoxicităţii preparatului la maimuţe.
***Sursa:*** Nunes et al. *(42)*.

# Bibliografie


1. Salmon-Ceron D et al. Liver disease as a major cause of death among HIV-infected patients: roles of hepatitis C and B viruses and alcohol. *Journal of Hepatology,* 2005, 42: 799—805.
2. Carrat F et al. Pegylated interferon alfa-2b vs. standard interferon alfa-2b, plus ribavirin, for chronic hepatitis C in HIV-infected patients: a randomized controlled trial. *JAMA,* 2004, 292:2839—2848.
3. Torriani FJ et al. Peginterferon Alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in HIV-infected patients. *The New England Journal of Medicine,* 2004, 351:438—450.
4. Chung RT et al. Peginterferon Alfa-2a plus ribavirin versus interferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C in HIV-coinfected persons. *The New England Journal of Medicine,* 2004, 351:451—459.
5. Laguno M et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for treatment of HIV/HCV coinfected patients. *AIDS,* 2004, 18:F27—F36.
6. Rockstroh JK et al. Influence of hepatitis C virus infection on HIV-1 disease progression and response to highly active antiretroviral therapy. *Journal of Infectious Diseases,* 2005, 15, 192(6):992—1002.
7. Rockstroh JK et al. F12/4: influence of hepatitis C coinfection on HIV disease progression within the EUROSIDA Cohort. *Ninth European AIDS Conference (EACS): 1st EACS Resistance and Pharmacology Workshop, Warsaw, 25— 29 October 2003*.
8. Sherman KE et al. Prevalence of antibodies to hepatitis C virus in patients infected with the human immunodeficiency virus. *Journal of Infectious Diseases,* 1991, 163:414—415.
9. Salmon-Ceron et al. Hospitalized HIV-HCV coinfected patients. A French national survey made in June 2001. *Medecine et maladies infectieuses,* 2003, 33:78—83.
10. Saillour F et al. Prevalence and determinants of antibodies to hepatitis C virus and markers for hepatitis B virus infection in patients with HIV infection in Aquitaine. *BMJ,* 1996, 313:461—464.
11. Hayashi PH et al. Prevalence of hepatitis C virus antibodies among patients infected with human immunodeficiency virus. *Journal of Medical Virology,* 1991, 33: 177—180.
12. Sulkowski MS, Thomas DL. Hepatitis C in the HIV-infected patient. *Clinical Liver Disease,* 2003, 7(1):179—194.
13. Alter MJ. Epidemiology of viral hepatitis. *Journal of Hepatology*, 2006, 44(S1):S6—S9.
14. Quaglio GL et al. Hepatitis C virus infection: prevalence, predictor variables and prevention opportunities among drug users in Italy. *Journal of Viral Hepatitis*, 2003, 10(5):394—400.
15. D'Oliveira A Jr et al. Prevalence and sexual risk of hepatitis C virus infection when human immunodeficiency virus was acquired through sexual intercourse among patients of the Lyon University Hospitals, France, 1992—2002. *Journal of Viral Hepatitis,* 2005, 12(3):330—332.
16. Chaix M-L et al. Homosexually transmitted HCV acute infection related to a clustered genotype 4 HCV in HIV-1-infected men and inefficacy of early antiviral therapy. In: *Program and abstracts of the 12th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections.* Boston, 22—25 February 2005 (Abstract 122).
17. Ackerman Z, Ackerman E, Paltiel O. Interfamilial transmission of hepatitis C virus: a systematic review. *Journal of Viral Hepatology,* 2000, 7(2):93—103.
18. Jager J et al., eds. *Hepatitis C and injecting drug use: impact, costs and policy options.* Lisbon, European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, 2004 (EMCDDA Monographs).
19. Franciscus A. HCV Genotype and quasi-species. *HCSPFACT Sheet.* Hepatitis C Support Project, 2006 (http://www.hcvadvocate.org/hepatitis/factsheets_pdf/genotype_FS.pdf, accessed 28 February 2006).
20. Simmonds et al. Epidemiological, clinical and therapeutic associations of hepatitis C types in western European patients. *Journal of Hepatology,* 1996, 24(5):517—524.
21. Zeuzem S et al. Risk factors for the transmission of hepatitis C. *Journal of Hepatology,* 1996, 24(2 Suppl.):3—10.
22. Salmon D et al. Therapeutic management of hepatitis and HIV infection in coinfected patients: results of a survey performed before the 2005 Consensus Conference. *Journal of Hepatology,* 2006, 44(S1):S2—S5.
23. Poynard T et al. A comparison of fibrosis progression in chronic liver diseases. *Journal of Hepatology*, 2003, 38:257— 265.
24. Grebely J et al. Effect of HIV coinfection on spontaneous clearance of hepatitis C virus (HCV) in the downtown Eastside of Vancouver. *3rd International AIDS Society Conference on HIV Pathogenesis and Treatment, Rio de Janeiro, 24—27 July, 2005* (Abstract No. TuPe1.1C18).
25. Vallet-Pichard A, Pol S. Natural history and predictors of severity of chronic hepatitis C virus (HCV) and human immunodeficiency virus (HIV) coinfection. *Journal of Hepatology,* 2006, 44(S1):S28—S34.
26. Benhamou Y et al. Liver fibrosis progression in HIV-HCV coinfected patients. The Multivirc Group. *Hepatology*, 1999, 30:1054—1058.
27. Forns X, Costa J. HCV virological assessment. *Journal of Hepatology,* 2006, 44(S1):S40—S43.
28. Thio CL et al. Screening for hepatitis C virus in human immunodeficiency virus-infected individuals. *Journal of Clinical Microbiology*, 2000, 38(2):575—577.
29. Van Asten L, Prins M. Infection with concurrent multiple hepatitis C virus genotypes is associated with faster HIV disease progression. *AIDS*, 2004, 18(17):2319—2324.
30. Nunez M, Soriano V. Hepatotoxicity of antiretrovirals: incidence, mechanisms and management. *Drug Safety,* 2005, 28(1):53—66.
31. Pawlotsky JM. Use and interpretation of virological tests for hepatitis C. *Hepatology,* 2002, 36(5 Suppl. 1):S65—S73.
32. Thomas D. Options for treatment of hepatitis C in HIV-infected persons. *Journal of Hepatology,* 2006, 44(Suppl. 1):S40—S43.
33. Fried MW et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *The New England Journal of Medicine,* 2002, 347(13):975—982.
34. Torriani FJ et al. Peginterferon Alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in HIV-infected patients. *The New England Journal of Medicine,* 2004, 351(5):438—450.
35. Leruez-Ville M et al. Large-scale analysis of hepatitis C virus serological typing assay: effectiveness and limits. *Journal of Medical Virology,* 1998, 55(1):18—23.

36. Pugh RNH et al. Preoperative assessment of patients with liver disease. *British Journal of Surgery*, 1973, 60:646—649.
37. Bravo AA, Sheth SG, Chopra S. Liver biopsy. *The New England Journal of Medicine*, 2001, 344(7):495—500.
38. Friedman SL. Score Metavir Evaluation of fibrosis and hepatitis C. *American Journal of Medicine*, 1999, 107(6B):27S—30S.
39. Kelleher TB, Afdha NL. Assessment of liver fibrosis in coinfected patients. *Journal of Hepatology*, 2006, 44(S1):S126—S131.
40. Nunes D et al. HIV infection does not affect the performance of non-invasive markers of fibrosis for the diagnosis of hepatitis C virus-related liver disease. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome*, 2005, 4(5):538—544).
41. Ce Ledinghen V et al. Diagnosis of hepatic fibrosis and cirrhosis by transient elastography in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome*, 2006, 41(2):175—179.
42. Nunes D et al. HIV infection does not affect the performance of non-invasive markers of fibrosis for the diagnosis of hepatitis C virus-related liver disease. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome*, 2005, 40(5):538—544.
43. Alberti A et al. Short statement of the first European Consensus Conference on the Treatment of Chronic Hepatitis B and C in HIV Coinfected Patients. *Journal of Hepatology*, 2005, 42(5):615—624.
44. Hassan MM. Risk factors for hepatocellular carcinoma: synergism of alcohol with viral hepatitis and diabetes mellitus. *Hepatology*, 2002, 36:1206—1213.
45. Samet JH et al. A randomized controlled trial to enhance antiretroviral therapy adherence in patients with a history of alcohol problems. *Antiviral Therapy*, 2005, 10(1):83—93.
46. European STD Guidelines. *International Journal of STD & AIDS*, 2001, 12(10) Supplement 3.
47. Mast EE et al. Risk factors for perinatal transmission of hepatitis C virus (HCV) and the natural history of HCV infection acquired in infancy. J Infect Dis. 2005, 192(11):1880—1889.
48. Kochhar DM, Penner JD, Knudsen TB. Embryotoxic, teratogenic, and metabolic effects of ribavirin in mice. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 1980, 52(1):99—112.
49. Hadziyannis SJ et al. Peginterferon-alpha2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Annals of Internal Medicine*, 2004, 140(5):346—355.
50. Marrache F et al. Safety and efficacy of peginterferon plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C and bridging fibrosis sau cirrhosis. *Journal of Viral Hepatology*, 2005, 12(4):421—428.
51. Vogel M et al. Treatment of acute hepatitis C infection in HIV-infected patients: a retrospective analysis of eleven cases. *Journal of Viral Hepatology*, 2005, 12(2):207—211.
52. Alberti A, Clumeck N, Collins S, Gerlich W, Lundgren J, Palıı G, Reiss P, Thiebaut R, Weiland O, Yazdanpanah Y, Zeuzem S (The ECC Jury). Short statement of the first European consensus conference on the treatment of chronic hepatitis B and C in HIV co-infected patients, 21 March 2005. *Journal of Hepatology*, 2005, 42(5):615-624.
53. Perez-Olmeda M et al. Pegylated IFN-alpha2b plus ribavirin as therapy for chronic hepatitis C in HIV-infected patients. *AIDS*, 2003, 17(7):1023—1028.
54. *Scaling up antiretroviral therapy in resource-limited settings: treatment guidelines for a public health approach: 2003 revision*. Geneva, World Health Organization, 2004.
55. Patel SM et al. Serious adverse cutaneous and hepatic toxicities associated with nevirapine use by non-HIV-infected individuals. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome*, 2004, 35(2):120—125.
56. Moreno A et al. High rate of didanosine-related mitochondrial toxicity in HIV-HCV coinfected patients receiving didanosine. *Antiviral Therapy*, 2004, 9:133—138.
57. Salmon-Ceron D et al. Mitochondrial toxic effects of ribavirin. *The Lancet*, 2001, 357:1803.
58. Lafeuillade A, Hittinger G, Chapadaud S. Increased mitochondrial toxicity with ribavirin in HIV-HCV coinfection. *The Lancet* 2001, 357:280—281.
59. Mauss S. Risk factors for hepatic decompensation in patients with HIV/HCV coinfection and liver cirrhosis during interferon-based therapy. *AIDS*, 2004, 18(13):F21—25.
60. Rodriguez-Rosado R, Garcia-Samaniego J, Soriano V. Hepatotoxicity after introduction of highly active antiretroviral therapy. *AIDS*, 1998, 12:1256.
61. Sulkowski MS et al. Hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy in adults infected with human immunodeficiency virus and the role of hepatitis C sau B virus infection. *JAMA*, 2000, 283:74—80.
62. Wit FW et al. Incidence of and risk factors for severe hepatotoxicity associated with antiretroviral combination therapy. *Journal of Infectious Diseases*, 2002, 186:23—31.
63. Aceti A et al. Hepatotoxicity development during antiretroviral therapy containing protease inhibitors in patients with HIV: the role of hepatitis B and C virus infection. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome*, 2002, 29:41—48.
64. Torti C et al. Incidence and risk factors for liver enzyme elevation during highly active antiretroviral therapy in HIV-HCV coinfected patients: results from the Italian EPOKA-MASTER Cohort. *BMC Infectious Diseases*, 2005, 5:58.
65. Wyles DL, Gerber JG. Antiretroviral drug pharmacokinetic in hepatitis with hepatic dysfunction. *Clinical Infectious Diseases*, 2005, 40:174—181.
66. Salmon D, Taburet AM. Antiretroviral agents in HIV-infected patients with cirrhosis. Actuality on HIV in 2005. *La Presse medicale*, 2005, 34, 10(Suppl. 1):S451—S52, 45.
67. Regazzi M et al. Clinical pharmacokinetics of nelfinavir and its metabolite M8 in human immunodeficiency virus (HIV)-positive and HIV-hepatitis C virus-coinfected subjects. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2005, 49(2):643—649.
68. Arribas JR et al. Lopinavir/Ritonavir as single-drug therapy for maintenance of HIV-1 viral suppression: 48-week results of a randomized, controlled, open-label, proof-of-concept pilot clinical trial (OK study). *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome*, 2005, 40(3):280—287.
69. Veronese L et al. Single-dose pharmacokinetics of Amprenavir, a human Immunodeficiency Virus Type 1 protease inhibitor in subjects with normal sau impaired hepatic function. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 2002, 821— 826.
70. Dominguez S et al. The HEPADOSE Study: evaluation of protease inhibitors and non-nucleoside analogue plasma concentrations in HIV/HCV and HIV-infected patients. *3rd International AIDS Society Conference on HIV*

*Pathogenesis and Treatment, Rio Janeiro, 24—27 July 2005* (Abstract No. WePp0305; http://www.aegis.com/conferences/IASHIVPT/2005/WePp0305.pdf, accessed 28 February 2006).
71. Chutaputti A. Adverse effects and other safety aspects of the hepatitis C antivirals. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 2000, 15(Suppl.E):156—163.
72. Sulkowski MS et al. Epoetin alfa once weekly improves anaemia in HIV/hepatitis C virus-coinfected patients treated with interferon/ribavirin: a randomized controlled trial. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome*, 2005, 39(4):504—506.
73. European Medicine Agency. Dosage adjustment of ribavirin Rebetol. London, 2006 (www.emea.eu.int/humandocs/PDFs/EPAR/Rebetol/H-246-PI-en.pdf, accessed 28 February 2006).
74. European Medicine Agency. Dosage adjustment interferon Pegasys and Viraferon Peg. London, 2006 (http://www.emea.eu.int/humandocs/PDFs/EPAR/pegasys/H—395—PI—en.pdf and http://www.emea.eu.int/humandocs/PDFs/EPAR/Viraferonpeg/H—329—PI—en.pdf, accessed 28 February 2006).
75. Moncoucy X et al. Risk factors and long-term course of thyroid dysfunction during antiviral treatments in 221 patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology and Clinical Biology*, 2005, 29(4):339—345.
76. Puoti M et al. Hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients: epidemiological features, clinical presentation and outcome. *AIDS*, 2004, 18(17):1—9.
77. Hoofnagle JH. Hepatocellular carcinoma: summary and recommendations. *Gastroenterology*, 2004, 127:S319—S323.
78. Samonakis DN et al. Management of portal hypertension. *Postgraduate Medical Journal*, 2004, 80(949):634—641.
79. Vogt MW et al. Ribavirin antagonizes the effect of azidothymidine on HIV replication. *Science*, 1987, 235:1376—1379.
80. Sim SM et al. Effect of ribavirin on zidovudine efficacy and toxicity in vitro: a concentration-dependent interaction. *AIDS Research and Human Retroviruses*, 1998, 14:1661—1667.
81. Salmon-Ceron D et al. Interferon-ribavirin in association with stavudine has no impact on plasma human immunodeficiency virus (HIV) type 1 level in patients coinfected with HIV and hepatitis C virus: a CORIST—ANRS HC1 trial. *Clinical Infectious Diseases*, 2003, 36:1295—1304.
82. Perronne C. Antiviral hepatitis and antiretroviral drug interactions. *Journal of Hepatology*, 2006, 44(S1):S119—S125.
83. Baba M et al. Ribavirin antagonizes inhibitory effects of pyrimidine 2',3'—dideoxynucleosides but enhances inhibitory effects of purine 2', 3'— dideoxynucleosides on replication of human immunodeficiency virus in vitro. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 1987, 31:1613—1617.
84. Hoggard PG, et al. Effects of drugs on 2',3'—dideoxy—2',3'—didehydrothymidine phosphorylation in vitro. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 1997, 41:1231—1236.
85. Balzarini J et al. Mechanisms of the potentiating effect of ribavirin on the activity of 2',3'—dideoxyinosine against human immunodeficiency virus. *Journal of Biological Chemistry*, 1991, 266:21:509—514.
86. Harvie P et al. Ribavirin potentiates the efficacy and toxicity of 2',3'—dideoxyinosine in the murine acquired immunodeficiency syndrome model. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 1996, 279:1009—1017.
87. Japour AJ et al. A phase-1 study of the safety, pharmacokinetics, and antiviral activity of combination of didanosine and ribavirin in patients with HIV-1 disease. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome*, 1996, 13:235—246.
88. Ungo JR et al. Antituberculosis drug-induced hepatotoxicity. The role of hepatitis C virus and the human immunodeficiency virus. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 1998, 157(6 Pt 1):1871—1876.
89. Yee D et al. Incidence of serious side-effects from first-line antituberculosis drugs among patients treated for active tuberculosis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2003, 167(11):1472—1477.
90. Hollingsworth RC et al. Serum HCV RNA levels assessed by quantitative NASBA: stability of viral load over time, and lack of correlation with liver disease. The Trent HCV Study Group. *Journal of Hepatology*, 1996, 25(3):301—306.
91. Forns X, Bukh J. Methods for determining the hepatitis C virus genotype. *Viral Hepatitis Reviews*, 1998, 4:1—19.
92. Wai CT et al. A simple non-invasive index can predict both significant fibrosis and cirrhosis in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*, 2003, 38(2):518—526.
93. Forns X et al. Identification of chronic hepatitis C patients without hepatic fibrosis by a simple predictive model. *Hepatology*, 2002, 36(4 Pt 1):986—992.
94. Ziol M et al. Non-invasive assessment of liver fibrosis by measurement of stiffness in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology*, 2005, 41(1):48—54.
95. Imbert-Bismut F et al. Biochemical markers of liver fibrosis in patients with hepatitis C virus infection: a prospective study. *The Lancet*, 2001, 357(9262):1069—1075.
96. Castera L et al. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology*, 2005, 128(2):343—350.
97. Patel K et al. Evaluation of a panel of non-invasive serum markers to differentiate mild from moderate-to-advanced liver fibrosis in chronic hepatitis C patients. *Journal of Hepatology*, 2004, 41(6):935—942.
98. Kelleher TB et al. Prediction of hepatic fibrosis in HIV/HCV coinfected patients using serum fibrosis markers: the SHASTA index. *Journal of Hepatology*, 2005, 43(1):78—84.
99. Rosenberg WM et al. Serum markers detect the presence of liver fibrosis: a cohort study. *Gastroenterology*, 2004, 127(6):1704—1713.
100. Ewing JA. Detecting alcoholism: the CAGE questionnaire. JAMA, Journal of the American Medical Association, 1984, 252:1905—1907.
101. Babor TF et al. *AUDIT, the Alcohol Use Disorders Identification Test: guidelines for use in primary care* (2nd ed.). Geneva, World Health Organization, 2001 (http://whqlibdoc.who.int/hq/2001/WHO_MSD_MSB_01.6a.pdf, accessed 29 March 2006).
102. Smukler AJ, Ratner L. Hepatitis viruses and hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients. *Current Opinion in Oncology*, 2002, 14:538—542.
103. Garcia-Samaniego J et al. Hepatocellular carcinoma in HIV-infected patients with chronic hepatitis C. *American Journal of Gastroenterology*, 2001, 96:179—183.

104. Davila JA et al. Hepatitis C infection and the increasing incidence of hepatocellular carcinoma: a population-based study. *Gastroenterology*, 2004, 127:1372—1380.
105. Bruix J et al. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver. *Journal of Hepatology*, 2001, 3:421—430.
106. Daniele B et al. alpha-fetoprotein and ultrasonography screening for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*, 2004, 127:S108—S112.
107. Samuel D et al. Liver transplantation in patients with HIV infection. *Journal of Hepatology*, 2003, 39(1):3—6.
108. Tzakis AG et al. Transplantation in HIV + patients. *Transplantation*, 1990, 49:354—358.
109. Miro JM et al. GESIDA/GESITRA-SEIMC, PNS and ONT consensus document on solid organ transplant (SOT) in HIV-infected patients in Spain: March 2005. *Enfermedades Infecciosas y Microbiologia Clinica*, 2005, 23(6):353—362.
110. Ragni MV et al. Survival of human immunodeficiency virus-infected liver transplant recipients. *Journal of Infectious Diseases*, 2003, 188(10):1412—1420.
111. Bhopale GM, Nanda RK. Emerging drugs for chronic hepatitis C. *Hepatology Research: the Official Journal of the Japan Society of Hepatology*, 2005, 32(3):146—153.
112. De Francesco R, Migliaccio G. Challenges and successes in developing new therapies for hepatitis C. Nature, 2005, 436(18):953—960.

# Capitolul VIII

## Profilaxia hepatitelor A, B, C şi a acţiunii altor factori hepatotoxici la persoanele cu HIV/SIDA

## I. Strategiile profilaxiei

Măsurile cu privire la reducerea răspândirii hepatitelor virale includ:

- Vaccinarea împotriva hepatitelor virale B şi A;
- Profilaxia transmiterii maternofetale ai viruşilor hepatitei virale B (VHB) şi hepatitei virale C (VHC);
- Reducerea riscului hepatitelor virale (promovarea comportamentului sexual protejat şi reducerea riscurilor asociate consumului de droguri intravenoase);
- Consilierea privind reducerea acţiunii factorilor nocivi asupra ficatului;
- Profilaxia transmiterii hepatitelor virale în transfuzia de sânge şi a produselor din sânge;
- Profilaxia transmiterii hepatitelor virale în instituţiile medicale.

### 1. Vaccinarea contra hepatitelor B şi A

#### *1.1. Hepatita B*

Tuturor pacienţilor infectaţi cu HIV, care nu au asociată infecţia cu VHB le este indicată vaccinarea contra hepatitei B (faceţi referinţă la Capitolul 12, Imunizarea persoanelor care trăiesc cu HIV/SIDA şi a persoanelor cu risc crescut de infectare cu HIV).

Mai jos este prezentată schema vaccinării pacienţilor adulţi infectaţi cu HIV contra hepatitei B (1, 2):

- Vaccinarea contra hepatitei B la pacienţii cu numărul limfocitelor CD4 >500/µl se începe cu administrarea dozei obişnuite de vaccin contra hepatitei B (20µg) în luna 0 şi 1 şi apoi a treia oară – între lunile 6 şi 12.
- Dacă numărul limfocitelor CD4 este 200—500/µl, se recomandă schema intensivă de vaccinare. Vaccinul este administrat în doză de 20 µg de 4 ori (lunile 0, 1, 2 şi 12). În caz de ineficientă a primei cure de vaccinare [nivelul anticorpilor faţă de antigenul de suprafaţă VHB (HBsAg) <10 UI/l] se administrează doze suplimentare de vaccin sau se efectuează întreaga cură de vaccinare în doză de 40 µg de 4 ori (lunile 0, 1, 2 şi 6-12) (3).
- Se consideră că răspunsul adecvat la vaccinare este titrul anticorpilor post-vaccinare faţă de HBsAg >100 UI/l (sau nu mai mic <10 UI/l). În studiile efectuate asupra vaccinării pacienţilor infectaţi cu HIV contra hepatitei B, vaccinul era administrat atât de 3 ori (lunile 0, 1 şi 6), cât şi de 4 ori (lunile 0, 1, 2 şi 12) (3, 4).
- Pacienţii cu numărul limfocitelor CD4 <200/ µl trebuie mai întâi să înceapă terapia antiretrovirală (TARV). Vaccinarea este amânată până la restabilirea clinică considerabilă a imunităţii. Este preferabil de a o efectua când numărul limfocitelor CD4 depăşeşte 200/ µl.
- În comparaţie cu pacienţii fără infecţie HIV, la persoanele infectate cu HIV:
  - Probabilitatea răspunsului la vaccinul împotriva hepatitei B este mai mică;
  - Aproximativ de 30 de ori este scăzut titrul mediu al anticorpilor post-vaccinare;
  - Scade mai repede titrul protector al anticorpilor post-vaccinare (cu 40 la sută pe an comparativ cu 5 la sută la persoanele neinfectate cu HIV).
- Utilizarea de rutină a dozelor suplimentare nu este recomandată. Titrul imunităţii postvaccinale poate scădea cu timpul, supunând pacientul riscului dezvoltării hepatitei acute B în caz de expunere. La pacienţii infectaţi cu HIV se recomandă începerea precoce a monitorizării titrului anticorpilor faţă de HBsAg. Revaccinarea se efectuează când acest indicator ajunge la <10 UI/l. Informaţia detaliată despre vaccinarea contra hepatitei B este prezentată în Capitolul 12 «Imunizarea persoanelor care trăiesc cu HIV/SIDA şi a persoanelor cu risc crescut de infectare cu HIV».

Eficienţa vaccinării contra hepatitei B depinde de nivelul limfocitelor CD4 (Tabelul 1).

| Tabelul 1. Răspunsul pacienților la vaccinul împotriva hepatitei B în dependență de nivelul | |
|---|---|
| **Numărul limfocitelor** | **Ponderea pacienților, la care titrul anticorpilor post-vaccinare față** |
| >500 | 87 |
| >350 (doză standard de vaccin) | 39 |
| >350 (doză dublă de vaccin) | 64 |
| <350 | 26[a] |
| [a] În caz de imunodeficiență este necesară evaluarea raportului beneficiului vaccinării și riscul hepatitei B. | |

La alte categorii de persoane adulte cu risc crescut de infectare cu VHB, care deasemenea necesită vaccinare contra hepatitei B se referă:

- Partenerii sexuali ai purtătorilor de VHB;
- Bărbați, care întrețin relații sexuale cu bărbați (BSB);
- Lucrătorii sexului comercial (LSC);
- Alte persoane, ce au parteneri sexuali multipli;
- Pacienții cu infecții cu transmitere sexuală (ITS);
- Consumatorii de droguri injectabile (CDI);
- Deținuții, indiferent de sex;
- Bolnavii cu hemodializă;
- Lucrătorii medicali, care sunt în contact cu sângele sau componentele lui.

Vaccinarea copiilor şi imunizarea pasivă contra hepatitei B sunt descrise în Capitolul 12 «Imunizarea persoanelor ce trăiesc cu HIV/SIDA şi a persoanelor cu risc crescut de infectare cu HIV».

***1.2. Hepatita A***

Vaccinarea contra hepatitei A este indicată tuturor pacienților cu infecție mixtă VHC/HIV şi VHB/HIV care nu sunt infectați cu virusul hepatitei A (VHA), dar au risc crescut de infectare (informația detaliată despre riscul hepatitei A şi vaccinarea contra acestei infecții este prezentată în Capitolul 12 «Imunizarea persoanelor care trăiesc cu HIV/SIDA şi a persoanelor cu risc crescut de infectare cu HIV»).

- Eficiența vaccinării contra hepatitei A la persoanele infectate cu HIV este scăzută şi depinde de numărul limfocitelor CD4.
- Dacă se formează imunitatea post-vaccinală la persoanele infectate cu HIV, titrul mediu de anticorpi față de virusul VHA este de aproximativ de 10 ori mai mic decât la persoanele fără infecție HIV.
- Titrul minim de anticorpi necesar pentru prevenirea hepatitei A nu este cunoscut. În Tabelul 2 sunt prezentate rezultatele studiului eficienței vaccinării pacienților infectați cu HIV, în care drept titru minim de anticorpi post-vaccinare față de VHA a fost luată valoarea 33 mUI/l.

| Tabelul 2. Răspunsul pacienților la vaccinarea contra hepatitei A în dependență de nivelul | | |
|---|---|---|
| **Numărul limfocitelor** | **Ponderea pacienților, la care titrul anticorpilor post-vaccinare** | |
| | **Peste 7 luni** | **Peste 9 luni** |
| >500 | 73 | 67 |
| 200—499 | 53 | 69 |
| <200 | 11 | 9[a] |
| [a] În caz de imunodeficiență severă este necesară evaluarea raportului beneficiului vaccinării și riscul hepatitei A | | |

- Deşi la vaccinarea contra hepatitei A răspunsul pacienților cu imunodeficiență este scăzut, OMS recomandă efectuarea vaccinării indiferent de numărul limfocitelor CD4. În caz de imunodeficiență severă (numărul limfocitelor CD4 <200/μl) se efectuează concomitent şi imunizarea pasivă (administrarea imunoglobulinei).
- Pacienților care nu răspund la vaccinarea contra hepatitei A li se va efectua revaccinarea imediat după creşterea numărului limfocitelor CD4 ca răspuns la terapia antiretrovirală (TARV) (ideal ≥500/μl).

Vaccinarea copiilor şi utilizarea imunoglobulinei pentru imunizarea pasivă contra hepatitei A sunt descrise în Capitolul 12 «Imunizarea persoanelor care trăiesc cu HIV/SIDA şi a persoanelor cu risc crescut de infectare cu HIV».

Există câteva contraindicații pentru vaccinarea contra hepatitei A, care trebuie luate în considerație,

chiar dacă vaccinul contra hepatitei A este inactivat şi nu este necesară respectarea unor precauţii speciale în cazul imunizării pacienţilor cu imunodeficienţă.

- Vaccinul contra hepatitei A nu este utilizat dacă în trecut a provocat reacţii alergice grave.
- La pacienţii cu patologie acută medie sau gravă vaccinarea este amânată până la ameliorarea stării generale.
- Inofensivitatea vaccinului contra hepatitei A în timpul sarcinii nu a fost stabilită. Teoretic, vaccinul inactivat nu trebuie să prezinte pericol pentru făt. Problema vaccinării este rezolvată după evaluarea raportului riscului vaccinării şi riscul hepatitei A şi complicaţiilor ei.

## 2. Profilaxia transmiterii maternofetale a viruşilor hepatitei

### *2.1. Profilaxia transmiterii VHB*

- În cadrul examinărilor prenatale toate femeile însărcinate infectate cu HIV trebuie să facă examenul screening pentru HBsAg.
- Tuturor femeilor însărcinate, cu infecţie mixtă VHB/HIV, care au sau nu nevoie de TARV în funcţie de starea sănătăţii, în schema TARV este inclusă lamivudina, deoarece ea este eficientă împotriva ambilor viruşi.
- Riscul transmiterii VHB scade în cazul inhibării replicării virale. TARV la femeile însărcinate cu infecţie mixtă VHB/HIV se efectuează conform aceloraşi scheme, ca şi la femeile însărcinate cu monoinfecţie HIV (faceţi referinţă la Capitolul 10 «Profilaxia transmiterii maternofetale a HIV»).
- Administrarea vaccinului contra hepatitei B copiilor născuţi din mame purtătoare cronice VHB în primele 12 ore după naştere previne infectarea în 95 la sută din cazuri (*7*). Administrarea concomitentă a imunoglobulinei contra hepatitei B este puţin eficientă, deaceea ea este indicată după evaluarea raportului cost-beneficiu.
- Dacă la mamă este detectat HBsAg, nou-născutului în primele 12 ore după naştere i se va administra vaccinul care conţine HBsAg şi 0,5 ml de imunoglobulină contra hepatitei B. În continuare la aceşti copii vaccinarea poate fi efectuată conform graficului obişnuit: 3 doze de vaccin (lunile 0, 1 şi 6). Dacă nou-născutul are mai puţin de 2000 g, imunogenitatea 1-ei doze de vaccin este scăzută. În acest caz se administrează 4 doze de vaccin (lunile 0, 1, 2—3 şi 6—7) *(8)*.
- Copiilor născuţi din mame HBsAg-pozitive trebuie să le fie efectuată examinarea la HBsAg şi anticorpii faţă de el la vârsta de 9 şi 18 luni. Dacă titrul anticorpilor este mai mic de 10 mUI/ml, este necesară repetarea întregii serii de vaccin (3 doze). Detectarea la aceşti copii a anticorpilor contra antigenului nucleic (HBcAg) este inoportună, deoarece anticorpii materni dobândiţi pasiv pot fi detectaţi la copil până la vârsta de 24 luni.
- Dacă la momentul naşterii statutul femeii însărcinate în privinţa VHB nu este cunoscut, iar mai târziu este detectată infecţia VHB, pe parcursul a primelor 7 zile de viaţă nou-născutului poate fi administrată imunoglobulina contra hepatitei B. Dacă datele despre statutul VHB la mamă lipsesc, iar greutatea copilului la naştere este mai mică de 2000 g, vaccinul şi imunoglobulină se administrează concomitent imediat după naştere.
- Dacă mama nu este infectată VHB, prima doză de vaccin contra hepatitei B se administrează nou-născutului în maternitate. Excepţie fac copii, cu greutatea la naştere mai mică de 2000 g. Deoarece imunogenitatea vaccinului contra hepatitei B în acest grup este scăzută, vaccinarea trebuie amânată, până copilul împlineşte 1 lună (*9*).

### *2.2. Profilaxia transmiterii VHC*

- Frecvenţa transmiterii VHC de la mamă infectată cu HIV la copil este mare şi constituie 5—20 la sută (*10*). Dacă este posibil, femeilor de vârstă fertilă se propune o cură de tratament a hepatitei C până la sarcină. Deşi sunt detectaţi câţiva factori de risc de transmitere materno-fetală a VHC, la momentul de faţă nu există intervenţii pentru prevenirea transmiterii verticale a VHC.
- De obicei pentru prevenirea transmiterii materno-fetale a HIV, femeilor însărcinate se propune operaţie cezariană planificată. Totuşi, dacă încărcătura virală <1000 copii/ml, este posibilă naşterea *per vias naturalis*. În baza datelor existente, aceleaşi recomandări sunt aplicabile în cazul femeilor

cu infecție mixtă VHC/HIV (*11, 12*).

- Profilaxia embriopatiei, cauzată de ribavirină, include:
  - Efectuarea testului de sarcină până la începutul tratamentului hepatitei C şi lunar în timpul tratamentului;
  - Efectuarea consilierii (pentru femeia şi partenerul ei sexual) despre necesitatea evitării concepției şi necesitatea utilizării prezervativului, atâta timp cât cel puțin unul din ei primeşte ribavirină şi pe parcurs, a cel puțin 6 luni după terminarea tratamentului.

## 3. Profilaxia şi reducerea riscului infectării

### *3.1. Comportament sexual protejat*

- Consilierea privind comportamentul sexual protejat şi folosirea prezervativului în toate tipurile de contacte sexuale penetrante trebuie efectuată atât în populația generală cât şi grupurile vulnerabile (lucrătorii sexului comercial, CDI, BSB etc.). Prezervativele sunt o metodă eficientă de prevenire a transmiterii pe cale sexuală a infecției cu HIV, VHB şi VHC.
- Transmiterea sexuală a VHA se observă în general la BSB, care practică contacte oral-anale. Pentru profilaxia infectării se foloseşte un prezervativ tăiat longitudinal sau peliculă de polietilenă alimentară cu care este acoperită regiunea peri-anală înainte de contactul oral.

### *3.2. Reducerea riscurilor asociate consumului de droguri intravenoase*

- CDI fac parte din grupul cu risc sporit de infectare cu viruşii hematogeni (HIV, VHA, VHB, VHC şi virusul hepatic D), nu doar din cauza comportamentului sexual deosebit, dar şi din cauza practicii de a utiliza în comun instrumentarul pentru injectare. În unele țări europene mai mult de 70 la sută din cazurile de infecție HIV sunt depistate în acest grup a populației (*13*).
- Strategiile eficiente, bazate pe principiile medicinii bazată pe dovezi şi direcționate spre reducerea riscului transmiterii VHB şi VHC în cazul utilizării de droguri intravenoase, include:
  - includerea CDI în programele de reducere a riscurilor în cadrul cărora se efectuează schimbul de seringi şi ace, precum şi terapia de substituție cu opioide;
  - consilierea persoanelor cu practici riscante de comportament sexual şi injectabil (mai ales persoanele infectate cu VHB şi/sau VHC).

Informația mai detaliată despre acest subiect este prezentată în Capitolul 5 «Tratamentul şi îngrijirea consumatorilor de droguri injectabile cu HIV/SIDA».

## 4. Consilierea privind reducerea acțiunii factorilor nocivi asupra ficatului

Toți pacienții trebuie să fie consiliați, cu oferirea următoarelor recomandări, îndreptate spre reducerea acțiunii factorilor nocivi asupra ficatului:

- este necesară scăderea consumului de alcool până la 10 g/24 ore recalculat în alcool pur sau renunțarea definitivă la consumul de alcool.
- Este necesară renunțarea la fumat, deoarece conform unor studii, fumatul creştea riscul dezvoltării carcinomului hepatocelular (CHC) la pacienții cu hepatită cronică B. Alcoolul şi fumatul pot acționa sinergic (*14*).
- S-a observat, că componentul activ de bază al cânepii — endocannabinoidul (intră în componența marihuanei şi haşişului) posedă un spectru larg de acțiuni fiziologice şi fiziopatologice. Recent a fost demonstrat, că aceste acțiuni au importanță în dereglarea fluxului sanguin hepatic în ciroza hepatică (*15*) .
- Se pare că particularitățile alimentației nu acționează asupra activității sau gravității hepatitei B. Totuşi excesul de fier scade eficiența tratamentului cu interferon şi creşte riscul CHC. Astfel, este necesară evitarea indicării remediilor de fier pacienților, care nu au nevoie de acesta (*16*).
- Excesul de vitamina A are acțiune hepatotoxică directă, de aceea această vitamină se indică doar în deficitul ei (*17*).
- Plantele medicinale trebuie folosite cu atenție (este mai bine de a se renunța la ele). Multe plantele medicinale au acțiune hepatotoxică accentuată (*18*), de exemplu, *chaparra tridenta*, tătăneasă, dumbeț, piedicuță (cornişor) şi kava-kava. Din cauza absenței standardelor despre aditivii alimentari

componența şi dozajul lor pot varia în limite largi.

- În prezența concomitentă a distrofiei lipidice hepatice de etiologie nealcoolică, se recomandă:
  - Optimizarea greutății corporale;
  - Atingerea şi susținerea nivelului normal de trigliceride serice;
  - Tratamentul diabetului zaharat.

## 5. Profilaxia transmiterii viruşilor hepatitei în transfuziile de sânge şi ale produselor din sânge.

Măsurile îndreptate spre profilaxia transmiterii agenților cauzali ai hepatitelor virale în transfuziile de sânge şi ale produselor de sânge, includ:

- Detectarea HBsAg şi anticorpilor anti-VHC în toate produsele de sânge;
- Detectarea anticorpilor HBcAg şi determinarea cantitativă a ARN VHC[58];
- Inactivarea viruşilor în preparatele, obținute din plasmă.

## 6. Profilaxia transmiterii hepatitelor virale în instituțiile medicale

Deoarece detectarea tuturor persoanelor infectate cu agenți patogeni hematogeni este imposibilă, au fost elaborate recomandările pentru profilaxia infecției HIV şi a hepatitelor virale în rândul lucrătorilor medicali. Conform acestor recomandări, toți pacienții sunt considerați purtătorii ai agenților cauzali al acestor infecții. Sângele şi alte lichide biologice sunt considerate surse potențiale de infecție, iar în contact cu acestea trebuie respectate măsurile universale de precauție. Măsurile pentru profilaxia hepatitelor virale în instituțiile medicale presupun:

- Controlul răspândirii infecției prin sterilizarea corespunzătoare a instrumentelor medicale şi stomatologice şi a echipamentului;
- Descurajarea utilizării excesive a administrării parenterale a medicației şi promovarea practicilor sigure printre lucrătorii medicali;
- Vaccinarea obligatorie contra hepatitei B a tuturor lucrătorilor medicali care vin în contact cu sângele sau componentele lui.

Profilaxia hepatitelor B şi C în instituțiile medicale se efectuează la fel, ca şi profilaxia infecției HIV. Informația mai detailată despre acest subiect este prezentată în Capitolul 13 «Profilaxia post-expunere la infecția HIV».

[58] Chiar şi efectuarea unui astfel de screening nu poate evita definitiv riscul transmiterii infecției.

# Bibliografia


1. Tedaldi E et al. Hepatitis A and B vaccination practices for ambulatory patients infected with HIV. *Clinical Infectious Diseases*, 2004, 38:1478—1484.
2. Welch K, Morse A. Improving screening and vaccination for hepatitis B in patients co-infected with HIV and hepatitis C. *American Journal of Gastroenterology*, 2002, 97:2928—2929.
3. Rey D et al. Increasing the number of hepatitis B vaccine injections augments anti-HBs response rate in HIV-infected patients. Effects on HIV-1 viral load. *Vaccine*, 2000, 18:1161—1165.
4. Vento S. Fulminant hepatitis associated with hepatitis A virus superinfection in patients with chronic hepatitis C. *Journal of Viral Hepatology*, 2000,7 Suppl 1:7—8.
5. Fonseca MO et al. Randomized trial of recombinant hepatitis B vaccine in HIV-infected adult patients comparing a standard dose to a double dose. *Vaccine*, 2005, 22:2902—2908.
6. Kemper CA et al.. Safety and immunogenicity of hepatitis A vaccine in human immunodeficiency virus-infected patients: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Journal of Infectious Diseases*, 2003, 187(8):1327—1331.
7. *Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases* (the Pink Book) 8th edition. Atlanta, Centers for Disease Control, National Immunization Program, 2004.
8. Hepatitis B. In: Pickering LK, ed. *2003 Report of the Committee on Infectious Disease* (the Red Book) 26th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2003:328.
9. Mast EE et al. A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis b virus infection in the United States. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Part 1: Immunization of infants, children, and adolescents. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 2005, 54(RR-16):1—31.
10. Mast EE et al. Risk factors for perinatal transmission of hepatitis C virus (HCV) and the natural history of HCV infection acquired in infancy. *Journal of Infectious Diseases*, 2005, 192(11):1880—1890.
11. Pembreya L, Newella ML, Tovob PA. The management of HCV-infected pregnant women and their children, European paediatric HCV network. *Journal of Hepatology*, 2005, 43(3):515—525.
12. Ferrero S et al. HIV-HCV co-infection during pregnancy. *Minerva Ginecologica*, 2005, 57(6):627—635
13. Nardone A. Transmission of HIV/AIDS in Europe continuing. Eurosurveillance, 2005: 10(11) (http://www.eurosurveillance.org/ew/2005/051124.asp#1 accessed 16 February 2006).
14. Yu M, et al. Prospective study of hepatocarcinoma and liver cirrhosis in asymptomatic chronic hepatitis B virus carriers. *American Journal of Epidemiology*, 1997, 145:1039.
15. Gabbay E et al. Endocannabinoids and liver disease: a review. *Liver International*, 2005, 25(5):921—926.
16. Mandishona E et al. Dietary iron overload as a risk factor for hepatocellular carcinoma in black Africans. *Hepatology*, 1998, 27:1563—1566.
17. Shintaku T et al. Hepatic histopathology of a vitamin A overdose in mouse liver. *Journal of Electron Microscopy*, 1998, 47(3):263—267.
18. Estes JD et al. High prevalence of potentially hepatotoxic herbal supplement use in patients with fulminant hepatic failure. Archives of Surgery, 2003, 138(8):852—858.

# Capitolul IX

## Suport pentru sănătatea reproducerii şi sexualităţii persoanelor care trăiesc cu HIV/SIDA

## I. Introducere

Pe măsură ce sănătatea şi bunăstarea persoanelor care trăiesc cu HIV/SIDA (PTHS) se ameliorează datorită tratamentului antiretroviral (ART), a devenit necesară reconsiderarea multor politici anterioare referitoare la sexualitatea şi reproducerea acestora. O abordare bazată pe respectarea drepturilor acestor persoane în ceea ce priveşte îngrijirea sănătăţii reproducerii şi sexualităţii (SRşiS) este necesară pentru:

- a conferi putere fiecărei persoane în parte
- a ne asigura că aceste persoane se consideră capabile de a avea o viaţă sexuală sănătoasă şi satisfăcătoare pe durata tratamentului eficient al HIV infecţiei acestora; şi
- a ne adresa în mod eficient şi altor probleme privind SRŞIS.

Scopul acestui protocol este de a ajuta furnizorii de servicii medicale în fiecare etapă a consultaţiilor oferite PTHS (indiferent dacă utilizează sau nu utilizează ART) referitor la sănătatea reproducerii şi sexualităţii. Acest protocol include paşii ce trebuie urmaţi în timpul acestor consultaţii, bazat pe documente OMS şi pe dovezile disponibile.

## II. Context

*Sănătatea reproducerii* (SR) se referă la sistemul de reproducere şi la procesele şi funcţiile acestuia în fiecare etapă a vieţii. Termenul implică că persoanele ar trebui să poată avea o viaţă sexuală responsabilă, satisfăcătoare şi în siguranţă, să aibă posibilitatea de a procrea precum şi libertatea de a hotărî dacă, când şi cât de des doresc să procreeze (*1*).

Sănătatea reproducerii se suprapune dar nu este sinonimă cu sănătatea sexuală (*2*). Sănătatea sexuală cuprinde aspecte pozitive ale sexualităţii şi relaţiilor sexuale, precum şi probleme legate de dinamica puterii în aceste relaţii, inclusiv constrângerea, violenţa şi discriminarea. Are implicaţii în "ameliorarea calităţii vieţii şi a relaţiilor personale, şi nu doar în consiliere şi servicii medicale referitoare la reproducere şi boli cu transmitere sexuală" (*1*).

Pentru a atinge şi menţine starea de SRşiS, persoanele trebuie să aibă puterea de a exercita control asupra sexualităţii şi reproducerii lor şi să aibă acces la servicii medicale adecvate (*2*). Serviciile pentru SRşiS sunt oferite de o diversitate de furnizori – de la medici ce oferă asistenţă medicală primară în Europa de vest până la medici obstetricieni, ginecologi, urologi, dermatovenerologi şi sexologi în Europa de est – în locuri ce includ centre de planificare familială, centre de sănătate ce oferă servicii "prietenoase" tinerilor şi centre pentru ITS.

Furnizorii ce oferă servicii în sănătatea reproducerii trebuie să folosească orice ocazie pentru a promova consilierea şi testarea voluntară pentru infecţia HIV şi să depună toate eforturile pentru îmbunătăţirea accesului PTHS la asistenţa medicală. Specialiştii în HIV trebuie să fie informaţi asupra opţiunilor şi drepturilor reproductive ale PTHS şi să le îndrume spre servicii de SR ce oferă asistenţă de calitate.

În Europa, serviciile de sănătate reproductivă pentru femeile consumatoare de droguri au o mare importanţă. Femeile consumatoare de droguri injectabile (CDI) sunt greu de abordat prin serviciile obişnuite de SR şi ele se pot considera în mod eronat infertile datorită amenoreei cauzate de droguri.

## III. Principiile serviciilor de sănătatea reproducerii şi sexualităţii pentru PTHS

### 1. Principii generale

- Furnizarea serviciilor de sănătatea reproducerii trebuie să respecte principiile drepturilor omului

privind nediscriminarea, participarea şi responsabilitatea.
- Serviciile trebuie să fie cuprinzătoare şi orientate spre client, adresându-se tuturor nevoilor PTHS pe parcursul vieţii acestora.
- PTHS nu trebuie discriminate sub nicio formă, chiar dacă ar avea comportamente cu risc.
- Femeile nu trebuie obligate să facă avort din cauză că sunt infectate cu HIV.
- Confidenţialitatea trebuie să fie principiul călăuzitor al tuturor serviciilor pentru PTHS, inclusiv al serviciilor de SRşiS.

Aceste principii se bazează pe recunoaşterea nevoilor PTHS:
- să obţină informaţii corecte şi complete asupra opţiunilor privind SRşiS
- să ia decizii informate privind opţiunea de a avea sau nu copii
- să aibă acces la aceeaşi gamă completă de servicii de SRşiS ca şi persoanele HIV-negative
- să fie tratate fără stigmatizare sau discriminare în unităţile ce oferă servicii de îngrijire a sănătăţii
- furnizorii de servicii medicale să le asigure confidenţialitatea şi să le respecte drepturile
- să fie implicaţi în formularea politicilor şi a programelor care au impact asupra lor.

## 2. Principiile consilierii şi testării HIV

Consilierea şi testarea HIV ar trebui oferită clienţilor şi partenerilor lor în următoarele situaţii:
- testare sau tratament pentru infecţii ale tractului genital (ITG) şi infecţii cu transmitere sexuală (ITS);
- consiliere pentru contracepţie, axându-se pe beneficiile cunoaşterii statutului personal privind HIV atunci când se alege o metodă de contracepţie;
- anterior conceperii, în cazul în care se planifică sarcina şi naşterea, pentru a minimaliza transmiterea materno-fetală (TMF);
- asistenţă prenatală, pentru a oferi maximum de asistenţă medicală mamei şi pentru prevenirea TMF (PTMF);[59]
- asistenţa medicală nou-născutului, pentru a uşura deciziile fără riscuri referitor la opţiunile de alimentare atunci când statutul HIV este necunoscut;
- consultaţii referitor la opţiuni în cazul sarcinilor nedorite;
- consultaţii de screening pentru cancer de col uterin; şi
- muncă în comunitate, în special în rândul grupurilor cu risc crescut de infectare (de ex. CDI, bărbaţi care au relaţii sexuale cu bărbaţi (BSB) sau lucrătorii sexului comercial).

## 3. Consilierea pacienţilor

Fiecare pacient infectat cu HIV care beneficiază de servicii de SRşiS trebuie să fie consiliat adecvat referitor la aspectele sănătăţii reproducerii şi sexualităţii, cum ar fi:
- reducerea comportamentelor sexuale cu risc şi negocierea pentru sex mai sigur, atât în cazul partenerilor cu statut HIV discordant, cât şi concordant;
- cauzele şi tratamentul disfuncţiilor sexuale;
- planificare familială şi contracepţie;
- screening pentru cancer de col uterin;
- ITS;
- vaccinarea împotriva hepatitei virale B;
- consumul de substanţe;
- interacţiuni între ARV şi alte medicamente; şi
- interacţiuni între contraceptive şi droguri ilicite.

În cadrul consilierii trebuie oferit suport psihologic şi trimiteri pentru alte servicii, în funcţie de caz.

# IV. Sănătatea sexuală a PTHS

Sănătate sexuală depinde de o multitudine de aspecte (*3*), care includ:

[59] Pentru mai multe informaţii vă rugăm să consultaţi Capitolul 10, *Prevenirea transmiterii maternofetale a HIV*.

- bunăstarea privind sexualitatea (satisfacție, plăcere şi lipsa disfuncțiilor)
- infecția HIV, alte ITS şi ITG
- sănătatea psihică
- violența bazată pe diferența de gen şi sexualitate
- dizabilitățile fizice şi bolile cronice
- infertilitatea.

## 1. Anamneza sexuală

Când se colectează anamneza medicală a PTHS, trebuie incluse şi antecedentele sexuale. Aceasta va ajuta furnizorul să discute strategii de reducere a riscului pentru prevenirea transmiterii ulterioare, precum reducerea numărului de parteneri sexuali (promiscuitatea) sau utilizarea prezervativelor, şi să facă referințele medicale corespunzătoare (*4*,*5*).

Furnizorii de servicii medicale nu trebuie să judece tipul şi diversitatea practicilor sexuale ale pacienților lor şi nici mediul din care provin aceştia. Atitudinea furnizorului va influența calitatea şi eficiența îngrijirii acordate PTHS. Furnizorii trebuie:

- să fie deschişi şi capabili să discute despre sex şi alte subiecte sensibile
- să fie pregătiți să colecteze o anamneză sexuală cuprinzătoare
- să fie capabili să gestioneze problemele debilitante de SRşiS pe care le înfruntă pacienții (*4*)
- să fie sensibili la nevoile PTHS care ar fi putut fi supuse violenței
- să posede informații actuale şi să îndrepte pacienții la serviciile cele mai potrivite (*5*,*6*).

Tot personalul medical are obligația fundamentală de a-şi folosi în mod etic abilitățile profesionale şi să cunoască legislația țării. Principiile etice de bază ale profesiei medicale sunt:

- a nu dăuna
- a respecta drepturile pacientului
- a asigura consimțământul informat
- a menține la cel mai înalt nivel confidențialitatea pacientului.

Lista subiectelor recomandate şi sugestii pentru întrebările ce pot fi adresate în timpul anamnezei sexuale se află în Anexa 1.

## 2. Starea de bine sexuală

Deşi multe din problemele sănătății sexuale cu care se confruntă PTHS sunt similare cu cele ale persoanelor care nu sunt infectate, unele probleme sunt specifice celor care trăiesc cu HIV/SIDA.

### *2.1. Disfuncțiile sexuale la femei*

Dovezile limitate disponibile sugerează că disfuncțiile sexuale apar frecvent la femei după ce ele află că sunt infectate cu HIV. Acest fapt poate fi atribuit următorilor factori:

- factori psihologici (ce includ depresia post-diagnostic, anxietatea, iritabilitatea, pierderea stimei de sine, imagine de sine alterată/perturbată, schimbarea rolurilor în relația de cuplu, izolarea socială şi teama de a nu-i infecta pe ceilalți);
- factori medicali (ca endocrinopatii şi neuropatii autonome şi periferice, simptome gastrointestinale şi cefalee);
- expunere anterioară la violență, asociată cu teamă şi traume
- lipodistrofia, un efect secundar al TARV care poate duce la stigmatizare şi izolare socială (*7*-*9*); şi/sau
- contacte sexuale rare, sau evitarea lor şi lipsa comunicării (*10*).

### *2.2. Disfuncțiile sexuale la bărbați*

La bărbații infectați cu HIV, TARV s-a asociat cu scăderea libidoului, disfuncție erectilă şi nivelurile serice crescute de estradiol (*11*).

**Tabelul 1. Semne clinice ale disfuncției sexuale masculine.**

| Semne clinice | Cauze posibile |
|---|---|
| ***Istoric*** | |

| | |
|---|---|
| Debut brusc | Impotenţă psihogenă (diagnosticare HIV, anxietate privind performanţa) |
| Lipsa erecţiilor nocturne/matinale | Boală vasculară sau neurologică |
| Pierderea erecţiei după penetrare | Anxietate sau furt vascular |
| ***Examinare clinică*** | |
| Puls femural sau periferic diminuat | Boală vasculară |
| Atrofie testiculară/pierderea masei musculare/pierderea pilozităţii faciale sau de pe corp | Hipogonadism |
| ***Teste de laborator*** | |
| Testosteron liber seric scăzut, prolactina crescută sau valori anormale ale hormonului stimulant tiroidian (TSH) | Disfuncţie endocrină |
| Profil lipidic anormal | Ateroscleroză |

***Sursa:*** Colson & Sax, 2000 *(12)*.

## *2.3. Interacţiuni între medicamentele pentru disfuncţie erectilă şi ARV*

Disfuncţia sexuală, inclusiv scăderea libidoului, a fost observată atât la femeile, cât şi la bărbaţii trataţi cu scheme terapeutice TARV conţinând IP (*13, 14*). Trecerea pacienţilor infectaţi cu HIV pe scheme terapeutice care nu conţin IP poate ameliora unele simptome asociate disfuncţiilor sexuale (*15*), iar la unii pacienţi bărbaţi, sildenafilul sau hidroclorura de apomorfină pot îmbunătăţi erecţiile (*16*). Utilizarea Viagrei (sildenafil) în scop recreativ este frecventă la unele grupuri (*17, 18*). Prescrierea ARV şi a agenţilor pentru disfuncţie erectilă trebuie să ţină cont de posibilele efecte secundare şi interacţiuni medicamentoase.

**Tabelul 2. Interacţiuni între agenţii pentru disfuncţie erectilă şi medicamentele antiretrovirale.**

| Agent disfuncţie erectilă | Doză agent | ARV | Doză ARV | Efectul agentului asupra nivelului ARV | Efectul ARV asupra nivelului agentului | Posibile efecte clinice | Conduită |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Sildenafil** (Viagra) | — | Amprenavir | — | — | Nestudiat; poate creşte nivelul sildenafilului | Creşterea efectelor sildenafilului (hipotensiune, priapism) | Iniţiaţi sildenafilul cu 25 mg ODZ-SP şi ajustaţi doza după indicaţii; nu depăşiţi 25 mg timp de 48 de ore. |
| | 25 mg x 1 doză | Indinavir | 800 mg TP | Indinavir AUC a crescut cu 11%; C max: a crescut cu 48% | Sildenafil AUC: a crescut 340%; C max a crescut 300% (nivelul mai mare decât cel obţinut cu doză unică de 100 mg) | Creşterea efectelor sildenafilului (hipotensiune, priapism) | Iniţiaţi sildenafil cu 30-45 minute înainte de sex şi ajustaţi doza după indicaţii; nu depăşiţi 25 mg în 48 de ore interval. |
| | — | Lopinavir/ ritonavir | — | — | Nestudiat; poate creşte nivelul sildenafilului | Creşterea efectelor sildenafilului (hipotensiune, priapism) | Iniţiaţi sildenafil cu 30-45 minute înainte de sex şi ajustaţi doza după indicaţii; nu depăşiţi 25 mg în 48 ore |
| | — | Nelfinavir | — | — | Nestudiat; poate creşte nivelul sildenafilului | Creşterea efectelor sildenafilului (hipotensiune, priapism) | Iniţiaţi sildenafil cu 30-45 minute înainte de sex şi ajustaţi doza după indicaţii; nu depăşiţi 25 mg timp de 48 ore. |
| | 25 mg x 1 doză | Nelfinavir | 1250 mg Q12H | Nestudiat | Fără modificări semnificative | — | Nu necesită ajustarea dozei. |
| | 100 mg x 1 doză | Ritonavir | 300 mg, 400 mg şi 500 mg DP în zilele 2, 3 şi respectiv 4-8 | — | Sildenafil AUC: a crescut 1000%; C max a crescut 290% T max: întârziat 3 ore | Creşterea efectelor sildenafilului (hipotensiune, priapism) | Iniţiaţi tratament cu doză de 25 mg; nu depăşiţi 25 mg timp de 48 ore. |
| | — | Saquinavir | — | — | Sildenafil AUC a crescut 200-1100 %; | Creşterea efectelor sildenafilului (cefalee, bufeuri, priapism) | Iniţiaţi sildenafil cu 30-45 minute înainte de sex şi ajustaţi doza după indicaţii; nu depăşiţi 25 mg timp de 48 ore. |
| **Tadalafil** (Cialis) | — | Lopinavir/ ritonavir | — | — | Nestudiat; poate creşte nivelul tadalafilului | Creşterea efectelor tadalafilului (de ex., hipotensiune, priapism) | A nu se co-administra. Sugestii pentru agenţi alternativi: sildenafil, vardenafil. |
| | 20 mg x 1 doză | Ritonavir | 200 mg DP | — | — | Creşterea efectelor tadalafilului | Nu depăşiţi 10 mg tadalafil la interval de 72 de ore. |
| **Vardenafil** (Levitra) | 10 mg x 1 doză | Indinavir | 800 mg Q8H | Nestudiat | Vardenafil AUC: a crescut de 16 ori; C max: a | Creşterea efectelor vardenafilului (hipotensiune, nausea, | Consideraţi iniţierea vardenafilului cu doză mai mică şi titraţi până la |

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | crescut de 7 ori; timpul de înjumătățire: a crescut de 2 ori | priapism, sincopă) | obținerea efectului. Doza să nu depășească 2,5 mg în orice interval de 24 de ore. |
| — | Lopinavir/ ritonavir | — | — | Nestudiat; poate crește nivelul vardenafilului | Creşterea efectelor vardenafilului (hipotensiune, priapism, etc.) | Inițiați vardenafil cu 5 mg SP și ajustați doza după indicații; nu depășiți 20 mg timp de 48 ore. |

AUC: aria sub curba concentrație-timp; C max: concentrația maximă în sânge; T max: timpul de atingere a concentrației maxime; SP: odată pe zi; DP: de două ori pe zi; TP: de trei ori pe zi; ODZ: odată la două zile; Q: la interval de (Q8H=la interval de 8 ore)
***Sursa:*** Adaptare după HIV Insite, 2005 *(19)*.

### *2.4. Consumul de substanțe*

În anamneza sexuală este important să fie menționate toate medicațiile utilizate de pacient, inclusiv droguri în scop recreativ, ilicit, precum şi terapii din plante/alternative. Folosirea unor substanțe de către PTHS poate crește comportamentele sexuale cu risc şi transmiterea HIV. Dacă pacienții infectați cu HIV primesc de asemenea ART sau sunt pe cale să-l inițieze, posibilele interacțiuni medicamentoase trebuie luate în considerare şi discutate cu ei. Tabelul 3 însumează unele interacțiuni între alcool şi ARV şi între marijuana şi ARV. (Pentru mai multe informații despre drogurile ilicite şi interacțiunile cu ARV vă rugăm să consultați Capitolul 5, Tratamentul şi îngrijirea consumatorilor de droguri injectabile cu HIV/SIDA).

**Tabelul 3. Interacțiuni între ARV şi alcool / marijuana.**

| Substanță | ARV | Doză ARV | Doză substanță | Efectul substanței asupra nivelului ARV | Efectul ARV asupra nivelului substanței | Posibile efecte clinice | Conduită |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Alcool** | Abacavir | 600 mg în zi | 0,7 g/kg greutate corporală | AUC abacavirului: a crescut 41%; timpul de înjumătățire: a crescut 26% | Fără modificări semnificative | — | Nu necesită ajustarea dozei. |
| | Amprenavir | — | — | — | — | Toxicitate datorită propilen glicolului (acidoză, depresia sistemului nervos central (SNC)) | Nu se recomandă consum de băuturi alcoolice cu amprenavir soluție orală. Sugestie alternativă: amprenavir capsule. |
| **Marijuana** (THC - tetrahidrocannabinol) | Indinavir | 800 mg Q8H x 21 de zile (măsurători farmacocinetice la 14 zile) | Țigări cu 4% THC | AUC indinavir: fără modificări semnificative; C max: fără modificări semnificative; C min: a scăzut 34% | Fără semnificație clinică | — | Nu necesită ajustarea dozei. |
| | Nelfinavir | 750 mg TP | Țigări cu 4% THC, sau 2,5 mg dronabinol TP | AUC nelfinavir: fără modificări semnificative; C max: a scăzut 17%; C min: fără modificări semnificative | Fără semnificație clinică | — | Nu necesită ajustarea dozei. |

AUC: aria sub curba concentrație-timp; C max: concentrația maximă în sânge; C min: concentrația minimă în sânge; THC: tetrahidrocannabinol.
***Sursa:*** HIV Insite, 2005; *New York State Department of Health AIDS Institute,* 2006 *(19, 20)*.

### *2.5. Aspecte privind sănătatea psihică*

Depresia după diagnosticarea infecției HIV poate fi motiv de disfuncții sexuale la PTHS. Suportul psihologic adecvat trebuie să reprezinte o parte esențială a conduitei terapeutice pentru disfuncții sexuale, deoarece nu toate PTHS vor necesita terapie antidepresivă, iar acest suport poate facilita o viață sexuală sănătoasă. Unii pacienți, cărora li s-au prescris psihoterapie şi antidepresive după ce au fost diagnosticați cu HIV, prezintă efecte secundare care includ disfuncții sexuale. Antidepresivele de dată recentă, a căror interacțiune cu alte medicamente este minimă, pot fi utilizate atunci când disfuncțiile sexuale au fost cauzate de agenți mai vechi (*6*).

**Tabelul 4. Agenți antidepresivi cu efecte secundare de tip disfuncții sexuale (bărbați şi femei).**

| Antidepresiv | Doza terapeutică | Posibile efecte clinice datorită interacțiunii cu ARV |
|---|---|---|
| **Fluoxetină** (Prozac) | 10-40 mg/zi | Cresc efectele delavirdinei, ritonavirului; posibil cresc efectele fluoxetinei |
| **Paroxetină** (Paxil) | 10-40 mg/zi | Scade efectul paroxetinei cu fosamprenavirul |
| **Sertralină** (Zoloft) | 50-100 mg/zi | Interacțiuni medicamentoase improbabile cu ARV |
| **Venlafaxină** XR (Effexor XR) | 75-375 mg/zi | Posibil creşte nivelul seric al venlafaxinei prin co-administrarea RTV |
| ***Substituții posibile la persoane ce prezintă disfuncții sexuale datorită altor agenți antidepresivi*** | | |
| **Bupropion cu eliberare prelungită** (Wellbutrin SR) | A nu se depăşi 400 mg/zi (divizat în doze) datorită riscului crescut de convulsii, mai ales la persoane care au alți factori de risc pentru convulsii. | Sunt improbabile interacțiuni medicamentoase clinic importante cu IP (date preliminare in vitro arată inhibiție uşoară de către ritonavir). |
| **Mirtazapină** (Remeron) | 15-45 mg/zi | Posibil creşte nivelul seric al mirtazapinei prin co-administrarea ritonavirului. |

***Surse:*** HIV/AIDS Bureau, 2003; Colson & Sax, 2000; Anderson, 2005 *(6, 12, 21).*

# 3. ITS şi ITG

Conduita terapeutică în ITS şi ITG trebuie să includă următoarele componente:
- anamneza sexuală şi medicală
- consimțământul informat pentru procedurile de examinare şi testare
- examinare clinică
- testare pentru ITS şi ITG
- măsuri preventive (cum ar fi, vaccinarea împotriva hepatitei B)
- tratament în funcție de caz, ținând cont de posibile interacțiuni cu ARV
- în ITS, notificarea partenerului şi îndeplinirea obligațiilor privind sănătatea publică
- consiliere pentru reducerea riscului, şi trimiteri după caz
- programarea vizitelor şi consultațiilor de monitorizare clinică.

În general, conduita terapeutică în ITG şi ITS non-HIV la PTHS este similară cu cea pentru alți pacienți, dar cu câteva diferențe:
- Aspectul clinic al ITS poate varia în funcție de stadiul bolii HIV.
- Pot fi necesare cure terapeutice mai lungi.
- Trebuie evaluate posibilele interacțiuni medicamentoase cu medicamentele ARV.
- Este necesară o supraveghere mai atentă datorită progresiei mai rapide şi a frecventelor recurențe a infecțiilor la PTHS.

Există particularități ale conduitei terapeutice în sifilis, candidoză vulvovaginală şi vaginoză bacteriană la PTHS; faceți referință la Anexele 2-4.

La femeile infectate cu HIV, au fost observate rate mai înalte şi/sau o gravitate mai mare a următoarelor ITS şi ITG şi a complicațiilor lor, comparativ cu cele observate la femeile HIV-negativ:
- boala inflamatoare pelviană (BIP)[60]
- infecția cu virusul papilomului uman (VPU), cauză a displaziilor cervicale (*22, 24*)
- neoplazia intraepitelială a colului uterin (NICU)[61]
- infecții vaginale cu fungi.

La BSB, indiferent de statutul HIV, sunt frecvente ratele înalte de infecție rectală cu *Chlamydia*, sifilis, gonoree, virusul *herpes simplex* (HSV), limfogranulomatoză venerică (LGV), displazie anală şi herpes genital (*26-32*). Mai mult, cancerul anal este puternic asociat cu infecția VPU, şi este semnificativ mai probabil la BSB care sunt infectați cu HIV (*33, 34*).

Procedurile de testare diferă în funcție de resurse şi de particularitățile prevalenței ITS. Prin urmare, pentru mai multe informații, furnizorii de servicii medicale trebuie să consulte ghidurile locale de tratament al ITS.

[60] BIP este uneori menționată drept co-epidemie în infecția HIV la unele populații urbane de vârstă reproductivă *(6)*.

[61] Ratele sunt substanțial mai înalte la femei în stadii avansate ale HIV/SIDA *(25)*.

**Tabelul 5. Testarea pentru ITS a PTHS.**

| Test | Raționament sau grup cu risc | Rezultat | Acțiuni recomandate |
|---|---|---|---|
| *Venereal disease research laboratory slide test* **(VDRL),** sau **reagina plasmatică rapidă (RPR)** | Screening pentru sifilis | Negativ | Repetați la fiecare 3-6 luni, consiliere pentru prevenirea ITS. |
| | | Pozitiv | Urmați Ghidurile Europene ITS (http://www.iusti.org/guidelines.pdf) pentru tratamentul sifilisului *(35)*. Faceți referință la Anexa 2. |
| **Frotiul Papanicolau** | Depistarea modificărilor celulare | Faceți referință la compartimentul VIII | Cf. compartimentului VIII și Anexei 5 de mai jos. |
| **Testul pentru gonococi (GC)** și ***Chlamydia*** | La toate femeile odată cu frotiul | Negativ | Consiliere pentru prevenirea ITS; repetați la nevoie. |
| | Papanicolau inițial, și la orice bărbat cu simptome | Pozitiv | Tratați pacientul; trimiteți partenerul/ii din 60 zile precedente pentru evaluare și tratament. |
| **Testul pentru gonococi (GC)** și ***Chlamydia,*** din uretră | BSB | Negativ | Repetați anual, consiliere pentru prevenirea ITS. |
| | | Pozitiv | Tratați pacientul; trimiteți partenerii din 60 zile precedente. |
| **Test pentru Gonococi (GC)** și ***Chlamydia,*** din faringe | Femei și bărbați care practică sex oral-genital | Negativ | Repetați anual, consiliere pentru prevenirea ITS. |
| | | Pozitiv | Tratați pacientul; trimiteți partenerii din 60 zile precedente. |
| **Test pentru Gonococi (GC)** și ***Chlamydia,*** din rect | Femei și bărbați care practică sex anal receptiv | Negativ | Repetați anual, consiliere pentru prevenirea ITS. |
| | | Pozitiv | Tratați pacientul; trimiteți partenerii din 60 zile precedente. |
| **Limfogranulomatoza venerică (LGV)** | BSB | Pozitiv | Tratați pacientul; trimiteți partenerii din 30 zile precedente. |

GC: gonococi; RPR: reagina plasmatică rapidă; VDRL: *venereal disease research laboratory slide test.*
***Sursa:*** *United States Department of Health and Human Services HIV/AIDS Bureau,* 2003 *(6).*

### *3.1. Notificarea partenerului*

Este esențial să fie depuse toate eforturile pentru tratarea partenerilor persoanelor infectate cu HIV, diagnosticate cu alte ITS; în caz contrar, probabilitatea reinfectării cu ITS este mare. După evaluarea siguranței privind implicațiile notificării partenerilor sexuali (de ex., evaluarea riscului de violență din partea partenerului intim), și în concordanță cu regulamentele și protocoalele locale, pacienții trebuie încurajați să se asigure ca partenerii lor sexuali să fie evaluați și tratați. Strategiile de conduită terapeutică privind partenerul pornesc de la premisa că partenerii sexuali ai persoanelor cu ITS sunt probabil infectați cu aceleași ITS, dar ei pot fi asimptomatici, și astfel ar putea să nu se adreseze medicului. Diferitele opțiuni pentru notificarea și tratarea partenerului trebuie discutate cu pacientul. În funcție de resursele furnizorului și de situația particulară a pacientului, opțiunile pot fi următoarele:

- pacientul informează și însoțește partenerul la testare;
- notificare asistată de furnizor urmată de testare și tratament; și
- în cazuri rare, expedierea medicației necesare tratării partenerului prin intermediul pacientului, fără nicio examinare clinică (*36-38*).[62]

### *3.2. Interacțiuni între medicamentele pentru tratamentul ITS/ITG și ARV*

Dacă PTHS utilizează TARV, trebuie luate în considerare și discutate cu pacienții posibilele interacțiuni medicamentoase cu agenții utilizați pentru tratamentul altor ITS.

**Tabelul 6. Interacțiuni între ARV și diverse medicamente pentru tratamentul ITS/ITG.**

| Agent ITS/ITG | Doză agent ITS/ITG | ARV | Doză ARV | Efectul agentului asupra nivelului ARV | Efectul ARV asupra nivelului agentului | Posibile efecte clinice | Conduită | Sugestii pentru alt agent |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Azitromicină** | 600 mg x 1 doză | EFV | 400 mg x 7 zile | Fără modificări semnificative | AUC azitromicinei: fără modificări semnificative C max:↑ 22% | — | Nu necesită ajustarea dozei | — |
| | 1200 mg x 1 doză | IDV | 800 mg TP | Fără modificări semnificative | — | — | Nu necesită ajustarea dozei | — |
| **Ciprofloxacină** | 750 mg Q12H x3 zile | ddI | 200 mg (formă de administrare tamponată) Q12H x 3 | AUC ddI ↓ 16%; C max: ↓ 28% | AUC ciprofloxacinei: ↓ de 15 ori (administrată simultan cu ddI); ↓ 26% când | ↓ efectele ciprofloxacinei | Dați ddI capsule cu înveliș enteric sau dați ddI comprimate / suspensie cu 6 ore înainte sau 2 ore după | — |

[62] Aceasta nu este opțiunea preferată grație probabilității ca partenerul să fie infectat concomitent cu mai multe ITS, inclusiv HIV, implicațiilor legate de interacțiuni medicamentoase și alergii și aspectelor medico-legale.

**Tabelul 6. Interacțiuni între ARV şi diverse medicamente pentru tratamentul ITS/ITG.**

| Agent ITS/ITG | Doză agent ITS/ITG | ARV | Doză ARV | Efectul agentului asupra nivelului ARV | Efectul ARV asupra nivelului agentului | Posibile efecte clinice | Conduită | Sugestii pentru alt agent |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | zile | | ciprofloxacina este luată cu 2 ore înainte sau 6 ore după comprimatele de ddI | | administrarea ciprofloxacinei | |
| | 750 mg x 1 doză | ddI | 400 mg (capsule înveliş enteric) x 1 doză | Nestudiat | Fără modificări semnificative | — | Nu necesită ajustarea dozei | — |
| **Cotrimoxazol** (TMP/SMX) | 160/800 mg Q12H x 7 zile | IDV | 400 mg Q6H x 7 zile | Fără modificări semnificative | AUC TMP: ↑ 19%; AUC SMX fără modificări semnificative | — | Nu necesită ajustarea dozei | — |
| **Eritromicină bază** (E-base, Ilosone, E-Mycin, Eryc, Ery-Tab) | — | APV | — | Nestudiat; poate ↑ nivelul APV | Nestudiat; poate creşte nivelul eritromicinei | — | Ajustarea dozei nu este stabilită | Azitromicină, claritromicină |
| | 250 mg PP x 7 zile | SQV | 1200 mg TP | La pacienți cu HIV, AUC SQV ↑ 99%, C max: ↑ 106% | — | ↑ efectele SQV | Ajustarea dozei nu este stabilită | — |
| **Famciclovir** (Famvir) | 500 mg x 1 doză | FTC | 200 mg x 1 doză | Fără modificări semnificative | — | Fără modificări semnificative | Nu necesită ajustarea dozei | — |
| **Metronidazol** (Flagyl) | — | APV | Soluție orală (conține propilen glicol) | — | — | Toxicitatea propilen glicolului (acidoză, depresia SNC) | Nu co-administrați cu APV soluție orală | Amprenavir capsule |
| | — | LPV /r | Soluție orală (conține alcool) | — | — | Reacție tip disulfiram (cefalee prin hipotensiune, grețuri, vome) | Nu co-administrați; sugestie alternativă LPV/r capsule | — |
| | — | RTV | Soluție orală (conține alcool) şi capsule | — | — | Reacție tip disulfiram (cefalee, hipotensiune, bufeuri, vome) | Nu co-administrați | — |
| **Sulfametoxazol** | 1000 mg x 1 doză | ddI | 200 mg (formulare tamponată) x 1 doză | Fără modificări semnificative | Fără modificări semnificative | — | Nu necesită ajustarea dozei | — |
| **Trimetoprim** (Trimpex) | 200 mg x 1 doză | ddI | 200 mg (formulare tamponată) x 1 doză | AUC ddI: fără modificări semnificative; C max:↑ 17% | AUC TMP: fără modificări semnificative; C max:↓ 22% | — | Nu necesită ajustarea dozei | — |

↑: creşte; ↓: scade; PP: de patru ori pe zi
***Sursa:*** HIV Insite, 2005 *(19)*.

# 4. Violența bazată pe diferența de gen şi sexualitate

Violența bazată pe diferența de gen şi sexualitate are efect negativ asupra stării fizice, emoționale şi vieții sociale a victimei. Prin înțelegerea diverselor complicații pe care aceştia le pot suferi, prestatorii de servicii medicale sunt capabili să ofere tratament mai eficient pentru HIV/SIDA. În multe cazuri victima, de cele mai multe ori femeie, este nu doar infectată cu HIV de către agresor, ci şi diagnosticată într-un stadiu mai avansat al bolii, datorită sentimentelor de stimă de sine scăzută, factorilor socio-economici sau a tacticilor de asuprire (*39*, *40*).

Tratarea PTHS care au fost supuse violenței necesită următoarele acțiuni din partea furnizorului (*39*, *41-44*).

- Evaluați de rutină posibilitatea exercitării violenței asupra tuturor pacientelor femei infectate cu HIV (sau în cazul bărbaților dacă este cazul).
- Sănătatea şi bunăstarea pacientului trebuie plasate pe primul loc al priorităților. "Siguranța pe primul loc" şi "nu faceți rău" trebuie să fie principiile călăuzitoare.
- Evitați ca pacientul să fie din nou traumatizat prin întrebări susceptibile să provoace o reacție puternică sau emoțională, evitați să cauzați suferință sau să dați impresia că judecați negativ.
- Fiți pregătit să reacționați la probleme şi subliniați calitățile pacientului.
- Fiți pregătit să furnizați tratament medical adecvat, urmărire şi servicii de suport (referințele medicale).
- Păstrați confidențialitatea.
- În legătură cu notificarea partenerului, țineți cont de răul ce poate fi produs dacă abuzatorul este notificat. Când notificarea este obligatorie, pacientul trebuie informat despre consecințele dezvăluirii, anterior identificării partenerului.
- Cădeți de acord cu persoana care a fost supusă violenței asupra oricărei acțiuni viitoare legată de abuzator sau agresor. Respectați dorințele pacientului, deoarece consimțământul acestuia sau acesteia este esențial. În acord cu obligațiile legale, excepții pot fi făcute când este suspectat abuzul minorilor.
- Fiți pregătit să interveniți de urgență dacă pacientul sau cei dependenți de pacient simt că se află în pericol iminent.
- Oferiți suport psihologic sau îndreptați pacientul la specialist pentru astfel de suport, de asemenea pentru consiliere juridică dacă este necesar.

Consiliați pacientul în legătură cu profilaxia post-expunere (PPE) (pentru prevenirea ITS, contracepție de urgență, etc.) (Pentru mai multe informații vă rugăm să consultați Capitolul 13, Profilaxia post-expunere în infecția HIV.)

## 5. Impactul dizabilităților şi al bolilor cronice asupra sănătății sexuale

În comparație cu oamenii fără dizabilități, persoanele cu dizabilitate fizică, senzorială, intelectuală sau a sănătății psihice au deseori risc crescut pentru a se infecta şi transmite HIV, pentru abuz de substanțe şi pentru acces limitat la servicii şi intervenții (*45, 46*). Deşi PTHS cu dizabilități fizice şi boli cronice se confruntă cu aceleaşi probleme privind sănătatea sexuală ca şi persoanele egale lor fără dizabilități, ele deseori întâmpină bariere suplimentare atunci când au nevoie de îngrijire, cum ar fi:

- acces dificil la centrele de tratament grație lipsei de mobilitate sau de independență
- comunicare ineficientă (lipsa interpreților, inclusiv pentru limbajul prin semne, explicații confuze, complicate, limbaj prea tehnic, etc.); şi
- homofobia, stigmatul asociat HIV şi prejudecata furnizorilor de servicii medicale care consideră că persoanele cu dizabilități fizice nu au relații sexuale.

Persoanele cu dizabilități, în special femeile, pot avea de asemenea risc crescut pentru violență bazată pe diferența de gen, datorită unor factori ca:

- vulnerabilitate fizică crescută
- necesitate unei persoane care să acorde îngrijire
- izolare socială
- lipsa independenței economice
- acces limitat la asistență medicală
- mai puțină educație privind comportamentul sexual mai sigur
- dificultate în a fi crezut (*47-49*).

Furnizorii de servicii medicale trebuie să asigure ca PTHS cu dizabilități sau boli cronice să beneficieze de acelaşi suport, tratament şi acces la îngrijire ca şi populația fără dizabilități. Există o gamă largă de posibile dizabilități mentale şi fizice şi de boli cronice, variate fiind şi problemele specifice ale sănătății sexuale ce trebuie rezolvate. Furnizorii trebuie să fie pregătiți să:

- asigure pacienților acces deplin la informații şi suport pentru îngrijire şi tratament;
- abordeze aspecte legate de consumul anumitor substanțe;
- abordeze aspecte legate de violența bazată pe diferența de gen;

- asigure îndreptări către organizațiile de suport în caz de dizabilități, centrele pentru consumatorii de substanțe, instituții pentru combaterea violenței bazate pe diferența de gen, etc.;
- evalueze cunoştinţele individuale precum şi abilităţile de negociere pentru sex mai sigur;
- evalueze suportul ce poate fi oferit de alți furnizori de servicii medicale şi de membrii familiei în ceea ce priveşte contracepția şi practicile sexuale mai sigure;
- adapteze pentru uzul persoanelor cu dizabilități mesajele legate de sexul mai sigur;
- abordeze aspecte legate de contraindicațiile pentru ART şi alte medicamente necesare tratării dizabilităților fizice/bolilor cronice; şi
- să se coordoneze cu alți furnizori de servicii medicale.

# V. Contracepția

Recomandările din acest compartiment privind metodele de contracepție se bazează pe un manual cuprinzător cu recomandări privind criteriile de eligibilitate pentru utilizarea contraceptivelor (*50*). Manualul include HIV/SIDA ca factor în determinarea eligibilității pentru fiecare metodă importantă de contracepție.

## 1. Vizita primară

În plus față de criteriile medicale de eligibilitate, trebuie luat în considerare şi contextul comportamental, cultural şi social al pacientului. Recomandările privind contracepția trebuie individualizate pentru fiecare femeie şi cuplu, în funcție de stadiul bolii şi de tratament, cât şi de stilul de viață şi dorințele personale. Fiecare femeie poate interpreta cel mai bine riscurile şi beneficiile metodelor disponibile, în situația ei. Pacienta este cea care trebuie să facă alegerea finală privind metoda contraceptivă. Pentru a face o alegere informată, ea are nevoie de informații despre:

- eficiența metodei
- cum se utilizează corect metoda
- riscurile şi beneficiile metodei
- efectele secundare obişnuite
- semnele şi simptomele pentru care va trebui să revină la clinică
- aspecte legate de cost şi de comoditate
- efectul metodei asupra transmiterii ITS, inclusiv HIV.

Consilierea trebuie să ajute femeile care trăiesc cu HIV/SIDA să ia decizii legate de fertilitatea lor. Prin urmare, trebuie să includă informații despre:

- metodele eficiente de contracepție care previn sarcina şi transmiterea ITS;
- efectele progresiei bolii HIV asupra sănătății;
- eficiența şi disponibilitatea ARV;
- serviciile care furnizează TARV;
- interacțiunile între remediile ARV şi contraceptive;
- riscul transmiterii HIV unui partener neinfectat când încearcă să rămână gravidă;
- posibilul impact al HIV asupra sarcinii, inclusiv efecte negative asupra rezultatului sarcinii;
- riscul de TMF şi riscurile şi beneficiile strategiilor de a-l reduce, inclusiv profilaxia cu ARV, operația cezariană şi alimentarea artificială;[63] şi
- posibilele defecte congenitale asociate cu utilizarea unor ARV.

## 2. Criterii medicale de eligibilitate pentru utilizarea contraceptivelor de către femei care trăiesc cu HIV/SIDA

Majoritatea metodelor contraceptive sunt sigure şi eficiente şi pot fi utilizate atât de femei cu infecții HIV asimptomatice, cât şi de femei care au dezvoltat HIV/SIDA (*50*). Totuşi, transmiterea HIV şi a altor ITS (HIV/ITS) justifică considerații speciale în timpul consilierii pentru planificare familială, deoarece prevenirea transmiterii este la fel de importantă ca şi prevenirea sarcinii. Deoarece prezervativele reprezintă singura metodă contraceptivă care s-a dovedit că protejează împotriva

[63] Pentru mai multe informații vă rugăm să consultați Capitolul 10, *Prevenirea transmiterii maternofetale a HIV*.

achiziționării şi transmiterii HIV/ITS, serviciile de planificare familială trebuie să facă tot posibilul să încurajeze şi să faciliteze utilizarea lor corectă şi consecventă (*51*).

# 3. Metodele contraceptive în general

## *3.1. Metodele de barieră şi spermicidele*

### 3.1.1. Protecția dublă

- Protecția dublă se definește ca prevenirea simultană a transmiterii ITS şi a sarcinilor nedorite. Poate fi obținută prin folosirea consecventă a prezervativelor din latex, fie singure fie în combinație cu o altă metodă.
- Protecția dublă poate fi obținută şi prin evitarea contactelor sexuale cu penetrare, mai ales în situații cu risc crescut.
- Protecția dublă poate fi recomandată pentru a compensa scăderea eficienței contraceptivelor hormonale datorită interacțiunii între TARV şi contracepția hormonală (faceți referință la compartimentul V.4.1. mai jos).
- Strategiile pentru protecția dublă trebuie să facă parte din consilierea şi suportul oferite de toate serviciile de sănătatea reproducerii (*52*).

### 3.1.2. Prezervativele masculine din latex

- Atunci când sunt folosite consecvent şi corect, prezervativele[64] masculine din latex protejează împotriva transmiterii HIV de la femeie la bărbat, de la bărbat la bărbat şi de la bărbat la femeie, aşa cum au arătat studiile pe cupluri cu status HIV-discordant [65](*53*).
- În cuplurile infectate cu HIV, prezervativele pot oferi persoanelor protecție împotriva unor noi tulpini HIV. Dovezi limitate sugerează că infectarea cu mai mult de o tulpină HIV poate accelera progresia bolii HIV (*54*).
- Studiile de laborator au demonstrat impermeabilitatea prezervativelor din latex pentru agenții infecțioşi, inclusiv cei mai mici viruşi, din secrețiile genitale.
- Prezervativele din latex pot fi mai puțin eficiente ca protecție împotriva acelor ITS care nu sunt transmise prin spermă sau fluide (precum herpesul, virusul papilomului uman şi sifilis), deoarece zonele infectate pot să nu fie acoperite de prezervativ (*51*).
- Sunt esențiale instrucțiunile clare privind utilizarea corectă a prezervativelor. Pentru a oferi protecție optimă împotriva infecțiilor, ele trebuie să fie de calitate bună şi să fie utilizate consecvent şi corect.
- Contracepția de urgență poate fi oferită ca măsură suplimentară în cazul ruperii sau alunecării prezervativului (faceți referință la compartimentul V.3.6. mai jos).
- În cazul cuplurilor sero-discordante, partenerilor neinfectați trebuie să li se furnizeze informații şi acces la profilaxia post-expunere dacă prezervativul se rupe sau alunecă.
- Deşi metoda este eficientă, au fost raportate rate scăzute de utilizare a prezervativului, chiar şi după ce partenerii sexuali au fost informați despre statusul HIV pozitiv (*55*).
- Utilizarea prezervativelor pentru prevenirea transmiterii HIV/ITS trebuie subliniată în situațiile în care nu există interes pentru prevenirea sarcinii, cum ar fi în sarcină sau în orice tip de infertilitate, de ex. datorită sterilizării sau menopauzei.

### 3.1.3. Prezervativele feminine

- Datele disponibile indică că prezervativele feminine, folosite corect şi consecvent, oferă protecție împotriva ITS, inclusiv HIV (*56-58*).
- Datele limitate disponibile sugerează că ele pot fi oarecum mai puțin eficiente decât prezervativele masculine în prevenirea sarcinii (*59*). Totuşi, ele oferă mai multe avantaje, inclusiv:
  - posibilitatea inserării anterior contactului sexual;
  - nu necesită extragere imediată după ejaculare; şi
  - femeia deține control mai mare, deşi într-o oarecare măsură este necesară negocierea şi

[64] Prezervativele fabricate din membrane de origine animală nu protejează împotriva HIV, aşadar atunci când termenul prezervativ este folosit în acest document, el se referă la prezervative din latex, dacă nu se specifică altceva.

[65] Cuplul cu sero-statut discordant este acel cuplu, în care unul din partenerii sexuali este HIV-pozitiv şi celălalt HIV-negativ; pot avea nevoie de suport special. Sexul protejat prin utilizarea prezervativului este singura modalitate de a asigura PTHS că partenerii sexuali HIV-negativ pot rămâne neinfectați.

cooperarea bărbatului.

**3.1.4. Alte metode de barieră (diafragmele, cupolele cervicale)**

Femeile pentru care sarcina reprezintă un risc inacceptabil trebuie sfătuite că alte metode de barieră (diafragmele şi cupolele cervicale) pot să nu fie potrivite datorită ratelor lor relativ mai mari de eşec în cazul utilizării tipice de către acele femei care nu le pot utiliza consecvent şi corect. Trebuie de asemenea subliniat că aceste metode nu protejează împotriva transmiterii HIV sau altor ITS.

**3.1.5. Spermicidele**

- Deoarece nonoxinolul-9 poate cauza unele efecte secundare, prezervativele lubrifiate cu acesta trebuie să nu mai fie promovate; totuşi, este mai bine să se utilizeze un prezervativ lubrifiat cu nonoxinol-9 decât să nu se utilizeze deloc prezervativul (*60*).
- Temerile privind siguranţa utilizării nonoxinol-9 se aplică şi altor produse spermicide destinate contracepţiei. Spermicidele nu trebuie folosite de către femeile care trăiesc cu HIV/SIDA, nici singure şi nici în combinaţie cu alte metode de barieră, cum ar fi diafragmele sau cupolele cervicale.
- Nu există dovezi că prezervativele lubrifiate cu nonoxinol-9 ar furniza o protecţie mai bună împotriva sarcinii sau a infecţiilor cu transmitere sexuală comparativ cu prezervativele lubrifiate cu silicon.

### *3.2. Contraceptivele orale combinate (COC) cu doză scăzută*

**Tabelul 7. COC cu doză scăzută (≤35 µg de etinilestradiol (EE)) pentru femeile care trăiesc cu HIV/SIDA.**

| Starea | Categoria [a] | Comentarii |
|---|---|---|
| **Risc crescut de infecţie cu HIV** | 1 | În general, nu există dovezi consistente în ceea ce priveşte o eventuală creştere a riscului de infectare cu HIV la utilizatoarele de COC. |
| **HIV/SIDA fără TARV** | 1 | Dovezi limitate sugerează că nu există asociere între utilizarea COC şi modificări în nivelul ARN sau a numărului de CD4 la femeile infectate cu HIV. Există şi dovezi limitate care nu arată asociere între utilizarea COC şi transmiterea HIV de la femeie la bărbat, şi rezultate confuze privind riscul crescut de eliminare a HIV şi HSV la femeile infectate cu HIV şi care utilizează contracepţie hormonală. |
| **HIV/SIDA+TARV** | 2 | Pentru femeile cu TARV, consultaţi secţiunea de mai jos privind interacţiunile medicamentoase (V.4.1.). Deoarece pot exista interacţiuni medicamentoase între contraceptivele hormonale şi TARV, această utilizare este clasificată în Categoria 2. |
| ***Interacţiuni medicamentoase*** | | |
| **TARV** | 2 | Este important de notat că medicamentele ARV au potenţialul de a scădea sau creşte biodisponibilitatea hormonilor steroizi din contraceptivele hormonale. Date limitate disponibile sugerează că interacţiunile între multe remedii ARV (în mod special unii IP şi INNTI) şi contraceptivele hormonale pot modifica siguranţa şi eficienţa ambelor. La femeile care încep sau continuă utilizarea contraceptivului hormonal concomitent cu TARV, utilizarea consecventă a prezervativelor este recomandată pentru prevenirea transmiterii HIV; aceasta poate compensa şi orice posibilă scădere în eficienţa contraceptivului hormonal. Faceţi referinţă la compartimentul V.4. de mai jos. |

[a] Categoria 1: nu sunt restricţii pentru utilizarea metodei contraceptive; se poate utiliza în orice situaţie.
Categoria 2: avantajele utilizării metodei depăşesc în general riscurile teoretice sau dovedite; în general se poate recomanda utilizarea metodei.
***Notă:*** COC nu protejează împotriva HIV/ITS. Dacă există risc de HIV/ITS, se recomandă utilizarea corectă şi consecventă a prezervativelor, fie singure, fie împreună cu o altă metodă contraceptivă. Este dovedit că prezervativele masculine din latex protejează împotriva HIV/ITS.
***Sursa:*** OMS, 2004 *(50)*.

Există temeri că femeile pot avea risc mai mare de a se infecta cu ITS atunci când utilizează contraceptive hormonale, probabil datorită utilizării scăzute a prezervativelor. Totuşi, nu există dovezi consistente care să arate dacă utilizatoarele de contraceptive hormonale au risc mai mare de a se infecta cu HIV comparativ cu non-utilizatoarele.

### *3.3. Contraceptivele numai cu progestativ (CNP)*

Contraceptivele numai cu progestativ includ pilule numai cu progestativ (CNP), progestative injectabile (acetat de medroxiprogesteron depozit (DMPA) şi noretisteron enantat (NET-EN)) şi implante cu progestativ (implante cu levonorgestrel (Norplant şi Jadelle) şi implante cu etonogestrel (Implanon)).

**Tabelul 8. Contraceptivele numai cu progestativ pentru femeile care trăiesc cu HIV/SIDA.**

| Starea | Categoria [a] | | | Comentarii |
|---|---|---|---|---|
| | **CNP** | **D/NE** | **LNG/ETG** | |
| **Risc crescut de infecţie cu HIV** | **1** | **1** | **1** | În general, nu există dovezi consistente în ceea ce priveşte o eventuală creştere a riscului de infectare cu HIV la utilizatoarele de CNP. |
| **HIV/SIDA fără TARV** | **1** | **1** | **1** | Studiile sunt conflictuale privind un eventual risc crescut de eliminare a HIV şi HSV la femeile infectate cu HIV şi care utilizează DMPA. |
| **HIV/SIDA + TARV** | **2** | **2** | **2** | Pentru femeile cu TARV, consultaţi secţiunea privind interacţiunile medicamentoase |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | | | (V.4.1. mai jos). Deoarece pot exista interacțiuni medicamentoase între contraceptivele hormonale și ARV, această utilizare este clasificată în Categoria 2. |
| ***Interacțiuni medicamentoase*** | | | | |
| **ARV** | **2** | **2** | **2** | ARV au potențialul de a scădea sau crește biodisponibilitatea hormonilor steroizi din contraceptivele hormonale (faceți referință la compartimentul V.4.1. mai jos). Nu se știe dacă eficiența contraceptivă a CNP injectabile (ca DMPA și NET-EN) ar fi compromisă, deoarece ele produc un nivel mai mare de hormoni în sânge decât alte CNP și COC. Studii în derulare evaluează potențialele interacțiuni între DMPA și anumiți IP și INNTI. La femeile care încep sau continuă utilizarea contraceptivului hormonal în timp ce utilizează TARV, utilizarea consecventă a prezervativelor este recomandată pentru prevenirea transmiterii HIV; aceasta poate compensa și orice posibilă scădere în eficiența contraceptivului hormonal. |

D/NE: acetat de medroxiprogesteron depozit (DMPA) / noretisteron enantat (NET-EN); LNG/ETG: implante cu levonorgestrel (Norplant și Jadelle) și implante cu etonogestrel (Implanon): CNP: comprimate numai cu progestativ.

[a] Categoria 1: nu sunt restricții pentru utilizarea metodei contraceptive; se poate utiliza în orice situație.

Categoria 2: avantajele utilizării metodei depășesc în general riscurile teoretice sau dovedite; în general se poate recomanda utilizarea metodei.

***Notă:*** CNP nu protejează împotriva HIV/ITS, dar nici nu s-a asociat utilizarea CNP cu achiziționarea sau transmiterea HIV *(61)*. Dacă există risc de HIV/ITS, se recomandă utilizarea corectă și consecventă a prezervativelor, fie singure, fie împreună cu o altă metodă contraceptivă. Este dovedit că prezervativele masculine din latex protejează împotriva HIV/ITS.

***Sursa:*** OMS, 2004 *(50)*.

### *3.4. Contraceptivele combinate sub formă injectabilă, plasture și inel*

La femeile care trăiesc cu HIV/SIDA, nu există restricții privind utilizarea contraceptivelor injectabile combinate (CIC), a plasturilor contraceptivi combinați sau a inelelor vaginale contraceptive combinate.

- CIC produc eliberarea unui estrogen natural și a unui progestativ. Aici se face referire la două formulări CIC, ambele administrate la intervale de patru săptămâni: Cyclofem (acetat de medroxiprogesteron 25 mg plus estradiol cipionat 5 mg) și Mesigina (noretisteron enantat 50 mg plus estradiol valerat 5 mg).
- Plasturele contraceptiv combinat este un plasture tristratificat, de 20 $cm^2$, aplicat pe fese, trunchi, abdomen sau partea superioară a brațului, unde eliberează transdermic etinilestradiol și un progestativ (norelgestromină). Plasturele contraceptiv combinat disponibil în prezent este Evra (17-deacetil norgestimat (norelgestromină) 150 µg plus etinilestradiol 20 µg). Câte un plasture nou trebuie aplicat odată pe săptămână, timp de trei săptămâni consecutive în fiecare lună.
- Inelul vaginal contraceptiv combinat eliberează etinilestradiol și un progestativ (etonogestrel) dintr-un inel de 54 mm din copolimer etilen-vinil-acetat. Formularea de inel vaginal disponibil în prezent este NuvaRing (etonogestrel 120 µg plus etinilestradiol 15 µg). Este inserat odată pe lună, se scoate după 21 de zile pentru a permite ciclul menstrual normal, și un nou inel este inserat după o pauză de 7 zile.

Efectul contraceptiv al CIC, plasturilor și inelelor vaginale este obținut prin inhibarea ovulației. Aceste metode contraceptive sunt noi, iar datele epidemiologice privind efectele lor pe termen lung sunt puține.

**Tabelul 9. CIC și plasturi și inele contraceptive combinate pentru femeile care trăiesc cu HIV/SIDA.**

| Starea | Categoria [a] | | | Comentarii |
|---|---|---|---|---|
| | **CIC** | **Plasture** | **Inel** | |
| **Risc crescut de infecție cu HIV** | 1 | 1 | 1 | — |
| **HIV/SIDA fără TARV** | 1 | 1 | 1 | Sunt disponibile informații relative limitate privind siguranța plasturelui și inelului vaginal contraceptiv combinat. În prezent, nu sunt restricții privind utilizarea CIC, plasturilor sau inelelor vaginale de către femeile care trăiesc cu HIV/SIDA. |
| **HIV/SIDA + TARV** | 2 | 2 | 2 | Pentru femeile cu TARV, consultați compartimentul privind interacțiunile medicamentoase (V.4.1. mai jos). Deoarece pot exista interacțiuni între contraceptivele hormonale și remediile ARV, această utilizare este clasificată în Categoria 2. |
| ***Interacțiuni medicamentoase*** | | | | |
| **ARV** | 2 | 2 | 2 | Remediile ARV au potențialul de a scădea sau crește biodisponibilitatea hormonilor steroizi din contraceptivele hormonale (faceți referință la compartimentul V.4.1. mai jos). Date limitate disponibile sugerează că posibilele interacțiuni medicamentoase între multe remedii ARV, în mod special unii IP și INNTI, și contraceptivele hormonale pot modifica siguranța și eficiența ambelor. La femeile care încep sau continuă utilizarea contraceptivului hormonal concomitent cu TARV, utilizarea consecventă a prezervativelor este recomandată pentru prevenirea transmiterii HIV; aceasta poate compensa și orice posibilă scădere în eficiența contraceptivului hormonal. |

[a] Categoria 1: nu sunt restricții pentru utilizarea metodei contraceptive; se poate utiliza în orice situație.

Categoria 2: avantajele utilizării metodei depășesc în general riscurile teoretice sau dovedite; în general se poate recomanda utilizarea metodei.

***Notă:*** CIC, plasturii și inelele nu protejează împotriva HIV/ITS. Dacă există risc de HIV/ITS, se recomandă utilizarea corectă și consecventă a prezervativelor, fie singure, fie împreună cu o altă metodă contraceptivă. Este dovedit că prezervativele masculine din latex protejează împotriva HIV/ITS.

***Sursa:*** OMS, 2004 *(50)*.

### *3.5. Dispozitivele intrauterine*

DIU pot fi utilizate în siguranţă de către femeile care trăiesc cu HIV/SIDA, fie asimptomatice, fie cu TARV, sau cu stare clinică bună, dar aceste utilizatoare trebuie atent monitorizate pentru boală inflamatoare pelviană (BIP). DIU nu sunt în general recomandate femeilor care au SIDA şi care nu utilizează TARV, dacă sunt disponibile şi acceptabile metode contraceptive mai potrivite, cum ar fi prezervativele sau contraceptivele cu hormoni steroizi.

Deşi medicii ar trebui să fie precauţi privind stabilirea excesivă a diagnosticului de BIP, acesta este foarte probabil la utilizatoarele de DIU care prezintă unul sau mai multe din următoarele simptome:

- infecţie la nivelul tractului genital inferior
- sensibilitate la mobilizarea colului uterin
- sensibilitate anexială
- creşterea dimensiunilor uneia sau ambelor trompe uterine, o formaţiune pelviană sensibilă
- sensibilitate directă sau de *rebound*
- creşterea temperaturii (temperatura poate fi normală în multe cazuri de BIP).

Spitalizarea pacientelor cu BIP acută trebuie să fie serios avută în vedere atunci când:

- diagnosticul este incert
- nu se pot exclude urgenţe chirurgicale, cum ar fi apendicita şi sarcina ectopică
- există suspiciunea de abces pelvian
- severitatea bolii nu permite tratarea în ambulator a pacientei
- pacienta este gravidă
- pacienta nu poate să urmeze sau să tolereze regimul terapeutic prescris în ambulator
- pacienta nu a reacţionat favorabil la tratamentul în ambulator.

Dispozitivul intrauterin cu eliberare de levonorgestrel (DIU-LNG) eliberează 20 µg de levonorgestrel (LNG) zilnic, direct în uter. Deoarece LNG produce suprimarea îngroşării endometrului, utilizatoarele se pot aştepta la o scădere marcată a cantităţii de sânge menstrual. Multe femei prezintă sângerare redusă sau absentă (amenoree) în decurs de un an de la începerea utilizării. În relaţiile sexuale în care prezervativele recomandate nu sunt utilizate, eliminarea unei cantităţi mai reduse de sânge menstrual poate fi privită ca o modalitate de scădere a riscului transmiterii HIV de la femeie la bărbat.

**Tabelul 10. DIU pentru femeile care trăiesc cu HIV/SIDA.**

| Starea | Categoria [a] (I: iniţiere, C: continuare) | | | | Comentarii |
|---|---|---|---|---|---|
| | DIU-Cu | | DIU-LNG | | |
| | I | C | I | C | |
| **Risc crescut de infecţie cu HIV** | 2 | 2 | 2 | 2 | La femeile cu risc de infecţie HIV, utilizarea DIU cu eliberare de cupru (DIU-Cu) nu a crescut riscul infectării cu HIV. |
| **HIV/SIDA fără TARV** | 2 | 2 | 2 | 2 | Dovezile limitate nu arată creşterea riscului pentru complicaţii în general sau legate de infecţii la utilizatoarele de DIU atunci când se compară femei infectate cu HIV cu femei neinfectate. Mai mult, dovezile nu au arătat asociere între utilizarea DIU de către femei infectate cu HIV şi risc crescut de transmitere la partenerii sexuali. Utilizatoarele DIU cu SIDA trebuie atent monitorizate pentru BIP. |
| **HIV/SIDA + TARV** | 3 | 2 | 3 | 2 | Utilizatoarele DIU cu SIDA trebuie atent monitorizate pentru BIP. |
| **Stare clinică bună sub TARV** | 2 | 2 | 2 | 2 | — |
| ***Interacţiuni medicamentoase*** | | | | | |
| **ARV** | 2/3 | 2 | 2/3 | 2 | Nu se cunosc interacţiuni medicamentoase între remediile ARV şi DIU. Totuşi, utilizarea DIU de către pacientele cu SIDA este clasificată în Categoria 3 pentru inserţie şi în Categoria 2 pentru continuare, cu excepţia femeilor cu stare clinică bună sub TARV, caz în care atât inserţia cât şi continuarea sunt clasificate în Categoria 2. |

DIU-Cu: DIU cu eliberare de cupru; DIU-LNG: DIU cu eliberare de levonorgestrel (20 µg/24 de ore).

[a] Categoria 1: nu sunt restricţii pentru utilizarea metodei contraceptive; se poate utiliza în orice situaţie.
Categoria 2: avantajele utilizării metodei depăşesc în general riscurile teoretice sau dovedite; în general se poate recomanda utilizarea metodei.
Categoria 3: în mod obişnuit, utilizarea metodei nu este recomandată decât dacă nu sunt disponibile sau acceptabile alte metode mai adecvate (riscurile teoretice sau dovedite depăşesc de obicei avantajele utilizării metodei).

***Notă:*** DIU nu protejează împotriva HIV/ITS. Dacă există risc de HIV/ITS, se recomandă utilizarea corectă şi consecventă a prezervativelor, fie singure, fie împreună cu o altă metodă contraceptivă. Este dovedit că prezervativele masculine din latex protejează împotriva HIV/ITS.

***Sursa:*** OMS, 2004 *(50)*.

### *3.6. Contracepția de urgență*

Contracepția de urgență poate preveni sarcina atunci când:

- a survenit eşecul unei metode contraceptive
- nu s-a folosit nicio metodă
- a avut loc o agresiune sexuală.

Comprimatele pentru contracepția de urgență inhibă sau întârzie ovulația, şi previn implantarea şi fertilizarea sau transportul spermatozoizilor/ovulului prin modificarea endometrului.

Când se utilizează în primele 72 de ore după contactul sexual:

- metoda Yuzpe (COC) previne aproximativ 74 la sută din sarcinile probabile (*62*);
- CNP previn 85 la sută din sarcinile probabile în cazul utilizării tipice şi 89 la sută în cazul utilizării corecte (*63*); şi
- CNP produc mai puține efecte secundare decât COC.

#### 3.6.1. Schemele terapeutice de comprimate pentru contracepția de urgență

- Una din schemele terapeutice cel mai bine studiate, numai cu progestativ, conține 1,5 mg de levonorgestrel (două comprimate conținând fiecare 0,75 mg luate, fie într-o singură doză, fie la un interval de 12 ore). În mod ideal, comprimatele trebuie luate în primele 72 de ore după contactul sexual neprotejat.
- Dacă se utilizează comprimate cu doză scăzută conținând 30 µg etinilestradiol şi 150 µg levonorgestrel, patru comprimate trebuie luate într-o primă doză cât mai repede posibil, dar nu mai târziu de 72 de ore după contactul sexual neprotejat. A doua doză de patru pilule se ia la 12 ore după prima doză.
- Schema terapeutică standard (metoda Yuzpe) constă din pilule orale combinate conținând 50 µg etinilestradiol şi 250 µg levonorgestrel. Două comprimate trebuie luate într-o primă doză cât mai repede posibil, dar nu mai târziu de 72 de ore după contactul sexual neprotejat. A doua doză, tot de două comprimate, se ia la 12 ore după prima doză.

Efectele secundare cele mai obişnuite ale contracepției de urgență cu hormoni sunt nausea şi voma. Metoda Yuzpe este asociată cu 42 la sută incidență a stării de nausea şi 16 la sută incidență a vomei (*64*). Aceste probleme au apărut semnificativ mai rar la utilizatoarele metodei cu levonorgestrel, şi anume în 23 la sută pentru nausea, respectiv 6 la sută pentru vome (i). Metoda Yuzpe poate fi utilizată dacă nu sunt disponibile levonorgestrel sau mifepristonului.

Trebuie făcute mai multe observații în legătură cu conduita în caz de efecte secundare.

- Luarea comprimatelor în timpul mesei sau înainte de culcare poate ajuta la diminuarea greţurilor.
- Dacă apar vome în primele două ore după luarea pilulelor, doza trebuie repetată. În caz de vărsături severe, doza care se repetă poate fi administrată pe cale vaginală.
- La majoritatea femeilor menstruația va apărea la timp sau puțin mai repede. Dacă menstruația întârzie mai mult de o săptămână, trebuie efectuat un test de sarcină.
- Doza unică simplifică utilizarea levonorgestrelului pentru contracepție de urgență, fără sporirea efectelor secundare.
- Poate apărea sensibilitate la nivelul sânilor, cefalee, ameţeli şi senzație de oboseală.

Contracepția de urgență hormonală poate avea efecte secundare la femeile care trăiesc cu HIV/SIDA.

- Nu există studii asupra efectelor secundare la femei care trăiesc cu HIV/SIDA, fie acestea cu TARV sau fără. Nausea şi voma sunt efecte secundare ale unor remedii ARV şi pot fi intensificate prin utilizarea schemelor terapeutice de comprimate contraceptive de urgență.
- Metoda Yuzpe trebuie evitată de femeile ce utilizează indinavir, atanazavir, amprenavir sau efavirenz deoarece cresc nivelele estradiolului, ceea ce poate creşte riscul pentru boală tromboembolică (faceți referință la compartimentul V.4.1. mai jos).

#### 3.6.2. DIU pentru contracepția de urgență

- DIU cu eliberare de cupru poate, de asemenea, fi utilizat în primele cinci zile după contactul sexual neprotejat pentru contracepție de urgență.

- Atunci când momentul ovulației poate fi estimat, DIU-Cu poate fi inserat la nevoie la mai mult de cinci zile după contactul sexual, cu condiția ca inserția să nu aibă loc la mai mult de cinci zile după momentul cel mai timpuriu estimat al ovulației.

#### 3.6.3. Mifepriston

- Mifepriston administrat oral (10 mg), ca antiprogestativ, oferă eficiență crescută cu puține efecte secundare atunci când este luat în primele 120 de ore (cinci zile) după contactul sexual neprotejat (*65*).
- Mifepristonul poate întârzia menstruația, ceea ce poate crește anxietatea pacientelor.
- Nu există studii asupra eficienței sau efectelor secundare ale mifepristonului la femei care trăiesc cu HIV/SIDA, fie acestea cu TARV sau fără.

### *3.7. Procedurile de sterilizare chirurgicală*

Deoarece sterilizarea este o procedură chirurgicală permanentă, trebuie acordată atenție specială asigurării ca fiecare pacient care optează pentru această metodă să facă o alegere voluntară informată. Toți pacienții, indiferent de statutul HIV, trebuie să înțeleagă că sterilizarea este permanentă şi să fie informați şi despre alte metode contraceptive. Indicațiile şi contraindicațiile sterilizării sunt identice cu cele ale pacienților HIV-negativ.

Deoarece sterilizarea nu oferă protecție împotriva infectării cu ITS sau transmiterii HIV, este esențial să subliniem importanța folosirii prezervativelor, mai ales că sterilizarea a fost asociată cu o scădere a utilizării prezervativelor. Legislația națională şi normele existente pentru procedurile de sterilizare trebuie de asemenea luate în considerare în timpul procesului de decizie.

Starea generală de sănătate a oricărei PTHS care optează pentru această procedură trebuie evaluată cu atenție înainte de efectuarea oricărei intervenții chirurgicale elective. Decizia privind efectuarea ține cont de existența oricărei boli asociate SIDA care ar putea compromite starea pacientului.

### *3.8. Metodele de conştientizare a fertilității şi coitul întrerupt*

Metodele de conştientizare a fertilității şi coitul întrerupt au drept caracteristică rate mai mari de eşec în cazul folosirii tipice comparativ cu alte metode şi nu trebuie recomandate de rutină nici femeilor HIV-pozitiv, nici HIV-negativ.

### *3.9. Metoda amenoreei de lactație*

Această metodă nu este recomandată datorită nevoii de a evita transmiterea HIV în cuplurile sero-discordante şi copiilor alimentați natural la sân. Se recomandă alimentarea artificială dacă este acceptabilă, posibilă, convenabilă din punct de vedere financiar, aplicabilă pe termen lung şi în condiții sigure. În caz contrar, se recomandă alăptarea integrală în primele luni de viață ale copilului şi oprirea ei cât de curând este posibil.

Mamele ce trăiesc cu HIV/SIDA trebuie ajutate să facă cele mai bune alegeri legate de alimentarea copiilor lor ținând cont de circumstanțe, şi să pună în aplicare ce au decis. Astfel, consilierea pe care o primesc trebuie să includă informații despre riscurile şi beneficiile diferitelor opțiuni de alimentare a copilului (bazat pe evaluări locale), şi suport pentru a pune în aplicare ceea ce au decis, în siguranță şi în mod corespunzător.

### *3.10. Perspective*

În prezent se depun eforturi pentru a crea microbicide, care s-ar putea dovezi o metodă neprețuită pentru protecția dublă. Astfel de produse se introduc în vagin înainte de contactul sexual pentru a preveni transmiterea ITS/HIV şi ar putea fi în acest mod sub controlul femeii. Deşi unele microbicide țintesc să ofere protecție dublă împotriva sarcinilor nedorite şi HIV/ITS, cu altele se intenționează doar prevenirea infecțiilor. Până acum, nici un microbicid nu s-a dovedit a scădea în mod eficient TMF, şi nici nu poate fi achiziționat nici un produs microbicid pentru prevenirea transmiterii pe cale sexuală a HIV sau altor ITS. Până ce studiile privind eficiența nu dovedesc siguranța şi eficiența, utilizarea microbicidelor nu trebuie promovată.

## 4. Contracepția pentru femeile care utilizează remediile ARV

OMS recomandă utilizarea terapiei antiretrovirale intens active (TARVIA) pentru PTHS care sunt eligibile pentru TARV în acord cu sistemul OMS de stadializare clinică (pentru mai multe informaţii vă rugăm să consultaţi Capitolul 1, Evaluarea pacienţilor şi tratamentul antiretroviral al adulţilor şi adolescenţilor).

Schemele terapeutice ARV recomandate de Biroul Regional pentru Europa al OMS pentru terapia de primă linie şi de linia a doua sunt indicate în Tabelul 11.

**Tabelul 11. Schemele terapeutice TARVIA de primă şi a doua linie recomandate pentru adulţi şi adolescenţi.**

| Scheme terapeutice de prima linie | Scheme terapeutice de linia a doua |
|---|---|
| ZDV + 3TC[a] + EFV[b] sau NVP | LPV/r[c] + ddI + ABC |
| | LPV/r[c] + TDF + ABC |
| | LPV/r[c] + TDF + (ZDV + 3TC)[d] |
| TDF + FTC[a] + EFV sau NVP | LPV/r[c] + ddI + ABC |
| | LPV/r[c] + ddI + ZDV |
| ABC + 3TC[a] + EFV sau NVP | LPV/r[c] + ddI + ZDV |
| | LPV/r[c] + (ZDV + 3TC)[d] |

[a] 3TC (lamivudina) şi FTC sunt consideraţi agenţi care se pot schimba reciproc, datorită activităţii, toleranţei şi profilului lor de rezistenţă. Ambele sunt listate în acest tabel ca reflectare a CDF disponibile în mod obişnuit.

[b] Pentru scopul acestui tabel, eşecul tratamentului cu o schemă terapeutică bazată pe NVP sau EFV (efavirenz) este considerat că are drept rezultat rezistenţă încrucişată în clasa INNTI.

[c] LPV/r este listat în acest tabel ca inhibitor de protează (IP) preferat amplificat de RTV, dar poate fi substituit cu alţi IP activaţi, bazat pe priorităţile programului individual. ATV/r, SQV/r, FPV/r şi IDV/r sunt toţi posibilităţi. În absenţa lanţului rece, NFV poate fi folosit ca şi componentă IP, dar este considerat mai puţin activ decât un IP amplificat.

[d] ZDV +3TC este listat aici pentru uz "strategic", deoarece rezistenţa la ambele medicamente este anticipată a fi prezentă după eşecul pe respectiva schemă terapeutică de primă linie listată. ZDV poate preveni sau întârzia apariţia mutaţiei K65R; 3TC va menţine mutaţia M184V, care poate scădea capacitatea de replicare virală şi de asemenea va induce un oarecare grad de resensibilizare virală la ZDV. Trebuie subliniat că eficienţa clinică a acestei strategii în această situaţie nu a fost dovedită.

### *4.1. Interacţiuni între ARV şi steroizii din contraceptivele hormonale*

Datele limitate disponibile sugerează că mai multe remedii ARV, în mod special INNTI şi IP, au potenţialul fie de a scădea, fie de a creşte, biodisponibilitatea hormonilor steroizi din contraceptivele hormonale. Aceste interacţiuni medicamentoase pot modifica siguranţa şi eficienţa atât a contraceptivelor hormonale cât şi a medicaţiei ARV. Posibilele interacţiuni între ARV şi COC, precum şi alternativele sugerate, trebuie luate în considerare şi discutate cu pacienţii.

Tabelul 12 însumează cele mai recente dovezi referitoare la remediile ARV şi steroizii din COC şi oferă recomandări de conduită terapeutică în ceea ce priveşte folosirea acestora din urmă (*66*).

**Tabelul 12. Interacţiuni între ARV şi etinilestradiol (EE) / noretindronă (NE) acetat.**

| ARV | Efectul co-administrării asupra nivelului EE, NE acetat şi al terapiei ARV | Recomandări |
|---|---|---|
| ***Inhibitori de protează (IP)*** | | |
| Atazanavir (ATV) | EE ↑ 48%, NE ↑ 110% | Utilizaţi cea mai mică doză eficientă sau o metodă alternativă. |
| Fosamprenavir (FPV) | EE şi NE ↑, FPV ↓ 20% | Nu co-administraţi, se recomandă metode contraceptive alternative. |
| Indinavir (IDV) | EE ↑ 24%, NE ↑ 26% | Nu este necesară ajustarea dozei. |
| Lopinavir/ritonavir (LPV/r) | EE ↓ 42% | Folosiţi metodă alternativă sau adiţională. |
| Nelfinavir (NFV) | EE ↓ 47%, NE ↓ 18% | Folosiţi metodă alternativă sau adiţională. |
| Ritonavir (RTV) | EE ↓ 40% | Folosiţi metodă alternativă sau adiţională. |
| Saquinavir (SQV) | Nu există date | — |
| ***Inhibitorii nonnucleozidici ai transcriptazei inverse (INNTI)*** | | |
| Efavirenz (EFV) | EE ↑ 37% | Folosiţi metodă alternativă sau adiţională. |
| Nevirapină (NVP) | EE ↓ 20% | Utilizaţi metode contraceptive alternative. |

Nu există date disponibile privind interacţiunea între ARV şi levonorgestrel. Nu se ştie dacă eficienţa contraceptivă a contraceptivelor injectabile numai cu progestativ (ca DMPA şi NET-EN) ar fi compromisă - aceste metode asigură nivele hormonale sanguine mai mari decât alte contraceptive numai cu progestativ sau decât contraceptivele orale combinate.

### *4.2. Interacţiuni între remediile ARV şi DIU*

Nu se cunosc interacţiuni între medicaţia ARV şi DIU, indiferent dacă sunt cu eliberare de cupru sau de levonorgestrel.

### *4.3. Teratogenicitatea EFV*

- EFV este considerat potenţial teratogenic şi trebuie evitat la femeile care încearcă să conceapă sau

care nu utilizează contracepţie eficientă.
- Se recomandă ca femeilor să li se efectueze test de sarcină înainte de iniţierea tratamentului cu EFV.
- Pentru femeile care utilizează contracepţie eficientă, EFV este o opţiune viabilă pentru componenta INNTI a unei scheme de tratament ARV.

### *4.4. Complianţa la contracepţie şi tratament HIV/ITS*

Femeile HIV-pozitive pot necesita luarea în fiecare zi a mai multor remedii pentru TARV, profilaxia sau tratamentul infecţiilor oportuniste, ameliorarea simptomelor sau tratamentul bolilor concomitente. În plus faţă de potenţiale interacţiuni medicamentoase, trebuie luat în considerare impactul poverii comprimatelor asupra aderenţei la contracepţie şi la terapiile care au legătură cu HIV. O metodă contraceptivă hormonală care necesită administrare zilnică va creşte povara pilulelor. Femeile trebuie să ţină seama de aceste aspecte atunci când aleg o metodă contraceptivă.

## 5. Metode contraceptive pentru femei cu dublu tratament, TARV şi contra TBC

- Pentru femeile cărora li se administrează TARV şi tratament contra tuberculozei (TBC), interacţiunile medicamentoase cu anumite contraceptive hormonale pot reduce eficienţa contracepţiei hormonale.
- Datorită interacţiunilor medicamentoase, pentru femeile care utilizează atât ART, cât şi tratament contra TBC, este de preferat o metodă de contracepţie fără hormoni.
- Dacă contracepţia hormonală este singura opţiune, de obicei nu se recomandă COC cu doză scăzută de estrogen (<35µg) pentru femei ce primesc rifampicină. Deşi dovezile sunt limitate, poate fi luată în considerare utilizarea unui comprimat contraceptiv oral conţinând o doză mai mare de estrogen (50µg), dacă pacienta nu primeşte EFV, IDV, APV sau ATV.
- DMPA în general poate fi utilizat împreună cu rifampicina.
- Eficienţa DIU-LNG este improbabil să fie scăzută.

## 6. Consideraţii privind cele mai vulnerabile categorii de populaţie

Serviciile pentru sănătatea reproducerii şi sexualităţii trebuie să se străduiască să creeze un mediu de sprijin şi de non-discriminare pentru anumite populaţii vulnerabile. Datorită stigmatului aferente acestor populaţii, acestea deseori nu solicită asistenţă medicală pe căi convenţionale. Prin urmare este important ca munca de teren să facă parte din strategia aplicată tuturor programelor de SRşiS, pentru a îmbunătăţi accesul acestor grupuri.

### *6.1. Lucrătorii sexului comercial (bărbaţi şi femei)*

- Persoanelor care oferă servicii sexuale trebuie să li se recomande utilizarea consecventă a prezervativelor, pentru a fi folosite cu clienţi şi cu partenerii lor sexuali obişnuiţi pentru a preveni transmiterea HIV partenerului neinfectat.
- Până vor exista dovezi referitor la reutilizarea prezervativelor feminine, se recomandă ca acestea să fie folosite o singură dată.

### *6.2. BSB*

- BSB trebuie sfătuiţi să utilizeze lubrifianţi pe bază de apă sau pe bază de silicon în timpul contactelor sexuale anale, pentru a menţine integritatea prezervativului.

### *6.3. CDI*

- Amenoreea produsă de droguri nu reprezintă un indicator de infertilitate. Prin urmare este important ca femeile care sunt utilizatoare de droguri injectabile să fie sfătuite cu privire la utilizarea cu regularitate a contracepţiei pentru prevenirea sarcinile nedorite.
- Trebuie întărite legăturile între serviciile de SR şi cele de reducere a riscului infectării (RR).

## 7. Recomandări pentru metode contraceptive

- Discuţia despre planificare familială trebuie iniţiată în timpul consilierii post-testare HIV şi continuată în sesiunile de urmărire şi la intervale regulate pe întreaga perioadă a asistenţei medicale.
- Toţi membrii personalului trebuie să înţeleagă că ei au responsabilitatea profesională de a menţine confidenţialitatea privind HIV.

- În plus față de criteriile medicale de eligibilitate, trebuie de asemenea luat în considerare contextul social, cultural şi comportamental, şi recomandările pentru metode contraceptive trebuie adaptate persoanei, în funcție de stadiul bolii, tratament, stilul de viață şi dorințele personale.
- Transmiterea HIV şi a altor ITS justifică considerații speciale în timpul consilierii pentru planificare familială. Serviciile de planificare familială trebuie să încurajeze cu tărie şi să faciliteze utilizarea consecventă şi corectă a prezervativelor ca unică metodă contraceptivă care protejează împotriva HIV şi a altor ITS. Mai mult, toate serviciile de sănătatea reproducerii trebuie să ofere suport pentru protecția dublă.
- Trebuie stabilite şi întărite legăturile între serviciile de reducere a daunelor pentru CDI şi serviciile de tratament şi îngrijire pentru HIV/SIDA, pentru a oferi o mai bună continuitate a îngrijirii.

# VI. Avortul fără riscuri

Prevenirea sarcinilor nedorite şi a avorturilor cu risc este esențială pentru îmbunătățirea sănătății reproductive a tuturor femeilor, inclusiv a celor care trăiesc cu HIV/SIDA. Chiar şi acolo unde serviciile de contracepție sunt disponibile, sarcini nedorite apar încă dintr-o varietate de motive – posibil eşec al contraceptivelor, partenerul bărbat se poate opune utilizării prezervativelor sau altor forme de contracepție, oamenii pot să nu utilizeze contraceptive din teama de efecte secundare, sexul neprotejat poate fi impus sau forțat, etc. – şi multe femei vor solicita întreruperea acestor sarcini.

Dacă infecția HIV este diagnosticată în timpul sarcinii, femeia poate solicita întreruperea sarcinii chiar dacă sarcina a fost planificată sau dorită. Indiferent care ar fi motivul pentru care femeile care trăiesc cu HIV/SIDA doresc întreruperea sarcinii, ele trebuie să aibă acces la avort fără riscuri.

Când avortul indus este efectuat de personal calificat utilizând tehnici corecte în condiții de igienă, este o procedură fără risc. Legislația restrictivă privind avortul este asociată cu o incidență mare a avorturilor cu risc, efectuate de furnizori necalificați şi/sau în condiții neigienice. Pe de altă parte, avortul nu trebuie prezentat ca metodă de planificare familială. Fiecare femeie are dreptul la – şi trebuie să i se ofere prilejul să ia – o decizie informată referitor la sarcina ei şi nu trebuie obligată nici să întrerupă sarcina, nici să o ducă la termen.

## 1. Consilierea pentru avort

Dacă statutul HIV al unei femei este necunoscut, consilierea şi testarea pentru HIV trebuie oferite în timpul consilierii pentru sarcina nedorită; totuşi, testul HIV nu trebuie să fie obligatoriu, şi refuzul de a face testul nu trebuie să afecteze accesul ei la servicii pentru avort fără riscuri. Şi nici nu trebuie cerut testul HIV cu scopul de a proteja personalul medical, deoarece precauțiile universale pentru prevenirea infecțiilor trebuie aplicate la fiecare avort.

Consilierea confidențială, fără a judeca şi fără a da indicații, trebuie furnizată de un profesionist instruit în întreruperea sarcinii şi bine informat asupra subiectului privind infecția HIV în sarcină. Informațiile corecte şi complete, oferite respectuos folosind un limbaj accesibil, vor ajuta femeile în luarea celei mai bune decizii referitor la sarcinile lor. În cazul minorelor sau a persoanelor incapabile mental de consimțământ informat, trebuie furnizată asistență în acord cu reglementările naționale. Dacă este implicat şi consumul de droguri, sunt necesare cunoştințe de specialitate adiționale.

Dacă din contactul sexual între o femeie HIV-negativă şi un bărbat HIV-pozitiv rezultă sarcină, infectarea cu HIV este improbabilă să se fi produs la femeie dacă testul de screening pentru anticorpi anti-HIV este negativ la o lună după expunere, şi poate fi exclusă dacă este negativ la şase luni după expunere. Dacă este necesar un diagnostic precoce, infecția HIV trebuie puternic suspectată dacă există:
- o detectare pozitivă a ARN HIV, începând cu 15 zile după expunere;
- antigenemie p24, începând cu 18 zile după expunere; sau
- un test de screening pozitiv pentru anticorpi anti-HIV, începând cu trei săptămâni după expunere (necesită confirmare şi părerea unui expert).

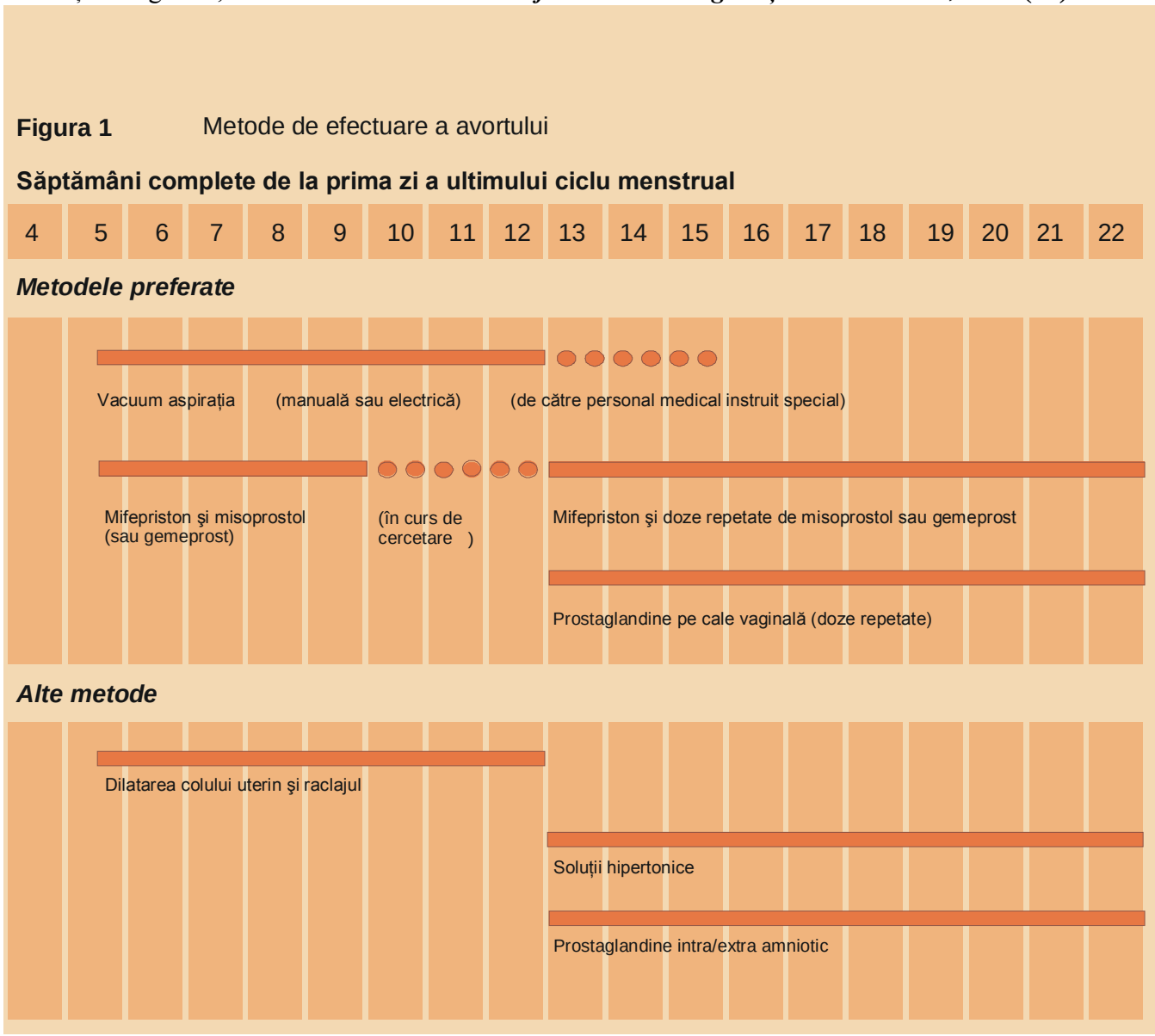
Consilierea oferită femeilor infectate cu HIV trebuie să includă:
- riscurile sarcinii asupra sănătății femeii

- riscurile de transmitere nou-născutului
- eficiența ARV şi a altor intervenții în reducerea a TMF
- posibilele efecte secundare ale unor asemenea intervenții, inclusiv toxicitatea ARV.

## 2. Metodele chirurgicale şi medicamentoase de avort

Metodele de avort utilizate la femeile care trăiesc cu HIV/SIDA nu diferă de acelea utilizate la femeile HIV-negativ. Atât metodele chirurgicale cât şi cele medicamentoase de avort sunt fără riscuri. Faceți referință la Figura 1, ***Metodele recomandate la diferite vârste ale gestației***. Sursa: OMS, 2004 (*67*).

**Figura 1** Metode de efectuare a avortului



- Rata complicațiilor este scăzută în cazul avorturilor care îndeplinesc standardele internaționale (*67*).
- Hemoglobina trebuie măsurată şi tratamentul anemiei inițiat în funcție de etiologie.
- Prezența în momentul avortului a infecției la nivelul tractului reproductiv inferior este factor de risc pentru ITG post-procedură.
- S-a raportat că administrarea de rutină a antibioticelor cu ocazia avortului reduce la jumătate riscul de infecție post-procedură. Totuşi, avort fără riscuri poate fi efectuat şi dacă antibioticei nu sunt disponibile în scop profilactic (*67*).
- În prezent nu există date disponibile referitor la eficiența dozelor recomandate de mifepriston, misoprostol şi gemeprost la femeile care trăiesc cu HIV/SIDA, astfel că dozele recomandate ale acestor medicamente pentru avortul medicamentos (*67*) nu diferă de cele pentru femei HIV-negative.
- În prezent nu există date disponibile referitor la posibile interacțiuni între mifepriston, misoprostol şi remediile ARV la femeile HIV-pozitive.

### 3. Îngrijirea post-avort şi planificarea familială

Asigurarea confidențialității este un aspect esențial în îngrijirea post-avort. Îngrijirea post-avort pentru femeile infectate cu HIV trebuie să includă:

- evaluarea şi tratamentul oricăror complicații;
- reducerea la minimum a transmiterii HIV şi altor ITS în perioada post-avort, inclusiv din hemoragie uterină;
- consiliere şi servicii de planificare familială; şi
- îndreptări pentru continuarea tratamentului HIV/SIDA, îngrijire şi suport.

În localizările unde infecția HIV şi/sau avortul sunt stigmatizate, femeile care trăiesc cu HIV/SIDA pot necesita consiliere adițională şi suport psihosocial. În alte privințe, consilierea post-avort şi pentru planificare familială trebuie să fie identice, indiferent de statusul HIV.

Cele mai multe metode contraceptive pot fi începute imediat post-avort.

### 4. Recomandări

- Consilierea confidențială, nepărtinitoare, fără a judeca şi fără a da indicații, referitor la întreruperea sarcinii, trebuie oferită de o persoană instruită (în limitele permise de lege).
- În țările unde avortul nu este interzis prin lege, întreruperea sarcinii în condiții de siguranță trebuie să fie disponibilă şi accesibilă femeilor care trăiesc cu HIV/SIDA.
- Consilierea şi serviciile de planificare familială trebuie să fie componente esențiale a îngrijirii post-avort, deoarece ele ajută femeia să evite sarcinile nedorite şi avorturile repetate.

## VII. Reproducerea naturală sau asistată medical

Cele mai multe PTHS sunt de vârstă reproductivă şi ar putea dori să aibă copii. Ele trebuie să aibă acces la consiliere şi servicii de SRşiS identice cu cele oferite altor persoane. Şi nici în cazurile de infertilitate de cuplu nu există nici un motiv pentru a nu oferi cuplurilor cu HIV accesul la tehnologia de reproducere.

### 1. Consilierea reproductivă pentru cuplurile cu HIV

Scopurile consilierii reproductive pentru cuplurile cu HIV includ:

- reducerea riscului de transmitere atât partenerului neinfectat din cuplurile serodiscordante cât şi copiilor;
- a face posibile opțiunile informate reproductive;
- informarea cuplurilor despre riscul transmiterii HIV şi despre şansele de sarcină atât în conceperea naturală cât şi în cea asistată medical;
- pregătirea cuplurilor pentru impactul psihologic al concepției asistate, abordând aspecte ca:
  - disponibilitatea
  - durata tratamentului
  - eşecul
  - logistica;

- discutarea posibilității de a deveni părinți adoptivi sau primirea în plasament familial a unui copil, dacă această posibilitate este disponibilă cuplurilor cu HIV; şi
- informarea şi sfătuirea cuplurilor privind hepatita B (VHB) şi C (VHC), inclusiv riscurile transmiterii sexuale (VHB) şi transmiterii verticale (VHB şi VHC).

## 2. Fertilitatea

Femei

- Cele mai multe femei care trăiesc cu HIV/SIDA au menstruații la intervale de 25-35 de zile, ceea ce sugerează ovulație în fiecare lună (*68*).
- Până acum, nu a fost cercetat impactul TARV asupra fertilității femeilor care trăiesc cu HIV/SIDA.
- Drogurile, inclusiv metadona şi medicația psihoterapeutică, pot produce tulburări de menstruație la femeile care trăiesc cu HIV/SIDA (*69*).
- HIV poate să nu afecteze potențialul reproductiv al femeii, exceptând cazurile cu imunosupresie severă şi infecții oportuniste. Totuşi, fertilitatea este mai scăzută la femeile infectate cu HIV comparativ cu populația generală (*70*).

Bărbați

- HIV poate fi depistat în sperma bărbaților care trăiesc cu HIV/SIDA indiferent de nivelul încărcăturii virale din sânge.
- Mulți bărbați care trăiesc cu HIV/SIDA au analizele de fertilitate a spermei în limite normale (*71*).
- Bărbații sănătoşi care trăiesc cu HIV au analizele de fertilitate a spermei similare cu cele ale bărbaților HIV-negativi, în timp ce pacienții cu SIDA prezintă anomalii grave ale spermei (*72*).
- Unele medicamente ARV pot avea efect asupra spermatogenezei (*73*).
- Bărbații infectați cu HIV pot avea disfuncții sexuale, inclusiv disfuncție erectilă.

## 3. Durata sarcinii şi rezultate

- Femeile care trăiesc cu HIV/SIDA au un risc mai mare pentru anumite rezultate adverse ale sarcinii (retard al creşterii intrauterine, naştere înainte de termen, nou-născuți cu greutate mică la naştere, etc.) comparativ cu femeile HIV-negative (*74*).
- Deşi datele sunt limitate, mai multe studii au sugerat că există un risc crescut de avort spontan şi naştere de făt mort la femeile care trăiesc cu HIV/SIDA (*74*).
- Efectele infecției HIV asupra rezultatelor sarcinii par să fie mai mari la femeile cu infecție HIV simptomatică (*75*).
- Sarcina nu are nici un efect asupra progresiei bolii HIV sau asupra mortalității (*76, 77*).
- Riscul de infecții oportuniste la femeile cu HIV nu pare să fie modificat de sarcină.

## 4. Consilierea înainte de concepție

Ajutarea persoanelor care trăiesc cu HIV/SIDA să decidă dacă să facă copii necesită consiliere despre:

- riscul transmiterii HIV partenerului, şi intervențiile care pot reduce riscul (vezi secțiunea următoare);
- efectele HIV asupra sarcinii, inclusiv riscul crescut pentru anumite rezultate adverse;
- siguranța remediilor ARV în timpul sarcinii, şi posibilele lor efecte secundare;
- riscul de anomalii congenitale în timpul tratamentului cu anumite ARV; şi
- eficiența profilaxiei ARV, a operației cezariene şi a alimentației integral artificiale în reducerea riscului de TMF.

## 5. Reducerea riscului de transmitere sexuală a HIV în timpul concepției

Suport special trebuie oferit cuplurilor cu status serologic discordant care doresc să conceapă.

- Aceste cupluri necesită consiliere reproductivă şi asistență pentru limitarea riscului de transmitere HIV partenerului neinfectat prin contact sexual neprotejat.
- Deşi unele cupluri sero-discordante au obținut sarcini prin contact sexual neprotejat programat, fără a infecta partenerul seronegativ, această practică prezintă riscuri şi nu este recomandată.
- Metodele speciale de pregătire şi testare a spermei pot reduce substanțial riscul de transmitere HIV partenerei femeie (*78, 79*). Cuplurile sero-discordante cu bărbat infectat care doresc să aibă un copil

trebuie informate despre tehnicile de reducere a riscului şi încurajate să solicite ajutor la instituţii care pot oferi cele mai eficiente metode de pregătire a spermei.

### *5.1. Spălarea spermei şi determinarea virusologică a HIV în spermă*

Spălarea spermei poate fi efectuată în orice laborator care furnizează cuplurilor infertile servicii de reproducere asistată. Este o metodă de prelucrare a spermei în trei etape, care constă în:

1. centrifugare cu gradient pentru a izola spermatozoizii mobili şi pentru a reduce numărul celulelor potenţial infectate, altele decât spermatozoizii;
2. spălări repetate a preparatului celular pentru a elimina virusul care nu este ataşat de celule; şi
3. migrarea spontană pentru a obţine partea alicotă de spermatozoizi mobili fără virus (*80, 81*).

Se recomandă ca toate eşantioanele prelucrate să fie testate pentru HIV anterior inseminării, folosind tehnicile de reacţie în lanţ a polimerazei (*82*). Detectarea genomului HIV în spermă necesită echipament tehnic special, precum şi abilităţi. Utilizarea procedurilor universale de prevenire a infecţiilor şi instruirea specifică a personalului de laborator sunt necesare pentru a preveni infecţia HIV în timpul manipulării spermei potenţial infecţioase.

## 6. Tehnologia reproducerii asistate în caz de infecţie HIV

Screening-ul pentru fertilitate şi diagnosticul şi tratamentul ITS la ambii parteneri sunt necesare înainte de a lua în considerare tehnicile de reproducere asistată. Trebuie stabilite anamneza fertilităţii, parametrii infecţiei HIV (inclusiv numărul CD4 şi încărcătura virală) şi TARV .

Evaluarea de bază a fertilităţii include o evaluare clinică a ovulaţiei, parametrii hormonali (hormon stimulant folicular (HSF), hormon luteinizant (LH) şi prolactina), permeabilitatea trompelor uterine la femei şi spermograma (număr, motilitate, progresiune şi morfologie) la bărbaţi.

### *6.1. Cuplurile fertile*

La cuplurile fertile sero-discordante cu femeie HIV-pozitivă, trebuie încurajată utilizarea inseminării artificiale. Inseminarea artificială la domiciliu – introducerea în vagin a spermei colectate în prezervativ, după contactul sexual, folosind o seringă obişnuită sau un alt recipient curat, după prealabilă consiliere privind recunoaşterea şi identificarea perioadei fertile – poate reprezenta o modalitate de concepţie care previne infectarea partenerului masculin.

Există cupluri sero-discordante cu bărbaţi HIV-pozitivi care doresc să aibă copii. În această situaţie nu există nici o metodă fără risc care să permită o concepţie în condiţii sigure. Totuşi, metoda spălării spermei (faceţi referinţă la compartimentul VII.5.1. mai sus) pentru reducerea nivelelor de HIV din spermă a permis multor bărbaţi care trăiesc cu HIV/SIDA să conceapă copii seronegativi (*83*). De fapt, cu spermă spălată având încărcătură virală nedetectabilă, riscul de transmitere HIV la partenera femeie şi la copii este minim (*84*).

Dacă atât bărbatul cât şi femeia sunt HIV-pozitivi, spălarea spermei poate fi de asemenea utilizată pentru a limita riscul de suprainfecţie cu HIV a femeii.

### *6.2. Cuplurile infertile*

După un an de încercări repetate de inseminare artificială la domiciliu fără a se obţine sarcină, cuplurile pot fi îndreptate pentru consiliere şi tratamentul infertilităţii. Inseminarea artificială şi tehnologiile de reproducere asistată sunt disponibile în unele locuri. Plasamentul familial sau adopţiunea trebuie luate de asemenea în considerare.

Pentru subiecte legate de sarcina la persoane infectate cu HIV şi prevenirea TMF, consultaţi Capitolul 10, *Prevenirea transmiterii materno-fetale a HIV*.

# VIII. Leziunile intraepiteliale ale colului uterin şi cancerul de col uterin

Cancerul de col uterin este unul dintre cele mai frecvente tipuri de cancer, cauzând decese la femei în

întreaga lume. Numărul cazurilor noi pe an este estimat la 500.000 (*85*). Infecția cu genotipuri oncogene ale virusului papilomului uman este agentul etiologic al apariției afecțiunilor pre-maligne şi maligne ale tractului genital inferior, inclusiv a cancerului de col uterin. Dezvoltarea cancerului din leziuni precursoare este un proces lung care poate dura până la 20 de ani, proces care stă la baza elaborării programelor de screening citologic pentru detectarea bolii în stadiu pre-invaziv (faceți referință la Anexa 5) (*86*).

Riscul relativ de neoplazie intraepitelială a colului uterin (NICU) este de 5-10 ori mai mare la femei care trăiesc cu HIV/SIDA decât la alte femei (*87, 88*).

## 1. Evaluarea inițială şi în timpul urmăririi

- Femeilor trebuie să li se facă o examinare ginecologică completă, care să includă un test Papanicolau şi un examen bimanual al organelor bazinului mic, ca parte a evaluării inițiale pentru HIV.
- Femeile HIV-pozitive au cu probabilitate mai mare negi genitali şi neoplazie intraepitelială scuamoasă la nivelul organelor genitale externe comparativ cu cele care sunt HIV-negative (*89*); examenul fizic atent al organelor genitale externe ale femeilor care trăiesc cu HIV/SIDA este crucial.
- Screening-ul citologic este eficient la femeile care trăiesc cu HIV/SIDA.
- Screening-ul pentru cancer de col uterin trebuie oferit femeilor care trăiesc cu HIV/SIDA cel puțin odată pe an, folosind acelaşi test oferit femeilor neinfectate (faceți referință la Anexele 5-7).
- Dacă o femeie HIV-pozitivă a fost tratată pentru leziuni pre-canceroase, ei trebuie să i se efectueze frotiuri Papanicolau la intervale de 4-6 luni, cel puțin până se obțin trei rezultate negative (*89*).
- Un test pentru detectarea acidului dezoxiribonucleic (ADN) pentru VPU cu risc înalt poate fi efectuat în caz de frotiu Papanicolau fie cu celule scuamoase atipice cu semnificație nedeterminată (ASC-US), fie cu celule scuamoase atipice unde o leziune intraepitelială scuamoasă de grad înalt (LISP) nu se poate exclude (ASC-H) (*89*).
- Examinarea întregului tract genital inferior, incluzând vaginul, vulva şi regiunea perianală, colposcopia şi biopsia de col uterin, pentru a confirma citologic şi vizual anomaliile, sunt recomandate în caz de:
  - citologie anormală (persistența leziunilor intraepiteliale scuamoase de grad redus (LISR), ASC-US sau LISP);
  - VPU de tip oncogen; sau
  - istoric de frotiu Papanicolau anormal şi netratat (*89*).

## 2. Conduita generală în cazul pacientelor cu CIN

Conduita generală în NICU la femei care trăiesc cu HIV/SIDA nu trebuie să difere de cea aplicată în populația generală. Deşi există un efect modest al TARV asupra regresiei spontane a NICU, monitorizarea femeilor cu TARV trebuie să fie identică cu monitorizarea femeilor cărora nu li se administrează TARV.

Ținerea sub observație fără intervenție specifică se recomandă în cazurile de NICU 1 confirmate prin biopsie cu excepția următoarelor stări:

- leziunile persistă pe o perioadă de 18-24 luni
- leziunile evoluează spre NICU 2 sau mai sever
- aderența la monitorizare de rutină este slabă (*89, 90*).

## 3. Tratamentul leziunilor intraepiteliale ale colului uterin

- Femeile infectate cu HIV trebuie consiliate înainte de tratarea leziunilor pre-canceroase, pentru a ne asigura că ele înțeleg nevoia urmăririi atente şi a posibilității de reluare a tratamentului.
- Biopsia cuneiformă poate fi efectuată în anestezie locală, în regim ambulator, utilizând tehnica cu bisturiu la rece sau printr-o procedură de excizie chirurgicală cu ansa diatermică (LEEP).
- NICU 2 şi 3 necesită tratament de excizie sau ablație.
- Femeile care trăiesc cu HIV/SIDA au o rată înaltă a recidivelor/persistenței (40-60 la sută) şi progresiunii NICU 2 şi 3 după tratament, şi prin urmare trebuie monitorizate la fiecare 6 luni după

tratament. Tratamentul trebuie repetat prompt dacă se detectează leziuni cu grad înalt persistente, recurente sau care progresează (*90*).

- Histerectomia este contraindicată în tratamentul leziunilor pre-canceroase în absența altor indicații (*90*).
- Tratamentul contra NICU nu trebuie modificat pentru pacientele cărora li se administrează TARV.
- TARV nu trebuie instituit sau modificat pentru tratarea NICU.
- După tratament se recomandă abstinență sexuală; dacă abstinența nu este posibilă, prezervativele trebuie utilizate consecvent şi corect.

### 4. Conduita terapeutică în cancerul invaziv

- Sistemul de clasificare al Federației Internaționale de Ginecologie şi Obstetrică (FIGO) este recomandat pentru stadializarea cancerului (*91*).
- Pentru femeile cu numărul limfocitelor CD4 <200celule/$mm^3$, chirurgia este opțiunea preferată când este potrivită, sau tratamentul atenuat cu radiații sau chimioterapie (*90*).
- Femeile cu boală HIV avansată au prognostic rezervat indiferent de modalitățile de tratament. Pentru femeile cu numărul limfocitelor CD4 >200celule/$mm^3$, pot fi utilizate modalitățile standard de tratament.
- Programele de îngrijire paliativă cuprinzătoare sunt esențiale pentru îmbunătățirea calității vieții femeilor cu cancer de col uterin (faceți referință la Capitolul 3, Îngrijiri paliative pentru persoanele care trăiesc cu HIV/SIDA).

### 5. Screening-ul anal

În prezent nu există consens medical asupra utilizării frotiului Papanicolau pentru screening anal.

## IX. Sugestii pentru colectarea la nivel clinic a unui minim set de date

Colectarea unui minimum de date este importantă pentru elaborarea indicatorilor esențiali privind accesul la servicii şi rezultatele lor. Astfel de indicatori ajută managerii să ia decizii privind modalitățile de îmbunătățire şi extindere a acestor servicii adresate tuturor celor care au nevoie de ele.

Următoarele date trebuie colectate la nivel clinic, cu regularitate (de ex. lunar, trimestrial sau semi-anual):

- numărul femeilor de vârstă reproductivă infectate cu HIV care au avut contact sexual în ultimele şase luni;
- numărul femeilor infectate cu HIV care utilizează metode contraceptive moderne (cumulativ);
- numărul femeilor gravide infectate cu HIV;
- numărul întreruperilor de sarcină la femeile infectate cu HIV;
- numărul persoanelor infectate cu HIV testate pentru ITS;
- numărul persoanelor infectate cu HIV diagnosticate cu ITS;
- numărul persoanelor infectate cu HIV care au primit tratament pentru ITS;
- numărul femeilor infectate cu HIV care au fost testate pentru cancer de col uterin în ultimii trei ani;
- numărul naşterilor în cupluri în care cel puțin unul din parteneri este HIV-pozitiv; şi
- numărul naşterilor după concepție asistată medical în cupluri în care cel puțin unul din parteneri este HIV-pozitiv.

Colectarea datelor trebuie să respecte principiile confidențialității şi nu trebuie să fie urmată de divulgarea de informații despre pacienți ce pot fi identificați, în interiorul sau în afara clinicii.

# Anexa 1. Sugestii pentru subiecte şi întrebări ce pot fi adresate în timpul anamnezei sexuale

**Începeți anamneza sexuală cu afirmația:**
"Deoarece sexul este o parte importantă a sănătății luată ca totalitate, adresăm fiecărei persoane următoarele întrebări. Vă rugăm să dați doar acele răspunsuri pe care vă simțiți confortabil să mi le împărtăşiți."

**Identitatea/orientarea sexuală**
1. Aveți relații sexuale cu bărbați, femei sau cu persoane de ambele sexe?
2. Vă considerați heterosexual, homosexual, bisexual sau altfel?
3. Dacă este aplicabil: vă considerați bărbat sau femeie?
   a. Ați urmat vreodată terapie hormonală?
   b. Ați efectuat sau ați luat în considerare să vi se efectueze schimbare de sex?
   c. Ați efectuat sau ați luat în considerare să vi se efectueze vreo intervenție chirurgicală pentru schimbare de sex?

**Practicile sexuale şi bunăstarea în aspect de sexualitate**
1. Ce tip de contact sexual practicați:
   a. sex oral
   b. sex vaginal
   c. sex anal
   d. alt tip?
2. Cum vă protejați împotriva HIV/ITS?
3. Folosiți vreodată prezervative sau alte metode de barieră?
4. Dacă da, în ce tip de contact sexual?
5. În cazul BSB:
   a. Sunteți mai frecvent partenerul receptiv sau insertiv?
   b. Cum vă protejați în fiecare dintre roluri?
6. Când ați avut ultima dată contact sexual neprotejat?
7. Folosiți alcool sau droguri înainte sau în timpul contactului sexual?
8. Cum credeți că afectează alcoolul sau drogurile deciziile şi abilitățile Dvs. de a întreține relații sexuale mai sigure?
9. Sunteți satisfăcut de Viața sexuală pe care o aveți?
10. Aveți vreo problemă când aveți contact sexual (disfuncție sexuală) ?
11. Dacă da, ce fel de problemă?
12. Suferiți acum de depresie sau ați avut depresie în trecut?

**Prevenția**
1. Ați efectuat schimbări în comportamentul Dvs. sexual datorită HIV/ITS?
2. Cum vă protejați partenerul(ii) sexual (i) împotriva HIV?
3. Care este procentul de timp în care Dvs. şi partenerul(ii) utilizați prezervative (sau alte metode de barieră cum ar fi diafragma sau cupola cervicală)?

**Comerțul cu sex**
1. Ați practicat vreodată relații sexuale pentru a primi în schimb mâncare, adăpost, droguri sau bani?
2. Câştigați vreun venit din activitate sexuală?

**Contracepția**
1. În cazul pacienților heterosexuali/bisexuali:
   a. Ce metodă de prevenire a sarcinii utilizați?
   b. De cât timp o utilizați?
   c. Folosiți vreo metodă adițională de barieră?
2. Doriți să rămâneți însărcinată?
3. Dacă da, v-ați făcut planuri când anume? Vă interesează metodele contraceptive?

**Infecțiile cu transmitere sexuală (ITS)**
1. Ați fost vreodată tratat/ă pentru:
   a. sifilis
   b. gonoree
   c. proctită
   d. vaginită

e. herpes genital
f. *Chlamydia*
g. uretrită non-gonococică (UNG)
h. boală inflamatoare pelviană
i. negi genitali

2. Notați locația, data, tratamentul primit şi complianța
3. Vi s-a efectuat vreodată un frotiu Papanicolau?
   a. Când anume ultima dată?
   b. Ştiți cumva dacă rezultatul vreunui test a fost anormal?

**Consumul de substanțe**

1. Fumați sau mestecați tutun?
   a. Câte țigări/cât tutun fără fum (de mestecat sau de prizat) consumați pe zi?
   b. De când consumați tutun?
2. Cât de des consumați alcool? Câte băuturi pe săptămână în medie?
   a. Ați băut vreodată atât de mult încât în ziua următoare să nu vă amintiți ce ați făcut ("pierderi de memorie")?
   b. Ați avut vreodată simptome de servaj (dorință de a consuma alcool, "tremurături", "*delirium tremens*" (DT))?
   c. Sunteți vreodată îngrijorat/ă în legătură cu consumul dumneavoastră de alcool?
3. Folosiți droguri în scop recreativ?
   a. Ce fel de droguri?
   b. Cât de des luați aceste droguri (zilnic, săptămânal, lunar, ocazional)?
   c. De cât timp luați droguri?
   d. Ați luat vreodată atât de mult încât în ziua următoare să nu vă amintiți ce ați făcut?
   e. Sunteți vreodată îngrijorat/ă în legătură cu consumul Dvs. de droguri?
4. Folosiți vreun medicament care să vă ajute să dormiți sau să vă relaxați? Dacă da, ce fel de medicament?
5. Luați medicamente împotriva durerii? Dacă da, ce fel de medicamente?
6. Ați folosit vreodată droguri pe cele injectabilă (inclusiv steroizi sau vitamine)?
7. Dacă da, ați folosit vreodată în comun ace sau alt instrumentar, chiar şi o singură dată?
8. Vreunul din actualii sau foştii parteneri sexuali a folosit vreodată droguri pe cale injectabilă?

**Partener intim violent sau violența bazată pe diferența de gen**

(Citiți mai întâi compartimentul IV.4. al acestui protocol, care vă ajută să nu produceți stres suplimentar pacientei/ului.)

1. Ați fost vreodată abuzat/ă sexual, atacat/ă sau violat/ă?
2. În viața de adult/ă, ați trăit vreo situație în care să fie prezentă violența fizică sau intimidarea?
3. Dacă ați răspuns „da" la oricare din întrebările de mai sus, când s-a întâmplat aceasta?
4. Sunteți în prezent supus/ă discriminării, umilirii sau violenței fizice sau sexuale?
5. Vă temeți acum pentru siguranța Dvs.? De exemplu, sunteți forțat/ă fizic să aveți contacte sexuale împotriva voinței Dvs.? Aveți contacte sexuale din cauză că vă temeți de ce ar putea face partenerul?
6. Ați fost obligat/ă să faceți o activitate sexuală pe care ați considerat-o degradantă sau umilitoare?

# Anexa 2. Conduita terapeutică în sifilis la PTHS

- Imunitatea umorală şi mediată celular poate modifica evoluția naturală a sifilisului la persoane co-infectate cu HIV.
- Diagnosticul şi tratamentul PTHS co-infectate cu sifilis pot fi diferite datorită evoluției clinice rapide cu manifestări neobişnuite, inclusiv risc crescut de manifestări neurologice şi rate mari de eşec al tratamentului (*6*).
- Tratamentul recomandat în stadiul primar al sifilisului nu se modifică pentru PTHS. Când este posibil, lichidul cefalorahidian (LCR) trebuie examinat şi poate fi administrat un tratament mai intensiv, indiferent de stadiul clinic al sifilisului (*92*).
- Evaluarea clinică şi serologică a pacienților co-infectați cu sifilis trebuie efectuată la 3, 6, 9, 12 şi 24 de luni.
- În caz de eşec al tratamentului, trebuie efectuat din nou un tratament adecvat (*6*).

# Anexa 3. Conduita terapeutică în candidoza vulvovaginală la femeile care trăiesc cu HIV/SIDA

Controversa privind candidoza vulvovaginală (VVC), în special VVC recurentă, posibil mai frecventă la femeile care trăiesc cu HIV/SIDA decât la grupul de control cu femei HIV-negative, rămâne în mare parte nerezolvată (*93*). Prin urmare, poate fi nepotrivită propunerea de testare HIV în cazul femeilor cu VVC recurentă.

La femeile care trăiesc cu HIV/SIDA, candidoza implică frecvent mai multe localizări, inclusiv vulva şi vaginul. Este deseori gravă şi deseori recurentă.

Spectrul microbiologic al VVC pare similar la femeile HIV-pozitive şi HIV-negative (*93*). Tratamentul constă în aplicaţii locale cu o gamă largă de imidazoli (miconazol, clotrimazol, econazol, butoconazol, terconazol, etc.) sau nistatină. Deşi mai scumpi, imidazolii necesită cure mai scurte de tratament şi par să fie mai eficienţi decât nistatina (*94*).

Principiile de tratament sunt identice cu cele pentru femei HIV-negativ. Nu există dovezi privind VVC cu răspuns refractar la tratamentul convenţional antifungic. Repetarea tratamentului poate fi necesară în cazul femeilor care trăiesc cu HIV/SIDA. Se recomandă ca factorii favorizanţi precum utilizarea antibioticelor, utilizarea preparatelor vaginale antibiotice/antiseptice sau spălarea interiorului vaginului să fie reduse sau eliminate. Tratamentul simultan al focarelor rectale cu nistatină sau fluconazol pe cale orală este util în prevenirea recurenţelor. Deşi tratamentul partenerilor sexuali nu este recomandat, poate fi luat în considerare în cazul femeilor ce prezintă infecţii recurente.

**Tabelul 13. Tratamentul candidozei vulvovaginale la femeile care trăiesc cu HIV/SIDA.**

| Agentul antifungic | Doza | Frecvenţa | Calea | Durata |
|---|---|---|---|---|
| ***Prima linie*** | | | | |
| Fluconazol | 100 mg | Doză unică | PO | Odată |
| Clotrimazol | 500 mg | Doză unică | Vaginal | Odată |
| ***A doua linie*** | | | | |
| Ketoconazol | 200 mg | DP | PO | 3 zile |
| Ketoconazol | 200 mg | SP | PO | 7 zile |
| ***Tratamentul de întreţinere în candidoza recurentă*** | | | | |
| Nistatină<br>*Sau* | 2000-4000 mg | DP | PO | 10 zile |
| Fluconazol | 50-200 mg | SP | PO | 10 zile |
| ***A doua linie*** | | | | |
| Ketoconazol | 200 mg | SP | PO | |
| Amfotericină B | Începând cu 0,1 mg/kg/zi până la 0,5 mg/kg/zi | DP | IV | Depinde de răspuns; de obicei 7-10 zile |
| Itraconazol | 100 mg | SP | PO | |

PO: per os (pe cale orală)

# Anexa 4. Conduita terapeutică în vaginoza bacteriană la femeile care trăiesc cu HIV/SIDA

Vaginoza bacteriană (VB) este un sindrom clinic care rezultă din înlocuirea obişnuitelor bacterii *Lactobacillus spp*. producătoare de acid lactic din vagin, cu concentraţii înalte de bacterii anaerobe, precum *Gardnerella vaginalis* sau *Mycoplasma hominis*. Sunt necesare studii adiţionale pentru confirmarea relaţiei dintre modificarea microflorei vaginale şi contaminarea cu HIV.

- Tratamentul partenerilor sexuali nu s-a dovedit a fi util.
- Se recomandă ca factorii favorizanţi precum utilizarea preparatelor vaginale antibiotice/antiseptice sau spălarea interiorului vaginului să fie reduse sau eliminate.
- Regimul terapeutic recomandat pentru VB este metronidazolul 400 mg sau 500 mg PO DP timp de şapte zile. Pacientele care utilizează metronidazolul trebuie atenţionate să nu consume alcool pe durata tratamentului şi nici timp de 24 de ore după luarea ultimei doze.
- Regimuri alternative:
  - metronidazol 2 g PO în doză unică
  - clindamicină 2% cremă vaginală 5 g intravaginal seara la culcare timp de şapte zile
  - metronidazol 0,75% gel 5 g intravaginal DP timp de cinci zile
  - clindamicină 300 mg PO DP timp de şapte zile (*93*).

# Anexa 5. Metode de screening pentru cancerul de col uterin

1. Testul clasic de screening pentru cancerul de col uterin este frotiul Papanicolau. Un singur test Papanicolau poate avea o rată de 10-25 la sută rezultate fals negative *(90)*. Exactitatea este considerabil îmbunătățită prin screening periodic regulat. Studiile controlate nu au demonstrat scăderea sensibilității sau specificității frotiului Papanicolau la femeile HIV-pozitive. Pentru a utiliza frotiurile Papanicolau ca metodă de screening, infrastructura de bază pentru efectuarea screening-ului prin citologia colului uterin trebuie să fie disponibilă la orice nivel al asistenței medicale. Sistemul *Bethesda* de clasificare este cel recomandat, atât în cazul pacientelor HIV-pozitive, cât şi HIV-negative *(95)* (Faceți referință la Anexa 6 de mai jos).
2. Metodele alternative includ inspecția vizuală a colului uterin (IVCU) după aplicare de acid acetic 3-4%, pentru a diferenția aspectul normal al colului uterin de leziunile colului uterin. Acest test nu este recomandat în localizările unde frotiul Papanicolau este disponibil.
3. Tehnicile mai noi de screening pentru colul uterin, utilizând citologie în mediu lichid, cresc sensibilitatea, deşi cu un cost mai mare, şi oferă posibilitatea testării directe pentru ADN-ul VPU. Utilitatea acestui test la femeile care trăiesc cu HIV/SIDA nu a fost evaluată.
4. Testarea VPU folosind un test pentru ADN-ul VPU cu risc crescut permite detectarea tipurilor oncogene / non-oncogene şi este recomandat în cazurile cu rezultate limitrofe ale frotiurilor Papanicolau (ASC-US sau ASC-H).

# Anexa 6. Raportarea frotiurilor Papanicolau, conform sistemului Bethesda din 2001

Sistemul *Bethesda* pentru clasificarea frotiurilor Papanicolau este recomandat atât în cazul femeilor HIV-pozitiv, cât şi HIV-negativ (*95*).

**Tabelul 14. Raportarea frotiurilor Papanicolau (conform sistemului Bethesda 2001).**

| | |
|---|---|
| **Specimen adecvat?** | Satisfăcător pentru evaluare |
| | Nesatisfăcător pentru evaluare |
| **Categorii generale** | Negativ pentru malignitate sau leziuni intraepiteliale |
| | Anomalii celulare epiteliale |
| | Altele |
| **Interpretare** | Negativ pentru malignitate sau leziuni intraepiteliale |
| | Anomalii celulare epiteliale |
| | *Celule scuamoase* |
| | Celule scuamoase atipice cu semnificație nedeterminată (ASC-US) |
| | Leziune intraepitelială scuamoasă de grad redus (LISR), inclusiv modificări VPU şi displazie uşoară/CIN 1 |
| | Leziuni intraepiteliale scuamoase de grad înalt (LISP), inclusiv displazie moderată şi severă, CIN 2, CIN 3, carcinom *in situ* |
| | Carcinom cu celule scuamoase |
| | *Celule glandulare* |
| | Anomalii ale celulelor glandulare |

***Sursa:*** Solomon şi colab., 2002 *(95)*.

# Anexa 7. Conduita terapeutică recomandată în cazul frotiurilor Papanicolau anormale

**Tabelul 15. Conduita terapeutică recomandată în cazul frotiurilor Papanicolau anormale.**

| **Rezultatul frotiului Papanicolau** | **Conduita terapeutică (în funcție de aspectul histologic)** |
|---|---|
| **Nesatisfăcător pentru evaluare** | Repetați frotiul, corectați motivul evaluării nesatisfăcătoare. |
| **LISR sau ASC-US** | Repetați frotiul după şase luni până la un an:<br>• dacă este normal, continuați planul de screening conform politicii naționale<br>• dacă este LISR, ASC-US sau LISP, trimiteți pentru colposcopie. |
| **LISP sau ASC-H** | Trimiteți pentru colposcopie. |
| **Carcinom invaziv** | Trimiteți la spital pentru investigații suplimentare şi tratament. |

***Sursa***: OMS, sub tipar *(90)*.

# Bibliografie


*1. Programme of action of the International Conference on Population and Development.* New York, United Nations Population Fund, 1994:7.7.2.

2. De Konig K et al., eds. *Integration of sexual health into reproductive health services: needs, evidence and implication: a review paper.* Geneva, Royal Tropical Institute/WHO, 2005.

3. Sexual health: a new focus for WHO. *Progress in Reproductive Health Research,* 2004, 67:1–8.

4. Gender and sexual health. *Reproductive Health Outlook,* 2005 (http://www.rho.org/html/gsh_keyis-sues.htm#Sexuality, accessed 1 September 2005).

5. Kurth A et al. A national survey of clinic sexual histories for sexually transmitted infection and HIV screening. *Sexually Transmitted Diseases,* 2005, 32(6):370–376.

6. *The clinical management of the HIV-infected adult: a manual for midlevel clinicians.* Washington, DC, United States Department of Health and Human Services HIV/AIDS Bureau, 2003.

7. Schrooten F et al. Prevalence and factors associated with sexual dysfunction among HIV-positive women in Europe. *AIDS Care,* 2004, 16(5):550–557.

8. Goldmeier D, Kocsis A, Wasserman M. Sexual dysfunction in women with HIV. *Sexually Transmitted Infections, 2005, 81(4):284.*

9. Tien P et al. Incidence of lipoatrophy and lipohypertrophy in the women's interagency HIV study. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome, 2003, 34(5):461–466.*

10. Lambert S, Keegan A, Petrak J, Sex and relationships for HIV-positive women since HAART: a quantitative study. *Sexually Transmitted Infections,* 2005, 81:333–337.

11. Lamba H. et al. Antiretroviral therapy is associated with sexual dysfunction and with increased serum oestradiol levels in men. *International Journal of STD & AIDS,* 2004, 15(4):234–237.

12. Colson A, Sax P. Sexual dysfunction and HIV infection. *AIDS Clinical Care,* 2000, 12(5):39–46.

13. Collazos J et al. Sexual dysfunction in HIV-infected patients treated with highly active antiretroviral therapy. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome,* 2002, 31(3):322–326.

14. Schrooten W et al. Sexual dysfunction associated with protease inhibitor containing highly active antiretroviral treatment. *AIDS Care,* 2001, 15(8):1019–1023.

15. Colebunders R et al. Prevention of nevirapine-associated rash. *The Lancet,* 2001, 357(9253):392–393.

16. Colebunders R et al. HIV and sexual dysfunction. *International Journal of STD & AIDS,* 2003, 14(1):69.

17. Crosby R, DiClemente RJ. Use of recreational IVCUgra among men having sex with men. *Sexually Transmitted Infections, 2004, 80(6):466–468.*

18. Stall R et al. Alcohol use, drug use and alcohol-related problems among men who have sex with men: the Urban Men's Health Study. *Addiction,* 2001, 96(11):1589–1601.

19. HIV InSite. Database of antiretroviral drug interactions [online database]. San Francisco, University of California, 2005 (http://hivinsite.ucsf.edu/arvdb?page=ar-00-02&post=1, accessed 6 June 2006.

20. *Drug–drug interactions between HAART, medications used in substance use treatment, and recreational drugs.* Albany, New York State Department of Health AIDS Institute (http://www.hivguidelines.org/public_html/sub-ddi/sub-ddi.pdf, accessed 6 June 2006).

21. Anderson JR, ed. *A guide to the clinical care of women with HIV/AIDS.* Washington, DC, United States Department of Health and Human Services HIV/AIDS Bureau, 2005.

22. Helfgott A et al. Vaginal infections in human immunodeficiency virus-infected women. *American Journal of Obstetrics and Gynecology, 2000, 183(2):347–355.*

23. Moodley P et al. Trichomonas vaginalis is associated with pelvic inflammatory disease in women infected with human immunodeficiency virus. *Clinical Infectious Diseases,* 2002, 34(4):519–522.

24. Sexually transmitted diseases and infections (STDs and STIs) and HIV/AIDS research: HIV/AIDS in female populations. Rockville, MD, United States National Institute of Child Health and Human Development (NICHD), 2005 (http://www.nichd.nih.gov/womenshealth/STDHIV.cfm, accessed 1 October 2005).

25. Maiman M. Management of cervical neoplasia in human immunodeficiency virus-infected women. *Journal of the National Cancer Institute: Monographs, 1998, 23:43–49.*

26. Centers for Disease Control and Prevention. Lymphogranuloma venereum among men who have sex with men: Netherlands, 2003–2004. *MMWR,* 2004, 53(42):985–988.

27. Fenton KA, Lowndes CM. Recent trends in the epidemiology of sexually transmitted infections in the European Union. *Sexually Transmitted Infections,* 2004, 80(4):255–263.

28. Manavi K, McMillan A, Young H. The prevalence of rectal chlamydial infection amongst men who have sex with men attending the genitourinary medicine clinic in Edinburgh. *International Journal of STD & AIDS, 2004, 15(3):162–164.*

29. Cohen C et al. Increasing detection of asymptomatic syphilis in HIV patients. *Sexually Transmitted Infections, 2005, 81:217–219.*

30. Stolte I et al. Perceived viral load, but not actual HIV-1-RNA load, is associated with sexual risk behaviour among HIV-infected homosexual men. *AIDS,* 2004, 18(14):24.

31. Macdonald N et al. Recent trends in diagnoses of HIV and other sexually transmitted infections in England and Wales among men who have sex with men. *Sexually Transmitted Infections,* 2004, 80(6):492–497.

32. Boily M. et al. The impact of the transmission dynamics of the HIV/AIDS epidemic on sexual behav-iour: a new hypothesis to explain recent increases in risk-taking behaviour among men who have sex with men. *Medical Hypotheses,* 2005, 65(2):215–226.

33. Partridge JM, Koutsky LA. Genital human papillomavirus infection in men. *The Lancet Infectious Diseases, 2006, 6(1):21–31.*

34. Daling JR et al. Human papillomavirus, smoking, and sexual practices in the etiology of anal cancer. *Cancer, 2004, 101(2):270–280.*

35. European STD guidelines. *International Journal of STD and AIDS,* 2001, 12(Suppl. 3).

36. Niccolai L, Winston D. Physicians'opinions on partner management for nonviral sexually transmitted infections. *American Journal of Preventive Medicine,* 2005, 28(2).

37. Golden M. et al. Effect of expedited treatment of sex partners on recurrent or persistent gonorrhea or chlamydial infection. *The New England Journal of Medicine,* 2005, 352(7):676–685.

38. Schillinger J et al. Patient-delivered partner treatment with azithromycin to prevent repeated Chlamydia *trachomatis infection among women: a randomized controlled trial. Sexually Transmitted Diseases,* 2003, 30(1):49–56.

39. Koenig L, Moore J. Women, violence, and HIV: a critical evaluation with implications for HIV services. *Maternal and Child Health Journal, 2000, 4(2):103–109.*

40. Stevens P, Richards D. Narrative case analysis of HIV infection in a battered woman. *Health Care for Women International, 1998, 19(1):9–22.*

41. Zierler S et al. Violence victimization after HIV infection in a US probability sample of adult patients in primary care. *American Journal of Public Health,* 2000, 90(2):208–215.

42. North R, Rothernberg K. Partner notification and the threat of domestic violence against women with HIV infection. *The New England Journal of Medicine,* 1993, 329:1194–1196.

43. Mathews C et al. Strategies for partner notification for sexually transmitted diseases. *Cochrane Data-base of Systematic Reviews, 2001, 4(CD002843).*

44. *Guidelines for medico-legal care for victims of sexual violence.* Geneva, WHO, 2003.

45. Groce N. *HIV/AIDS and disability: capturing hidden voices: global survey on HIV/AIDS and disability.* New Haven, World Bank/Yale University, 2003.

46. Cook J. Sexuality and people with psychiatric disabilities. *Sexuality and Disability,* 2000. 18(3): 195–206.

47. *Disability and HIV/AIDS.* Washington, DC, World Bank, 2004 (At a Glance Series).

48. Nosek M, Howland C, Hughes R. The investigation of abuse and women with disabilities: going beyond assumptions. *Violence Against Women*, 2001, 7:477–499.
49. Altman BM, Cooper BF, Cunningham PJ. The case of disability in the family: impact on health care utilization and expenditures for non-disabled members. *The Milbank Quarterly*, 1999, 77(1):39–75.
50. *Medical eligibility criteria for contraceptive use*, 3rd ed. Geneva, WHO, 2004 (http://www.who.int/reproductive-health/publications/mec/mec.pdf accessed 6 June 2006).
51. Special Programme of Research, Development and Research Training in Human Reproduction. Condoms: dual-purpose barriers. Progress in Reproductive Health Research, 1995, 33 (http://www.who.int/reproductive-health/hrp/progress/59/news59.html, accessed 3 May 2006).
52. *Rapid needs assessment tool for condom programming*. New York, United Nations Population Fund, Population Council, 2003 (http://www.unfpa.org/upload/lib_pub_file/260_filename_CONDOM_RNAT.pdf, accessed 17 February 2005).
53. Weller S, Davis K. Condom effectiveness in reducing heterosexual HIV transmission. *Cochrane Database of Systematic Reviews, 2002, 1(CD003255).*
54. Gottlieb GS, et al. Dual HIV-1 infection associated with rapid disease progression. *The Lancet*, 2004, 363(9409):619–22.
55. Norman LR. Predictors of consistent condom use: a hierarchical analysis of adults from Kenya, Tanzania and Trinidad. *International Journal of STD & AIDS*, 2003, 14(9):584–590.
56. French PP et al. Use effectiveness of the female versus male condom in preventing sexually transmitted disease in women. *Sexually Transmitted Diseases*, 2003, 30(5):433–439.
57. Fontanet AL et al. Protection against sexually transmitted diseases by granting sex workers in Thailand the choice of using the male or female condom: results from a randomized controlled trial. *AIDS*,1998, 12(14):1851–1859.
58. Drew WL et al. Evaluation of the virus permeability of a new condom for women. *Sexually Transmitted Diseases*, 1990, 17(2):110–112.
59. Trussell J, Kowal D. The essentials of contraception. In: Hatcher RA et al., eds. *Contraceptive technology*, 17th ed. New York, Ardent Media, 1998:216–217.
60. WHO/CONRAD *technical consultation on nonoxynol-9, 9–10 October 2001*. Geneva, WHO, 2003.
61. Criniti A et al. Association of hormonal contraception and HIV-seroprevalence in Nairobi, Kenya. *AIDS*, 2003, 17:2667–2669.
62. Trussell J, Rodriguez G, Ellertson C. Updated estimates of the effectiveness of the Yuzpe regimen of emergency contraception. *Contraception*, 1999, 59:147–151.
63. Randomized controlled trial of levonorgestrel versus Yuzpe regimen of combined oral contraceptives for emergency contraception. Task Force on Postovulatory Methods of Fertility Regulation. *The Lancet*, 1999, 352:428–433.
64. Raymond EG et al. Meclizine for prevention of nausea associated with use of emergency contraceptive pills: a randomized trial. *Obstetrics and Gynecology*, 2000, 95:271–277.
65. Von Hertzen H et al. Low dose mifepristone and two regimens of levonorgestrel for emergency contraception: a WHO multicentre randomized trial. *The Lancet*, 2002, 360(9348):1803–1810.
66. Public Health Service Task Force recommendations for use of antiretroviral drugs in pregnant HIV-1-infected women for maternal health and interventions to reduce perinatal HIV-1 transmission in the United States. Rockville, MD, United States Department of Health and Human Services HIV/AIDS Treatment Information Services, 2005 (http://www.aidsinfo.nih.gov/Guidelines/GuidelineDetail.aspx?MenuItem=Guidelines&Search=Off&GuidelineID=9&ClassID=2, accessed 3 May 2006).
67. Special Programme of Research, Development and Research Training in Human Reproduction. *Safe abortion, technical and policy guidance for health systems. Geneva, WHO, 2004* (http://www.who.int/reproductive-health/publications/safe_abortion/safe_abortion.pdf accessed 6 June 2006).
68. Ellerbrock TV et al. Characteristics of menstruation in women infected with human immunodeficiency virus. *Obstetrics and Gynecology*, 1996, 87(6):1030–1034.
69. Harlow SD et al. Substance use and psychoyherapeutic medications: a likely contributor to menstrual disorders in women who are seropositive for human immunodeficiency virus. *American Journal of Obstetrics and Gynecology, 2003, 188(4):881–886.*
70. Thackway S et al. Fertility and reproductive choice in women with HIV-1 infection. *AIDS*, 1997, 11(5):663–667.
71. Muller CH, Coombs RW, Krieger JN. Effects of clinical stage and immunological status on semen analysis results in human immunodeficiency virus type 1 seropositive men. *Andrologia*, 1998, 30(Suppl 1):15–22.
72. Krieger JN et al. Fertility parameters in men infected with human immunodeficiency virus. *Journal of Infectious Diseases, 1991, 164(3):464–469.*
73. Dulioust E et al. Semen alterations in HIV-1 infected men. *Human Reproduction*, 2002, 17(8):2112–2118.
74. Brocklehurst P, French R. The association between maternal HIV infection and perinatal outcome: a systematic review of the literature and meta-analysis. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 1998, 105(8):836–848.
75. Coley JL et al. The association between maternal HIV-1 infection and pregnancy outcomes in Dar es Salaam, Tanzania. *BJOG*, 2001, 108(11):1125–1133.
76. Weisser M et al. Does pregnancy influence the course of HIV infection? Evidence from two large Swiss cohort studies. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome and Human Retrovirology*, 1998:17(5):404–410.
77. Vimercati A et al. Immunological markers in HIV-infected pregnant and non-pregnant women. *European Journal of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Biology*, 2000, 90(1):37–41.
78. Semprini AE et al. Insemination of HIV-negative women with processed semen of HIV-positive part-ners. *The Lancet*, 1992, 340(8831):1317–1319.
79. Marina S et al. Human immunodeficiency virus type 1 serodiscordant couples can bear healthy children after undergoing intrauterine insemination. *Fertility and Sterility*, 1998, 70(1):35–39.
80. Henkell RR, Schill WB. Sperm preparation for ART. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 2003, 14(1):108.
81. Pasquier C et al. Sperm washing and virus nucleic acid detection to reduce HIV and hepatitis C virus transmission in serodiscordant couples wishing to have children. *AIDS*, 2000, 14(14):2093–2099.
82. Lyerly AD, Anderson J. Human immunodeficiency virus and assisted reproduction: reconsidering evidence, reframing ethics. *Fertility and Sterility*, 2001, 75(5):843–858.
83. Englert Y et al. Reproduction in the presence of chronic viral diseases. *Human Reproduction Update*, 2004, 10(2):149–162.
84. Baker HWG et al. Use of assisted reproductive technology to reduce the risk of transmission of HIV in discordant couples wishing to have their own children where the male partner is seropositive with an undetectable viral load. *Journal of Medical Ethics*, 2003, 29:315–320.
85. Shanta V, et al. Epidemiology of cancer of the cervix: global and national perspective. *Journal of the Indian Medical Association, 2000, 98(2):49–52.*
86. International Agency for Research on Cancer. *Cervix cancer screening*. Oxford, Oxford University Press, 2005 (IARC Handbooks of Cancer Prevention, Vol. 10).
87. Wright TC Jr et al. Cervical intraepithelial neoplasia in women infected with human immunodeficiency virus: prevalence, risk factors, and validity of Papanicolaou smears. New York Cervical Disease Study. *Obstetrics and Gynecology, 1994, 84(4):591–597.*
88. Sun XW et al. Human papillomavirus infection in human immunodeficiency virus-seropositive women. *Obstetrics and Gynecology, 1995, 85(5 Pt 1):680–686.*
89. Benson CA et al. Treating opportunistic infections among HIV-infected adults and adolescents. Recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association/Infectious Diseases Society of America. *MMWR*, 2004, 53(RR–15):1–112.
90. *Comprehensive cervical cancer control: a guide for essential practice*. Geneva, WHO, in press.
91. Shepherd JH. Cervical and vulva cancer: changes in FIGO definitions of staging. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology, 1996, 103(5):405–406.*
92. *Guidelines for the management of sexually transmitted infections*. Geneva, WHO, 2003.
93. Sobel JD, Gynecologic infections in human immunodeficiency virus-infected women. *Clinical Infectious Diseases, 2000, 31(5):1225–1233.*
94. *HIV/AIDS treatment and care*, version. Copenhagen, WHO Regional Office for Europe, 2004:48 (WHO Protocols for CIS Countries; http://www.euro.who.int/document/e83863.pdf, accessed 29 March 2006).
95. Solomon D et al. The 2001 Bethesda System: terminology for reporting results of cervical cytology. *JAMA*, 2002, 287 (16):2114–2119.

# Capitolul X

## Prevenirea transmiterii materno-fetale a infecției HIV

## I. Concepția de bază

- Profilaxia clinică a transmiterii materno-fetale a infecției HIV (PTMF) trebuie să fie parte componentă a asistenței complexe continue acordate femeilor HIV-infectate şi copiilor acestora. Serviciile PTMF trebuie să activeze în colaborare cu alte servicii de stat şi neguvernamentale de tratament şi de suport în caz de HIV-SIDA, de protecție a sănătății reproductive, de asistență pediatrică şi narcologică, de reducere a riscului de droguri, de susținere psihologică şi socială, de protecție a copilului etc.
- Femeile gravide consumatoare de droguri injectabile (CDI) trebuie să aibă acces la fel de liber şi nediscriminatoriu la asistența medicală, inclusiv la terapia antiretrovirală (TARV), serviciile de protecție a sănătății reproductive, PTMF, obstetricale, precum au femeile însărcinate, ce nu consumă droguri.
- Toate actele medicale, indiferent de faptul dacă conțin sau nu date despre HIV-infecție, trebuie perfectate şi păstrate în corespundere cu etica profesională şi confidențialitatea medicală. La aceste documente pot avea acces doar lucrătorii medicali, care participă nemijlocit la acordarea asistenței pacientei şi numai într-un volum strict necesar pentru activitatea lor.

## II. Date generale

Tot mai multe femei cu infecția HIV-SIDA vor să-şi păstreze sarcina; în aşa caz nou-născuții acestora se expun unui risc sporit de a se infecta în perioada intrauterină, în timpul naşterii şi post-partum. Dacă nu se ia nici o măsură profilactică, riscul de transmitere materno-fetală a infecției HIV (TMF) la copiii care sunt alimentați artificial constituie 15—30 la sută; alimentarea naturală la sân sporeşte riscul până la 20—45 la sută (*1*).

Actualmente există metode efective de PTMF. Acolo unde aceste metode sunt accesibile şi utilizate, frecvența TMF se poate reduce până la 1—2 la sută *(1—3)*. E vorba de următoarele metode:
- Profilaxia antiretrovirală (profilaxia ARV), de care beneficiază mama în timpul sarcinii şi naşterii, şi copilul în primele săptămâni după naştere;
- Intervențiile obstetricale, inclusiv operația cezariană programată (OCP);
- Renunțarea la alimentarea naturală la sân (*4—6*).

La moment este foarte actuală problema reducerii frecvenței transmiterii materno-fetală a infecției HIV în toată Regiunea Europeană a OMS, mai ales în țările unde epidemia infecției HIV sporeşte din contul consumului de droguri injectabile, iar sistemul de sănătate este precar din cauza tranziției la economia de piață. Extinderea largă a asistenței prenatale, existența infrastructurii dezvoltate de protecție a sănătății, nivelul înalt de instruire medicală, răspândirea relativ scăzută a infecțiilor şi accesibilitatea măsurilor eficiente de prevenire a transmiterii materno-fetale a infecției HIV oferă acestei regiuni o oportunitate de a contracara infecția HIV la nou-născuți şi de a servi drept exemplu altor țări.

OMS propagă o strategie complexă de prevenire a infecției HIV la nou-născuți şi copii mici, care constă din:
1. profilaxia primară a infecției HIV;
2. prevenirea sarcinilor nedorite la femeile cu infecția HIV[66];
3. prevenirea transmiterii materno-fetale a infecției HIV;
4. acordarea tratamentului, asistenței şi susținerii mamelor HIV- infectate şi familiilor lor *(7)*.

Acest protocol se referă la punctul trei al strategiei - prevenirea transmiterii materno-fetale a infecției HIV şi corespunde scopului regional de prevenire a infecției HIV la nou-născuții din Europa (*8*): de a reduce către anul 2010 frecvența infecțiilor HIV la nou-născuți sub 1 caz la 100.000 de nou-născuți vii

[66] Faceți referință la Capitolul 9 „Susținerea sănătății sexuale şi reproductive a persoanelor care trăiesc cu HIV/SIDA".

şi frecvenţa infecţiei HIV la nou-născuţii de la mamele HIV-infectate sub 2 la sută.

Scopul european coincide cu cel global, definit la Sesiunea Specială a Adunării Generale ONU referitoare la problema HIV/SIDA, convocată în 2001: cel de a reduce cu 50 la sută procentul nou-născuţilor infectaţi cu HIV către anul 2010 (*9*).

# III. Examinarea primară

## 1. Examenul primar al gravidelor în cadrul serviciilor de asistenţă prenatală

Consilierea prenatală şi testarea HIV sunt măsuri medicale eficiente care contribuie la reducerea TMF. În afară de aceasta, reprezintă un moment oportun pentru iniţierea tratamentului şi acordarea ajutorului mamelor HIV- infectate şi copiilor lor.

Testul HIV este o posibilitate de a depista infecţia la femeile gravide la cea mai precoce etapă a sarcinii şi de a le oferi un set de servicii în scopul profilaxiei TMF şi minimizării riscului de transmitere a HIV copiilor lor în timpul sarcinii, naşterii şi perioadei post-partum.

Testarea HIV trebuie să fie benevolă. Femeia urmează să accepte în scris, având şi posibilitatea de a renunţa la testare. În timpul testării este obligatorie consilierea femeii.

Aprecierea primară la depistarea statutului-HIV trebuie să includă:
- Consilierea pre-testare;
- Testul la anticorpii anti-HIV (de regulă, RIE, sau testele rapide[67]) şi confirmarea rezultatului pozitiv al RIE (ELISA) prin testul de tip *Western blot*;
- Consilierea post-testare, cu includerea recomandărilor de a reduce comportamentul de risc, indiferent de rezultatele testării.

Dacă femeia este infectată cu HIV, e necesar de a continua diagnosticarea cu participarea specialistului în infecţii HIV pentru a stabili stadiul clinic al maladiei şi de a pregăti un plan de PTMF.[68]

Unul din obiectivele principale care trebuie realizat înainte de testare este depistarea faptului consumului de droguri (inclusiv şi a celor injectabile), precum şi evaluarea riscului de contaminare a femeii de la partenerul sexual. Consumul drogurilor şi, mai ales, dependenţa de ele, influenţează negativ evoluţia sarcinii, dezvoltarea fătului şi necesită acordarea asistenţei specializate în timpul sarcinii, naşterii, în perioada postnatală atât mamei, cât şi fătului/nou-născutului.

Estimarea simptomelor de dependenţă şi abstinenţă este descrisă mai amănunţit în capitolul IV.3.2.

## 2. Consilierea

După diagnosticarea primară gravida HIV-infectată trebuie consultată, în dependenţă de situaţia concretă, referitor la:
- Utilizarea prezervativelor în scopul prevenirii transmiterii infecţiei HIV şi altor ITS în timpul contactelor sexuale;
- Riscul transmiterii HIV fătului/nou-născutului şi metodele de profilaxie;
- Riscurile şi beneficiile profilaxiei ARV, care este parte componentă a strategiei PTMF;
- Riscul transmiterii perinatale a virusului hepatitelor virale B şi C, modalităţile de reducere a acestuia.
- Riscul transmiterii perinatale a sifilisului, necesitatea tratării acestuia, a gonoreei, infecţiei cu *Chlamydia*, în scopul reducerii riscului de transmitere a HIV;
- Influenţa drogurilor asupra dezvoltării fătului, inclusiv sindromul de abstinenţă şi interacţiunile medicamentoase (faceţi referinţă la compartimentul IV.4.2);
- Îndreptarea pacientei la tratamentul de substituţie;
- Influenţa metodei de naştere asupra riscului de transmitere a HIV, inclusiv beneficiile şi riscurile

[67] testele rapide trebuie să fie la disponibilitatea maternităţilor pentru a fi diagnosticate parturientele, care se adresează după asistenţă fără datele testării HIV.

[68] Diagnosticarea clinică şi de laborator este descrisă în Capitolul 1 "Examenul şi tratamentul antiretroviral al adulţilor şi adolescenţilor".

operației cezariene (OC);
- Recomandări referitoare la alimentarea copilului (faceți referință la compartimentul IV.3.1).

După ce femeii HIV-infectate i se va oferi informația completă şi veridică despre eventualele riscuri şi posibilitățile de acordare a asistenței medicale, ea trebuie să ia o decizie chibzuită referitor la păstrarea sau întreruperea sarcinii. În nici un caz ea nu trebuie forțată să întrerupă sarcina.

# IV. Realizarea PTMF în cadrul serviciilor de asistență prenatală şi maternități

Studiile randomizate cu grupuri de control (SRC), studiile deschise şi cele observaționale au confirmat eficiența profilaxiei ARV (*4, 10—24*) şi OC în calitate de opțiuni pentru PTMF.
- Indicarea zidovudinei femeii HIV–infectate la etapele timpurii ale graviditățiı şi în timpul naşterii, precum şi copilului acesteia după naştere, reduce frecvența transmiterii pe verticală a HIV în populația nou-născuților, care sunt alimentați artificial, de la 25,5 până la 8,3 la sută (*25—27*).
- Tratarea mamei şi copilului prin utilizarea schemei compuse din trei preparate, care includ inhibitori ai proteazei, contribuie la reducerea frecvenței TMF până la 0,9—1,3 la sută (*5, 28*).
- Eficiența OC în scopul PTMF a fost confirmată prin utilizarea meta-analizei (*28*) şi SRC (*29*) înainte de inițierea utilizării largi a terapiei combinate la gravide. Însă datele cercetărilor observaționale au arătat că la femeile cu nivel indefinit de încărcătură virală (ÎV) pe fundalul terapiei are loc foarte rar transmiterea HIV copilului la naştere naturală, de aceea recomandările referitoare la OC profilactică au fost modificate (*30*).
- Dacă se ia decizia de a efectua o OC pentru prevenirea transmiterii HIV, aceasta trebuie efectuată până la termenul de 38 săptămâni de gestație, stabilit prin cei mai veridici indicatori clinici, fiind necesară evitarea amniocentezei (*31*).

Decizia privind indicarea profilaxiei ARV în scopul PTMF trebuie luată în colaborare cu personalul medical al serviciilor de asistență prenatală şi specialiştii în infecții HIV. Intervențiile profilactice în cazul femeii gravide sunt selectate în baza:
- Indicațiilor pentru TARV;
- Termenului de gestație la momentul adresării la medic;
- Nivelului instituției medicale (instituție de asistență medicală primară, instituție specializată);
- Utilizării preparatelor ARV în anamneză;
- Existenței altor maladii sau stări;
- Accesibilității preparatelor ARV.

Oferirea PTMF femeilor gravide HIV – infectate nu trebuie să depindă de faptul dacă acestea consumă sau nu droguri.

Decizia referitor la inițierea TARV la gravide trebuie să se ia în dependență de clasificarea stadiilor clinice ale HIV-SIDA, elaborată de OMS, şi de criteriile imunologice (faceți referință la Capitolul 1 ”Examenul şi tratamentul antiretroviral al adulților şi adolescenților”, Tabelul 6 şi Anexa 2).

## 1. Scenarii posibile de realizare a PTMF în cadrul serviciilor de asistență prenatală şi în maternități

În majoritatea cazurilor, femeile gravide infectate cu HIV pot fi incluse în una din următoarele categorii:
1. care, potrivit stării sănătății, nu necesită administrarea TARV;
2. care, potrivit stării sănătății, necesită acum sau ar necesita în viitorul apropiat administrarea TARV;
3. care au început administrarea TARV până la graviditate;
4. care nu s-au adresat serviciilor respective până la momentul naşterii.

### *1.1. Gravidele HIV-infectate, care potrivit stării sănătății nu necesită deocamdată administrarea TARV*

**Tabelul 1. Gravidele HIV-infectate, care nu necesită deocamdată administrarea TARV, potrivit stării sănătății.**

| Vârsta gestaţională şi numărul CD4 | Profilaxia ARV în timpul sarcinii | Profilaxia ARV în timpul naşterii | Profilaxia ARV după naştere | Modalitatea de naştere |
|---|---|---|---|---|
| 24 săptămâni | *Dacă există posibilitatea de a stabili ÎV şi ea constituie ≤10 000 copii/ml, iar pacienta nu a administrat anterior* | | | |
| | *Dacă nu a fost efectuată ÎV sau ea constituie >10.000 copii/ml, ori pacienta a administrat anterior zidovudină* | | | |
| | Zidovudină 300 mg + lamivudină 150 mg + 3 capsule lopinavir/ritonavir [f] 133/33 mg per os 2 ori pe zi [g], sau 2 comprimate lopinavir/ritonavir 200/50 mg per os 2 ori pe zi<br><br>În caz de anemie: ABC + 3TC + LPV/r | De a continua aceeaşi schemă până la naşterea copilului | *Mama:* După naştere se anulează toate trei preparate.<br>*Copilul:* zidovudină (sirop) 4 mg/kg per os 2 ori în zi timp de 7 zile [c].<br>A începe în primele 8 ore ale vieţii. | Dacă la săptămâna a 36—38-a ÎV <1000 copii/ml, trebuie de aşteptat naşterea *per vias naturalis.* [h]<br>Dacă la săptămâna a 36—38-a ÎV >1000 copii/ml, e necesară OCP la săptămâna a 38-a. Dacă nu există posibilitatea de a determina ÎV şi respectarea TARVS <95%, e necesară OCP la săptămâna a 38-a. Dacă nu există posibilitatea de a determina ÎV şi respectarea regimului TARVS >95%, trebuie de aşteptat naşterea *per vias naturalis.*[h] |

[a] Dacă este accesibilă zidovudina intravenoasă, se administrează cu 4 ore până la începerea OCP (2 mg/kg pe parcursul primei ore, apoi 1 mg/kg/oră până la secţionarea cordonului ombilical).
[b] Zidovudina + lamivudina la naştere şi timp de 7 zile după naştere se indică pentru reducerea riscului dezvoltării rezistenţei la nevirapină la mamă şi copil. Dacă mama n-a primit nevirapină, TARV se anulează imediat după OCP.
[c] Dacă mama a primit în timpul sarcinii profilaxia ARV mai puţin de 4 săptămâni, copilul trebuie să primească zidovudină 4 săptămâni. Prematurilor zidovudina se indică în doza 1,5 mg/kg i/v sau 2,0 mg/kg per os.
[d] Decizia definitivă referitoare la modalitatea de naştere femeia trebuie s-o ia după consilierea cu medicul privind beneficiile şi riscurile OC şi naşterii naturale. La naşterea naturală trebuie evitate intervenţiile obstetricale invazive, în special monitorizarea prin intermediul aplicării electrozilor pe scalpul copilului şi epiziotomia.
[e] Dacă femeia a primit anterior TARV sau există riscul că infecţia este provocată de o tulpină rezistentă a HIV, alegerea TARV va fi condiţionată de cercetarea rezistenţei medicamentoase.
[f] În calitate de alternativă pot fi utilizate lopinavirul/ritonavir 400/100 mg sau nelfinavirul 1250 mg 2 ori în zi per os.
[g] Respectarea regimului de tratare poate fi periclitat din cauza complicaţiilor generate de graviditate.
[h] Trebuie evitate intervenţiile obstetricale invazive, în special monitorizarea prin intermediul aplicării electrozilor pe scalpul copilului şi epiziotomia. Epiziotomia trebuie efectuată doar dacă sunt indicaţii obstetricale stricte *(33).*

### *1.2. Gravidele HIV-infectate, care, conform stării sănătăţii, necesită acum sau ar necesita în viitorul apropiat administrarea TARV*

Dacă gravidei îi este indicat TARV în legătură cu starea sănătăţii, dar încă nu a primit-o, e necesar de a indica o schemă TARV de prima linie. În calitate de terapie de prima linie şi pentru PTMF se recomandă utilizarea combinaţiilor care includ zidovudina, lamivudina şi nevirapina *(19, 34, 35).* Pentru menţinerea sănătăţii acestor femei e necesară prelungirea TARV şi după naştere.

**Tabelul 2. Gravidele HIV-infectate ce necesită acum sau ar necesita în viitorul apropiat administrarea TARV, potrivit stării sănătăţii.**

| Vârsta gestaţională şi numărul limfocitelor | Profilaxia ARV în timpul sarcinii şi naşterii | Profilaxia ARV post-partum | Modalitatea de naştere |
|---|---|---|---|

| | | | |
|---|---|---|---|
| **Orice vârsta gestațională; numărul limfocitelor CD4 < 200 / mcl** | Zidovudină 300 mg [a] + lamivudina 150 mg + nevirapină 200 mg [b] 2 ori în zi, per os<br>Notă:<br>A începe administrarea nevirapinei de la 200 mg 1 dată pe zi, peste 2 săptămâni de a trece la 200 mg 2 ori în zi.<br>De a măsura activitatea fermenților hepatici până la începutul tratamentului, peste 2 şi 4 săptămâni, apoi o dată în 4 săptămâni.<br><br>În caz de anemie:<br>ABC + 3TC + NVP | *Mama:* De a continua tratamentul după aceeaşi schemă.<br>*Copilul:* Zidovudină (sirop) 4 mg/kg per os 2 ori în zi pe parcursul a 7 zile [c] .A începe în primele 8 ore după naştere. | Dacă la săptămâna a 36—38-a ÎV <1000 copii/ml, trebuie de aşteptat naşterea naturală [d.] Dacă la săptămâna a 36—38-a ÎV>1000 copii/ml, e necesară OCP la săptămâna a 38-a.<br>Dacă nu există posibilitatea de a determina ÎV şi respectarea TARV <95%, e necesară OCP la săptămâna a 38-a. |
| **Orice vârsta gestațională; Numărul CD4 200—350 / mcl** | Zidovudină 300 mg [a] + lamivudină 150 mg + lopinavir/ritonavir 800/100 mg [f] 2 ori în zi per os<br><br>În caz de anemie:<br>ABC + 3TC + LPV/r | *Mama:* Decizia privind continuarea TARV după naştere trebuie să fie luată pe baza parametrilor clinici şi imunologici, deoarece din cauza modificărilor fiziologice care apar în timpul sarcinii (majorarea volumului sângelui circulant – hemodiluție), numărul limfocitelor CD4 poate temporar să scadă, stabilizându-se după naştere.<br>*Copilul:* Zidovudină (sirop) 4 mg/kg per os 2 ori în zi pe parcursul a 7 zile [c]. A începe în primele 8 ore după naştere. | Dacă nu există posibilitatea de a determina ÎV şi respectarea regimului TARVS >95%, trebuie de aşteptat naşterea *per vias naturalis.* [h] |

[a] E necesar de a urmări atent nivelul hemoglobinei. În cazul anemiei sau intoleranței la zidovudină, aceasta poate fi înlocuită cu tenofovir sau abacavir.

[b] În cazul CD4 >250/mcl creşte considerabil riscul hepatotoxicității nevirapinei *(36)*.

[c] Dacă mama în timpul sarcinii a primit profilaxie ARV mai puțin de 4 săptămâni, copilul trebuie să primească zidovudină 4 săptămâni. Copiilor născuți înainte de termen zidovudina le este indicată în doza 1,5 mg/kg i/v sau 2,0 mg/kg per os.

[d] Decizia definitivă referitoare la modalitatea de naştere femeia trebuie s-o ia după consilierea cu medicul privind beneficiile şi riscurile OC şi naşterii naturale. La naşterea naturală trebuie evitate intervențiile obstetricale invazive, în special monitorizarea prin intermediul aplicării electrozilor pe scalpul copilului şi episiotomia. Episiotomia trebuie efectuată doar dacă sunt indicații obstetricale stricte*(33)*.

[e] În loc de saquinavir/ritonavir pot fi utilizate lopinavir/ritonavir (400/100 mg 2 ori în zi sau nelfinavir 1250 mg 2 ori în zi per os). Dacă IP sunt inaccesibili, poate fi indicată efavirenz, dar nu mai devreme de trimestrul II al sarcinii, deoarece în I trimestru poate cauza deficiențe în dezvoltarea fătului.

### *1.3. Gravidele HIV-infectate, care au început administrarea TARV până la graviditate*

**Tabelul 3. Femeile gravide infectate – HIV, care au început administrarea TARV înainte de graviditate**

| Vârsta gestațională | Profilaxia ARV în timpul sarcinii şi naşterii | Profilaxia ARV după naştere | Modalitatea de naştere |
|---|---|---|---|
| Orice | De a continua schema curentă TARV, dacă nu conține efavirenz. Dacă conține, iar femeia este în primul trimestru al sarcinii, atunci aceasta poate fi înlocuită cu lopinavir/ ritonavir 800/100 mg [b] sau abacavir; la nivelul CD4 <250/mcl, poate fi indicată nevirapina [c]. Avantajele schemelor de nivelul doi sunt mai considerabile decât riscurile legate de ele. E necesar de a continua tratamentul conform acestei scheme în timpul sarcinii, naşterii şi în continuare | *Mama:*<br>E necesar de a continua tratamentul conform aceleiaşi scheme şi după naştere, cu excepția EFV.<br>*Copilul:* Zidovudină (sirop) 4 mg/kg per os 2 ori în zi timp de 7 zile. A începe în primele 8 ore după naştere.<br>Pentru copii născuți înainte de termen doza zidovudinei este de 1,5 mg/kg i/v sau 2,0 mg/kg per os. | Dacă la săptămâna a 36—38-a ÎV <1000 copii/ml, trebuie de aşteptat naşterea naturală [d.]<br>Dacă la săptămâna a 36—38-a ÎV>1000 copii/ml, e necesară OCP la săptămâna 38.<br>Dacă nu există posibilitatea de a determina ÎV şi respectarea TARV <95%, e necesară OCP la săptămâna 38.<br>Dacă nu există posibilitatea de a determina ÎV şi respectarea regimului TARV >95%, trebuie de aşteptat naşterea *per vias naturalis.* [d] |

[a] Există descrieri ale cazurilor rare de dezvoltare a defectului tubului neural la făt în urma administrării efavirenz în primul trimestru al sarcinii. Deşi e importantă stoparea administrării acestui preparat până la graviditate, decizia privind înlocuirea lui cu alt preparat ARV trebuie să fie bine gândită. Formarea tubului neural la făt are loc până la săptămâna a şasea de gestație, iar înlocuirea poate duce la

ridicarea ÎV. În multe clinici din Europa de Vest specialiştii în HIV – infecţii continuă tratarea pacienţilor după schemele care includ în sine efavirenz, dacă femeia s-a adresat pentru prima oară la serviciul de asistenţă prenatală la săptămâna a opta de sarcină sau mai târziu. Dacă se ia decizia de a anula primirea efavirenz, nu se recomandă întreruperea tratamentului conform schemei ce conţine acest preparat, fără a fi înlocuit cu alt preparat ARV, pentru a preveni riscul dezvoltării rezistenţei la inhibitori nonnucleozidici ai transcriptazei inverse (INNTI).

[b] În loc de saquinavir/ritonavir pot fi indicate lopinavirul/ritonavir (400 mg/100 mg) sau nelfinavirul (1250 mg) per os 2 ori în zi.

[c] În cazul nivelului CD4 >250/mcl se măreşte substanţial riscul hepatotoxicităţii nevirapinei *(36)*; dozele vezi în Tabelul 2.

[d] Decizia definitivă privind modalitatea de naştere femeia trebuie s-o ia după o consiliere referitoare la riscurile şi beneficiile naşterii naturale şi OC. La naşterea naturală trebuie evitate intervenţiile obstetricale invazive, în special monitorizarea prin intermediul aplicării electrozilor pe scalpul copilului şi episiotomia. Episiotomia trebuie efectuată doar dacă sunt indicaţii obstetricale stricte *(33)*.

### *1.4. Gravidele HIV-infectate, care nu s-au adresat serviciilor respective până în momentul naşterii*

Parturientele care nu au primit asistenţă prenatală, adeseori fac parte din categoriile păturilor socialmente vulnerabile, aşa cum ar fi CDI sau lucrătorii sexului comercial. În legătură cu riscul sporit de HIV–infecţie la asemenea parturiente este foarte important să fie determinat statutul lor HIV. În aceste cazuri femeilor li se propune să fie testate expres, şi în cazul rezultatului pozitiv confirmat prin testul de tip *Western blot*, se indică preparatele ARV în scopul PTMF.

**Tabelul 4. Gravidele HIV-infectate, care nu s-au adresat serviciilor respective până în momentul naşterii (nu au beneficiat de TARV în timpul sarcinii şi/sau în naştere)**

| Data internării | Profilaxia ARV în timpul | Profilaxia ARV după naştere | Modalitatea de naştere |
|---|---|---|---|
| În timpul naşterii | Zidovudină 300 mg fiecare 3 ore până la naşterea copilului + lamivudină 150 mg la începutul naşterii şi apoi fiecare 12 ore până la naşterea copilului + nevirapină 200 mg o singură dată la începutul naşterii | *Mama:* Zidovudină 300 mg + lamivudină 150 mg 2 ori în zi timp de 7 zile *post partum* [a].<br><br>În caz de anemie:<br>ABC + 3TC + NVP →<br>ABC + 3TC 7 zile<br><br>*Copilul:*[b] Zidovudină (sirop)[c] 4 mg/kg 2 ori pe zi pe parcursul a 4 săptămâni + lamivudină 2 mg/kg 2 ori în zi pe parcursul a 4 săptămâni + nevirapină 2 mg/kg într-o singură priză; a începe pe parcursul a 48—72 ore după naştere [d] | Naşterea naturală [e].<br>Trebuie evitate intervenţiile obstetricale invazive, în special monitorizarea prin intermediul aplicării electrozilor pe scalpul copilului şi episiotomia.<br><br>Notă: În cazul în care mama HIV+ nu a primit nicio profilaxie ante- şi intra-partum, copilului i se va administra schema de profilaxie post-expunere [AZT sirop 4 săptămâni + 3TC 4 săptămâni + NVP (2 administrări, cu interval de 72 ore)] dacă de la naştere nu au trecut mai mult de 48-72 ore. În caz contrar, copilul va fi monitorizat potrivit protocoalelor pediatrice |

[a] Tactica ulterioară de TARV şi supravegherea femeilor la care HIV–infecţia a fost depistată în timpul naşterii va depinde de numărul limfocitelor CD4, ÎV şi rezultatele examinării clinice, care trebuie efectuată cât mai repede după naştere.

[b] Dacă mama a primit profilaxie cu zidovudină şi lamivudină la naştere, copilului trebuie să i se administreze zidovudină şi lamivudină între orele 8—12 după naştere, iar dacă mama nu a primit profilaxia ARV în timpul naşterii, atunci cât mai repede după naştere.

[c] Pentru prematuri doza de zidovudină - 1,5 mg/kg i/v sau 2,0 mg/kg per os.

[d] Dacă mama nu a primit nevirapină sau din momentul administrării până la naşterea copilului au trecut mai puţin de 2 ore, o doză de nevirapină trebuie să i se dea copilului imediat după naştere şi doza a doua - la 72 ore.

[e] Dacă nu sunt semnalate simptome de travaliu şi membranele amniotice nu sunt rupte, poate fi propusă OC.

### *1.4.1. Sumarul schemelor ARV specifice administrate în caz de PTMF:*

| Mame HIV+ ce nu necesită TARV | Mame HIV+ ce necesită TARV | Mame HIV+ în TARV | Mame HIV+ fără PTMF în timpul sarcinei şi/sau naştere |
|---|---|---|---|

| | | | |
|---|---|---|---|
| Mama:<br>AZT + 3TC + LPV/r<br>În caz de anemie, ABC + 3TC + LPV/r<br><br>Copilul:<br>AZT sirop 7 zile | Mama (CD4 <200)<br>AZT + 3TC + NVP<br>În caz de anemie, ABC + 3TC + NVP<br><br>Mama (CD4200-350):<br>AZT + 3TC + LPV/r<br>În caz de anemie, ABC + 3TC + LPV/r<br><br>Copilul:<br>AZT sirop 7 zile | Potrivit indicațiilor clinice, cu excepția EFV | Mama:<br>AZT + 3TC + NVP →<br>AZT + 3TC 7 zile<br><br>În caz de anemie, ABC + 3TC + NVP →<br>ABC + 3TC 7 zile<br><br>Copilul:<br>AZT sirop 4 săptămâni + 3TC 4 săptămâni + NVP<br><br>Notă: În cazul în care mama HIV+ nu a primit nicio profilaxie ante- şi intra-partum, copilului i se va administra schema de profilaxie post-expunere [AZT sirop 4 săptămâni + 3TC 4 săptămâni + NVP (2 administrări, cu interval de 72 ore)] dacă de la naştere nu au trecut mai mult de 48-72 ore. În caz contrar, copilul va fi monitorizat potrivit protocoalelor pediatrice |

### *1.5. PTMF la femeile gravide HIV-infectate, cu tuberculoză activă*

La femeile gravide HIV-infectate cu tuberculoză activă (TB) în primul rând se tratează TBC (faceți referință la Capitolul 4 *«Tuberculoza şi HIV–infecția: conduita pacienților cu infecție mixtă»*).

- Majoritatea preparatelor antituberculoase de prima linie sunt inofensive la utilizarea lor în timpul sarcinii, cu excepția streptomicinei, care este toxică pentru făt.
- Dacă cura de tratament anti-TBC este îndelungată, iar pacienta are nevoie de profilaxie ARV în scopul PTMF, ea se realizează pe fundalul tratării TBC.
- Schemele TARV, care conțin nevirapină sau IP neamplificați, nu trebuie să fie indicate împreună cu rifampicina din cauza interacțiunilor medicamentoase (*37—41*).
- Dacă femeia gravidă infectată cu HIV primește rifampicină, atunci în scopul PTMF se recomandă schema zidovudină + lamivudină + saquinavir/ritonavir (dozele sunt expuse în Capitolul 1 «examenul şi tratamentul antiretroviral al adulților şi adolescenților»). E necesar de a monitoriza activitatea fermenților hepatici. În lipsa saquinavir/ritonavir poate fi prescris abacavirul. Însă utilizarea lui de către gravide mai necesită cercetări.
- Zidovudina/lamivudina/abacavirul se produc sub formă de combinări cu doze fixe (3 preparate într-un singur comprimat). Schemele din 3 inhibitori nucleozidici sau inhibitori nucleotidici ai transcriptazei inverse sunt mai puțin eficiente decât schemele cu inhibitori nonnucleozidici ai transcriptazei inverse şi IP amplificați (*42*).
- Dacă în schimbul rifampicinei se utilizează rifabutina , schemele TARV în scopul PTMF rămân aceleaşi, ca cele descrise mai sus. Nivelurile rifabutinei se pot ridica pe fundal de lopinavir/ritonavir, de aceea uneori e necesar de a reduce doza rifabutinei (*37*).

## 2. Supravegherea gravidelor HIV-infectate, consumatoare de droguri injectabile

La femeile care utilizează droguri intravenoase este sporit riscul complicațiilor. În conduita pacientelor din această categorie e necesar de a ține cont de posibilele efecte nocive ale dependenței de droguri care ar exercita un impact asupra sarcinii, fătului şi sănătății femeii (Tabelul 6) (*43*). Prin urmare, misiunea principală este de a stabiliza consumul de droguri ilegale sau de a reduce consumul lor până la un nivel minim.

### *2.1. Organizarea asistenței*

Pentru a supraveghea eficient femeile gravide infectate cu HIV din categoria CDI e important de a le acorda asistență medicală la etapa gestațională cât mai timpurie, de a le asigura accesul la serviciile necesare pe parcursul întregii perioade a sarcinii. Baza strategiei constă în abordarea complexă, rolul principal în care îl au serviciile de asistență *pre-partum, intra-partum* şi *post-partum*. Acestea urmează să colaboreze cu:

- serviciile de reducere a riscului condiționat de consumul drogurilor, care direcționează gravidele

CDI la serviciile de asistenţă antenatală;
- specialiştii în tratarea dependenţei de droguri (pe parcursul sarcinii);
- serviciile terapeutice HIV-SIDA;
- serviciile de asistenţă psihologică şi socială.

### *2.2. Estimarea dependenţei de droguri şi simptomelor de abstinenţă la gravide*

Deseori pacientele ascund faptul consumului de drogurilor ilegale. Femeile care recunosc acest fapt şi cele care îl ascund, dar au semne de la injectare sau simptome care dau de bănuit, trebuie să fie diagnosticate suplimentar.

Femeile care consumă droguri deseori suferă cu dependenţă multiplă (de câteva substanţe psihoactive – nicotină, alcool, marijuană, opiacee, cocaină, "ecstasy", alte amfetamine, benzodiazepine).(*44*). Uneori sunt greu de depistat semnele/simptomele consumului substanţelor psihoactive şi ale sindromului de abstinenţă. Este important să fie efectuată diferenţierea semnelor clinice de sarcină şi simptomelor complicaţiilor sarcinii de cele ale consumului de droguri şi sindromului de abstinenţă.

**Tabelul 5. Semnele / simptomele sindromului de abstinenţă la gravide în dependenţă de substanţa psihoactivă consumată**

| Substanţa | Semnele/simptomele |
|---|---|
| Alcool | Excitare, tremur, insomnie, tahicardie, hipertensiune arterială, nausea, midriază, accese |
| Delta-9-tetrahidrokanabinol (cânepă: marijuana, haşiş) | Anxietate, irascibilitate, excitare moderată, insomnie, greţuri, spasme. |
| Tutun (de ex., din ţigări) | Anxietate, irascibilitate, dereglarea concentrării atenţiei, dificultăţi la executarea unei sarcini, nelinişte, senzaţie de foame, adaos în greutate, insomnie, atracţie spre fumat, |
| Tranchilizante şi somnifere: alprazolam, barbituricele, clordiazepoxid, diazepam, flurazepam, glutetimid, meprobamat, metaqualon etc. | Tremur, insomnie, clipire excesivă din ochi, irascibilitate, psihoză de intoxicare, accese convulsive, anxietate, spasme musculare, dereglări de somn, tensiune arterială ridicată, febră, pierderea poftei de mâncare |
| Psihostimulatoare: metamfetamina, cocaina, metil-fenidat, fenmetrazină, dimetiltriptamină, fenciclidină | Dureri musculare, dureri abdominale, senzaţie de foame, somn îndelungat, tendinţe suicidale, bradicardie, atracţie spre preparat, depresie |
| Opiacee: codeină / oxicodon, heroină, hidromorfon, tripelenamină | Sindrom similar celui gripal, excitare, midriază, spasme abdominale, insomnie, anxietate, atracţie spre preparat, tahicardie, tensiune arterială ridicată |

***Sursa:*** adaptat după Rayburn & Bogenschutz, 2004 *(45)*.

Nu toate femeile consumatoare de droguri suferă cu dependenţă. Deoarece dependenţa de droguri influenţează conduita pacientei, este foarte important să fie depistată şi estimată. Personalul serviciului de asistenţă prenatală poate cu uşurinţă să estimeze preventiv dependenţa cu ajutorul anchetei, elaborată în conformitate cu lista simptomelor tulburărilor psihice din Clasificarea Internaţională a Bolilor, revizia a 10-a (faceţi referinţă la Anexa 3, Capitolul 5 «Tratamentul şi îngrijirea consumatorilor de droguri injectabile cu HIV/SIDA»). Există şi alte metode veridice standardizate de depistare şi estimare a dependenţei, inclusiv Indicele de gravitate a dependenţei (ASI) [Versiunea europeană 6 (EuropASI6), este prezentată în Anexa 1 a Capitolului 5] (*44*). Însă estimarea ulterioară şi elaborarea planului de tratament trebuie să fie efectuată de narcolog sau în colaborare cu el.

### *2.3. Influenţa substanţelor psihoactive şi sindromul de abstinenţă în timpul sarcinii*

Simptomele de abstinenţă sunt enumerate în Tabelul 5, iar efectele substanţelor psihoactive asupra sarcinii, fătului şi nou-născutului – în Tabelul 6.

**Tabelul 6. Efectele substanţelor psihoactive asupra fătului, nou-născutului şi sarcinii.**

| Substanţa | Efectele |
|---|---|
| Alcool | Avort spontan, microcefalie, încetinire în creştere, deficienţe ale SNC, inclusiv retard al dezvoltării psihice şi dereglări de comportament, anomalii craniano-faciale (alipirea pleoapelor la colţurile ochilor, hipoplazia buzei de sus, hipoplazia maxilarului). |
| Tutun (de ex., în ţigări) | Nu cauzează anomalii de dezvoltare, reţinerea creşterii intrauterine (deficit de greutate la naştere mai puţin de 200 g), naştere prematură, *placenta praevia*, decolarea prematură a placentei. |

| | |
|---|---|
| Delta-9-tetrahidrokanabinol (cânepă: haşiş, marijuana) | Nu cauzează anomalii de dezvoltare, naşterea are loc cu 0,8 săptămâni înainte de termen, respectiv greutatea la naştere este mai mică, deficienţe comportamentale neînsemnate. |
| Psihostimulatoare: preparate pentru tratarea obezităţii, metamfetamină, cocaina, metilfenidat, fenmetrazină | Avort spontan, hiperactivitatea fătului, malformaţii congenitale (vicii cardiace, atrezia căilor biliare), dereglări de comportament, anomalii ale căilor urinare, forma asimetrică de retard în dezvoltare, decolarea prematură a placentei, infarct şi alte afecţiuni ale creierului, decesul intrauterin al fătului, enterocolită necrotică la nou-născut. |
| Droguri: codeină, heroină, hidromorfon, meperidină, morfină, opiu, pentazocină, tripelenamină | Retard de dezvoltare intrauterină fără anomalii congenitale, abstinenţă intrauterină cu hiperactivitate fetală, deprimarea mişcărilor respiratorii, ruperea prematură a membranelor amniotice, naştere prematură, prezenţa meconiului în lichidul amniotic, deces perinatal |

***Sursa***: adaptat după Rayburn & Bogenschutz, 2004 *(45)*.

### *2.4. Consilierea şi tratarea în dependenţa de droguri*

Consilierea este o parte obligatorie a asistenţei medicale acordate femeilor gravide HIV-infectate, care suferă de dependenţă de droguri. Ea trebuie să includă discutarea tuturor problemelor, menţionate în compartimentul IV.1. E necesar de a pune accentul pe următoarele:

- dauna drogurilor cauzate fătului şi nou-născutului;
- beneficiul tratamentului de substituţie cu opioide (TSO) pentru sănătatea mamei şi fătului;
- riscul stresului la făt în cazul încercărilor necontrolate de a se abţine de la consumul drogurilor fără susţinerea medicală şi psihologică;[69]
- influenţa sarcinii asupra dozei de menţinere a opioidelor în cazul tratamentului de substituţie şi eventuala necesitate de majorare a ei;[70]
- interacţiunile dintre substituenţii opiaceelor şi preparatele ARV în scopul PTMF;
- respectarea regimului TSO şi TARV.

### *2.5. Tratamentul de substituţie cu opiacee în timpul sarcinii*

Dacă gravida consumă opiacee şi sunt depistate semne de dependenţă (faceţi referinţă la Anexa 4, Capitolul 5 «Tratamentul şi îngrijirea consumatorilor de droguri injectabile cu HIV/SIDA»), e necesar de a o consulta privind riscurile şi beneficiile TSO şi de a primi acordul ei la tratament şi respectare a indicaţiilor medicale(*44, 46, 47*). Preparatele pentru tratarea dependenţei de substanţe psihoactive la gravide sunt enumerate în Anexa 1 al acelui Protocol.

#### 2.5.1. Tratamentul de substituţie cu metadonă

Actualmente metadonă se recomandă în calitate de preparat de bază pentru TSO la gravidele cu dependenţă de opiacee. TSO previne recidivele utilizării drogurilor ilegale, preîntâmpină simptomele de abstinenţă şi reduce riscurile complicaţiilor sarcinii (*44, 46*). TSO trebuie să se asocieze cu asistenţa prenatală şi consilierea psihosocială (grupuri de susţinere, asistenţa socială, conduita situaţiilor imprevizibile, instruirea comportamentală, psihoterapia comportamentală motivaţională şi familială).

Faptele demonstrează că abstinenţa de la droguri a gravidelor cu dependenţă de opiacee (inclusiv la cele care primesc metadonă) sporeşte riscul decesului intrauterin al fătului, chiar dacă celelalte condiţii sunt benefice (*46*). Este demonstrat că tratamentul de substituţie cu metadonă în combinare cu asistenţa prenatală ameliorează dezvoltarea fătului, pe când continuarea consumul heroinei în timpul sarcinii poate duce la decesul fătului (*46*).

**Tabelul 7. Avantajele şi dezavantajele tratamentului de substituţie cu metadonă la gravide.**

| Avantaje | Dezavantaje |
|---|---|
| Permite evitarea acţiunii substanţelor contaminate asupra fătului.<br>Potrivit datelor, heroina curată şi metadonă nu cauzează anomalii fetale de dezvoltare.<br>Administrarea regulată a unei doze prestabilite. | Sindromul de abstinenţă la nou-născut are forme mai grave şi durată mai îndelungată, decât la copii, mamele cărora nu au primit tratament al abstinenţei opiacee.<br>Perioada de spitalizare şi tratare a nou-născutului este mai |

[69] Este important de a explica gravidei că şi fătul va suferi de abstinenţă.

[70] Pentru ca pacienta să nu se împotrivească majorării dozei, trebuie să i se explice că aceasta nu va genera dependenţă la copil.

| | |
|---|---|
| Permite evitarea perioadelor de abstinenţă de la droguri, care la vârsta gestaţională timpurie poate duce la avort spontan, iar la vârsta gestaţională tardivă – la retard de dezvoltare intrauterină şi deces intrauterin.<br>Reducerea riscului de naştere prematură şi retard de dezvoltare intrauterină.<br>Creşte utilizarea serviciilor de asistenţă antenatală. | îndelungată.<br>Pierderea sporită a greutăţii nou-născutului.<br>Reducerea necesităţilor copilului în alimentare. |

***Sursa:*** Brown et al., 1998 *(46)*.

**Metadona** este un remediu cu acţiune îndelungată, care, fiind indicat în doze adecvate, asigură condiţii relativ benefice pentru dezvoltarea fătului. Gravidele trebuie să înceapă tratamentul cu metadonă cât mai repede posibil. Iniţierea tratamentului în primul trimestru al sarcinii este optimală, atât pentru mamă, cât şi pentru copil, asociindu-se cu o greutate mai mare a nou-născutului.

*Posologia*

Doza de metadonă trebuie să fie aleasă individual, fiind suficientă pentru eliminarea simptomelor subiective şi obiective ale abstinenţei şi reducerea atracţiei spre drog. E necesar de a utiliza doza minimal eficientă. Dozele mai mici de 60 mg/zi sunt ineficiente; indicarea dozelor mici gravidelor duce deseori la majorarea consumului drogurilor ilicite, precum şi la renunţarea de la tratamentul de substituţie (*46*). La o parte nesemnificativă a pacientelor care primesc metadonă, din cauza particularităţilor metabolismului sau administrării unor remedii, viteza metabolismului metadonei în ficat creşte. Iar aceasta ar putea duce la majorarea dozelor peste 120 mg/zi.

*Reducerea dozei (detoxificarea)*

Imediat ce starea sănătăţii pacientei care primeşte metadonă se va stabiliza, e necesar de a discuta cu ea în scopul determinării unei decizii: se va reduce treptat doza şi se va întrerupe TS înainte de naştere sau va continua terapia de menţinere. Reducerea dozei e posibilă doar dacă graviditatea până în trimestrul II a decurs fără complicaţii. Reducerea dozei cu 2,5—5 mg pe săptămână se consideră inofensivă (*46*). Trebuie să fie luate toate măsurile necesare pentru a nu admite apariţia simptomelor de abstinenţă, deoarece ele generează un marcat sindrom de detresă a fătului.

*Majorarea dozei*

În ultimul trimestru al sarcinii poate apărea necesitatea majorării dozei de metadonă sau împărţirea dozei în jumătate (administrarea dimineaţa şi seara), pentru a nu admite concentraţiile mici ale metadonei în sânge în urma măririi volumului sângelui circulant, creşterii conjugării metadonei cu proteinele plasmatice şi intensificarea circulaţiei sangvine renale. Uneori doza de metadonă trebuie mărită cu 5 – 10 mg pentru a nu admite abstinenţa şi recidivele de consum al drogurilor. E necesar de menţionat că indicând schema pentru PTMF, care include în sine nevirapina sau efavirenz, trebuie să fie mărită doza de metadonă.

*Interacţiunile dintre metadonă şi preparatele ARV*

La gravide interacţiunile dintre metadonă şi remediile ARV se manifestă la fel ca şi la alţi pacienţi (faceţi referinţă la compartimentul cu privire la interacţiunile medicamentoase în Capitolul 5 «Tratamentul şi îngrijirea consumatorilor de drogurilor injectabile în HIV/SIDA»). Dacă schema propusă gravidei include în sine INNTI (nevirapina sau efavirenz), doza de metadonă trebuie mărită, deoarece INNTI reduc substanţial concentraţia de metadonă, fapt care poate provoca apariţia simptomelor de abstinenţă.

Cercetările unor cazuri au demonstrat că pacientelor care primeau un timp îndelungat metadonă, la începutul curei cu nevirapină trebuia să li se majoreze doza zilnică de metadonă cu 50—100 la sută pentru lichidarea abstinenţei. Sindromul de abstinenţă, de regulă, apărea în zilele a 4 – 8 după iniţierea curei cu nevirapină (*46*).

Metadona sporeşte considerabil concentraţia zidovudinei (până la 43 la sută), fapt care provoacă apariţia efectelor adverse. De aceea este necesară supravegherea atentă a pacientelor.

Saquinavir / ritonavir reduc puţin nivelul metadonei; schimbarea dozei nu e necesară, însă pacienta

trebuie supravegheată.

#### 2.5.2. Tratamentul de substituție cu buprenorfină

Deoarece buprenorfina face parte din categoria C în clasificarea inofensivității preparatelor medicamentoase, ea trebuie să fie utilizată cu precauție de către gravide [71] (*49—51*). Deşi cercetările nu atestă efecte nocive ale buprenorfinei asupra fătului, ea nu trebuie recomandată gravidelor şi mamelor care alimentează natural. Acest preparat poate fi indicat numai dacă beneficiile administrării lui sunt mai mari decât riscul la care se expune fătul (*52*); de exemplu, dacă metadona este inaccesibilă sau pacienta nu-l suportă. Pacienta trebuie prevenită despre riscurile legate de acest preparat. El trebuie să fie indicat în mod individual, cu precauție, atât gravidelor, cât şi femeilor care pot rămâne însărcinate. Unele informații parvenite din Europa şi Australia atestă că administrarea acestuia în doze de 0,4 - 24 mg/zi nu afectează sarcina (*50*).

### *2.6. Supravegherea gravidelor HIV–infectate dependente de droguri, care au fost internate la naştere şi nu au beneficiat de asistență prenatală*

Majoritatea gravidelor care consumă droguri nu solicită ajutor medical prenatal şi sunt internate în maternități nemijlocit înaintea sau în timpul naşterii. În asemenea cazuri personalul trebuie să întreprindă următoarele acțiuni:

- să estimeze dependența de droguri (faceți referință la Anexa 1, Capitolul 5 « Tratamentul şi îngrijirea consumatorilor de drogurilor injectabile în HIV/SIDA») şi să comunice rezultatele neonatologului;
- să efectueze testarea rapidă HIV, dacă statutul HIV al parturientei nu este stabilit, sau în timpul sarcinii a fost negativ;
- să indice tratamentul sindromului de abstinență;
- să inițieze TSO, dacă e necesar;
- să consulte femeia privind efectele drogurilor asupra sarcinii şi nou-născutului, precum şi asupra alegerii tipului tratamentului.

La femeile gravide HIV-infectate dependente de droguri PTMF trebuie să se efectueze după aceleaşi reguli ca şi pentru celelalte femei (schemele pentru femeile HIV-infectate care nu au primit profilaxia ARV în timpul sarcinii sunt prezentate în Tabelul 4). Femeile, care suferă de dependență de opioide şi cărora li se indică remedii ARV la începutul naşterii sau la internarea în maternitate trebuie să primească doze suficiente de metadonă pentru a preveni abstinența.

#### 2.6.1. Analgezia[72]

Analgezia impune o atenție deosebită *intra-partum* şi *post-partum*, mai ales după OC. Femeilor, care suferă de dependență de opiacee ea se efectuează în acelaşi mod ca şi celorlalte gravide şi parturiente. Pentru înlăturarea durerii pot fi necesare doze mai mari de analgezice (*53*).

Anestezia epidurală trebuie efectuată, dacă e posibil, cât mai devreme la naştere; ea poate fi repetată în perioada *post-partum* timpurie, mai ales după OC.

## 3. Supravegherea femeilor în perioada *post-partum*

Schemele PTMF medicamentoase pentru perioada post-partum sunt prezentate în Tabelele 1—4. Până la externarea din maternitate trebuie efectuată consilierea privind metodele de alimentare a copilului şi contracepție la femeile HIV-pozitive.

### *3.1. Consilierea privind alimentarea copilului*

Chiar dacă se efectuează profilaxia ARV perinatală, riscul copilului de a se infecta de HIV în timpul alimentării naturale la sân este destul de mare. Conform cercetărilor, transmiterea HIV în timpul

---

[71] Potrivit clasificării Direcției de control al calității produselor alimentare şi mijloacelor medicamentoase din SUA (FDA), apartenența preparatului la clasa C semnifică că testele asupra animalelor de laborator confirmă efectul nociv al preparatului asupra fătului (teratogen, embriotoxic ş.a.), iar teste controlate asupra femeilor şi animalelor nu s-au efectuat *(48)*.

[72] Pentru detalii suplimentare cu privire la anesteziere la CDI, faceți referință la Capitolul 5 *«Tratamentul şi îngrijirea consumatorilor de droguri injectabile în HIV/SIDA»*, compartimentul «Tactica în cazul durerii acute şi cronice».

alăptării la sân la copiii din grupul de risc constituie 14 la sută (*54—56*). OMS recomandă femeilor HIV-pozitive să se dezică de alăptare, dacă alimentarea artificială este admisibilă, realizabilă, accesibilă financiar, stabilă şi inofensivă (faceţi referinţă la Anexa 2). În alte cazuri se recomandă ca copilul pe parcursul primelor luni de viaţă să fie alimentat exclusiv la sân, apoi, după ce apare posibilitatea respectării condiţiilor de mai sus, să fie trecut la alimentarea artificială. Datele confirmă că în cazul alăptării exclusive la sân în primele trei luni după naştere riscul de transmitere a HIV este mai mic decât în cazul alimentării mixte, de aceea ultima metodă nu se recomandă (*57, 58*).

În timpul consultării privind alimentarea trebuie să se acorde o atenţie deosebită riscului transmiterii HIV în cazul alăptării la sân şi recomandărilor privind trecerea la alimentarea artificială. De asemenea, trebuie de accentuat că alimentarea artificială nu trebuie să fie combinată cu alimentarea naturală, trebuie oferite explicaţii privind pregătirea corectă a amestecului lactat şi alimentarea copilului. În 2 săptămâni după naştere femeia trebuie să viziteze policlinica pentru a se verifica dacă hrăneşte corect copilul şi pentru a o ajuta să înlăture eventualele probleme.

### *3.2. Consilierea privind contracepţia postnatală*

Utilizarea prezervativului rămâne a fi metoda preferenţială de prevenire a sarcinii nedorite şi de prevenire a transmiterii HIV. Nu poate fi recomandată ca metodă de contracepţie metoda amenoreei de lactaţie, deoarece este contraindicată alăptarea naturală.

(Faceţi referinţă la Capitolul 9 «Menţinerea sănătăţii sexuale şi reproductive a persoanelor care trăiesc cu HIV/SIDA», compartimentul «Metoda amenoreei de lactaţie»).

## 4. Conduita nou-născuţilor la maternitate

### *4.1. Diagnosticul de laborator al infecţiei HIV la nou-născuţi*

Pentru prima dată reacţia de polimerizare în lanţ la ADN HIV e necesar de a efectua pe parcursul primelor 48 ore după naştere. Sângele din cordonul ombilical nu poate fi folosit în acest scop pentru că ar putea să conţină sânge matern. Rezultatul pozitiv semnifică probabilitatea că copilul este infectat HIV. A doua testare este efectuată la săptămâna 6 – 8 după naştere, indiferent de rezultatele primei testări. Dacă reacţia de polimerizare în lanţ este inaccesibilă, se recomandă efectuarea analizei la anticorpii HIV la vârsta de 15—18 luni cu confirmarea ulterioară a rezultatului prin *Western blot.*

În paralel cu testarea copilului la HIV e necesar de a oferi consultaţii persoanelor care îngrijesc de acesta, de a le explica semnificaţia rezultatelor şi necesitatea unei cercetări suplimentare pentru stabilirea definitivă a statutului HIV al copilului.

Algoritmul 1 pentru diagnosticarea HIV infecţiei la copiii mici este prezentat în Capitolul 11 «Tratamentul şi asistenţa copiilor în HIV/SIDA», compartimentul «Diagnosticul de laborator al infecţiei HIV».

### *4.2. Conduita nou-născuţilor cu dependenţă de droguri şi sindrom de abstinenţă*

#### 4.2.1. Examinarea clinică

Sindromul de abstinenţă este prezent la 50—80 la sută a nou-născuţilor, care au fost expuşi influenţei intrauterine a opiaceelor (de regulă, în primele 24—72 ore după naştere). Însă simptomele grave, care necesită tratament medicamentos, sunt depistate doar la 5—20 la sută din aceşti copii (*59*). Sindromul de abstinenţă la nou-născuţii, mamele cărora au primit buprenorfină se manifestă deosebit de intens în zilele a 3—4 şi durează 5 — 7 zile. Sindromul de abstinenţă la metadonă, de regulă, se menţine până la 4 zile (*60*).

Simptomele sindromului de abstinenţă la nou-născuţi se deosebesc prin gravitate şi durată, şi includ:

- tremur, hipertonus muscular, anxietate, dereglări de somn, plâns prelungit, hiperreflexie;
- regurgitaţii frecvente, vomă, diaree;
- tahipnee;
- simptome secundare: febră, strănut, transpiraţii, sinuzită, căscat.

La nou-născuţii cu simptome de abstinenţă, mamele cărora au consumat droguri sau sunt bănuite ca le-

ar consuma, gravitatea sindromului trebuie estimată la fiecare 4 ore. Estimarea gravității trebuie efectuată după aceiaşi schemă (faceți referință la Anexa 3 privind estimarea gravității semnelor şi simptomelor sindromului de abstinență la nou-născuți). Pe baza estimării sunt alese dozele preparatelor pentru tratamentul sindromului de abstinență (faceți referință la Tabelul 8).

#### 4.2.2. Tratamentul sindromului de abstinență la nou-născuți

Obiectivul de bază al tratamentul sindromului de abstinență la nou-născuți (*51*) se rezumă la asigurarea anxietății, somnului şi alimentației; tratamentul nu duce la soluționarea tuturor simptomelor şi se efectuează pe etape.

- Etapă întâia — tratamentul de menținere: atmosferă calmă (încăpere nezgomotoasă, iluminare pală, înfăşare strânsă, legănare pe mâini sau în pătuc, biberon), alimentare frecventă în doze mici (la cerința copilului), lipsa schimbărilor bruşte în mediul copilului. Dacă simptomele se intensifică, se trece la etapa a doua.
- Etapa a doua — tratament medicamentos. Remediul de preferință este soluția de fenobarbital. Dacă acest preparat nu este eficient sau apar convulsiile, în locul lui se indică soluția de morfină. Dozele terapeutice variază în dependență de estimare a sindromului de abstinență (faceți referință la Tabelul 8 şi Anexa 3). Uneori apare vomă pronunțată; în acest caz preparatul se înlocuieşte temporar cu clorpromazină (2—3 mg/kg/zi 3—4 ori i/m).

**Tabelul 8. Dozele terapeutice ale preparatelor în tratamentul sindromului de abstinență la nou-născuți.**

| Gravitatea sindromului de abstinență (grade) | Doza | |
|---|---|---|
| | Fenobarbital | Morfină |
| 8—10 | 6 mg/kg/zi în 3 prize | 0,32 mg/kg/ zi în 4 prize |
| 11—13 | 8 mg/kg/ zi în 3 prize | 0,48 mg/kg/ zi în 4 prize |
| 14—16 | 10 mg/kg/ zi în 3 prize | 0,64 mg/kg/ zi în 4 prize |
| 17+<br>***Sursa:*** Finnegan et al.,1975 *(5)* | 12 mg/kg/ zi în 3 prize *1* | 0,80 mg/kg/ zi în 4 prize |

Interacțiunile dintre preparatele ARV, care sunt indicate nou-născuților în cadrul PTMF, şi preparatele pentru tratarea sindromului de abstinență nu sunt deocamdată studiate.

### *4.3. Imunizarea*

În țările unde morbiditatea prin TBC este mai mare de 20 cazuri la 100.000 locuitori (*61*), toți copii, care au suferit intrauterin influența HIV şi la care nu se manifestă simptomele HIV trebuie vaccinați la maternitate împotriva TBC (vaccina BCG) după acelaşi grafic ca şi ceilalți nou-născuți.

În țările unde răspândirea TBC la copii HIV–infectați este redusă, vaccinarea împotriva tuberculozei nu se efectuează, indiferent de stadiul clinic al infecției şi manifestarea imunodeficienței. Alte vaccinări se efectuează în corespundere cu Programul Național de Imunizare. Recomandările privind vaccinarea sunt elucidate în Capitolul 12 «Imunizarea persoanelor care trăiesc cu HIV/SIDA sau a celor cu risc sporit de infectare cu HIV–infecție».

## 5. Referirea medicală pentru primirea ulterioară a asistenței medicale

Femeile HIV-infectate, nou-născuții şi familiile lor trebuie să beneficieze de asistență multilaterală permanentă, inclusiv:

- Asistența pediatrică acordată nou-născutului, inclusiv TARV pentru profilaxia infecțiilor asociate în primul an de viață (conform indicatorilor);
- Contracepția postnatală a mamei;
- Tratamentul şi asistența în HIV/SIDA;
- Tratarea dependenței de droguri şi asistența în cadrul programelor de reducere a riscului cauzat de droguri.

Pentru asigurarea supravegherii corespunzătoare şi oferirea suportului ulterior, la maternitate trebuie să fie pregătit un extras care ar include datele privind TARV la mamă şi copil. Acest extras trebuie

expediat medicului de familie (faceți referință la Capitolul 1 «Examenul şi TARV al adulților şi adolescenților» şi Capitolul 11 «Tratamentul şi asistența pentru copiii cu HIV/SIDA»).

# V. Lista minimă a datelor, care trebuie colectate în instituțiile medicale

Datele care trebuie colectate în corespundere cu această listă minimă au o importanță deosebită pentru elaborarea indicatorilor de bază privind accesibilitatea şi eficiența serviciilor PTMF. Aceşti indicatori vor ajuta managerii din ramura ocrotirii sănătății să ia decizii în scopul dezvoltării şi extinderii serviciilor, pentru a le face accesibile tuturor femeilor care le necesită.

Datele trebuie să fie colectate cu regularitate (de ex., o dată pe lună, trimestru, semestru) în fiecare instituție medicală.

*În serviciile de asistență prenatală:*

- numărul gravidelor;
- numărul gravidelor, testate la HIV;
- numărul gravidelor cu rezultate pozitive ale testului HIV;
- numărul gravidelor HIV-pozitive, care au în anamneză avort medical;
- numărul gravidelor HIV-pozitive, care au efectuat profilaxia ARV în timpul sarcinii;
- numărul gravidelor HIV-pozitive, care utilizează droguri injectabile şi suferă de dependență opiacee;
- numărul gravidelor HIV-pozitive, care au efectuat TSO;
- numărul gravidelor HIV-pozitive, care au efectuat TSO şi profilaxia ARV.

*În maternitate:*

- numărul gravidelor HIV-pozitive internate;
- numărul gravidelor internate, care nu au fost testate la HIV în timpul sarcinii;
    - câte din ele au fost testate la HIV prin teste rapide;
    - câte din ele au rezultat pozitiv;
- numărul gravidelor HIV-pozitive, care nu au efectuat profilaxia ARV în timpul sarcinii;
- numărul gravidelor HIV-pozitive, care au efectuat profilaxia ARV în timpul naşterii;
- numărul gravidelor HIV-pozitive, care utilizează droguri injectabile şi suferă de dependență opioidă;
    - câte din ele au efectuat TSO în timpul naşterii;
- numărul gravidelor HIV-pozitive, care au născut în mod natural;
- numărul gravidelor HIV-pozitive, care au născut prin OC;
- numărul nou-născuților de la mame HIV-pozitive;
    - câți din ei au primit profilaxie ARV;
    - câți din ei au fost alimentați artificial;
    - câți din ei au fost alimentați exclusiv natural la sân;
- numărul nou-născuților HIV-infectați, care au fost născuți din mame HIV-pozitive şi diagnosticul le-a fost stabilit prin metoda reacției polimerizării în lanț (RPL);
- numărul nou-născuților, care au fost născuți din mame cu dependență de opiacee;
- numărul nou-născuților, care au primit tratamentul sindromului de abstinență.

# Anexa 1. Preparatele care se utilizează pentru tratarea dependenței de substanțe psihoactive la gravide

**Tabelul 9. Preparatele care se utilizează pentru tratarea dependenței de substanțe psihoactive la gravide.**

| Remediu | Doze | Efecte adverse | Notă |
|---|---|---|---|
| ***Dependență opiacee*** | | | |
| Clonidină | 0,1—0,2 mg fiecare 4—6 ore, a se urmări manifestarea sindromului de abstinență | Hipotensiune arterială, somnolență | Este mai eficient la manifestarea simptomelor somatice decât a celor psihice; sunt necesare preparate |
| Naltrexonă | 50 mg/zi, sau câte 100 mg luni şi miercuri şi 150 mg - vineri | Durere abdominală, creşterea activității fermenților hepatici la pacientele de peste 40 ani | Tratarea sindromului de abstinență şi tratament de susținere; a se indica nu mai devreme decât peste o săptămână după ultimul consum de opiacee |
| Buprenorfină | A începe de la 2—4 mg, în prima zi doza poate fi mărită până la 8 mg; a doua zi, în dependență de simptome, - până la 16 mg/zi; apoi poate fi mărită cu 8 mg peste o zi; de regulă, este mai eficientă doza >60 mg/zi. | Sindrom uşor de abstinență, constipație, somnolență | Tratarea sindromului de abstinență şi tratament de susținere; se utilizează numai în condiții de staționar; a se indica nu mai devreme decât peste 24 ore după ultimul consum de opiacee |
| Metadonă | Dozele >60 mg sunt, de regulă, mai eficiente. | Somnolență, constipație, reducerea libido, edem maleolar. | TSO a dependenței de opiacee; se utilizează numai în cadrul programelor licențiate de tratament narcologic. |
| ***Dependență de nicotină*** | | | |
| Emplastru cu nicotină | 4 săptămâni câte 21 mg/zi, apoi 2 săptămâni câte 14 mg/zi, apoi 2 săptămâni câte 7 mg/zi (Nicoderm CQ); sau 15 mg/16 ore (Nicotrol) pe parcursul a 8 săptămâni. | Iritare limitată a pielii, insomnie | Pentru cei care fumează <10 țigări în zi doza se micşorează; locul amplasării emplastrului se schimbă zilnic |
| Gumă de mestecat cu nicotină | Pentru cei care fumează <25 țigări în zi — 2 mg, pentru cei care fumează ≥25 țigări în zi — 4 mg. | Durere în gură, la înghițit, sughiț, dispepsie | A mesteca guma fiecare 1—2 ore, nu după necesitate; nu se mănâncă şi nu se bea cu 15 minute înainte de mestecat şi în timpul mestecatului gumei. |
| Bupropiona (amfebutamon) cu acțiune lentă | A începe de la 150 mg dimineața pe parcursul a 3 zile cu o săptămână înainte de a renunța la fumat; apoi câte 150 mg 2 ori în zi pe parcursul a 7—12 săptămâni; tratamentul poate fi prelungit până la 6 luni. | Insomnie, xerostomie, contraindicat în cazul acceselor convulsive, tulburărilor tractului digestiv sau traume cerebrale în anamneză; preparatul este contraindicat bolnavilor care au primit în ultimele 15 zile inhibitorii ai monoaminoxidazei; conform clasificării inofensivității preparatelor pentru gravide se referă la clasa B [a] | Cu prescripție medicală; variantă pentru pacientele, care renunță la tratament de substituție cu nicotină |
| ***Sindrom de abstinență alcoolică*** | | | |
| Clordiazepoxid | Doza unică 25—100 mg | Somnolență, vertije, ataxie, tulburări de conştiință | Perioadă îndelungată de înjumătățire; poate fi administrată doza de şoc pentru a fi diminuate simptomele, iar apoi se anulează. |
| Diazepam | Doza unică 15—60 mg | La fel ca şi la clordiazepoxid | Perioadă scurtă de înjumătățire, nu sunt metaboliți activi şi dependență de funcția ficatului; de regulă, e necesară administrarea la fiecare 4— 6 ore |
| Carbamazepină | Doza de start 400 mg, apoi câte 200 mg de 3 ori în zi, a se anula treptat pe parcursul a 5 zile. | Somnolență, vertije, ataxie, confuzie, grețuri şi vomă, dereglări de coagulare. | Este eficient în cazul sindromului de abstinență de gravitate medie; eficiența în cazul sindromului grav de abstinență nu este studiată suficient. |

***Dependenţă alcoolică***

| | | | |
|---|---|---|---|
| Disulfiram | 250—500 mg zilnic sau peste o zi | Hepatită, nevrită, neuropatie periferică, reacţia disulfiram – alcool. | Eficienţa sporeşte dacă este controlată respectarea recomandărilor; poate fi eficient în cazul dependenţei de cocaină. |
| Naltrexonă | La fel ca şi în cazul dependenţei opiacee | La fel ca şi în cazul dependenţei opiacee. | A se exclude dependenţa opiacee nediagnosticată, pentru a evita acutizarea sindromului de abstinenţă; este contraindicat pacientelor, la care se planifică o operaţie şi celor care necesită analgezie narcotică. |

[a] Conform clasificării Direcţiei de control al calităţii produselor alimentare şi remediilor medicamentoase a SUA (FDA) *(48)*, apartenenţa preparatului la clasa B semnifică că testele asupra animalelor de laborator nu au confirmat efectul nociv al remediului asupra fătului, dar testări controlate şi adecvate asupra femeilor gravide nu s-au efectuat, sau testele asupra animalelor de laborator au confirmat efectul nociv al preparatului asupra fătului, dar testările controlate şi adecvate asupra femeilor gravide nu au depistat riscuri pentru făt în timpul sarcinii.

***Sursa:*** adaptat după Rayburn & Bogenschutz, 2004 *(45)*.

# Anexa 2. Determinarea condiţiilor alimentării artificiale

Condiţiile enumerate mai jos trebuie să stea la baza alimentării artificiale, fiind ajustate la mediul autohton şi cercetări.

**Admisibilitatea** Mama nu trebuie să depăşească obstacole determinate de tradiţiile culturale, condiţiile sociale, frica de stigmatizare sau discriminare. Admisibilitatea semnifică că femeia nu resimte o presiune socială sau culturală, care i-ar interzice alimentarea artificială şi decizia ei este susţinută de familie şi cei apropiaţi, ori ea ar fi în stare să se opună presiunii familiei şi prietenilor, care o conving să alăpteze la sân şi să urmeze decizia luată de ea.

**Realizabilitatea** Mama şi familia ei au destul timp, cunoştinţe, deprinderi etc. pentru a pregăti amestecul lactat şi a hrăni copilul de 12 ori în 24 de ore. Mama e capabilă să înţeleagă şi să îndeplinească instrucţiunile de pregătire a amestecului lactat; ea este susţinută de cei apropiaţi, fapt care o să-i permită să pregătească corect soluţia, să hrănească copilul ziua şi noaptea din contul timpului pe care altfel l-ar folosi pentru alte treburi casnice.

**Accesibilitate financiară** Mama şi familia ei, cu susţinerea ONG-urilor sau instituţiilor din sistemul de sănătate (la necesitate), au posibilităţi financiare care le-ar permite să achite costurile aferente alimentării artificiale (procurarea, pregătirea, utilizarea amestecului lactat, precum şi alte cheltuieli, cum ar fi cele pentru combustibil, apă curată, săpun şi altele), fără a prejudicia familia. Accesibilitatea financiară presupune şi accesul la ajutorul medical în caz de diaree la copil şi suportarea cheltuielilor pentru tratament (la necesitate).

**Stabilitatea** O asigurare permanentă şi stabilă, sistem sigur de distribuire a tuturor ingredientelor şi produselor necesare pentru alimentarea artificială; ele trebuie să fie accesibile pe parcursul întregii perioade de alimentare a copilului cu amestec lactat – un an şi mai mult. Deci, trebuie să fie o probabilitate mică că produsul necesar nu va putea fi găsit sau că cheltuielile pentru el vor depăşi posibilităţile financiare ale familiei. În afară de aceasta, stabilitatea presupune că o altă persoană va putea în orice moment să pregătească soluţia şi să hrănească copilul în lipsa mamei.

**Inofensivitatea** Soluţia amestecului lactat trebuie să fie pregătită corect, respectându-se normele igienice, să fie păstrată în condiţii prestabilite. Copilul o va primi în cantitate suficientă, în condiţii igienice (mâinile, biberonul sau ceaşca curate). Inofensivitatea presupune că mama sau altă persoană, care îngrijeşte de copil:

- are acces la o sursă sigură de apă salubră (din apeduct sau altă sursă sigură);
- pregăteşte o soluţie calitativă, care nu conţine agenţi patogeni;
- are posibilitatea să respecte regulile de igienă (spălatul pe mâini şi al veselei, dezinfectarea / sterilizarea accesoriilor utilizate în hrănirea copilului);
- are posibilitatea să fiarbă apa pentru pregătirea fiecărei porţii de amestec lactat;
- are posibilitatea să păstreze amestecul lactat-praf într-un loc curat, închis, izolat de insecte, rozătoare ş.a. animale.

***Sursa***: adaptat după WHO, 2003 *(57)*.

Dacă nu există condiţii pentru respectarea celor sus-menţionate, se recomandă alimentarea exclusiv naturală, pentru ca apoi, la prima posibilitate, să se treacă la alimentarea artificială. Mama HIV-infectată trebuie ajutată să facă alegerea optimală, corespunzătoare condiţiilor ei de trai şi să realizeze decizia luată; trebuie consultată privind riscurile şi beneficiile fiecărei metode de alimentare în condiţiile locale; orice metodă ar fi aleasă de femeie, ea trebuie ajutată să hrănească copilul corect şi inofensiv. Deşi în Regiunea Europeană a OMS utilizarea amestecului lactat de către femeile HIV-pozitive nu contravine respectării condiţiilor enumerate, unele femei pot alege alte metode din considerente personale.

# Anexa 3. Estimarea gradului de gravitate a sindromului de abstinență la nou-născuți (în grade)

**Tabelul 10. Estimarea gradului de gravitate a sindromului de abstinență la nou-născuți (punctaj)**

| Semn sau simptom | Punctaj |
|---|---|
| ***Afecțiuni ale SNC*** | |
| Plâns strident | 2 |
| Plâns strident prelungit | 3 |
| Somnul <1 oră după alimentare | 3 |
| Somnul <2 ore după alimentare | 2 |
| Somnul <3 ore după alimentare | 1 |
| Reflexul Moro exagerat | 2 |
| Reflexul Moro excesiv de puternic | 3 |
| Tremur uşor la excitare | 1 |
| Tremur mediu şi puternic la excitare | 2 |
| Tremur uşor în stare de repaus | 3 |
| Tremur mediu şi puternic în stare de repaus | 4 |
| Hipertonus muscular | 2 |
| Excoriații (regiuni specifice) | 1 |
| Mioclonii | 3 |
| Convulsii generalizate | 5 |
| ***Afecțiuni de metabolism, vasomotorice, respiratorii*** | |
| Transpirație | 1 |
| Febră 37,2—38,2°C | 1 |
| Febră 38,4°C şi mai sus | 2 |
| Căscat des (>3—4 ori) | 1 |
| Desen marmurat al pielii | 1 |
| Sinuzită | 1 |
| Strănut >3—4ori | 1 |
| Participarea la respirație a aripilor nazale | 2 |
| Frecvența respirației >60 /min | 1 |
| Frecvența respirației >60/min cu tragerea adâncă a toracelui | 2 |
| ***Afecțiuni ale tractului gastrointestinal*** | |
| Supt extrem de lacom | 1 |
| Supt pasiv la alimentare, saturație rapidă | 2 |
| Regurgitații frecvente | 2 |
| Vomă profuză | 3 |
| Scaun lichid | 2 |
| Scaun apos | 3 |

***Sursa:*** Finnegan et al., 1975 *(51)*.

# BIBLIOGRAFIE


1. De Cock KM et al. Prevention of Mama-to-Copilul HIV transmission in resource-poor countries: translating research into policy and practice. *JAMA*, 2000, 283(9):1175—1182.
2. European Centre for the Epidemiological Monitoring of AIDS (EuroHIV). *HIV/AIDS surveillance in Europe: end-year report 2004*. Saint-Maurice, Institut de Veille Sanitaire, 2005 (No. 71; http://www.eurohiv.org/reports/index_reports_eng.htm, accessed 24 July 2006).
3. *2004 report on the global AIDS epidemic*. Geneva, Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS), 2004 (http://www.unaids.org/bangkok2004/GAR2004_html/GAR2004_00_en.htm, accessed 24 July 2006).
4. Dorenbaum A et al. Two-dose intrapartum/newborn nevirapine and standard antiretroviral therapy to reduce perinatal HIV transmission: a randomized trial. *JAMA*, 2002, 288:189—198.
5. Cooper ER et al. Combination antiretroviral strategies for the treatment of pregnant HIV-1-infected women and prevention of perinatal HIV-1 transmission. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2002, 29:484—494.
6. Thome C, Newell ML. Are girls more at risk of intrauterine-acquired HIV infection than boys? *AIDS*, 2004, 18(2):344—347.
7. *Strategic approaches to the prevention of HIV infection in infants: report of a WHO meeting, Morges, Switzerland, 20— 22 March 2002*. Geneva, WHO, 2003 (www.who.int/hiv/pub/mtct/en/StrategicApproachesE.pdf, accessed 7 June 2004).
8. *Strategic framework for the prevention of HIV infection in infants in Europe*. Copenhagen, WHO Regional Office for Europe, 2004 (www.euro.who.int/Copilulhealtdev/manuals/manualstop, accessed 06 October 2006).
9. *Declaration of Commitment on HIV/AIDS*. New York, United Nations General Assembly Special Session (UNGASS) on HIV/AIDS, 25—27 June 2001 (http://data.unaids.org/publications/irc-pub03/aidsdeclaration_en.pdf, accessed 24 July 2006).
10. Jackson JB et al. Intrapartum and neonatal single-dose nevirapine compared with zidovudine for prevention of Mama-to-Copilul transmission of HIV-1 in Kampala, Uganda: 18-month follow-up of the HIVNET 012 randomized trial. *The Lancet*, 2003, 362(9387):859—868.
11. Guay LA et al. Intrapartum and neonatal single-dose nevirapine compared with zidovudine for prevention of Mama-to-Copilul transmission of HIV-1 in Kampala, Uganda: HIVNET 012 randomized trial. *The Lancet*, 1999, 354(9181):795— 802.
12. The Petra study team. Efficacy of three short-course regimens of zidovudine and lamivudine in preventing early and late transmission of HIV-1 from Mama to Copilul in Tanzania, South Africa, and Uganda (Petra study): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*, 2002, 359(9313):1178—1186.
13. Shaffer N et al. Short-course zidovudine for perinatal HIV-1 transmission in Bangkok, Thailand: a randomized controlled trial: Bangkok Collaborative Perinatal HIV Transmission Study Group. *The Lancet*, 1999, 353(9155):773— 780.
14. Dabis F et al. 6-month efficacy, tolerance, and acceptability of a short regimen of oral zidovudine to reduce vertical transmission of HIV in breastfed Copilulren in Cote d'Ivoire and Burkina Faso: a double-blind placebo controlled multicentre trial. *The Lancet*, 1999, 353(9155):786—792.
15. Leroy V et al. Twenty-four month efficacy of a maternal short-course zidovudine regimen to prevent Mama-to-Copilul transmission of HIV-1 in West Africa. *AIDS*, 2002, 16(4):631—641.
16. Wiktor SZ et al. Short-course oral zidovudine for prevention of Mama-to-Copilul transmission of HIV-1 in Abidjan, Cote d'Ivoire: a randomized trial. *The Lancet*, 1999, 353(9155):781—785.
17. Moodley D et al. A multicentre randomized controlled trial of nevirapine versus a combination of zidovudine and lamivudine to reduce intrapartum and early postpartum Mama-to-Copilul transmission of human immunodeficiency virus type 1. *Journal of Infectious Diseases*, 2003, 187(5):725—735.
18. Lallemant M et al. A trial of shortened zidovudine regimens to prevent Mama-to-Copilul transmission of human immunodeficiency virus type 1. Perinatal HIV Prevention Trial (Thailand) Investigators. *The New England Journal of Medicine*, 2000, 343(14):982—991.
19. Mandelbrot L et al. Lamivudine-zidovudine combination for prevention of maternal-infant transmission of HIV-1. *JAMA*, 2001, 285(16):2083—2093.
20. Chaisilwattana P et al. Short-course therapy with zidovudine plus lamivudine for prevention of Mama-to-Copilul transmission of human immunodeficiency virus type 1 in Thailand. *Clinical and Infectious Diseases*, 2002, 35(11):1405—1413.
21. Dabis F et al. A short course of zidovudine + peripartum nevirapine is highly efficacious in preventing Mama-to-Copilul transmission of HIV-1: the ARNS 1201DITRAME Plus study. *10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston, 10—14 February 2003* (Abstract 854).
22. Dabis F et al. Effectiveness of a short course of zidovudine + lamivudine and peripartum nevirapine to prevent HIV-1 Mama-to-Copilul transmission: the ANRS DITRAME Plus trial, Abidjan, Cote d'Ivoire. *Antiviral Therapy*, 2003, 8 (Suppl. 1):S236—S237.
23. Taha TE et al. Short post-exposure prophylaxis in newborn babies to reduce Mama-to-Copilul transmission of HIV-1: NVAZ randomized clinical trial. *The Lancet*, 2003, 362(9391):1171—1177.
24. Vyankandondera J et al. Reducing risk of HIV-1 transmission from Mama to infant through breastfeeding using antiretroviral prophylaxis in infants (SIMBA). *2nd IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment, Paris, 13—16 July 2003* (Abstract LB7).
25. Therapeutic and other interventions to reduce the risk of Mama-to-Copilul transmission of HIV-1 in Europe: the European Collaborative Study. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 2000, 105:704—709.
26. Cooper ER et al. After AIDS Clinical Trial 076: the changing pattern of zidovudine use during pregnancy, and subsequent reduction in the vertical transmission of human immunodeficiency virus in a cohort of infected women and their infants. *Journal of Infectious Diseases* 1996, 174:1207—1211.
27. Mayaux MJ et al. Acceptability and impact of zidovudine for prevention of Mama-to-Copilul human immunodeficiency virus type -1 transmission in France. *The Journal of Pediatrics*, 1997, 131:857—862.
28. The International Perinatal HIV Group. The mode of delivery and the risk of vertical transmission of human immunodeficiency virus type 1 — a meta-analysis of 15 prospective cohort studies. *The New England Journal of Medicine*, 1999, 340:977—987.
29. The European Mode of Delivery Collaboration. Prelabour caesarean-section versus vaginal delivery in prevention of vertical HIV-1 transmission: a randomized clinical trial. *The Lancet*, 1999, 353:1035—1039.
30. Browne R et al. Outcomes of planned vaginal delivery of HIV-positive women managed in a multi-disciplinary setting. British HIV Association/British Association for Sexual Health and HIV, Dublin, 20-23 April 2005.

31. Scheduled Caesarean delivery and the prevention of vertical transmission of HIV infection. *International Journal of Gynaecology and Obstetrics*, 2001, 73(3):279—281.
32. Read P et al. Does zidovudine monotherapy in pregnancy predispose to the emergence of resistance? *HIV Medicine*, 2006, 7(Suppl. 1).
33. *Pregnancy, Copilulbirth, postpartum and newborn care: a guide for essential practice*. Geneva, World Health Organization, 2003.
34. Giuliano M et al. Selection of resistance mutations in pregnant women receiving zidovudine and lamivudine to prevent HIV perinatal transmission. *AIDS*, 2003, 17(10):1570—1572.
35. Eshleman et al. Characterization of nevirapine resistance mutations in women with subtype A vs. D HIV-1 6—8 săptămâni after single-dose nevirapine (HIVNET 012). *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes and Human Retrovirology*, 2004, 35(2):126—130.
36. Stern JO et al. A comprehensive hepatic safety analysis of nevirapine in different populations of HIV infected patients. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2003, 34:S21—S33.
37. United States Centers for Disease Control. Updated guidelines for the use of rifabutin or rifampin for the treatment and prevention of tuberculosis among HIV-infected patients taking protease inhibitors or nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 2000, 49(9):185—189.
38. Patel A et al. To study the safety and antiretroviral efficacy of rifampicin and efavirenz in antiretroviral naive tuberculosis coinfected HIV-1 patients in India. *10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston, 10—14 February 2003* (Abstract 138).
39. Pedral-Samapio D et al. Efficacy of efavirenz 600 mg dose in the ARV therapy regimen for HIV patients receiving rifampicin in the treatment of tuberculosis. *10th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston, 10— 14 February 2003* (Abstract 784).
40. Ribera A, Azuaje C, Montero F. Saquinavir, ritonavir, didanosine, and lamivudine in a once daily regimen for HIV infection in patients with rifampicin-containing anti-tuberculosis treatment. *XIV International AIDS Conference, Barcelona, 7—12 July 2002* (Abstract ThPeB 7280).
41. La Porte C et al. Pharmacokinetics of two adjusted dose regimens of lopinavir/ritonavir in combination with rifampicin in healthy volunteers. *42nd Interscience Conference on Antimicrobial Agents and CheMamaapy, San Diego, 27—30 September 2002* (Abstract A-1823).
42. Bartlett JA et al. An updated systematic overview of triple combination therapy in antiretroviral-naive HIV-infected adults. *12th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston, 22—25 February 2005* (www.thebody.com/confs/retro2005/pdfs/croi_586.pdf, accessed 19 June 2006).
43. *Medication-assisted treatment for opioid addiction in opioid treatment programs*. Rockville, MD, United States Center for Substance Abuse Treatment, 2005 (Treatment Improvement Protocol Series, No. 43; www.ncbi.nlm.nih.gov/books/bv.fcgi?rid=hstat5.chapter.82676, accessed 1 June 2006).
44. Chasnoff IJ et al. Screening for substance use in pregnancy: a practical approach for the primary care physician. *American Journal of Obstetrics and Genecology*, 2001, 184(4):752—758.
45. Rayburn WF, Bogenschutz MP. Pharmacotherapy for pregnant women with addictions. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2004, 191(6):1885—1897.
46. Brown HL et al. Methadone maintenance in pregnancy: a reappraisal. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 1998, 179(2):459—463.
47. Department of Health Scottish Office, Department of Health Welsh Office, Department of Health and Social Services of Northern Ireland. *Drug misuse and dependence — guidelines on clinical management*. London, Her Majesty's Stationery Office, 1999 (http://www.atforum.com/SiteRoot/pages/addiction_resources/UK%20Methadone%20Guidelines.pdf, accessed 19 June 2006).
48. Pregnancy categories *(web page)*. U.S. Food and Drug Administration, *FDA Consumer magazine*, Rockville, MD, United States, May-June 2001 (www.fda.gov/fdac/features/2001/301_preg.html, 06 October 2006).
49. Kandall SR. *Improving treatment for drug-exposed infants*. Rockville, MD, United States Center for Substance Abuse Treatment, 1993 (Treatment Improvement Protocol Series, No. 5; http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/bv.fcgi?rid=hstat5.chapter.24127, accessed 1 June 2006).
50. Fisher G et al. Treatment of opioid dependent pregnant women with buprenorphine. *Addiction*, 2000, 95(2):239—244.
51. Finnegan et al. Neonatal abstinence syndrome: assessment and management. *Addictive Diseases International Journal*, 1975, 2(1):141—158.
52. *Clinical guidelines for the use of buprenorphine in the treatment of opioid addiction*. Rockville, MD, United States Center for Substance Abuse Treatment, 2004.
53. Co-operation Group to Combat Drug Abuse and Illicit Trafficking in Drugs (Pompidou Group). *Pregnancy and drug misuse update 2000: proceedings: seminar organized by the Co-operation Group to Combat Drug Abuse and Illicit Trafficking in Drugs (Pompidou Group), Strasbourg, France, 29—30 May 2000*. Strasbourg, Council of Europe, 2000.
54. Dunn DT et al. Risk of human immunodeficiency virus type 1 transmission through breastfeeding. *The Lancet*, 1992, 340:585—588.
55. Leroy V et al. International multicentre polled analysis of late postnatal Mama-to-Copilul transmission of HIV-1 infection. *The Lancet*, 1998, 352:597—600.
56. Miotti PG et al. HIV transmission through breastfeeding: a study in Malawi. *JAMA*, 1999, 282(8):744—749.
57. Coutsoudis A et al. Influence of infant-feeding patterns on early Mama-to-Copilul transmission of HIV-1 in Durban, South Africa: a prospective cohort study. *The Lancet*, 1999, 354(9177):471—476.
58. *HIV and infant feeding: a guide for health-care managers and supervisors*. Geneva, WHO, 2003.
59. Nair P. Pharmacological management of neonatal opioid abstinence syndrome. *CNS Drugs*, 1997, 8(6):448—456.
60. Johnson RE, Jones HE, Fischer G. Use of buprenorphine in pregnancy: patient management and effects on the neonate. *Drug and Alcohol Dependence*, 2003, 70(2 Suppl.):S87—S101.
61. Broekmans JF et al. European framework for tuberculosis control and elimination in countries with low incidence. *The European Respiratory Journal*, 2002, 19(4):765—775.

# Capitolul XI

## Tratamentul şi asistența în HIV/SIDA la copii

## I. Introducere

Creşterea numărului cazurilor de SIDA în rândul copiilor, înregistrată în țările Europene *(1)*, necesită acțiuni urgente, îndreptate spre îmbunătățirea supraviețuirii şi a calității vieții copiilor, ce suferă de această maladie.

Componenta cheie a tratamentului şi asistenței în HIV-infecția la copii este acordarea terapiei antiretrovirale (TARV). Remediile antiretrovirale (preparate ARV) alese corect pentru TARV sporesc durata şi calitatea vieții copiilor HIV-infectați.

TARV la copii are aceleaşi scopuri, ca şi la adulți şi adolescenți: prelungirea vieții şi ameliorarea calității acesteia (faceți referință la Capitolul 1 «Examinarea şi tratamentul antiretroviral al adulților şi adolescenților»).

Principiile de bază pentru TARV la copiii cu HIV/SIDA sunt precum elucidate în continuare:

- TARV trebuie să constituie o parte componentă a unei asistențe complexe acordate copiilor HIV-infectați.
- TARV trebuie să fie corelată consecutiv cu măsurile, descrise în Capitolul 10 «Profilaxia transmiterii materno-fetale a HIV».
- Asistența medicală curentă trebuie să fie acordată de pediatri; pentru monitorizarea evoluției HIV-infecției şi evaluarea indicațiilor pentru TARV, aceştia trebuie să colaboreze activ cu specialiştii în infecția HIV la copii.
- Este necesar a asigura continuitatea asistenței pe durata copilăriei şi adolescenței, la fel ca şi preluarea tratamentului şi asistenței în continuare (faceți referință la Capitolul 1 «Examinarea şi tratamentul antiretroviral al adulților şi adolescenților» ).

## II. Diagnosticul de laborator al HIV-infecției

### *1. Diagnosticul HIV-infecției la copiii sub 18 luni*

Copiilor sub 18 luni se recomandă efectuarea investigațiilor virusologice pentru depistarea în plasma sanguină a ADN HIV *(2)*, ARN HIV *(3–7)* şi antigenul p24 *(8–10)*, determinat prin disocierea din complexele imune. În ultimul timp investigațiile virusologice au devenit mai simple în aspect tehnic, totodată devenind mai sigure şi fiind mai puțin costisitoare.

1.1. Diagnosticul la copiii ce sunt alimentați artificial **(faceți referință la algoritmul din Imaginea 1 ce urmează):**

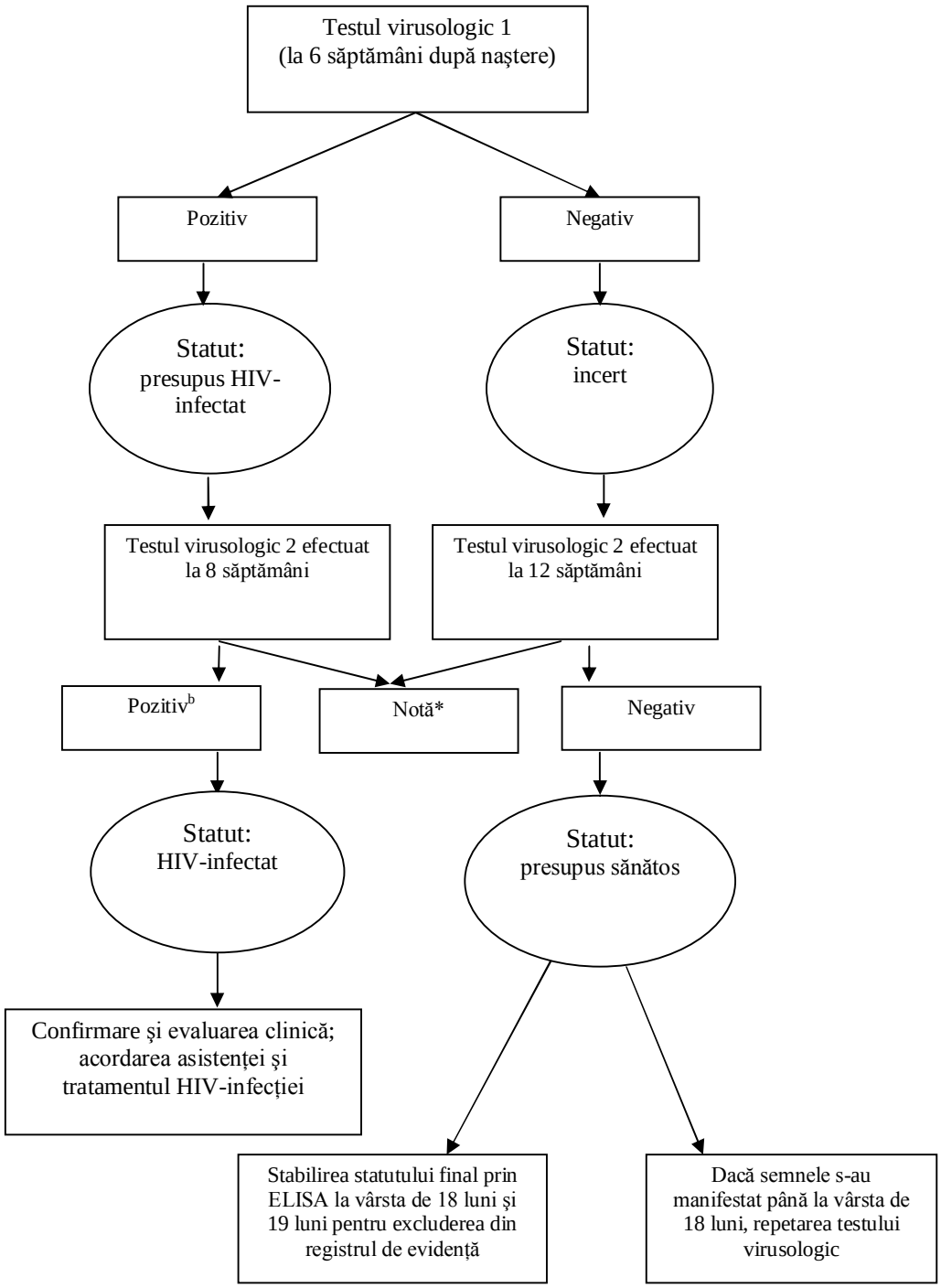
- Probabilitatea depistării HIV cu ajutorul RPL (ADN HIV) creşte cu vârsta; după 48 ore de la naştere aceasta constituie 38 la sută. În ziua 28 de viață sensibilitatea RPL la ADN HIV constituie 98 la sută (*11*), iar specificitatea — 99 la sută (*12*).
- Rezultatul pozitiv al investigațiilor virusologice în primele 48 de ore de viață permite suspectarea infectării intrauterine a copilului.
- Dacă investigațiile virusologice dau un rezultat negativ în prima săptămână de viață, iar ulterior – un rezultat pozitiv, se consideră că infectarea copilului a avut loc în timpul naşterii (*13*).
- Către vârsta de 1 lună, prin intermediul depistării ADN sau ARN ale HIV, HIV-infecția poate fi confirmată la majoritatea copiilor infectați, care nu au fost alimentați natural, iar către vârsta de 6 luni — practic la toți copiii infectați.
- Sângele ombilical nu este utilizat pentru investigații, aşa cum acesta ar putea conține sânge matern.
- Primul test virusologic trebuie să fie efectuat la copil la maternitate[73], aproximativ după 48 ore de la

[73] În circumstanțele resurselor limitate sau lipsei testelor virusologice, este argumentată şi este economic eficientă efectuarea testului virusologic la vârsta de 6 săptămâni, aşa cum în această vârstă statutul HIV poate fi determinat cu certitudine aproape la toți copiii (faceți referință la algoritmul din imaginea 1, începând cu testul 2).

naştere. Testul virusologic pozitiv (de regulă, testul la ADN HIV) semnifică faptul, că copilul «este suspectat să fie HIV-infectat»; rezultatul negativ la această vârstă înseamnă statut HIV incert.

- Al doilea test virusologic urmează să fie efectuat la vârsta de aproximativ 6 săptămâni. Acesta reprezintă o investigaţie crucială la copiii, la care primul test virusologic a fost negativ. Dacă testul 2 a fost pozitiv, de regulă este necesar a efectua confirmarea rezultatului prin testarea repetată a mostrei prelevate separat.
- Testul virusologic 2 pozitiv dovedeşte HIV-infectarea copilului, care urmează să fie supus examinării clinice pentru selectarea tacticii terapeutice (faceți referință la compartimentul III ce urmează).
- Dacă testul 2 este negativ, copilul este considerat neinfectat, totuşi acesta este examinat lunar în vederea simptomelor de HIV-infecție şi, după posibilitate, este efectuată un al treilea test virusologic la vârsta de 3 luni.

- **Imaginea 1. Diagnosticul virusologic al HIV-infecției la copiii, născuți din mame HIV-infectate şi care sunt alimentați artificial.**



Notă *: ÎV (RPL) va fi repetată la fiecare 2 săptămâni până când nu vor fi obținute două rezultate consecutive fie pozitive, fie negative.
[b] Testul de confirmare este efectuat cu o mostră nouă.

1.2. Diagnosticul la copiii alimentați natural la sân

- Potrivit recomandărilor biroului regional pentru Europa al OMS, copiii născuți din mame HIV-infectate nu trebuie să fie alimentați natural la sân.
- În lipsa posibilităților de alimentare artificială, caz în care copilul este alimentat natural la sân, investigațiile virusologice pot fi efectuate în orice moment. Dacă rezultatul este negativ, testarea repetată care ar confirma că copilul nu este infectat cu HIV urmează să fie efectuată nu mai devreme decât peste 6 săptămâni după suspendarea completă a alimentației naturale la sân.

1.3. Diagnosticul la copiii supuşi acțiunii remediilor ARV în procesul PTMF

- Profilaxia transmiterii materno-fetale a HIV (PTMF) prin administrarea remediilor ARV nu influențează rezultatele testelor la ADN HIV, aşa cum ADN viral continuă să fie depistat în mononuclearele din sângele periferic al copilului infectat.
- PTMF prin preparatele ARV poate reduce sensibilitatea testelor la ARN HIV. De aceea, dacă nu este depistat ARN HIV la copiii care beneficiază de tratament profilactic, testarea este repetată nu mai devreme decât peste 2 săptămâni după finisarea acestuia.

1.4. Diagnosticul la copiii născuți din mame cărora li se administrează TARV

- Dacă femeia beneficiază de TARV, dacă la momentul naşterii încărcătura virală (ÎV) la aceasta era joasă sau indeterminabilă şi dacă aceasta nu alimentează copilul natural la sân, riscul infectării este scăzut (*14*).
- Dacă mama beneficiază de TARV şi alimentează copilul natural la sân, în sângele copilului este determinată o concentrație destul de mare de remedii ARV. Nu se cunoaşte dacă aceasta influențează depistarea ARN viral la copii.
- TARV al mamei nu influențează depistarea ADN viral la copii.

### *2. Diagnosticul HIV-infecției la copiii cu vârsta peste 18 luni*

- Către vârsta de 12 luni, majoritatea copiilor născuți din mame HIV-infectate, dar care nu s-au infectat, îşi pierd anticorpii materni la HIV. Dacă în această vârstă la copil sunt depistați anticorpi la HIV, de regulă aceasta este indică faptul că copilul este HIV-infectat (specificitatea 96 la sută) (*15*).
- La copiii trecuți de 18 luni (cu risc determinat şi nedeterminat de infectare cu HIV), diagnosticul final poate fi stabilit cu ajutorul testării la anticorpi (RIE, sau testul rapid); anterior pentru confirmarea diagnozei era utilizat testul de tip *Western blot*, dar în prezent pentru un rezultat mai veridic sunt utilizate testele virusologice.
- Unele afecțiuni sunt raportate destul de rar la persoanele neinfectate cu HIV (pneumonia pneumocistică, esofagita candidozică, pneumonia interstițială limfoidă, sarcomul Kaposi, meningita criptococică). Aceste afecțiuni şi alte maladii, (stadiile clinice ale HIV-infecției 3 şi 4) (faceți referință la Anexa 1) pot indica HIV-infecția şi necesită testarea la anticorpii ant-HIV.

## III. Conduita copiilor HIV-infectați

### *1. Investigațiile clinice şi de laborator la copiii HIV-infectați*

Fiecare copil cu HIV-infecție diagnosticată trebuie să fie supus investigațiilor clinice şi de laborator pentru determinarea stadiului clinic al infecției, gradului de imunodeficiență şi a indicațiilor pentru TARV, precum şi pentru identificarea maladiilor concomitente sau a situațiilor ce necesită atenție. Mai mult ca atât, la examinarea primară se soluționează întrebarea cu privire la administrarea profilactică a cotrimoxazolului (TMP/SMZ); acest moment este, de asemenea, comod pentru inițierea consultării şi suportului acordat copilului, părinților şi altor persoane ce îngrijesc de copilul dat.

La examinarea clinică şi de laborator al copilului cu HIV/SIDA este necesar:

- A evalua simptomele curente, pentru determinarea stadiului clinic al HIV-infecției (faceți referință la Anexa 1);

- A identifica contactele şi a evalua riscul de co-infectare (tuberculoză, hepatitele B şi C);
- A depista maladiile concomitente şi a determina care preparate sunt utilizate pentru tratamentul acestora;
- A colecta anamneza, ce ține de consumul remediilor ARV, inclusiv remediile ARV pentru profilaxia TMF;
- A efectua testele de laborator:
  - Analiza generală a sângelui;
  - Numărul de limfocite CD4 (absolut, plus cota parte din numărul total al limfocitelor în cazul copiilor sub 6 ani);
  - Activitatea fermenților hepatici (AlAT, AsAT);
  - Investigații suplimentare: nivelul bilirubinei, creatininei şi a glucozei, analiza urinei;
  - Investigațiile pentru tuberculoză, hepatitele B şi C (în caz de prezență a factorilor de risc);
  - Testul la sarcină în cazul adolescentelor.

Alte date ce este necesar a fi colectate în timpul vizitei:
- Datele antropometrice: ponderea corporală, talia, circumferința capului;
- Starea nutritivă, inclusiv:
  - Felul şi cantitatea produselor alimentare de care beneficiază copilul;
  - Pofta de mâncare, durata alimentărilor;
  - Problemele în alimentare;
  - Cine din persoanele, care îngrijesc de copil, alimentează copilul.
- Condițiile sociale:
  - Condițiile sanitare generale, prezența apei inofensive şi a frigiderului sigur pentru păstrarea medicamentelor;
  - Cine din membrii familiei şi persoanele care îngrijesc de copil ar putea monitoriza respectarea indicațiilor;
- Starea psihologică a copilului şi a persoanelor care îngrijesc de acesta; evaluarea dezvoltării mentale a copilului.

### *2. Suportul alimentației*

Chiar în stadiile precoce ale maladiei este necesar suportul alimentației, scopul căruia este asigurarea unui consum suficient de substanțe nutritive cu utilizarea produselor accesibile şi suplimentarea cu microelemente necesare, potrivit necesităților diurne (*16, 17*).
- La copiii cu evoluție asimptomatică a infecției se recomandă sporirea caloricității rației alimentare cu 10 la sută din norma pentru vârsta şi sexul dat.
- La copiii cu manifestări clinice ale HIV-infecției, la fel ca şi la copiii în reconvalescență după infecții acute, caloricitatea rației alimentare trebuie să fie crescută cu 20—30 la sută din normă (*18*).
- Aceste cerințe sunt minimale; unii copii necesită suport suplimentar în alimentație (*19*).
- Conținutul de proteine nu este obligatoriu de crescut peste normele unei rații alimentare echilibrate (12—15 la sută din caloricitatea rației alimentare) (*18*).
- Potrivit recomandărilor OMS, copiilor cu risc ridicat de deficit de vitamina A[74] le sunt indicate preparate cu această vitamină (*20–22*).
- Studiile clinice au relatat că la copiii cu diagnoza clinică SIDA nu rareori este depistată o intoleranță reversibilă față de lactoză şi a proteinelor laptelui de vaci (PLV). De regulă, specialiştii recomandă în cazul copiilor cu diaree severă, după posibilitate, de utilizat amestecuri speciale şi laptele, ce nu conține lactoză şi PLV, aşa cum aceasta ar putea ajuta la diminuarea diareii.

### *3. Consultarea persoanelor ce îngrijesc de copil*

Părinții copilului şi alte persoane ce îngrijesc de acesta urmează să fie consultați într-un şir întreg de aspecte anterior inițierii TARV. Respectarea regimului TARV este cheia tratamentului de succes. De

[2] Copii cu infecții grave sau deficit proteico-energetic pronunțat.

aceasta depind rezultatele virusologice şi clinice ale terapiei (*23*). În continuare sunt enumerate scopurile consultării:

- Câştigarea încrederii persoanei ce îngrijeşte de copil şi stabilirea obiectivelor reciproc acceptabile pentru acordarea asistenței şi îngrijirilor;
- Convingerea despre necesitatea tratamentului şi respectarea regimului terapeutic;
- Depistarea problemelor psihologice la persoanei ce îngrijeşte de copil, care ar putea diminua aderența la tratament, precum şi asistența pentru depăşirea acestora;
- Identificarea persoanelor care ar putea şi ele să îngrijească de copil şi să ajute la respectarea regimului terapeutic;
- Explicarea pacientului şi persoanelor ce îngrijesc de acesta despre necesitatea administrării a nu mai puțin de 95 la sută din doze, şi că omiterea dozelor ar putea condiționa rezistența medicamentoasă şi că chiar şi încălcarea temporară a regimului terapeutic ar putea rezulta în consecințe ireversibile;
- Explicarea efectelor adverse posibile ale remediilor ARV şi despre conduita în caz de apariție a acestora;
- Sublinierea importanței monitorizării cu regularitate şi a vizitelor oportune la termenii stabiliți;
- Dezbaterea cu persoana îngrijitoare a problemelor psihologice şi sociale şi oferirea îndreptărilor corespunzătoare, inclusiv:
  - La serviciile de asistență socială şi juridică,
  - La grupurile de ajutor reciproc pentru părinți, alte persoane îngrijitoare şi copii.

Un alt subiect important pentru consultare este alimentația corectă, inclusiv utilizarea optimă a produselor alimentare accesibile, suplimentele nutritive necesare, precum şi nutriția în stările condiționate de HIV-infecție, care influențează pofta de mâncare şi capacitatea de ingerarea a produselor alimentare (faceți referință la compartimentul III.2 ce urmează).

Părinții trebuie să cunoască despre etapele principale ale dezvoltării fizice şi psihice a copiilor, să monitorizeze dacă dezvoltarea copilului corespunde vârstei acestuia şi să le discute cu medicul (faceți referință la compartimentele 5.6 şi 5.7).

Este necesar a discuta profilaxia infecțiilor oportuniste, inclusiv profilaxia medicamentoasă a pneumoniei pneumocistice (faceți referință la compartimentul V.1 ce urmează) şi despre importanța imunizării planificate (faceți referință la Capitolului 12 «Imunizarea persoanelor ce trăiesc cu HIV/SIDA şi a persoanelor cu risc sporit pentru HIV-infecție»).

3.1. Atenția la nevoile adolescenților

Atunci când copilul ajunge la vârsta de adolescență, la consultare trebuie să se țină cont de măsurile auxiliare, pentru a asigura continuitatea tratamentului şi asistenței. La această vârstă au loc maturizarea fizică, psihologică şi sexuală, fapt ce se poate reflecta asupra continuității acordării tratamentului şi asistenței. Este necesar a dezbate cu adolescentul următoarele aspecte şi să ne asigurăm că acesta înțelege esența lor:

- Povesti adolescentului despre statutul său HIV-pozitiv (dacă acest lucru n-a fost făcut anterior); de asemenea, trebuie să fie familiarizat cu datele generale despre HIV/SIDA;
- Povesti despre profilaxia legată de viața sexuală şi fertilitate, inclusiv informația despre sănătatea sexuală şi reproductivă şi PTMF (faceți referință la Capitolul 9 «Suportul sănătății sexuale şi reproductive a persoanelor ce trăiesc cu HIV/SIDA» şi Capitolul 10 «Profilaxia transmiterii materno-fetale a HIV»;
- Discuta despre profilaxia infecțiilor oportuniste şi despre necesitatea tratamentului corect al acestora;
- Discuta despre tranziția de la schema de tratament pediatrică la cea pentru adulți şi de explicat că s-ar putea ca lucrătorii medicali şi preparatele TARV să fie schimbate;
- Explica importanța respectării în continuare a regimului terapeutic şi consecințele nerespectării acestuia;
- Povesti despre posibilitatea efectelor adverse şi manifestarea acestora;
- Ajuta la depăşirea stigmatizării şi discriminării.

## *4. TARV la copii*

Cea mai importantă întrebare este când de inițiat TARV. La copii eficacitatea TARVIA în reducerea numărului de complicații şi a mortalității este comparabilă cu eficacitatea înregistrată la adulți *(24)*. Totuşi, problemele asociate cu tratamentul HIV-infecției la copii au anumite particularități, precum urmează:

- Posibilitatea dezvoltării rezistenței medicamentoase, condiționată de administrarea profilactică a zidovudinei şi nevirapinei (*25—27*), precum şi a altor preparate ARV în timpul sarcinii;
- Diferențele de vârstă în marcherii imunologici (la copii este important nu numărul absolut, dar raportul procentual al limfocitelor CD4);
- Particularitățile de vârstă ale farmacocineticii;
- Dificultatea asigurării de lungă durată a aderenței la terapia combinată;
- Dificultatea administrării preparatului pe timpul de somn sau aflare la şcoală a copilului;
- Nedorința copiilor şi adolescenților de a-şi administra medicamentele.

În cazul copiilor TARV urmează a fi inițiat fie la manifestarea simptomelor infecției ce indică la SIDA, fie la dezvoltarea unei imunodeficiențe severe. Decizia vis-a-vis de inițierea TARV este luată reieşind din raportul procentual al limfocitelor CD4 şi vârstă. În prezent, poate fi exact prezis riscul de progresare a HIV-infecției până la stadiul SIDA sau deces până la un an în baza raportului procentual al limfocitelor CD4 şi vârstă (poate fi utilizat calculatorul riscului din **Studiul comun al marcherilor pronosticului HIV-infecției la copii**) (*28*). La copii cu risc ridicat de progresare clinică a maladiei, în particular encefalopatia HIV, TARV este inițiat la un raport procentual mai mare al limfocitelor CD4 decât la copiii de vârstă mai mare. În cazul copiilor cu diagnoză confirmată de HIV-infecție, TARV este inițiat reieşind din stadiul clinic al infecției, potrivit clasificației pediatrice a OMS (Anexa 1), criteriile imunologice şi recomandările rețelei pediatrice Europene pentru tratamentul SIDA (PENTA)[75] (*29*).

**Tabelul 1. Criteriile pentru inițierea TARV la copii.**

| Stadiul clinic al HIV-infecției (OMS) * | Recomandările pentru tratament în funcție de vârstă | |
|---|---|---|
| | < 12 luni [a] | ≥ 12 luni |
| **1** | Tratați pe toți | În funcție de conținutul de limfocite CD4 [b] |
| **2** | Tratați pe toți | În funcție de conținutul de limfocite CD4 [b] |
| **3** | Tratați pe toți | În funcție de conținutul de limfocite CD4 [b] |
| **4**[c] | Tratați pe toți | |

*Sursa*: adaptat din recomandările globale OMS, 2006 *(30)*.
[a] Recomandarea «tratați pe toți» la adresa copiilor sub 12 luni diferă de recomandările globale ale OMS. Specialiştii Europeni în HIV-infecție consideră că tratamentul este indicat tuturor copiilor HIV-infectați cu vârsta sub un an. Totuşi, pentru confirmarea corectitudinii acestei recomandări sunt necesare studii suplimentare.
[b] Pentru conținutul limfocitelor CD4, la care este indicat TARV, faceți referință la Tabelul 2.
[c] Anteriori inițierii TARV este necesar a efectua tratamentul infecțiilor oportuniste.

* Faceți referință la Anexa 3.5 pentru clasificarea clinico-imunologică a infecției HIV la adulți (CDC, 1993)

4.1. Criteriile imunologice pentru inițierea TARV în funcție de vârstă

- Marcherii imunologici joacă un rol auxiliar şi trebuie să fie utilizați în combinație cu indicațiile clinice.
- Valorile prag ale numărului de limfocite CD4, care indică gravitatea imunodeficienței, sunt elucidate în Tabelul 2. Aceste date au fost obținute în studiile longitudinale efectuate la copiii HIV-infectați şi indică valorile, la care este indicat TARV. În linii generale, la copiii sub 5 ani un marcher mai exact ar fi raportul procentual al limfocitelor CD4, iar la copiii trecuți de 5 ani — numărul limfocitelor CD4.
- Dacă raportul procentual al limfocitelor CD4 nu este posibil de determinat, se poate reieşi din

[75] În Europa (în cazurile, în care acest lucru este posibil), tratamentul HIV-infecției la copii urmează să fie efectuat în colaborare cu un membru al rețelei PENTA. Informația de contact poate fi obținută pe sit-ul: http://www.ctu.mrc.ac.uk/penta.

numărul absolut de limfocite CD4.

- La copiii peste 5 ani valoarea prag poate fi considerată acea valoare ca şi la adulţi — 200—350/mcl. La căderea numărului de limfocite sub 200/mcl creşte considerabil riscul de SIDA, de aceea acest lucru trebuie evitat.
- Trebuie de evitat căderea numărului de limfocite CD4 sub valoarea prag, aşa cum în acest caz creşte considerabil riscul de progresare a maladiei şi mortalitatea. În cazul valorilor prag ale limfocitelor CD4, TARV trebuie să fie iniţiat indiferent de stadiul clinic al HIV-infecţiei.
- Dacă copilul prezintă tuberculoză pulmonară, atunci în funcţie de valoarea limfocitelor CD4 şi starea clinică urmează a se decide dacă TARV trebuie să fie iniţiat imediat sau dacă acesta poate fi amânat (faceţi referinţă la Capitolul 4 «Tuberculoza şi HIV-infecţia: conduita pacienţilor cu infecţie mixtă»). Clasificaţia OMS a imunodeficienţei, cauzate de HIV-infecţie, la copii, este elucidată în Anexa 2.

**Tabelul 2. Criteriile pentru iniţierea TARV, în funcţie de indicatorii CD4.**

| Marcherul imunologic | Valorile prag ale CD4, la care se recomandă iniţierea TARV | | | |
|---|---|---|---|---|
| | **□11 luni** | **12— 35 luni** | **36— 59 luni** | **≥ 5 ani [a]** |
| Raportul procentual al limfocitelor CD4 şi/sau numărul limfocitelor CD4 | □ 25% (□1500/mcl) | □20% (□750/mcl) | □15% (□350/mcl) | □200/mcl (□15%) |

[a] Începând cu vârsta de 5 ani, un indicator mai veridic pentru iniţierea TARV este numărul de limfocite CD4.
***Sursa***: adaptat conform recomandărilor OMS, 2006 *(30)*.

HIV-infecţia progresează mai rapid la copii decât la adulţi. Pronosticarea evoluţiei maladiei în funcţie de valoarea ARN viral este dificilă, în particular la copiii de vârstă fragedă, de aceea determinarea ÎV anterior iniţierii tratamentului nu este obligatorie. Din altă parte, ÎV este un indicator al răspunsului la tratament, de aceea după posibilitate aceasta urmează să fie măsurată până la tratament şi după 1 şi 3 luni de terapie. Scopul tratamentului este reducerea ÎV până la valori indeterminabile (în prezent, valoarea prag este considerată, de regulă, sub 50 de copii de ARN HIV într-un ml de plasmă sanguină), la care replicarea virusului încetează şi diminuează probabilitatea dezvoltării rezistenţei la schema TARV administrată.

De rând cu marcherii clinici şi de laborator, în luarea deciziei cu privire la iniţierea TARV ar putea ajuta evaluarea riscului de progresare a HIV-infecţiei până la stadiul SIDA şi deces timp de un an, în funcţie de vârstă, raportul procentual sau numărul de limfocite CD4 şi ÎV. Acest risc poate fi calculat cu ajutorul unui calculator special accesibil pe sit-ul: http://www.ctu.mrc.ac.uk/penta/hppmcs (*31*).

4.2. Schemele TARVIA de prima linie

Selectarea schemei TARV de prima linie la copii se bazează pe aceleaşi principii, ca şi în cazul adulţilor, dar ţinând cont de următoarele particularităţi suplimentare:

- Vârsta copilului;
- Acceptabilitatea formelor medicamentoase pentru copii;
- Efectele adverse;
- Posibilitatea selecţiei preparatelor pe viitor;
- Aderenţa anticipată la tratament;
- Stările şi afecţiunile concomitente (infecţii, dereglarea alimentării, dereglări metabolice);
- Posibilitatea sarcinii la fetele adolescente;
- Interacţiunile medicamentoase posibile.

Dacă nu este posibil de efectuat investigarea rezistenţei medicamentoase la copiii, care au fost supuşi acţiunii remediilor ARV în cadrul PTMF, sunt utilizate scheme TARV standard de prima linie (Tabelul 3).

**Tabelul 3. Schemele TARV de prima linie la copii.**

| Vârsta | Clasele de remedii ARV | Combinarea remediilor ARV |
|---|---|---|

| | | |
|---|---|---|
| < 3 ani (sau masa corporală < 10 kg) | 2 INTI + INNTI | Abacavir (sau zidovudină) + lamivudină [a] + nevirapină [b] |
| ≥ 3 ani | 2 INTI + INNTI | Abacavir (sau zidovudină) + lamivudină [a] + efavirenz [b, c] |

[a] În cazul copiilor, care n-au fost supuşi acţiunii preparatelor ARV, combinaţia abacavir + lamivudină este foarte eficientă. Studiul PENTA 5 a confirmat cert avantajele acestei scheme (http://www.ctu.mrc.ac.uk/penta/trials.htm) *(32, 33)*. În prezent, stavudina nu se recomandă din cauza riscului sporit de dezvoltare a lipodistrofiei *(34, 35)*.

[b] Efavirenz nu se recomandă copiilor sub 3 ani sau cu ponderea corporală sub 10 kg; acesta este contraindicat, de asemenea, fetiţelor de vârstă post-pubertară, active sexual fără contracepţie sigură, sau aflate în primul trimestru de sarcină. În cazul copiilor trecuţi de 3 ani, se dă preferinţă efavirenz faţă de nevirapină.

[c] Nevirapina nu este recomandată fetiţelor de vârstă post-pubertară (la acestea tratamentul este administrat conform schemelor pentru adulţi), la care numărul iniţial al limfocitelor CD4 >250/mcl.

4.3. Schemele TARVIA în circumstanţe speciale

În unele circumstanţe, pentru simplificarea regimului TARV iniţial ar putea fi utilizată schema cu trei INTI. Potrivit constatărilor studiilor la adulţi (*36–38*), în caz de ÎV mare (fenomen frecvent la copiii infectaţi intrauterin), această schemă nu este întotdeauna eficientă. De aceea, schema cu trei INTI este recomandată în prezent doar în circumstanţe speciale. În particular, acestea pot fi administrate:

- Adolescentelor gravide, cu numărul limfocitelor CD4 >250/mcl, cu contraindicaţii pentru nevirapină şi efavirenz;
- Adolescenţilor, la care pot fi anticipate sau este confirmată respectarea precară a regimului de tratament (după posibilitate, pentru schema dată a se utiliza un preparat combinat cu dozaj fix).

**Tabelul 4. Schemele TARV alternative.**

| Clasa remediilor ARV | Combinaţia remediilor ARV |
|---|---|
| 3 INTI | Zidovudină + lamivudină + abacavir |
| IP | Ca excepţie:<br>AZT + 3TC + LPV/r |

4.4. TARV la copiii care n-au fost expuşi acţiunii remediilor ARV

La copil există probabilitatea dezvoltării rezistenţei la unele remedii ARV în perioada dezvoltării intrauterine, în timpul naşterii şi post-partum (la alimentarea naturală la sân).

Copilul poate fi infectat cu o tulpină rezistentă de HIV în următoarele cazuri:

- Mama nu a beneficiat de remedii ARV, dar este infectată cu o tulpină rezistentă de HIV;
- Mama a beneficiat de remedii ARV până la sarcină;
- Mama a beneficiat de remedii ARV în timpul sarcinii pentru PTMF sau pentru tratamentul maladiei sale.

Frecvenţa transmiterii tulpinilor rezistente de HIV prin aceste căi nu este exact cunoscută, de aceea la copiii, care au fost expuşi acţiunii remediilor ARV, este utilizată aceeaşi schemă TARV, ca şi la copiii, care n-au fost expuşi unei atare acţiuni.

4.4.1. Acţiunea preparatelor ARV administrate în PTMF

- Dacă pentru PTMF au fost administrate nevirapina, lamivudina sau combinaţii ale acestora, este suficientă o singură mutaţie punctiformă, ca să apară rezistenţa la aceste preparate (*39, 40*). Concluziile vor fi posibile după efectuarea unor studii ulterioare.
- Administrarea copilului a unei singure doze de nevirapină sau lamivudină sau a altor remedii ARV pentru PTMF nu trebuie să constituie motivul refuzului de administrare a TARV necesare acestora.
- Nu este cunoscut dacă schemele cu trei INTI au avantaje în această situaţie.
- În calitate de scheme de prima linie este recomandată combinaţia standard 2 INTI + 1 INNTI (*30*).

4.4.2. Acţiunea continuă a remediilor ARV ce se conţin în laptele mamei cărei i se administrează TARV

- Unele remedii ARV (nevirapină, zidovudină, lamivudină) pătrund în laptele matern, deşi concentraţia acestora şi cantitatea pe care copilul o primeşte odată cu laptele matern, nu ajunge la nivelul terapeutic (*41, 42*).

- Dacă copilul alimentat natural la sân prezintă indicații pentru TARV, acestuia urmează să i se administreze remedii ARV în doze pediatrice standard, indiferent dacă mama beneficiază de TARV.
- În calitate de schemă de prima linie este recomandată combinația standard 2 INTI + 1 INNTI.

4.5. Dozele remediilor ARV şi corecția acestora în funcție de vârstă

O dată la trei luni dozele remediilor ARV urmează să fie verificate şi revizuite în corespundere cu ponderea corporală a copilului, pentru a asigura concentrația suficientă a preparatelor în sânge şi pentru a evita dezvoltarea rezistenței medicamentoase. Dozele sunt calculate în miligrame la kilogram de pondere corporală sau în mililitri la metru pătrat de suprafață corporală. O importanță deosebită o are standardizarea dozei; aceasta permite personalului, care nu are pregătire specială, să verifice corectitudinea dozei şi/sau să administreze copilului doza corespunzătoare a preparatului. Este rațională practica clinică de rotunjire a dozelor în direcția creşterii (în atare tactică părinților le este mai uşor să administreze copilului doza necesară). E mai bine de depăşit doza în limitele a 10 la sută, de oarece copilul creşte rapid. Dozele remediilor sunt prezentate în Anexa 3 *(30)*.

4.6. Respectarea regimului de tratament

Respectarea regimului de tratament este condiția decisivă pentru realizarea eficacității clinice, imunologice şi virusologice a TARV. Pacientul trebuie să-şi administreze nu mai puțin de 95 la sută din dozele indicate *(23, 43, 44)*. Acțiunile îndreptate spre îmbunătățirea respectării regimului la debutul terapiei, sunt elucidate în compartimentul cu privire la consultarea persoanelor îngrijitoare de copil (III.3 de mai sus), iar monitorizarea respectării regimului — în compartimentul IV.3 ce urmează.

Metodele de îmbunătățire a respectării regimului curativ, bazate pe selecția remediilor, includ:
- Selecția celor mai simple scheme TARV pentru a reduce frecvența şi cantitatea administrării comprimatelor pe parcursul 24 ore;
- Respectarea precauției la administrarea altor preparate în scopul evitării interacțiunilor medicamentoase;
- Simplificarea cerințelor față de administrarea preparatelor în funcție de ingerarea alimentelor;
- Informarea pacientului şi a persoanelor ce îngrijesc de acesta despre efectele adverse posibile; preîntâmpinarea despre dezvoltarea şi tratamentul efectelor adverse;
- Utilizarea, după posibilitate, a formelor de administrare lichide, cu gust plăcut; în cazul în care atare formă de administrare a preparatelor nu este accesibilă, a se utiliza comprimatele.

4.7. Ineficacitatea TARV

Cauzele ineficacității tratamentului ar putea fi diverse: respectarea precară a regimului curativ, posologia inadecvată a remediilor ARV sau activitatea insuficientă a acestora *(23, 43, 45, 46)*, problemele aferente farmacocineticii *(47)*. Concluzionarea ineficacității primei scheme terapeutice poate fi efectuată nu mai devreme decât peste 24 săptămâni de tratament şi cu condiția respectării regimului. Criteriile clinice ale ineficacității tratamentului trebuie să fie suplinite cu datele imunologice (nivelul limfocitelor CD4).

4.7.1. Criteriile imunologice ale ineficacității TARV

În caz de ineficacitate imunologică a TARV, numărul limfocitelor CD4 la copilul, care a beneficiat de tratament, rămâne sub sau la valoarea prag, care este considerată drept indicație pentru TARV la copiii de vârsta dată (Tabelul 2 de mai sus). Concomitent, numărul de limfocite CD4 pe fondal de TARV inițial creşte, ulterior scăzând până la valoarea prag sau mai puțin. Astfel, pentru a trage o concluzie cu privire la ineficacitatea imunologică a terapiei, trebuie să cunoaştem indicatorii precedenți ai nivelului de limfocite CD4.

4.7.2. Criteriile virusologice ale ineficacității TARV

Este mai complicat de determinat ineficacitatea virusologică a tratamentului decât cea imunologică şi pentru moment nu există o singură opinie vis-a-vis de aceasta. Scopul principal al tratamentului este reducerea ÎV până la valori indeterminabile (sub 50 de copii în 1 ml) şi menținerea acesteia la acest

nivel cât mai mult timp posibil. Totuşi, la mulţi copii pe fondal de tratament, ÎV rămâne la nivel de la 1000 până la 50.000 de cópii în 1 ml, dar concomitent realizând rezultate clinice formidabile, cu păstrarea valorilor înalte ale raportului procentual al limfocitelor CD4. Din moment ce pentru moment este imposibil de determinat la care valori prag a ÎV la copii urmează a se recurge la schemele de linia a doua, această decizie trebuie să fie luată în caz de prezenţă a criteriilor clinice şi imunologice ale ineficacităţii terapiei.

4.7.3. Criteriile clinice ale ineficacităţii TARV

Asupra ineficacităţii tratamentului indică:

- Apariţia sau recidiva afecţiunilor, ce se referă la criteriile stadiului clinic al HIV-infecţiei 3 sau 4 (Anexa 1), peste 24 săptămâni de tratament potrivit schemei de prima linie sau mai târziu;
- Încetinirea sau stoparea dezvoltării fizice a copilului (la debutul TARV a fost remarcată o dinamică pozitivă), în pofida alimentaţiei suficiente şi lipsei altor cauze;
- Dereglarea dezvoltării psihomotorii (două sau mai multe din următoarele simptome: dereglarea creşterii creierului, dereglarea funcţiilor cognitive; dereglări motorii clinic manifeste) (*48*);
- Apariţia noilor infecţii oportuniste sau a neoformaţiunilor maligne, recidiva stomatitei candidozice sau a esofagitei candidozice persistente.

Progresarea clinică a maladiei urmează să fie diferenţiată cu sindromul inflamator de recuperare a imunităţii (SIRI) (faceţi referinţă la compartimentul III.5.3).

4.8. Schemele TARV de linia a doua

Schimbarea completă a schemei TARV trebuie să fie realizată doar în cazul ineficienţei clinice sau imunologice a tratamentului şi nu mai devreme de 24 săptămâni de terapie. Pentru a determina probabilitatea succesului şi a reduce riscul rezistenţei încrucişate, schema de linia a doua trebuie să includă nu mai puţin de trei remedii noi, cel puţin unul din care să aparţină unei clase noi de preparate. Nucleul schemei trebuie să-l constituie remediile, care-şi păstrează activitatea vis-a-vis de tulpina HIV cu care este infectat copilul.

Printre avantajele schemelor bazate pe inhibitorii proteazei (IP) se numără eficacitatea clinică dovedită şi efectele adverse bine cunoscute. Din cauza activităţii scăzute a aproape tuturor agenţilor medicamentoşi nucleozidici de linia a doua, este recomandat a se utiliza IP, amplificate cu ritonavir.

| | **Inhibitor al proteazei** [a] |
|---|---|
| **2 INNTI + IP** | Didanozină [b] + zidovudină, sau abacavir (dacă n-a fost administrat anterior) + Lopinavir/ritonavir [d] |
| | ABC + 3TC + LVP/r |
| | |

4.9. Conduita în caz de ineficienţă a schemei de linia a doua

La alegerea schemei curative trebuie să se ţină cont de o mulţime de factori şi de a obţine consultarea specialistului în HIV-infecţie; uneori este necesar a îndrepta copilul şi persoana îngrijitoare la clinici specializate.

Acţiuni posibile:

- Administrarea noilor remedii, de exemplu Enfuvirtid (suplimentar sau în schimbul celor precedente);
- Continuarea tratamentului potrivit schemei adoptate până când nu vor apărea noi preparate.

## *5. Monitorizarea copiilor cu HIV/SIDA*

Copiii cu HIV/SIDA trebuie să fie monitorizaţi cu regularitate, pentru a corecta oportun planul terapeutic. O atare observare trebuie să includă atât copiii cărora li se administrează TARV, cât şi copiii care nu au indicaţii pentru acesta.

5.1. Monitorizarea copiilor până la iniţierea TARV

Principalul scop al monitorizării copiilor HIV-infectaţi este alegerea corectă a momentului pentru iniţierea TARV, pregătirea copilului şi a părinţilor către terapie, precum şi prevenirea, depistarea şi tratamentul complicaţiilor HIV-infecţiei.

- Observarea clinică a copiilor, care nu au indicaţii pentru TARV, urmează să fie efectuată nu mai rar decât o dată la 6 luni.
- Urmează să fie evaluaţi aceiaşi parametri, ca şi la examinarea primară. În cazul fiecărui copil, vor fi înregistrate talia şi ponderea corporală pe diagrama dezvoltării fizice, aşa cum reţinerea dezvoltării fizice reprezintă unul din cele mai frecvent întâlnite simptome ale SIDA la copiii HIV-infectaţi.
- Odată cu dezvoltarea indicaţiilor clinice şi imunologice pentru TARV, examinarea copilului şi măsurarea nivelului de limfocite CD4 (Tabelul 2) trebuie să fie efectuate mai frecvent.
- Evaluarea şi corecţia alimentaţiei trebuie să fie efectuate la fiecare contact cu copilul şi persoanele îngrijitoare, preferabil lunar.

### 5.2. Monitorizarea copiilor ce beneficiază de TARVIA

Evaluarea răspunsului la TARV trebuie să fie efectuată cu regularitate şi să includă monitorizarea clinică şi de laborator, la fel ca şi evaluarea respectării regimului curativ.

#### 5.2.1. Monitorizarea clinică

Examinarea clinică urmează să fie efectuată odată la fiecare 3 luni, acordând atenţie maximă principalelor manifestări ale răspunsului la TARV, la care se referă:

- Dezvoltarea fizică, în particular la copiii cu retenţia creşterii;
- Dezvoltarea psihomotorie şi simptomele neurologice la copiii cu encefalopatie şi la copiii cu retenţie în dezvoltarea psihomotorie;
- Felul şi frecvenţa dezvoltării infecţiilor oportuniste (bacteriene, stomatita candidozică etc.)

#### 5.2.2. Monitorizarea de laborator

- Valorile limfocitelor CD4 urmează să fie determinate trimestrial (o dată la fiecare 3 luni), iar în caz de prezenţă a indicaţiilor clinice — şi mai rar.
- Efectuarea monitorizării de laborator a efectelor adverse ale remediilor ARV şi afecţiunile concomitente sunt determinate în linii generale de manifestările clinice existente.

### 5.3. Sindromul inflamator de recuperare a imunităţii

SIRI se dezvoltă la scurt timp după iniţierea TARV, mai des la pacienţii cu titrul iniţial foarte scăzut al limfocitelor CD4, la copii fiind înregistrat mai rar decât la adulţi *(49–54)*. Simptomele SIRI sunt similare simptomelor infecţiilor oportuniste. De regulă, acestea se manifestă în primele trei luni de TARV activă *(55)* pe fondal de creştere rapidă a valorilor limfocitelor CD4. În unele cazuri recuperarea imunităţii rezultă în apariţia manifestărilor atipice ale unor infecţii oportuniste.

### 5.4. Monitorizarea toxicităţii remediilor ARV

Efectele adverse ale TARV sunt uneori dificil de diferenţiat de manifestările HIV-infecţiei propriu-zise. Simptomele atribuite efectelor adverse ale TARV pot fi explicate printr-o infecţie concomitentă (de exemplu, simptomele hepatitei la copil pot fi explicate prin hepatită virală) sau reacţie la alte remedii medicamentoase (de exemplu, drept cauză a hepatitei medicamentoase poate servi izoniazida, care este administrată copilului în cadrul terapiei antituberculoase, iar cauza erupţiilor — TMP/SMZ, administrat pentru profilaxia infecţiilor oportuniste). Efectele adverse pot fi acute (se dezvoltă după administrarea primelor doze de preparat), subacute (se manifestă în primele două săptămâni de terapie) sau tardive (se dezvoltă după tratament de lungă durată)[76].

Majoritatea efectelor adverse la copii sunt înregistrate mai rar ca la adulţi (de exemplu, la copii mai rar sunt observate simptomele clinic pronunţate ale hepatotoxicităţii cauzate de nevirapină). Efectele adverse pot fi de gravitate diversă, variind de la uşoare până la cele cu pericol pentru viaţă. La apariţia

[4] Descrierea succintă a efectelor adverse ale diverselor remedii ARV poate fi găsită pe sit-ul Asociaţiei pentru Combaterea HIV-infecţiei la Copii (http://www.bhiva.org/chiva).

efectelor adverse ale remediilor ARV urmează de:

- Evaluat severitatea efectelor adverse.
- Determinat dacă efectul advers este cauzat de remediile ARV sau de alte remedii medicamentoase.
- Ţinut cont de afecţiunile concomitente (de exemplu, drept cauză a icterului poate servi nu doar remediile ARV, dar şi hepatita virală), deoarece nu toate problemele ce apar pe fondal de TARV sunt condiţionate de remediile ARV.
- Conduita pacienţilor depinde de severitatea efectelor adverse.
  - Efecte adverse grave, cu pericol pentru viaţă. Imediat anulaţi *toate* remediile ARV şi administraţi tratamentul corespunzător. După îmbunătăţirea stării TARV poate fi reînceput, substituind preparatul ce a cauzat efectul advers cu altul. Efectele adverse cu pericol pentru viaţă se întâlnesc foarte rar, în particular o atare situaţie poate apărea în caz de hiperlactatemie fulminantă.
  - Efecte adverse severe. Substituiţi remediul ce a cauzat efectul advers fără a stopa TARV. Atare efecte adverse sunt de asemenea rare, cea mai răspândită fiind situaţia în care la copil se dezvoltă lipodistrofia sau neuropatia la utilizarea de lungă durată a stavudinei în tratament.
  - Efecte adverse de gravitate medie. Trebuie de încercat continuarea TARV, pe cât acest lucru e posibil; dacă tratamentul simptomatic nu ajută, poate fi substituit unul din remediile ARV.
  - Efecte adverse uşoare pot fi neplăcute, dar nu implică schimbarea terapiei.
- În caz de efecte adverse uşoare şi moderate, a indica importanţa respectării exacte a regimului de tratament, indiferent de atare manifestări ale toxicităţii.
- De subliniat repetat faptul că, în cazurile în care efectele adverse pun în pericol viaţa pacientului, este necesar a anula toate remediile ARV până când starea acestuia nu se va stabiliza.

În continuare sunt prezentate unele grupuri de efecte adverse, care se dezvoltă frecvent la administrarea unor remedii ARV sau a unor clase de preparate ARV.

- Dereglări hematologice (anemie, neutropenie şi, mai rar, trombocitopenie), care se dezvoltă ca rezultat al inhibării hematopoiezei; de cele mai dese ori cauza acesteia este zidovudina;
- Dereglarea funcţiei mitocondriilor, în particular la administrarea INTI, care se manifestă prin lactacidoză, hepatotoxicitate, pancreatită şi neuropatie;[77]
- Lipodistrofia şi dereglările metabolice, în particular la tratamentul cu stavudină şi IP augmentaţi cu ritonavir, precum şi cu unele INTI;[78]
- Reacţii alergice, cum ar fi erupţiile cutanate şi reacţia de hipersensibilitate, apar mai des la administrarea INNTI, precum şi la unele INTI, în particular a abacavirului.

5.4.0. Sumarul schemelor ARV pentru conduita specifică a TARV la copii:

| • **Linia I de preferinţă** | • **Linia I alternativă** | • **Linia II de preferinţă** | • **Linia II alternativă** |
|---|---|---|---|
| • (ABC sau AZT[3]) + 3TC + NVP<br>•<br>• (ABC sau AZT[3]) + 3TC + EFV | • AZT + 3TC + ABC[4,5]<br>•<br>• Ca excepţie:<br>• AZT + 3TC + LPV/r | • ddI + (ABC sau AZT) + LPV/r<br>•<br>• ABC + 3TC + LVP/r | •<br>• |

5.4.1. Conduita pacienţilor în manifestările clinice ale efectelor adverse ale remediilor ARV

| **Tabelul 6. Conduita pacienţilor cu manifestări clinice ale efectelor adverse ale remediilor ARV.** | | |
|---|---|---|
| **Manifestările clinice** | **Schimbările de laborator** | **Conduita** |
| ***Efecte adverse severe acute*** | | |

[77] Unii INTI sunt mai toxici pentru mitocondrii decât alţii. Astfel, zidovudina este mai puţin toxică pentru mitocondrii decât stavudina, dar mai toxică decât lamivudina şi abacavirul.

[78] Dereglările includ redistribuirea ţesutului adipos (în particular, lipatrofia periferică, maximal pronunţată în caz de tratament cu stavudină şi zidovudină, plus obezitatea trunchiului), hiperlipidemia, hiperglicemia, insulinorezistenţa, diabetul zaharat, osteopenie, osteoporoză, osteonecroză.

| **Tabelul 6. Conduita pacienților cu manifestări clinice ale efectelor adverse ale remediilor ARV.** | | |
|---|---|---|
| **Manifestările clinice** | **Schimbările de laborator** | **Conduita** |
| *Hepatita acută, clinic manifestă (INNTI — în particular, nevirapina, mai rar efavirenz — INTI şi IP)* | | |
| Icter.<br>Hepatomegalie.<br>Dereglări gastrointestinale.<br>Slăbiciune, pierderea apetitului.<br>Hipersensibilitate (erupții cutanate, febră, alte simptome generale) de regulă în primele 6—8 săptămâni de tratament.<br>Lactacidoză (pe fondal de INTI — faceți referință la compartimentul ce urmează) | Creşterea activității aminotransferazelor.<br>Creşterea nivelului de bilirubină. | Anulați toate remediile ARV până la dispariția simptomelor.<br>Monitorizați activitatea aminotransferazelor şi nivelul bilirubinei.<br>Dacă pacientul beneficiază de nevirapină, anulați acest preparat şi ulterior *SĂ NU* mai fie administrat.<br>După înlăturarea simptomelor:<br>o Înlocuiți preparatul (schemele ce includ nevirapina), sau<br>o Reîncepeți tratamentul potrivit schemei precedente cu monitorizare minuțioasă; la reapariția simptomelor înlocuiți preparatul (faceți referință la Tabelul 7). |
| *Pancreatită acută (INTI, în particular stavudina şi didanozina, mai rar lamivudina)* | | |
| Nausea şi vomă pronunțate.<br>Durere pronunțată în abdomen.<br>Lactacidoză (faceți referință la compartimentul ce urmează) | Creşterea activității amilazei pancreatice.<br>Creşterea activității lipazei. | Anulați toate remediile ARV până la dispariția simptomelor.<br>Monitorizați activitatea amilazei şi lipazei pancreatice în serul sanguin.<br>După normalizarea stării, reîncepeți TARV cu alți INTI, preferabil netoxici pentru pancreas (faceți referință la Tabelul 7). |
| *Reacția de hipersensibilizare (abacavir, nevirapină)* | | |
| Abacavir: simptome acute ale dereglărilor respiratorii şi gastro-intestinale, inclusiv febră, fatigabilitate, mialgie, nausea, vomă, diaree, dureri abdominale, faringită, tuse, dispnee, erupții cutanate (de regulă, uşoare); creşterea simptomelor la scurt timp după administrarea dozei de abacavir; de regulă, aceste simptome apar în primele 6—8 săptămâni ale terapiei.<br>Nevirapină: simptome generale: febră, mialgie, artralgie, hepatită, uneori erupții cutanate. | Creşterea activității aminotransferazelor.<br>Eozinofilie. | Anulați imediat toate remediile ARV până la dispariția simptomelor.<br>Nevirapina şi abacavirul ulterior *a NU se* mai administra.<br>După dispariția simptomelor, reîncepeți TARV, substituind abacavirul şi nevirapina cu alt remediu (faceți referință la Tabelul 7). |
| *Lactacidoză (INTI, în particular stavudină)* | | |
| Fatigabilitatea şi astenie generală.<br>Simptome gastrointestinale (nausea, vomă, diaree, dureri abdominale, hepatomegalie, pierderea poftei de mâncare şi/sau scăderea subită inexplicabilă a ponderii corporale).<br>Hepatită sau pancreatită (faceți referință la compartimentul de mai sus).<br>Dereglări respiratorii (tahipnee, dispnee).<br>Simptome neurologice (inclusiv, slăbiciuni musculare). | Creşterea intervalului anionic.<br>Lactacidoză (simptomele pot persista sau să se augmenteze, în pofida anulării TARV).<br>Creşterea activității aminotransferazelor.<br>Creşterea activității CPC.<br>Creşterea activității LDH. | Anulați toate remediile ARV până la dispariția simptomelor.<br>După dispariția simptomelor, reîncepeți TARV, administrând schema cu un al INTI, care este mai puțin toxic pentru mitocondrii (de exemplu, cu abacavir sau zidovudină) (faceți referință la Tabelul 7). |
| *Erupții cutanate grave, sindromul Stevens—Johnson (INNTI, în particular nevirapina, mai rar efavirenz)* | | |

| **Tabelul 6. Conduita pacienților cu manifestări clinice ale efectelor adverse ale remediilor ARV.** | | |
|---|---|---|
| **Manifestările clinice** | **Schimbările de laborator** | **Conduita** |
| Erupții în primele 6—8 săptămâni de tratament.<br>*Uşoare sau moderat pronunțate*: purpurie, maculo-papuloase, confluente, mai des pe trunchi şi membrele superioare; lipsa simptomelor generale.<br>*Erupții cutanate severe:* eritem difuz, descuamarea epidermei, angioedemul Quinke sau reacția de tipul maladiei serice, fie erupții cutanate cu simptome generale (febră, erupții pe mucoasa cavității bucale, vezicule, edem facial, conjunctivită).<br>Sindromul cu pericol pentru viață Stevens—Johnson sau necroliza epidermală toxică (sindromul Lyell) | Creşterea activității aminotransferazelor | În caz de erupții uşoare şi moderate, continuați TARV sub supraveghere minuțioasă.<br>În caz de erupții grave cu pericol pentru viață, anulați toate remediile ARV până la dispariția simptomelor. Pacientului *NU* se administrează în continuare nevirapina.<br>După dispariția simptomelor, continuați TARV, substituind nevirapina cu un alt remediu (faceți referință la Tabelul 7). (Adnotare: majoritatea specialiştilor nu administrează INNTI pacienților, la care tratamentul cu nevirapină a cauzat sindromul grav şi cu pericol pentru viață Stevens-Johnson.) |
| *Anemia gravă cu pericol pentru viață (zidovudina)* | | |
| Paliditate pronunțată, tahicardie.<br>Astenie pronunțată.<br>Insuficiență cardiacă | Nivel scăzut al hemoglobinei | Dacă tratamentul simptomatic nu ajută (de exemplu, transfuzia sanguină), anulați zidovudina şi administrați un al INTI (faceți referință la Tabelul 7). |
| *Neutropenie gravă (zidovudina)* | | |
| Infecții, septicemie | Numărul redus al neutrofilelor | Dacă tratamentul simptomatic nu ajută (de exemplu, transfuzia sanguină), substituiți zidovudina cu un alt INTI (faceți referință la Tabelul 7). |
| ***Efecte adverse grave cronice tardive*** | | |
| *Lipodistrofia, sindromul dereglărilor metabolice multiple (stavudina, IP)* | | |
| Lipatrofia unor porțiuni ale corpului şi/sau acumularea țesutului adipos pe altele:<br>Depunerea țesutului adipos în abdomen, cifoză adipoasă, hipertrofia glandelor mamare;<br>Atrofia țesutului adipos pe membre, fese, față.<br>Insulinorezistență, diabet zaharat.<br>Risc îndepărtat pentru maladia ischemică a cordului. | Hipertrigliceridemie; hipercolesterolemie; nivel scăzut al LPDM; hiperglicemie | Nu administrați stavudină.<br>Substituirea IP cu INNTI ar putea diminua schimbările profilului lipidic al serului sanguin. |
| *Neuropatie gravă (stavudină, didanozină, mai rar lamivudină)* | | |
| Durere, parestezii, amorțirea plantelor şi palmelor; copilul refuză să se deplaseze.<br>Afectarea distală a sensibilității.<br>Slăbiciuni musculare uşoare şi areflexie. | Lipsesc | Substituiți doar INTI suspectat să fi cauzat neurotoxicitatea cu INTI care nu posedă neurotoxicitate (Tabelul 7).<br>S-ar putea să dureze câteva săptămâni până vor dispărea simptomele. |
| ***Sursa***: OMS, 2006 *(30)*. | | |

5.4.2. Substituirea preparatelor ARV ce formează schemele de prima linie pe motiv de toxicitate

Reieşind din spectrul nu prea mare de remedii ARV disponibile, acestea urmează a fi schimbate doar în situații extreme — în caz de efecte adverse grave cu pericol pentru viață (faceți referință la Tabelul 6 de mai sus). Dacă se impune schimbarea remediului din cauza efectelor adverse, după posibilitate urmează a se evita administrarea IP.

| **Tabelul 7. Substituirea remediilor ARV în schemele de prima linie.** | | |
|---|---|---|
| **Remediul ARV de prima linie** | **Cele mai frecvente efecte adverse severe** | **Remediul recomandat ca substituție** |

| | | |
|---|---|---|
| **Abacavir** | Reacția de hipersensibilitate | Zidovudină |
| **Zidovudină** | Neutropenie sau anemie severă [a] | Abacavir |
| | Lactacidoză | Abacavir |
| | Dereglări gastrointestinale grave [b] | Abacavir |
| **Efavirenz** | Toxicitatea de durată sau severă pentru SNC [c] | Nevirapină |
| | Teratogenitate (contraindicat în trimestrul I al sarcinii şi adolescentelor sexual active care nu recurg la metode sigure de contracepție). | |
| **Nevirapină** | Hepatită acută manifestată clinic [d] | Efavirenz [e] |
| | Reacția de hipersensibilitate | Preferință se acordă substituirea cu INTI; în acest caz schema va consta din 3 INTI (a se ține cont, că o atare schemă poate fi mai puțin eficientă) sau de substituit cu IP (începerea prematură a TARV de linia a doua). |
| | Erupții cutanate grave sau cu pericol pentru viață (sindromul *Stevens—Johnson*) [f] | |

[a] Se subînțelege dereglare hematologică severă, eventual cu pericol pentru viață, în caz de care terapia de susținere nu este eficientă.
[b] Sunt subînțelese dereglări gastrointestinale severe şi persistente, care prezintă un obstacol pentru asimilarea remediilor ARV.
[c] Se subînțelege toxicitatea pronunțată pentru SNC, de exemplu halucinații persistente sau psihoză.
[d] În cazul copiilor HIV-infectați, care nu au atins vârsta adolescentină, manifestările clinice ale hepatotoxicității nevirapinei se dezvoltă foarte rar.
[e] În prezent, efavirenz nu este recomandat copiilor sub 3 ani şi copiilor cu ponderea corporală sub 10 kg; efavirenz este contraindicat, de asemenea, adolescentelor sexual active în primul trimestru al sarcinii sau care nu fac uz de contracepție sigură.
[f] Severe sunt erupțiile cu detaşarea epidermei, edemul Quincke şi reacțiile similare bolii serice, la fel ca şi erupțiile cu febră şi alte simptome generale, erupțiile pe mucoasa cavității bucale, vezicule, edemul facial, conjunctivită. Sindromul *Stevens—Johnson* poate pune viața în pericol. În cazul erupțiilor cu pericol pentru viață, majoritatea specialiştilor se abțin să administreze efavirenzul din cauza riscului de toxicitate, caracteristic întregii clase de INNTI.

5.5. Monitorizarea respectării regimului de tratament

Din moment ce a fost dovedit că eficacitatea virusologică şi imunologică a terapiei depinde de aderența la tratament *(23, 43, 44)*, trebuie de monitorizat minuțios respectarea regimului terapeutic. Responsabilitatea pentru aceasta cade pe toți: pacient (dacă acesta este copil de vârstă mai mare sau adolescent), persoanele îngrijitoare şi lucrătorii medicali. Sporirea aderenței la tratament poate fi asigurată prin intermediul:

- Evaluării respectării regimului curativ la fiecare vizită, iar la necesitate şi între vizite prin telefon sau corespondență;
- Utilizării seturilor farmaceutice pentru comprimate, memourilor, deşteptătoarelor, pager-elor, timer-elor;
- Utilizării mijloacelor de predare, inclusiv a pliantelor, calendarelor;
- Asistenței grupurilor de suport şi a consultanților individuali;
- Administrării preparatelor sub supravegherea lucrătorului medical;
- Listei de verificare pentru respectarea regimului curativ pentru persoanele îngrijitoare ale copilului;
- Discutării cauzelor posibile, care servesc drept obstacole pentru respectarea regimului, cu persoanele ce îngrijesc de copil.

Dacă vârsta copilului era 8-10 ani la momentul stabilirii diagnozei, acesta poate activ participa în tratament, fapt ce poate îmbunătăți respectarea regimului. Este necesar a se ține cont de vârsta copilului, dezvoltarea psihică a acestuia şi condițiile sociale. La explicarea diagnozei urmează a fi utilizat un limbaj accesibil copilului.

Utile sunt grupurile de ajutor reciproc pentru copii, atunci când copiii se adresează la clinică şi se joacă împreună în jocuri educaționale. Aceştia află că nu sunt singuri şi că sunt şi alți copii cu HIV-infecție. În acest timp, persoanele îngrijitoare pot discuta între dânşii.

5.6. Monitorizarea şi suportul alimentației

Evaluarea cu regularitate a stării nutriționale şi a simptomelor corelate cu aceasta are o importanță mare pentru depistarea precoce a dereglărilor de nutriție şi a retardului în dezvoltarea fizică, şi trebuie să constituie o parte componentă a monitorizării clinice planificate a copiilor cu HIV-infecție.

- În cazul copiilor de vârstă fragedă, evaluarea nutriției este efectuată o dată pe lună, la copiii cu vârstă

mai mare — o dată la trei luni. Totodată, sunt evaluate:
- Felul de alimentație [79];
- Frecvența şi durata alimentațiilor, cantitatea alimentelor consumate;
- Caracterul adecvat al rației alimentare;
- Frecvența defecațiilor şi a micțiunilor urinare;
- Acuzele *(56)*.

o La fiecare examinare sunt măsurate talia şi ponderea corporală a copilului, concomitent:
- Trebuie să fie utilizate unele şi aceleaşi mijloace de măsurare;
- La copiii sub 2 ani talia este măsurată în poziție culcat pe spate;
- La copiii peste 2 ani talia este măsurată în poziție verticală;
- Este măsurată circumferința maximală a capului;
- Se ține cont de vârstă şi sex;
- Este format orarul creşterii copilului.

o În caz de dereglări de creştere sau nutriție, examinarea este efectuată mai des (*56*).

5.7. Evaluarea dezvoltării

La nou-născuți şi la copiii de vârstă fragedă este important a evalua şi a continua observarea dezvoltării funcțiilor cognitive, motorii, verbale şi sociale, aşa cum la mulți copii HIV-infectați deja la o vârstă precoce poate fi observat un retard pronunțat în dezvoltare, care ar putea servi drept indicator precoce important de progresare a HIV-infecției (*57, 58*).

o Evaluarea dezvoltării trebuie efectuată la fiecare vizită.
o Este necesar a evalua funcțiile cognitive, motorii, verbale şi sociale.
o Este necesar a atrage atenție principalelor etape de dezvoltare şi a verifica dacă corespunde dezvoltarea copilului vârstei acestuia.
o Pot fi utilizate tabele de control sau de observat copilul în timpul examinării (faceți referință la Anexa 3) (*56*).

Obiectivul principal este depistarea timpurie a retardului în dezvoltare în scopul prevenirii sau reducerii numărului de consecințe grave.

## *IV. Profilaxia şi tratamentul principalelor infecții oportuniste*

Asistența medicală acordată copiilor cu HIV-infecție nu se reduce doar la TARV. Copiii cu numărul de limfocite CD4 cu mult sub norma de vârstă prezintă un risc ridicat pentru infecții oportuniste. La soluționarea întrebării cu privire la profilaxia medicamentoasă a infecțiilor la copilul cu diagnostic recent de HIV-infecție sau la copilul cu imunodeficiență severă, în primul rând trebuie de administrat TARV eficientă, pentru a recupera imunitatea. La copiii la care câteva scheme TARV au fost ineficiente şi la care numărul de limfocite CD4 este foarte scăzut, profilaxia medicamentoasă a infecțiilor oportuniste are o semnificație foarte mare, indiferent de administrarea TARV copilului la momentul de față[80].

1. Tuberculoză

Tuberculoza reprezintă un pericol serios pentru sănătatea copilului. HIV-infecția sporeşte sensibilitatea față de *Mycobacterium tuberculosis* şi riscul de progresare rapidă a tuberculozei. Pentru recomandările cu privire la diagnosticul şi tratamentul tuberculozei, faceți referință la Capitolul 4 «*Tuberculoza şi HIV-infecția: conduita pacienților cu infecție mixtă*».

2. Infecții diseminate cauzate de micobacterii atipice

[79] Biroul OMS pentru Europa recomandă nutriția artificială; dacă aceasta nu este posibilă, se recomandă alimentația exclusiv naturală la sân.

[80] Porțiuni considerabile din acest compartiment sunt elaborate în baza datelor din «*Ghidul Asociației HIV a Copiilor pentru tratamentul infecțiilor oportuniste la copiii HIV-infectați»,* CHIVA (Asociația pentru HIV-infecție la copii) *(59)* sau sunt preluate nemijlocit din această îndrumare, cu permisiunea autorilor şi CHIVA. Informația detaliată cu privire la profilaxia şi tratamentul infecțiilor oportuniste la copii poate fi accesată pe sit-ul Asociației (http://www.bhiva.org/chiva/protocols/supportdocs/CHIVA-presubmissionAug06.pdf).

Aceste infecţii se dezvoltă în caz de imunodeficienţă severă, atunci când numărul limfocitelor CD4 scade sub 50/mcl. În 90 la sută din cazuri agentul patogen este complexul *Mycobacterium avium-intracellulare*. Mediana speranţei la viaţă după stabilirea diagnozei la copii este 6 luni. Aceste infecţii necesită consultaţia pediatrului specializat în tratamentul HIV-infecţiei.

**Profilaxie**
Infecţiile diseminate cauzate de micobacteriile atipice pot fi prevenite, dacă tuturor copiilor cu numărul limfocitelor CD4 <50/mcl li se va administra azitromicină în doza 20 mg/kg o dată pe săptămână (doza maximă 600 mg).

**Diagnostic**
Caracteristice sunt febra de durată, inhibiţia hematopoiezei, scăderea ponderii corporale şi dereglările gastrointestinale cronice. În caz de infecţie diseminată agenţii patogeni pot fi izolaţi din spută; mai mult ca atât, bacteriile acidorezistente pot fi depistate în masele fecale şi în măduva osoasă. La radiografia toracelui uneori sunt depistaţi nodulii limfatici perihilari măriţi în dimensiuni.

**Tratament**
Tratamentul include în sine chimioprofilaxia complexă cu ciprofloxacină, rifabutină şi claritromicină, care este administrată indiferent de vârstă. Nu există forme de administrare lichidă a rifabutinei, totuşi suspensia poate fi preparată de sine-stătător: conţinutul capsulelor urmează de dizolvat în sirop de vişină sau sirop din zahăr (10 mg/ml) *(60)*.

În caz de simptomatică clinică suspectă este efectuată însămânţarea sângelui la micobacterii în vase de laborator speciale. Sunt însămânţate şi masele fecale. Tratamentul este descris în Tabelul 8.

**Tabelul 8. Tratamentul infecţiilor diseminate cauzate de micobacterii atipice.**

| Remediul antimicrobian | Dozaj | Frecvenţa administrării | Modul de administrare | Durata tratamentului |
|---|---|---|---|---|
| Ciprofloxacină | 30 mg/kg | 2 ori / 24 ore (doza max. 750 mg) | Per os | 6 luni |
| + | | | | |
| Rifabutină | 10–20 | 1 priză / 24 ore (doza max. 300 mg / 24 | Per os | |
| + | mg/kg | ore) | | |
| Claritromicină * | | | Per os | |
| | 7,5 mg/kg | 2 ori / 24 ore (doza max. 500 mg) | | |

* Dacă claritromicina nu este disponibilă, aceasta poate fi substituită cu etambutol, 15 mg/kg 1 dată timp de 24 ore.

Este important să se ţină cont de interacţiunile medicamentoase posibile, în particular în cazul rifabutinei. Pentru informaţia despre interacţiuni şi soluţionarea acestora faceţi referinţă la sit-ul www.druginteraction.org

3. Pneumonia pneumocistică (PPC)

PPC (agentul cauzal *Pneumocystis jirovecii*) este una din cele mai frecvent raportate infecţii oportuniste; aceasta este observată la circa 40—50 la sută din copiii HIV-infectaţi. PPC este cea mai frecventă cauză de deces al sugarilor infectaţi cu HIV (de aceasta decedează 50—60 la sută din sugarii cu diagnoza SIDA) *(61, 62)*. De cele mai dese ori această infecţie se dezvoltă la copii în primul an de viaţă (72 la sută din cazuri) *(63)*, de aceea acestora le este recomandată profilaxia medicamentoasă.

**Profilaxie**
Profilaxia PPC cu cotrimoxazol (trimetoprim/sulfametoxazol, TMP/SMZ) se recomandă:
- Tuturor copiilor născuţi din mame HIV-infectate, începând cu vârsta 4—6 săptămâni şi până la excluderea diagnozei de HIV-infecţie prin metode virusologice (la copiii cu vârsta sub 18 luni alimentaţi artificial) sau metode serologice (la copiii de 18 luni şi mai mari);
- Tuturor copiilor în primul an de viaţă cu HIV-infecţie confirmată, indiferent de starea clinică şi cota procentuală a limfocitelor CD4.

Profilaxia medicamentoasă urmează să fie continuată până la vârsta de 5 ani, după care aceasta poate fi anulată în corespundere cu recomandările pentru adulţi şi adolescenţi.

**Tabelul 9. Formele medicamentoase şi dozajul cotrimoxazolului (TMP/SMZ) pentru copiii cu HIV-infecţie.**

| **Posologia recomandată pentru administrarea 1 dată timp de 24 ore** [a] | **Suspensie sau sirop** (5 ml sirop, 40/200 mg) | **Comprimate pentru copii** (20/100 mg) | **Comprimat obişnuit pentru adulţi** (80/400 mg) | **Comprimat dublu pentru adulţi** (160/800 mg) |
|---|---|---|---|---|
| <6 luni<br>20/100 mg | 2,5 ml | 1 comprimat | ¼ comprimat, poate fi administrat cu alimentele [b] | — |
| 6 luni —5 ani<br>40/200 mg | 5 ml [c] | 2 comprimate | ½ comprimat | — |
| 6—14 ani<br>80/400 mg | 10 ml [c] | 4 comprimate | 1 comprimat | 1/2 comprimat |
| >14 ani<br>160/800 mg | — | — | 2 comprimate | 1 comprimat |

***Sursa***: OMS, 2005; OMS, în tipar *(64, 65)*.

[a] În unele ţări doza este determinată în corespundere cu ponderea corporală a copilului. Coraportul vârstei şi ponderii corporale este prezentat în continuare (potrivit datelor studiului CHAP).

| **Vârsta** | **Ponderea** |
|---|---|
| <6 luni | <5 kg |
| 6 luni — 5 ani | 5—15 kg |
| 6—14 ani | 15—30 kg |
| >14 ani | >30 kg |

[b] Împărţirea comprimatelor în pătrimi nu este metoda optimală; aceasta este acceptabilă doar în cazuri excepţionale, atunci când nu sunt disponibile suspensia sau siropul.

[c] Începând cu vârsta de 6 luni, copiii pot deja înghiţi comprimatele pisate.

După tratamentul cu succes al cazului acut de PPC este necesar a efectua profilaxia secundară de durată cu cotrimoxazol pentru prevenirea recidivelor. Profilaxia poate fi anulată dacă numărul limfocitelor CD4 va rămâne stabil cel puţin timp de 3 luni.

### Diagnostic

PPC se manifestă prin tahipnee, dispnee, tuse, hipoxemie şi stare subfebrilă. Maladia se poate dezvolta treptat, timp de 1-2 săptămâni, cu creşterea treptată a tahipneei. Tusea pronunţată se manifestă de regulă doar în stadiul desfăşurat al maladiei de rând cu dispneea pronunţată. La examenul fizic se depistează de regulă doar o crepitaţie slabă. Febra, ca regulă, nu este pronunţată. De asemenea, sunt descrise cazuri de progresare rapidă a infecţiei, cu dezvoltarea insuficienţei respiratorii timp de câteva zile. În primele zile de maladie de regulă nu sunt depistate careva schimbări pe radiografia cutiei toracice, sau doar o creştere a transparenţei câmpurilor pulmonare, totuşi, ca regulă, are loc o evoluţie rapidă spre o opacifiere completă a câmpurilor pulmonare, cu păstrarea desenului fâşiilor deschise a bronhiilor. Opacifierea câmpurilor pulmonare se răspândeşte de regulă de la rădăcinile pulmonare spre periferie, vârfurile plămânilor pot rămâne transparente chiar şi în stadiile avansate ale maladiei, uneori se dezvoltă un exudat pleural neînsemnat. În cazuri rare, sunt observate bule, chisturi sau pneumotorax.

În prezent metoda optimă de diagnostic al PPC la copii este considerată bronhoscopia cu lavaj bronhoalveolar (LBA). Dacă bronhoscopia nu poate fi efectuată la copii intubaţi, LBA poate fi efectuat prin sondă nazogastrală pentru alimentaţie enterală, cu diametrul 8F. dacă efectuarea imediată a LBA nu este posibilă, se începe tratamentul cu cotrimoxazol fără lavaj, iar acesta din urmă este efectuat mai târziu (metoda păstrează sensibilitatea timp de 48 ore după iniţierea terapiei). Anterior ca LBA să fie efectuat, urmează a fi anunţat laboratorul, aşa cum obţinerea diagnozei finale confirmate este important chiar şi după începerea tratamentului.

### Tratament

Tratamentul PPC este iniţiat prin administrarea cotrimoxazolului (pentru doze, faceţi referinţă la Tabelul 9).

- După ameliorarea manifestărilor acute ale pneumoniei, copiilor cu severitate uşoară sau moderată a

evoluției maladiei, care nu prezintă dereglări de absorbție și diaree, li se poate administra TMP/SMZ i/v, 60 mg/kg la fiecare 12 ore și, dacă copilul beneficiază de alimentație per os, a se trece (aproximativ la săptămâna a 2-a a tratamentului) la administrarea per os și a se continua tratamentul cu durata generală de 21 zile.

- În caz de ineficacitate a cotrimoxazolului sau alergie la acesta, se trece la preparatele de linia a doua (Tabelul 10).
- În caz de ineficacitate a cotrimoxazolului, trebuie soluționată întrebarea despre efectuarea LBA repetat sau a biopsiei pulmonare.
- La efectuarea lavajului bronhoalveolar, deseori de rând cu P. jirovecii este depistat și citomegalovirusul (CMV), totuși ganciclovirul urmează să fie administrat doar acelor copii, la care tratamentul standard al PPC nu dă rezultatul scontat.
- În caz de PPC de gravitate medie și mare poate fi administrată prednisolonă per os: 2 mg/kg timp de 1 săptămână, 1 mg/kg timp de 1 săptămână, 0,5 mg/kg timp de 1 săptămână.

**Tabelul 10. Remediile de linia a doua.**

| Remediul antimicrobian [a] | Dozaj | Frecvența administrării | Modul de administrare | Durata tratamentului |
|---|---|---|---|---|
| Izetionatul de pentamidină | 4 mg/kg/24 ore | 1 priză timp de 24 ore | Infuzie i/v lentă în bol timp de 14–21 zile | 14—21 zile |
| *Sau* | | | | |
| Diaminodifenilsulfona (dapsona) | 2 mg/kg (max. 100 mg) | 1 priză timp de 24 ore | Per os | 21 zile |

[a] Pot fi administrate de asemenea și atovaquona sau clindamicina, totuși există puține date despre utilizarea acestora la copii.

## 4. Infecțiile bacteriene (cu excepția celor micobacteriene)

Infecțiile bacteriene grave în rândul copiilor HIV-infectați sunt foarte răspândite. Frecvența acestora crește odată cu progresarea HIV-infecției și a imunosupresiei. În majoritatea cazurilor, agenții patogeni sunt bacteriile încapsulate *Streptococcus pneumoniae* și *Haemophilus influenzae*. Infecțiile cauzate de *Staphylococcus aureus* și bacteriile Gram-negative, în particular *Pseudomonas aeruginosa,* sunt mai frecvent observate la copiii cu imunodeficiență gravă *(63)*.

### Diagnostic

Tabloul clinic al pneumoniei bacteriene acute la copiii în stadiul precoce al HIV-infecției este același ca și la copiii neinfectați cu HIV: cel mai des este stabili diagnosticul clinic de pneumonie acută sau depistează septicemie primară. La copiii HIV-infectați simptomele clinice sunt mai puțin pronunțate. Este important în toate cazurile de efectuat însămânțarea sângelui. Foarte des copiii dezvoltă infecții ORL. O atenție deosebită urmează de acordat de asemenea și sinuzitelor, care pot fi depistate după tabloul clinic sau radiografic.

### Tratament

Copilului cu simptome de infecție pulmonară (febră, tuse, tahipnee, raluri în plămâni sau schimbări pe radiografia cutiei toracice) este necesar de administrat imediat antibiotice cu spectru larg de acțiune (amoxicilina/clavulanat *per os* sau ceftriaxonă i/v). Selecția metodei de administrare a antibioticului depinde de starea pacientului. În caz de efect insuficient mai este adăugată azitromicina (10 mg/kg 1 dată timp 24 ore timp de 5 zile) și se ia o decizie privind efectuarea LBA. De regulă, se impune administrarea unui tratament de durată (10–14 zile).

## 5. Toxoplasmoza

Encefalita toxoplasmică trebuie să fie exclusă la toți copiii HIV-infectați cu dereglări nervoase recent manifestate. Deși sunt mai tipice simptomele de focar, manifestările inițiale ale maladiei pot fi diferite,

inclusiv să indice o afecțiune difuză a SNC.

**Profilaxie**

Profilaxia PPC cu TMP/SMZ previne şi dezvoltarea toxoplasmozei. Pentru profilaxia toxoplasmozei poate fi utilizat, de asemenea, şi atovaquona. Copiilor cu imunosupresie gravă (numărul limfocitelor CD4 <100/mcl) şi anticorpi la toxoplasmă, cărora nu li s-a administrat TMP/SMZ şi atovaquona, au nevoie de profilaxia toxoplasmozei şi a PPC cu alte preparate, de exemplu diaminodifenilsulfona (dapsona) cu pirimetamina (Tabelul 11).

Drept indicații pentru administrarea profilaxiei (Tabelul 11) serveşte depistarea anticorpilor la toxoplasmă şi imunodeficiența severă (cota procentuală a limfocitelor CD4 <15 la sută).

**Tabelul 11. Profilaxia primară a toxoplasmozei.**

| Remediul antimicrobian | Dozaj | Frecvența administrării | Modul de administrare | Durata tratamentului |
|---|---|---|---|---|
| ***Remedii de prima linie*** | | | | |
| TMP/SMZ | 960 mg/m$^2$ | 1 priză timp de 24 ore | per os | Până când numărul CD4 nu va deveni >200/mcl la copiii cu vârsta mai mare de 5 ani<br><br>Până când proporția CD4 nu va depăşi 30% la copiii cu vârsta mai mică de 5 ani |
| ***Remedii alternative*** | | | | |
| Diaminodifenilsulfona (dapsona)<br>+<br>Pirimetamina<br>+<br>Folinat de calciu<br><br>*sau*<br><br>Atovaquon | 2 mg/kg (max. 25 mg)<br><br>1 mg/kg<br><br>5 mg<br><br><br><br>Vârsta 1–3 luni: 30 mg/kg<br>Vârsta 4–24 luni: 45 mg/kg<br>Vârsta >24 luni: 30 mg/kg | 1 priză timp de 24 ore<br><br>1 dată timp de 24 ore<br><br>O dată la fiecare 3 zile<br><br><br><br>1 priză timp de 24 ore<br>1 priză timp de 24 ore<br>1 priză timp de 24 ore | Per os<br><br>Per os<br><br>Per os<br><br><br><br>Per os<br>Per os<br>Per os | Până când numărul CD4 nu va deveni >200/mcl la copiii cu vârsta mai mare de 5 ani<br><br>Până când proporția CD4 nu va depăşi 30% la copiii cu vârsta mai mică de 5 ani<br><br><br><br>Până când numărul CD4 nu va deveni >200/mcl la copiii cu vârsta mai mare de 5 ani<br><br>Până când proporția CD4 nu va depăşi 30% la copiii cu vârsta mai mică de 5 ani |

**Diagnostic**

Diagnosticul preliminar de encefalită toxoplasmică este stabilit în baza tabloului clinic, semnelor serologice ale infecției şi vizualizării unei formațiuni de volum în creier. Simptomele clinice includ dereglări motorii şi dereglări ale vorbirii, care deseori sunt asociate cu cefalee, dereglarea conştiinței şi febră. În cazul copiilor mai sunt posibile şi convulsiile, pareze ale nervilor cerebrali, defecte ale câmpului vizual, dereglări ale sensibilității, dereglări cerebeloase, meningism şi dereglări motorii *(66)*. În afară de encefalită la copiii HIV-infectați sunt posibile şi afecțiuni oculare, care de cele mai multe ori sunt asociate encefalitei şi impun necesitatea examenului neurologic. Corioretinita se manifestă prin obnubilarea vederii, durere şi fotofobie *(67)*.

La copiii cu infecție latentă cauzată de *Toxoplasma gondii*, titrele IgG pot fi diferite, iar IgM sunt depistate rar. Deşi seroconversia şi creşterea de 4 ori a titrului anticorpilor IgG sunt posibile, deseori

diagnosticul infecției active este dificil din cauza imunosupresiei. IgM dispar, de regulă, peste câteva luni de la infectare, totuşi uneori rămân majorate timp de un an şi mai mult, care de asemenea fac dificil diagnosticul diferențial al infecției acute şi suportate în trecut *(68)*.

Pentru confirmarea diagnozei de encefalită toxoplasmică se recurge (unde este posibil) la tomografia computerizată (TC) a creierului, unde se pot depista multiple focare bilaterale inelare cu contrast sporit, în particular în regiunea ganglionilor bazali şi la hotar între cortex şi substanța albă a emisferelor cerebrale (la 70–80 la sută din pacienți) *(69)*. Tomografia prin rezonanță magnetică nucleară (RMN) este o metodă mai sensibilă, care depistează focare în ganglionii bazali la majoritatea pacienților *(70)*. Uneori în caz de RMN este depistat un focar unic, deşi în acest caz trebuie de exclus alte maladii (limfomul primar al SNC şi tuberculomul) *(71)*.

Diagnoza finală este stabilită la biopsia creierului. Biopsia este binevenită atunci când tratamentul toxoplasmozei nu rezultă în ameliorare peste 10—14 zile şi se observă o agravare precoce a simptomaticii neurologice. În lipsa contraindicațiilor pentru puncție lombară, poate fi efectuată investigația LCR prin RPL. Diagnoza de corioretinită toxoplasmică este stabilită în caz de schimbări caracteristice ale retinei în combinație cu depistarea în serul sanguin a anticorpilor specifici.

**Tratament**

**Tabelul 12. Tratamentul toxoplasmozei achiziționate: stadiul acut.**

| Remediul antimicrobian | Dozaj | Frecvența | Modul de administrare | Durata tratamentului |
|---|---|---|---|---|
| Pirimetamina | 2 mg/kg/24 ore (max. 50 mg) | 1 dată timp de 24 ore | Per os | 3 zile |
| *Ulterior* | | | | |
| Pirimetamina<br>+ | 1 mg/kg (max. 25 mg) | 1 priză timp de 24 ore | Per os | Nu mai puțin de 6 săptămâni |
| Sulfadiazina<br>+ | 25-50 mg/kg (max. 1,0-1,5 g / doză) | 4 ori timp de 24 ore | Per os | |
| Folinatul de calciu | 10-25 mg | 1 priză timp de 24 ore | Per os | |

După terapia de inducție a infecției acute este necesar a efectua terapia de substituție de durată.

## 6. Infecțiile micotice

### 6.1. Candidoza

**Profilaxie**

Recuperarea imunității pe fondal de TARV şi reducerea concentrației HIV în sânge reprezintă cea mai bună modalitate de reducere a colonizării *Candida* spp. şi a frecvenței candidozei clinic manifeste *(72, 73)*. De asemenea, sunt importante aşa măsuri, cum ar fi respectarea igienei cavității bucale, refuzul de a utiliza nejustificat antibioticei şi steroizii, precum şi a remediile antifungice specifice. Profilaxia medicamentoasă de durată a candidozei este rar necesară; aceasta este periculoasă prin dezvoltarea rezistenței medicamentoase şi a unei infecții persistente *(74)*. De aceea, în prezent profilaxia antimicotică primară nu se recomandă, iar decizia despre profilaxia secundară este luată individual.

#### *6.1.1. Candidoza cavității bucale şi a faringelui*

**Diagnostic**

Candidoza cavității bucale şi a faringelui poate decurge sub diverse forme clinice: pseudomembranoasă ("iarba zânei"), eritematoasă (atrofică), hiperplastică (leucoplachia hipertrofică sau candidozică) şi cheilita angulară ("zăbăluța"). În forma clasică a candidozei cavității bucale — "iarba zânei" — sunt depistate plăci alb-gălbui cremoase, după înlăturarea cărora poate fi evidențiată mucoasa inflamată. Plăcile sunt depistate pe mucoasa obrajilor, palat, amigdale. În candidoza atrofică sunt depistate focare

hiperemice pe mucoasă, iar în forma hiperplastică — plăci albe reliefate pe partea inferioară a limbii, palatului şi mucoasa obrajilor, care nu pot fi înlăturate cu spatula. Cheilita angulară este înroşirea şi fisurarea unghiurilor gurii.

Diagnoza candidozei cavității bucale este stabilită la depistarea celulelor vegetante (*muguri*) ale fungilor la microscopia frotiurilor native cu peroxid de potasiu sau la cultivarea pe medii pentru fungi. În caz de candidoză recidivantă sau persistentă a cavității bucale şi a faringelui, pentru selecția terapiei antifungice este efectuată cultura pe medii pentru fungi cu determinarea ulterioară a sensibilității agentului patogen *(75)*.

**Tratament**

**Tabelul 13. Tratamentul candidozei cavității bucale şi a faringelui la copii.**

| Remediul antimicrobian | Dozaj | Frecvența administrării | Modul de administrare | Durata tratamentului |
|---|---|---|---|---|
| ***Remedii de prima linie*** | | | | |
| Fluconazol | 3–6 mg/kg | 1 priză / 24 ore | per os | 7–14 zile |
| ***Remedii alternative*** | | | | |
| Itraconazol, soluție în ciclodextrină pentru administrare per os, *sau*<br><br>Amfotericina B, suspensie pentru administrare per os | 2,5 mg/kg (max. 200 mg/24 ore)<br><br>1 ml (100 mg/ml) | 2 ori timp de 24 ore<br><br>4 ori timp de 24 ore | per os<br><br>per os | 7–14 zile<br><br>14 zile |

## *6.1.2. Esofagita candidozică*

**Diagnostic**

Esofagita candidozică poate avea un parcurs cu durere la deglutiție, disfagie şi durere retrosternală, care uneori sunt într-atât de acute, că la copil se dezvoltă deshidratare sau micşorarea ponderii corporale. De regulă, sunt observate candidoza cavității bucale şi a faringelui, dar la unii copii, în particular la cei care beneficiază de TARVIA, aceasta nu se depistează. Spre deosebire de adulți, la copii sunt deseori raportate nausea şi voma.

La roentgenoscopia cu bariu a esofagului este depistat un tablou caracteristic de «caldarâm». În caz de esofagită clinic manifestă, rezistentă la tratament, urmează de efectuat esofagoscopia, pentru a exclude alte cauze ale esofagitei (herpetică şi esofagita CMV, infecția cauzată de *Mycobacterium avium-intracellulare* şi tulpinile rezistente de Candida). La endoscopie sunt depistate plăci albe mici reliefate, care pot să se contopească, să fie asociate cu hiperemie şi ulcerații masive.

**Tratament**

**Tabelul 14. Tratamentul esofagitei candidozice la copii.**

| Remediul antimicrobian | Dozaj | Frecvența administrării | Modul de administrare | Durata tratamentului |
|---|---|---|---|---|
| ***Remedii de prima linie*** | | | | |
| Fluconazol<br>*ulterior*<br>Fluconazol | 6 mg/kg/24 ore<br><br>3–6 mg/kg/24 ore | 1 dată timp de 24 ore | Per os | Până când numărul CD4 > 200 / mcl la copiii cu vârsta mai mare de 5 ani, timp de 6 luni, sau<br><br>Până când proporția CD4 nu va depăşi 30% la copiii cu vârsta mai mică de 5 ani, timp de 6 luni |
| ***Remedii alternative*** | | | | |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Itraconazol, soluție cu ciclodextrină pentru administrare orală<br>sau | Doză pediatrică: 2,5 mg/kg<br>sau<br>5,0 mg/kg | 2 ori / 24 ore<br><br>1 priză / 24 ore | Per os<br><br>Per os | Nu mai puțin 14–21 zile |
| Amfotericina B | 0,3–0,5 mg/kg/24 ore | 1 priză / 24 ore | i/v | Nu mai puțin 7 zile |

### *6.1.3. Candidemia*

**Diagnostic**

Apariția febrei la copilul în stadiu tardiv al HIV-infecției şi cateter venos central este cea mai frecventă formă clinică a candidemiei. Drept consecință a candidemiei poate fi endoftalmita, de aceea în caz de candidemie este indicată examinarea la oftalmolog. Pentru confirmarea diagnozei e preferabilă efectuarea culturii sângelui cu utilizarea *lizis*-centrifugării (*76*) sau a metodelor automate cu utilizarea mediilor nutritive lichide (*77*). La depistarea fungiemiei sunt recomandate fundoscopia oculară pentru diagnosticarea endoftalmitei, USG sau TC a cavității abdominale pentru depistarea afecțiunilor renale şi hepatice, precum şi scintigrafia oaselor în caz de suspiciune de osteomielită.

**Tratament**

**Tabelul 15. Tratamentul candidozei invazive la copii.**

| Remediul antimicrobian | Dozaj | Frecvența administrării | Modul de administrare | Durata tratamentului |
|---|---|---|---|---|
| ***Remedii de prima linie*** | | | | |
| Fluconazol<br>*În caz de ineficacitate:*<br>amfotericina B | 10 mg/kg/24 ore<br><br>0,5–1 mg/kg | 1 dată timp de 24 ore | i/v | 21 zile |
| ***Remedii alternative*** | | | | |
| Amfotericina B, complexul lipidic (Abelcet) | 3 mg/kg | 1 dată timp de 24 ore, infuzie timp de 2 ore. | i/v | 2–3 săptămâni |

Profilaxia primară a candidozei nu este indicată copiilor HIV-infectați.

## 7. Infecțiile virale

## 7.1. Infecția cu citomegalovirus (CMV)

**Profilaxia**

La copiii cu imunodeficiență severă, care sunt infectați cu HIV şi *citomegalovirus* (CMV), o dată la fiecare 4—6 luni trebuie să fie efectuată fundoscopia oculară în condiții de midriază. Profilaxia pentru copii n-a fost elaborată şi nu se aplică.

La adolescenții CMV-seropozitivi şi HIV-infectați cu numărul limfocitelor CD4 <50/mcl se poate efectua profilaxia cu ganciclovir sau valganciclovir *per os*. Deşi este necesar a se ține cont de următoarele: aceste remedii pot cauza neutropenie şi anemie, datele cu privire la eficacitatea lor sunt contradictorii, sporirea ratei de supraviețuire nu este dovedită, există riscul dezvoltării rezistenței medicamentoase, iar remediile costă scump. Aciclovirul şi valaciclovirul în infecția CMV nu sunt utilizate.

**Tabelul 16. Profilaxia infecției CMV la adolescenții cu imunodeficiență severă *(78)*.**

| Remediul antimicrobian | Posologia [a] | Frecvența administrării | Modul de administrare | Durata tratamentului |
|---|---|---|---|---|
| Valganciclovir<br><br>*Etapa de susținere*<br>Ganciclovir | 900 mg<br><br><br>900 mg | 2 ori timp de 24 ore<br><br><br>1 priză / 24 ore | per os<br><br><br>per os | 21 zile<br><br><br>3–6 luni |

[a] La momentul de față, nu este produs în doze pediatrice.

În prezent, din cauza lipsei datelor, nu pot fi oferite recomandări cu privire la anularea profilaxiei secundare a infecției cu CMV (terapie permanentă de susținere), totuşi, aparent, această anulare pare să fie justificată în caz de răspuns imunologic persistent la TARV.

**Diagnostic**

La copiii infectați cu HIV şi CMV este dificil de diferențiat de infecția acută cu CMV. În legătură cu transmiterea transplacentară a anticorpilor, depistarea la copil în primul an de viață a anticorpilor la CMV nu are valoare diagnostică: aceşti anticorpi doar indică o infecție pe care a dezvoltat-o mama. La copiii cu vârsta mai mare de 12 luni reacția pozitivă la anticorpii anti-CMV, în mod similar, nu confirmă infecția curentă, aşa cum aceşti anticorpi puteau să fi apărut la copil ca rezultat al infecției pe care au dezvoltat-o mai devreme. La orice vârstă, izolarea culturii virusului este un indiciu că copilul este infectat, totuşi nu constituie o confirmare a infecției active. La copiii HIV-infectați infecția cu CMV clinic manifestă se dezvoltă rar, preponderent la copiii cu imunodeficiență severă, la care se dezvoltă retinita CMV (cu exudate albe pufoase), hepatită şi colită.

CMV poate fi izolat în cultura celulară din leucocite sanguine, la fel ca şi din țesuturi şi lichide biologice. Cu ajutorul infectării culturilor celulare monostratificate prin centrifugare, virusul poate fi depistat doar după 16—40 ore. Izolarea virusului din leucoconcentrat sugerează viremie şi cu o probabilitate mare dovedeşte infecția activă; copiii cu culturi pozitive ale sângelui prezintă un risc ridicat de afectare a organelor interne.

Pentru izolarea nemijlocită a antigenului sau a ADN viral şi depistarea pacienților cu risc pentru afecțiuni cu CVM, au fost sugerate diverse metode, inclusiv depistarea în sânge a antigenului pp65, RPL cantitativă şi calitativă şi metodele de hibridizare a ADN. Metodele de depistare a ADN sunt mai sensibile decât cultura urinei şi leucoconcentratul, de aceea pot fi utilizate pentru depistarea pacienților cu risc de infecție clinic manifestă cu CMV. Metoda de diagnostic cu sensibilitate înaltă — depistarea ADN CMV în LCR prin intermediul RPL. RPL cantitativ pentru ADN viral poate fi utilizată pentru evaluarea riscului de dezvoltare a maladiei şi a răspunsului la tratament *(77)*.

**Tratament**

**Tabelul 17. Tratamentul infecției CMV.**

| Remediul antimicrobian | Dozaj | Frecvența administrării | Metoda de administrare | Durata tratamentului |
|---|---|---|---|---|
| ***Remediile de prima linie*** | | | | |
| *Etapa de inducție*<br>Ganciclovir | 5 mg/kg | Fiecare 12 ore | i/v | 7 zile |
| *Etapa de susținere*<br>Ganciclovir | 5 mg/kg | 1 dată / 24 ore | i/v | 2–3 săptămâni |

## 7.2. Infecția cauzată de virusul varicelei / *zona zoster* (virusul *varicella-zoster*)

**Profilaxie**

Copiii HIV-infectați cu imunodeficiență, sensibili la virusul *varicella-zoster* (VVZ)[81], trebuie să evite contactul cu pacienții bolnavi de varicelă şi *zona zoster*. După orice contact strâns cu atare bolnavi, pacienților HIV-infectați, sensibili la VVZ, pentru profilaxia varicelei este necesar cât mai urgent posibil a administra imunoglobulina împotriva VVZ, preferabil în primele 96 ore după contact.

Nu există date despre eficacitatea aciclovirului în profilaxia varicelei la copiii HIV-infectați şi adulți.

**Diagnostic**

[81] Sensibili la VVZ sunt considerate persoanele, care nu au fost bolnavi de varicelă şi *zona zoster* şi care nu au anticorpi la acest virus.

De regulă, este posibil de suspectat infecția cauzată de VVZ în baza tabloului clinic. Un indiciu diagnostic este febra şi erupția generalizată veziculară pruriginoasă. Erupțiile apar inițial pe trunchi, părțile cervicală şi facială, unde aceasta este maximal pronunțată. Veziculele conțin lichid, sunt amplasate pe un platou eritematos, erup şi se acoperă cu cruste. În caz de infecție VVZ cronică erupția poate inițial să fie similară varicelei, dar poate trece în ulcere necrotizante persistente, acoperite cu cruste, cu hipercheratoză *(79)*.

Manifestările clasice ale *zonei zoster* sunt erupțiile veziculare dureroase în limitele a 1-2 dermatomuri. Timp de 2 zile erupțiile trec prin etapele veziculară, de pustule şi cruste. La cei HIV-infectați erupțiile pot fi buloase, hemoragice, necrotizante şi deosebit de dureroase. Veziculele şi crustele persistă, de regulă, timp de 2—3 săptămâni, elementele necrotizate pot persista până la 6 săptămâni şi să rezulte în cicatrice severe. La copiii HIV-infectați *zona zoster* poate evolua atipic, răspândindu-se în afara dermatomului, pot fi bilaterale, generalizate, la fel ca şi să se manifeste cu episoade repetate de erupții diseminate, care sunt mai mult asemănătoare cu varicela *(80)*.

Pneumonia cauzată de varicelă la copiii HIV-infectați evoluează grav, cu hipoxemie şi schimbări reticulat-nodulare difuze la radiografia plămânilor. Encefalita se dezvoltă mai des în forma oculară a infecției cu VVZ şi evoluează de regulă cu simptome de afecțiune cerebelare: pe prim plan apar ataxia, tremurul şi vertijul. Afectarea creierului evoluează cu febră, cefalee, vomă şi somnolență *(81)*.

Metoda preferabilă de diagnostic de laborator este imunofluorescența directă pentru depistarea antigenelor VVZ din scarificațiile elementelor erupțiilor cutanate, conjunctivale şi mucoase. Pentru izolarea antigenului viral sunt utilizate imunofluorescența directă şi indirectă a bioptatelor pulmonare, cerebrale, hepatice şi din alte organe.

**Tratament**

**Tabelul 18. Tratamentul în varicelă şi a *zona zoster***

| Infecția | Remediul antimicrobian | Posologia | Frecvența administrării | Modul de administrare | Durata tratamentului |
|---|---|---|---|---|---|
| ***Varicela*** | *Copiii cu imunodeficiență moderată sau severă, febră mare sau elemente necrotizate* | | | | |
| | Aciclovir | 10-20 mg/kg | 3 ori timp de 24 ore | i/v | 7 zile după apariția ultimului element al erupțiilor |
| | *Copiii cu imunodeficiență uşoară şi afecțiune uşoară a cavității bucale* | | | | |
| | Aciclovir | 20 mg/kg (max. 200 mg / doză) | 4 ori timp de 24 ore | per os | 7 zile după apariția ultimului element al erupțiilor |
| ***Zona zoster*** | ***Copiii cu imunodeficiență severă, cu afectarea nervului trigemen sau afecțiuni masive ce cuprind câteva dermatomuri*** | | | | |
| | Aciclovir | 10-20 mg/kg | 3 ori timp de 24 ore | i/v | 7–10 zile |
| | *Copiii cu imunodeficiență uşoară şi afecțiune uşoară a cavității bucale* | | | | |
| | Aciclovir | 20 mg/kg (max. 200 mg / doză) | 4 ori timp de 24 ore | per os | 7–10 zile |
| *În caz de ineficacitate a aciclovirului* [a] | | | | | |
| | Foscarnet | 40–60 mg/kg | 3 ori timp de 24 ore | i/v | 7–10 zile |

[a] Pentru adulții şi adolescenții cu *zona zoster* a fost aprobat valaciclovirul în doză 1 g per os de 2 ori timp de 24 ore pentru 7—10 zile; există date limitate cu privire la dozele pentru copii.

## 7.3. Infecția cauzată de virusul herpesului simplu (VHS)

**Profilaxie**

Pentru copiii HIV-infectați cu recidive grave de herpes oral (mai mult de 3–6 recidive grave pe an) sau care au suferit de infecție diseminată este utilă profilaxia cu aciclovir *per os (82)*.

**Diagnostic**

Herpesul la nou-născuți poate evolua sub formă de infecție generalizată, cu afecțiuni multiple ale organelor (aproximativ la 25 la sută din nou-născuții infectați cu VHS), leziune localizată a SNC (circa 35 la sută) sau leziuni localizate cutanate, oculare şi bucale (circa 40 la sută) *(83)*. Erupțiile veziculare sunt prezente la 80 la sută din copiii cu herpes cutanat, ocular şi bucal şi doar la 60 la sută din copiii cu encefalită herpetică şi infecție generalizată *(84, 85)*.

La copiii cu vârsta mai mare de o lună, cea mai frecventă formă de infecție cu VHS este herpesul facial şi al cavității bucale. Stomatita şi gingivita herpetică primară sunt caracterizate prin febră, iritabilitate, sensibilitatea nodulilor limfatici submaxilari şi ulcere dureroase superficiale pe gingii şi mucoasa bucală şi în regiunea perioralã. Herpesul primar la copiii HIV-infectați, cu imunodeficiență, poate evolua cu erupții grave, iar în unele cazuri cum ar fi infecția generalizată, cu afectarea organelor interne sau a leziuni cutanate diseminate. În caz de imunodeficiență severă se pot dezvolta esofagita herpetică, encefalită, herpesul organelor genitale, la fel ca şi infecția diseminată cu afecțiuni hepatice, suprarenale, pulmonare, renale, cerebrale şi lienale.

În caz de suspectare a encefalitei herpetice, cea mai bună metodă diagnostică este RPL pentru ADN VHS *(86)*. Izolarea virusului din LCR în cultură de regulă nu este posibilă. Pentru confirmarea diagnozei de esofagită herpetică este necesară esofagoscopia cu biopsie (sunt depistate celule gigantice polinucleare cu incluziuni virale în nuclee) şi izolarea virusului în cultura celulară.

**Tratament**

**Tabelul 19. Tratamentul herpesului.**

| Starea | Remediul antimicrobian | Doza | Frecvența | Modul de administrare | Durata tratamentului |
|---|---|---|---|---|---|
| Afecțiuni cutanate, oculare şi bucale | Aciclovir | 20 mg/kg | 3 ori timp de 24 ore | i/v | 14 zile (*63*) |
| Herpes diseminat sau encefalită | | 20 mg/kg sau 500 mg/m$^2$ | 3 ori timp de 24 ore | i/v | 21 zile |
| Gingivita şi stomatita herpetică | | 5–10 mg/kg *sau* 20 mg/kg | 3 ori timp de 24 ore<br>3 ori timp de 24 ore | i/v<br>Per os | 7–14 zile<br>7–14 zile |
| ***Rezistența la aciclovir*** | | | | | |
| | Foscarnet | 120 mg / kg / 24 ore | În 2–3 prize timp de 1–2 ore (a se administra lent timp de 2 ore sau nu mai mult de 1 mg / kg / minut). | i/v | Până la reconvalescență |

În cazul nou-născuților cu encefalită herpetică, tratamentul cu aciclovir trebuie să fie continuat până la obținerea rezultatului negativ la investigația repetată a LCR prin RPL la ADN VHS la ziua 19—21 a tratamentului.

Din moment ce episoadele de herpes pot fi tratate cu succes, profilaxia medicamentoasă permanentă nu este necesară, cu excepția bolnavilor cu recidive frecvente sau severe, cărora li se administreze terapia de suprimare cu aciclovir sau valaciclovir, per os, 1 dată timp de 24 ore.

## *V. Tratamentul durerii la copii*

### 1. Date generale

Durerea la copiii cu HIV/SIDA are o patofiziologie complexă şi este asociată cu reducerea calității vieții şi majorarea mortalității *(87)*. Eliminarea şi atenuarea durerii cu utilizarea la necesitate a remediilor analgezice şi sedative este aspectul cel mai important al asistenței medicale acordate fiecărui

copil HIV-infectat.

În pofida succeselor realizate în tratamentul HIV-infecției la copii, la etapele tardive ale maladiei sindromul algic poate cauza complicații şi să înrăutățească calitatea vieții. Din moment ce în cazul HIV-infecției durerea deseori are un caracter complex, este preferabil ca în tratamentul durerii să participe diverşi specialişti, inclusiv anesteziologul, specialistul în tratamentul durerii, lucrătorii sociali, asistentele medicale şi alții.

Mortalitatea în rândul pacienților, care suferă de durere, este de 5 ori mai mare, decât în rândul pacienților, care nu suferă de durere. Mai mult ca atât, durerea se asociază cu un raport procentual mai mic al limfocitelor CD4 şi cu o imunosupresie mai gravă *(88)*.

### 2. Metodele de tratament al durerii

Tratamentul durerii la copilul HIV-infectat trebuie să includă metode medicamentoase şi nemedicamentoase. La cele din urmă se referă:

- Metodele de relaxare şi metodele comportamentale;
- Organizarea corectă a orarului: timpul desemnat pentru somn şi odihnă, manipulările medicale, proceduri, jocuri, ascultarea muzicii;
- Abordare atentă în timpul manipulării, oferirea unei poziții comode;
- Susținerea alimentației, consum adecvat de lichide, recuperarea pierderilor de electroliți;
- Optimizarea perfuziei şi oxigenării țesuturilor;
- Electrostimularea transdermală, masajul lejer, hidromasajul, fizioterapie;
- Electro- sau acupunctura efectuate de specialistul cu experiență de lucru cu pacienții HIV-infectați (*88, 89*).

## *VI. Lista minimală de date recomandate pentru a fi colectate în instituțiile medico-sanitare*

Datele minime sugerate, care urmează să fie colectate, sunt importante pentru evaluarea accesibilității şi eficacității serviciilor. Aceste date vor permite organizatorilor sistemului de sănătate să adopte deciziile cu privire la îmbunătățirea şi lărgirea spectrului de servicii pentru toți cei, ce au nevoie de acestea.

În fiecare instituție medico-sanitară urmează cu regularitate (de exemplu, lunar, trimestrial sau semestrial) de colectat următoarele date:

- numărul copiilor <18 luni, născuți din mame HIV-infectate;
- numărul copiilor <18 luni, născuți din mame HIV-infectate şi care au fost testați prin RPL;
- numărul copiilor <18 luni cu HIV-infecție confirmată;
- numărul copiilor ≥18 luni, născuți din mame HIV-infectate;
- numărul copiilor ≥18 luni, născuți din mame HIV-infectate şi care au fost testați doar serologic la HIV;
- numărul copiilor HIV-infectați ≥18 luni, la care diagnoza a fost stabilită doar în baza testelor serologice;
- numărul copiilor HIV-infectați observați (<15 ani), care au indicații pentru TARVIA;
- numărul copiilor HIV-infectați observați (<15 ani), care beneficiază de scheme de TARVIA de prima linie;
- numărul copiilor HIV-infectați observați (<15 ani), care au trecut la schemele TARVIA de linia a doua;
- numărul copiilor HIV-infectați (<15 ani), care au întrerupt TARVIA, cu indicarea cauzelor (deces, efecte adverse, neprezentare, inaccesibilitatea remediilor ARV etc.);
- numărul copiilor HIV-infectați decedați, care au beneficiat de TARVIA, cu indicarea cauzei decesului (HIV/SIDA, alte cauze, de exemplu accidente etc.);
- numărul copiilor HIV-infectați, decedați în primele 12 luni de la inițierea TARVIA;

- numărul de decedați în rândul tuturor copiilor HIV-infectați cu indicarea cauzelor de deces (HIV/SIDA, alte cauze, de exemplu accidente etc.)

## *Anexa 1. Clasificarea clinică revizuită după OMS a HIV/SIDA la copii*

Clasificarea clinică revizuită după OMS a HIV/SIDA la copii
(versiunea regiunii Europene pentru copiii <15 ani, cu HIV-infecție confirmată prin date de laborator: depistarea anticorpilor la copiii ≥18 luni, depistarea ADN, ARN sau a antigenului p24 la copiii <18 luni)

### Stadiul clinic 1

- Evoluție asimptomatică
- Limfadenopatie generalizată persistentă

### Stadiul clinic 2

- Hepatosplenomegalie
- Erupții papuloase pruriginoase
- *Molluscus contagiosus* cu erupții masive
- Onicomicoze
- Ulcere recidivante în cavitatea bucală
- Eritemul linear al gingiilor
- Cheilita angulară
- Majorarea dimensiunilor glandelor salivare parotide
- *Zona zoster*
- Pneumonia interstițială limfoidă asimptomatică
- Infecții recidivante sau cronice ale căilor respiratorii (otită medie, otoree, sinuzită)

### Stadiul clinic 3

- Dereglări moderate inexplicabile ale alimentației, cu rezultate precare ale tratamentului standard
- Diaree cronică inexplicabilă (14 zile şi mai mult)
- Febra persistentă inexplicabilă (intermitentă sau permanentă, mai mult de o lună)
- Candidoza cavității bucale (copiii cu vârsta mai mare de 2 luni)
- Leucoplachia viloasă a cavității bucale
- Periodontita sau gingivita ulcerantă necrotizantă acută
- Hiperplazia lineară a gingiilor
- Pneumonia bacteriană recidivantă severă
- Condiloame contopite masive
- *Molluscus contagiosus* gigant deformat
- Afecțiuni pulmonare cronice cauzate de HIV-infecție, inclusiv bronşectazii
- Pneumonia interstițială limfoidă, clinic manifestă
- Anemie inexplicabilă (hemoglobina <8 g%) sau neutropenie (<500/mcl)
- Trombocitopenie inexplicabilă (<50 000/mcl) cu durata mai mare de 1 lună

### Stadiul clinic 4

- Caşexie gravă inexplicabilă sau dereglări pronunțate de nutriție, care cedează greu la tratamentul standard
- Infecții bacteriene recidivante grave, cu excepția pneumoniei (de exemplu, empiemul pleural, piomiozita, infecțiile oaselor şi articulațiilor, meningita)
- Infecția cronică cu VHS (herpesul buzelor şi al cavității bucale sau al tegumentelor cutanate cu durata mai mare de o lună)
- Tuberculoza extrapulmonară
- Sarcomul Kaposi
- Esofagita candidozică
- Encefalita toxoplasmică (cu excepția nou-născuților)
- HIV-encefalopatie
- Infecția cu CMV (retinita sau infecția organelor interne, cu excepția ficatului, splinei şi nodulilor limfatici), care s-au dezvoltat la copiii cu vârsta mai mare de 1 lună
- Criptococoza extrapulmonară, de exemplu meningita
- Orice micoză endemică diseminată (de exemplu, histoplasmoza extrapulmonară, coccidioidoza, penicilioza)
- Criptosporidioza
- Izosporiaza
- Infecția diseminată cauzată de micobacteriile atipice
- Candidoza traheii, bronhiilor sau plămânilor
- Herpesul visceral

- Fistulă rectală achiziționată, cauzată de HIV-infecție
- Limfomul SNC sau limfomul cu celule B
- Leucoencefalopatia multifocală progresivă
- HIV-cardiomiopatia sau HIV-nefropatia [a]
- Leiomiosarcomul sau alte tumori solide HIV-asociate

***Sursa***: Biroul Regional pentru Europa al OMS, anul 2005 *(90)*.
[a] OMS verifică informația cu privire la frecvența acestor stări şi termenii pentru determinarea acestora.

## *Anexa 2. Clasificarea după OMS a imunodeficienței HIV-asociate la copii*

**Tabelul 20. Clasificarea imunodeficienței HIV-asociate la copii.**

| Clasificația imunodeficienței HIV-asociate | Valorile numărului de limfocite CD4 la copiii de vârstă diferită | | | |
|---|---|---|---|---|
| | **≤ 11 luni (%)** | **12—35 luni (%)** | **36—59 luni (%)** | **≥ 5 ani [a] (în mcl)** |
| **Uşoară** | >35 | >30 | >25 | >500 |
| **Moderată** | 30—35 | 25—30 | 20—25 | 350—499 |
| **Pronunțată** | 25—29 | 20—24 | 15—19 | 200—349 |
| **Severă** | <25 | <20 | <15 | <200 sau <15% |

[a] Inclusiv, adulții şi adolescenții.
***Sursa***: OMS, 2006 *(30)*.

## *Anexa 3. Tabelul de control pentru evaluarea dezvoltării copilului* [82]

| Vârsta | Funcțiile de bază | Vârsta achiziționării funcțiilor date |
|---|---|---|
| 1 lună | În poziția culcat pe spate, ridică capul<br>Împingându-se cu plantele de la mâna părintelui, se deplasează înainte<br>Reacționarea la sunete | |
| 2 luni | Ține capul pe linia mediană<br>În poziția culcat pe abdomen, se ridică în mâini<br>Zâmbeşte conştient | |
| 4 luni | Se întoarce de pe abdomen pe spate<br>Râde | |
| 6 luni | Şede fără sprijin<br>Gângureşte | |
| 9 luni | Se ridică, ținându-se de un suport<br>Spune «mama» | |
| 12 luni | Se deplasează independent<br>Pronunță combinații din două cuvinte | |
| 18 luni | Poate dezbrăca o parte din haine<br>Mâzgăleşte<br>Pronunță combinații din şase cuvinte şi mai mult<br>Aleargă | |
| 24 luni | Ştie să se spele pe mâini<br>Sare<br>Compune fraze | |
| 36 luni | Încearcă să se îmbrace (îmbracă cămaşa)<br>Vorbeşte într-un limbaj înțeles<br>Poate sta într-un picior | |
| 48 luni | Se îmbracă de sine-stătător<br>Desenează "omul"<br>Însuşeşte vorbirea coerentă<br>Sare într-un singur picior | |

[82] ***Sursa***: adaptat din Abrams E, El-Sadr W, Rabkin M *(56)*.

**Anexa 3.5. Clasificarea CDC a infecției HIV la adulți – categorii clinice**

Categoria A cuprinde una sau mai multe din următoarele condiții apărute la persoane cu infecție HIV dovedită:

- Infecția cu HIV asimptomatică
- Adenopatie persistentă generalizată
- Infecție acută (primară) cu HIV
- Hepatomegalie
- Infecții ale căilor respiratorii superioare persistente
- Manifestări cutanate
- Otită medie persistentă
- Parotidită HIV
- Splenomegalie

Categoria B cuprinde bolnavi cu infecție HIV simptomatică, dar care nu prezintă nicio manifestare clinică inclusă în categoria C şi care întruneşte cel puțin unul din următoarele criterii:

9) Manifestarea clinică este atribuită infecției cu HIV sau este un indiciu al deficitului de imunitate mediată celular, sau
10) Boala este considerată de medic ca evoluând clinic sau necesitând tratament, care este suspectat a fi necesar în infecția cu HIV. Pentru clasificarea cazului, bolile din categoria B au prioritate față de cele din categoria A.

*Exemple (listă incompletă):*
Angiomatoză bacilară
Abces pulmonar
Anemie
Boală inflamatorie pelvină (abcese tuboovariene)
Candidoza orofaringeană
Candidoza vulvovaginală (persistentă, recidivantă, sau rezistentă la tratament)
Cardiomiopatie
Diaree cronică
Febră persistentă
Herpes Zoster
Hipotrofia statutului ponderal
HSV genital
HSV stomatită recurentă
Infecția cu CMV
Leiomiosarcom
Leucoplakia viloasă
Listerioză
Meningită bacteriană
Neuropatie periferică
Pneumonie bacteriană
Purpură trombocitopenică idiopatică
Episod de septicemie

Categoria C include bolnavii cu suferințe indicatoare de SIDA. Odată apărută, afecțiunea din categoria C, bolnavul va rămâne definitiv încadrat în această categorie.
Candidoza sistemică
Candidoza esofagiană
Candidoza pulmonară
CMV retinită
Criptococoză

Encefalopatie HIV
HSV diseminat
Infecții bacteriene recurente
Izosporidiază
Leucoencefalopatie progresivă multifocală
Limfom non-Hodjkin
Limfom primar cerebral
Meningită bacteriană recurentă
Mycobacteria Avium diseminată
Mycobacteria Tuberculosis diseminată
Mycobacteria Tuberculosis extrapulmonară
Mycobacteria Tuberculosis pulmonară
Neoplasme
Pneumonia cu pneumocistis carini
Pneumonie bacteriană recurentă
Sarcomul Kaposi
Septicemie recurentă
Sindrom caşectizant
Toxoplasmoză cerebrală

| Categorii imunologice ($CD_4$) | Categorii clinice | | |
|---|---|---|---|
| | A asimptomatic APG sau infecție HIV acută | B simptomatic (non-A non-C) | C boli indicatoare de SIDA |
| <500/$mm^3$ (>29%) | A1 | B1 | C1* |
| 200-499/$mm^3$ (14-28%) | A2 | B2 | C2* |
| <200/$mm^3$ (<14%) | A3* | B3* | C3* |

**** Categoriile A3, B3, C1, C2, C3 reprezintă definiția extinsă a cazului de SIDA la adolescenții şi adulții HIV-seropozitivi***

# *Anexa 4. Dozele remediilor ARV*

## Tabelul 21. Dozele remediilor ARV.

| Suprafaţa corpului ($m^2$) | | Limitele ponderii corporale (kg) | | Abacavir | | | | Didanozină (de 2 ori pe zi) | | | | Efavirenz | | Lamivudină | | | | Nelfinavir | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | Forma de administrare | Doza (ml sau comprimate) | | | Forma de administrare | Doza (ml sau comprimate) | | | Forma de administrare | Doza (capsule, comprimate) | Forma de administrare | Doza (ml, comprimate) | | | Forma de administrare | Doza (comprimate) | | |
| Min | Max | Min | Max | | dimineaţa | | seara | | dimineaţa | | seara | Vârsta 3 ani şi mai mult. Doza administrată O DATĂ timp de 24 ore | | | dimineaţa | | seara | | dimineaţa | | seara |
| 0.30 | 0.34 | 5.0 | 5.9 | 20 mg/ml sirop | 2 | ml | 2 ml | 10 mg/ml suspensie | 4 | ml | 4 ml | | | 10 mg/ml soluţie | 3 | ml | 3 ml | 250 mg comprimate | 2 | | 2 |
| | | | | | | | | sau | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | 25 mg comprimate mestec. | 2 | | 2 | | | | | | | | | | |
| 0.34 | 0.38 | 6.0 | 6.9 | 20 mg/ml sirop | 3 | ml | 3 ml | 10 mg/ml suspensie | 5 | ml | 5 ml | | | 10 mg/ml soluţie | 3 | ml | 3 ml | 250 mg comprimate | 2 | | 2 |
| | | | | | | | | sau | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | 25 mg comprimate mestec. | 2 | | 2 | | | | | | | | | | |
| 0.38 | 0.40 | 7.0 | 7.9 | 20 mg/ml sirop | 4 | ml | 4 ml | 10 mg/ml suspensie | 6 | ml | 6 ml | | | 10 mg/ml soluţie | 4 | ml | 4 ml | 250 mg comprimate | 3 | | 2 |
| | | | | | | | | sau | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | 25 mg comprimate mestec. | 2 | | 2 | | | | | | | | | | |
| 0.40 | 0.43 | 8.0 | 8.9 | 20 mg/ml sirop | 4 | ml | 4 ml | 10 mg/ml suspensie | 6 | ml | 6 ml | | | 10 mg/ml soluţie | 4 | ml | 4 ml | 250 mg comprimate | 3 | | 3 |
| | | | | | | | | sau | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | 25 mg comprimate mestec. | 2 | | 2 | | | | | | | | | | |
| 0.43 | 0.45 | 9.0 | 9.9 | 20 mg/ml sirop | 4 | ml | 4 ml | 10 mg/ml suspensie | 6 | ml | 6 ml | | | 10 mg/ml soluţie | 4 | ml | 4 ml | 250 mg comprimate | 3 | | 3 |
| | | | | | | | | sau | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | 25 mg comprimate mestec. | 2 | | 2 | | | | | | | | | | |
| 0.45 | 0.49 | 10 | 10.9 | 20 mg/ml sirop | 5 | ml | 5 ml | 10 mg/ml suspensie | 6 | ml | 6 ml | 200 mg capsule | 1 | 10 mg/ml soluţie | 5 | ml | 5 ml | 250 mg comprimate | 3 | | 3 |
| | | | | | | | | sau | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | | | | | 25 mg comprimate mestec. | 3 | | 2 | | | | | | | | | | |
| 0.49 | 0.53 | 11 | 11.9 | 20 mg/ml sirop | 5 | ml | 5 ml | 10 mg/ml suspensie | 7 | ml | 7 ml | 200 mg capsule | 1 | 10 mg/ml soluţie | 5 | ml | 5 ml | 250 mg comprimate | 3 | | 3 |
| | | | | sau | | | | sau | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | 300 mg comprimate | 0.5 | | 0.5 | 25 mg comprimate mestec. | 3 | | 3 | | | | | | | | | | |
| 0.53 | 0.58 | 12 | 13.9 | 20 mg/ml sirop | 6 | ml | 6 ml | 10 mg/ml suspensie | 7 | ml | 7 ml | 200 mg capsule | 1 | 150 mg comprimat | 0.5 | | 0.5 | 250 mg comprimate | 4 | | 4 |
| | | | | sau | | | | sau | | | | | | | | | | | | | |
| | | | | 300 mg comprimate | 0.5 | | 0.5 | 25 mg comprimate mestec. | 3 | | 3 | | | | | | | | | | |
| 0.58 | 0.70 | 14 | 16.9 | 300 mg comprimate | 0.5 | | 0.5 | 10 mg/ml suspensie | 8 | ml | 8 ml | 200 mg capsule<br>+ | 1<br>+ | 150 mg comprimat | 0.5 | | 0.5 | 250 mg comprimate | 4 | | 4 |
| | | | | | | | | sau | | | | 50 mg capsule | 1 | | | | | | | | |
| | | | | | | | | 25 mg comprimate mestec. | 4 | | 3 | | | | | | | | | | |
| 0.70 | 0.80 | 17 | 19.9 | 300 mg comprimate | 0.5 | | 0.5 | 10 mg/ml suspensie | 9 | ml | 9 ml | 200 mg capsule<br>+ | 1<br>+ | 150 mg comprimat | 0.5 | | 0.5 | 250 mg comprimate | 5 | | 5 |
| | | | | | | | | sau | | | | 50 mg capsule | 1 | | | | | sau | | | |
| | | | | | | | | 25 mg comprimate mestec. | 4 | | 4 | | | | | | | 625 mg comprimate | 2 | | 2 |
| 0.80 | 0.95 | 20 | 24.9 | 300 mg comprimate | 1 | | 0.5 | 25 mg comprimate mestec. | 5 | | 5 | 200 mg capsule<br>+<br>100 mg capsule | 1<br>+<br>1 | 150 mg comprimat | 1 | | 0.5 | 250 mg comprimate<br>sau<br>625 mg comprimate | 5<br>2 | | 5<br>2 |
| 0.95 | 1.10 | 25 | 29.9 | 300 mg comprimate | 1 | | 1 | 25 mg comprimate mestec. | 5 | | 5 | 200 mg capsule<br>+<br>100 mg capsule<br>+<br>50 mg capsule | 1<br>+<br>1<br>+<br>1 | 150 mg comprimat | 1 | | 1 | 250 mg comprimate<br>sau<br>625 mg comprimate | 5<br>2 | | 5<br>2 |
| 1.10 | 1.20 | 30 | 34.9 | 300 mg comprimate | 1 | | 1 | 25 mg comprimate mestec. | 5 | | 5 | 200 mg capsule | 2 | 150 mg comprimat | 1 | | 1 | 250 mg comprimate<br>sau<br>625 mg comprimate | 5<br>2 | | 5<br>2 |
| | | 35 | 39.9 | | | | | 25 mg comprimate mestec. | 5 | | 5 | 200 mg capsule | 2 | | | | | 250 mg comprimate<br>sau<br>625 mg comprimate | 5<br>2 | | 5<br>2 |
| | | 40 | şi peste | | | | | | | | | 200 mg capsule<br>sau<br>600 mg comprim | 3<br>1 | | | | | | | | |

| suprafața corporală ($m^2$) | | Limitele ponderei corporale (kg) | | Nevirapină (menținere) | | | Stavudină | | | Zidovudină | | | Lopinavir/ritonavir | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | forma de administrare | Doza (ml sau comprimate) | | forma de administrare | Doza (ml sau capsule) | | forma de administrare | Doza (ml sau capsule) | | forma de administrare | Doza (ml, capsule sau comprimate) | |
| min | max | min | max | | până la masă | după masă | | până la masă | după masă | | până la masă | după masă | | până la masă | după masă |
| 0.30 | 0.34 | 5.0 | 5.9 | 10 mg/ml sirop | 6 ml | 6 ml | 1 mg/ml sirop | 6 ml | 6 ml | 10 mg/ml sirop | 6 ml | 6 ml | 80mg lop/20mg rit per ml soluție | 1 ml | 1ml |
| 0.34 | 0.38 | 6.0 | 6.9 | 10 mg/ml sirop | 7 ml | 7 ml | 20 mg capsule | 0.5 | 0.5 | 10 mg/ml sirop | 7 ml | 7 ml | 80mg lop/20mg rit per ml soluție | 1.5 ml | 1.5 ml |
| 0.38 | 0.40 | 7.0 | 7.9 | 10 mg/ml sirop | 8 ml | 8 ml | 20 mg capsule | 0.5 | 0.5 | 10 mg/ml sirop | 8 ml | 8 ml | 80mg lop/20mg rit per ml soluție | 1.5 ml | 1.5 ml |
| | | | | | | | | | | | | | sau | | |
| | | | | | | | | | | | | | 133mg lop/33mg rit per capsule | 1 | 1 |
| 0.40 | 0.43 | 8.0 | 8.9 | 10 mg/ml sirop | 9 ml | 9 ml | 20 mg capsule | 0.5 | 0.5 | 10 mg/ml sirop | 9 ml | 9 ml | 80mg lop/20mg rit per ml soluție | 2 ml | 2 ml |
| | | | | | | | | | | sau | | | sau | | |
| | | | | | | | | | | 100 mg capsule | 1 | 1 | 133mg lop/33mg rit per capsule | 1 | 1 |
| 0.43 | 0.45 | 9.0 | 9.9 | 10 mg/ml sirop | 9 ml | 9 ml | 20 mg capsule | 0.5 | 0.5 | 10 mg/ml sirop | 9 ml | 9 ml | 80mg lop/20mg rit per ml soluție | 2 ml | 2 ml |
| | | | | sau | | | | | | sau | | | sau | | |
| | | | | 200 mg comprimate | 0.5 | 0.5 | | | | 100 mg capsule | 1 | 1 | 133mg lop/33mg rit per capsule | 1 | 1 |
| 0.45 | 0.49 | 10 | 10.9 | 10 mg/ml sirop | 10 ml | 10 ml | 15 mg capsule | 1 | 1 | 10 mg/ml sirop | 10 ml | 10 ml | 80mg lop/20mg rit per ml soluție | 2 ml | 2 ml |
| | | | | sau | | | | | | sau | | | sau | | |
| | | | | 200 mg comprimate | 0.5 | 0.5 | | | | 100 mg capsule | 1 | 1 | 133mg lop/33mg rit per capsule | 1 | 1 |
| 0.49 | 0.53 | 11 | 11.9 | 10 mg/ml sirop | 10 ml | 10 ml | 15 mg capsule | 1 | 1 | 10 mg/ml sirop | 10 ml | 10 ml | 80mg lop/20mg rit per ml soluție | 2 ml | 2 ml |
| | | | | sau | | | | | | sau | | | sau | | |
| | | | | 200 mg comprimate | 0.5 | 0.5 | | | | 100 mg capsule | 1 | 1 | 133mg lop/33mg rit per capsule | 1 | 1 |
| 0.53 | 0.58 | 12 | 13.9 | 10 mg/ml sirop | 11 ml | 11 ml | 15 mg capsule | 1 | 1 | 100 mg capsule | 1 | 1 | 80mg lop/20mg rit per ml soluție | 2 ml | 2 ml |
| | | | | sau | | | | | | | | | sau | | |
| | | | | 200 mg comprimate | 0.5 | 0.5 | | | | | | | 133mg lop/33mg rit per capsule | 2 | 1 |
| | | | | | | | | | | | | | sau | | |
| | | | | | | | | | | | | | 200 mg lop/50 mg rit per comprimat | 1 | 1 |
| 0.58 | 0.70 | 14 | 16.9 | 200 mg comprimate | 1 | 0.5 | 20 mg capsule | 1 | 1 | 100 mg capsule | 2 | 1 | 80mg lop/20mg rit per ml soluție | 2 ml | 2 ml |
| | | | | | | | | | | sau | | | sau | | |
| | | | | | | | | | | 300 mg comprima | 0.5 | 0.5 | 133mg lop/33mg rit per capsule | 2 | 1 |
| | | | | | | | | | | | | | sau | | |
| | | | | | | | | | | | | | 200 mg lop/50 mg rit per comprimat | 1 | 1 |
| 0.70 | 0.80 | 17 | 19.9 | 200 mg comprimate | 1 | 0.5 | 20 mg capsule | 1 | 1 | 100 mg capsule | 2 | 1 | 80mg lop/20mg rit per ml soluție | 2.5 ml | 2.5 ml |
| | | | | | | | | | | sau | | | sau | | |
| | | | | | | | | | | 300 mg comprima | 0.5 | 0.5 | 133mg lop/33mg rit per capsule | 2 | 1 |
| | | | | | | | | | | | | | sau | | |
| | | | | | | | | | | | | | 200 mg lop/50 mg rit per comprimat | 1 | 1 |
| 0.80 | 0.95 | 20 | 24.9 | 200 mg comprimate | 1 | 0.5 | 20 mg capsule | 1 | 1 | 100 mg capsule | 2 | 2 | 80mg lop/20mg rit per ml soluție | 3 ml | 3 ml |
| | | | | | | | | | | sau | | | sau | | |
| | | | | | | | | | | 300 mg comprima | 0.5 | 0.5 | 133mg lop/33mg rit per capsule | 2 | 2 |
| | | | | | | | | | | | | | sau | | |
| | | | | | | | | | | | | | 200 mg lop/50 mg rit per comprimat | 1 | 1 |
| 0.95 | 1.10 | 25 | 29.9 | 200 mg comprimate | 1 | 1 | 30 mg capsule | 1 | 1 | 100 mg capsule | 2 | 2 | 80mg lop/20mg rit per ml soluție | 3.5 ml | 3.5 ml |
| | | | | | | | | | | sau | | | sau | | |
| | | | | | | | | | | 300 mg comprima | 1 | 0.5 | 133mg lop/33mg rit per capsule | 2 | 2 |
| | | | | | | | | | | | | | sau | | |
| | | | | | | | | | | | | | 200 mg lop/50 mg rit per comprimat | 2 | 1 |
| 1.10 | 1.20 | 30 | 34.9 | 200 mg comprimate | 1 | 1 | 30 mg capsule | 1 | 1 | 100 mg capsule | 3 | 3 | 80mg lop/20mg rit per ml soluție | 4 ml | 4 ml |
| | | | | | | | | | | sau | | | sau | | |
| | | | | | | | | | | 300 mg comprima | 1 | 1 | 133mg lop/33mg rit per capsule | 3 | 3 |
| | | | | | | | | | | | | | sau | | |
| | | | | | | | | | | | | | 200 mg lop/50 mg rit per comprimat | 2 | 2 |
| | | 35 | 39.9 | | | | | | | | | | 80mg lop/20mg rit per ml soluție | 5 ml | 5 ml |
| | | | | | | | | | | | | | sau | | |
| | | | | | | | | | | | | | 133mg lop/33mg rit per capsule | 3 | 3 |
| | | | | | | | | | | | | | sau | | |
| | | | | | | | | | | | | | 200 mg lop/50 mg rit per comprimat | 2 | 2 |
| | | 40 | și peste | | | | | | | | | | 80mg lop/20mg rit per ml soluție | 5 ml | 5 ml |
| | | | | | | | | | | | | | sau | | |
| | | | | | | | | | | | | | 133mg lop/33mg rit per capsule | 3 | 3 |
| | | | | | | | | | | | | | sau | | |
| | | | | | | | | | | | | | sau | | |
| | | | | | | | | | | | | | 200 mg lop/50 mg rit per comprimat | 2 | 2 |

## Bibliografie


1. European Centre for the Epidemiological Monitoring of AIDS (EuroHIV). *HIV/AIDS surveillance in Europe: end-year report 2004*. Saint-Maurice, Institut de Veille Sanitaire, 2005 (No. 71; http://www.eurohiv.org/reports/index_reports_eng.htm, accessed 24 July 2006).
2. Fischer A et al. Simple DNA extraction method for dried blood spots and comparison of two PCR assays for diagnosis of vertical human immunodeficiency virus type 1 transmission in Rwanda. *Journal of Clinical Microbiology*, 2004, 42(1):16–20.
3. Nesheim S et al. Quantitative RNA testing for diagnosis of HIV-infected infants. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2003, 32(2):192–195.
4. Rouet F et al. Pediatric viral human immunodeficiency virus type 1 RNA levels, timing of infection, and disease progression in African HIV-1-infected children. *Pediatrics*, 2003, 112(4):e289.
5. Pineau F et al. Reliable diagnosis of neonatal HIV-1 infection by real time PCR in Congo. *11th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, San Francisco, 2004* (Abstract No. 900).
6. Rouet F et al. Transfer and evaluation of an automated, low-cost real-time reverse transcription-PCR test for diagnosis and monitoring of human immunodeficiency virus type 1 infection in a West African resource-limited setting. *Journal of Clinical Microbiology*, 2005, 43(6):2709–2717.
7. Rouzioux C et al. Is early diagnosis of HIV infection feasible in resource-limited settings? *12th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston, 2005* (Abstract No. 107).
8. Schupbach J et al. HIV-1 p24 antigen is a significant inverse correlate of CD4 T-cell change in patients with suppressed viremia under long-term antiretroviral therapy. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2003, 33(3):292–299.
9. Sherman GG, Stevens G, Stevens WS. Affordable diagnosis of human immunodeficiency virus infection in infants by p24 antigen detection. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 2004, 23(2):173–176.
10. Zijenah LS et al. Signal-boosted qualitative ultrasensitive p24 antigen assay for diagnosis of subtype C HIV-1 infection in infants under the age of 2 years. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2005, 39(4):391–394.
11. Sherman GG et al. Polymerase chain reaction for diagnosis of human immunodeficiency virus infection in infancy in low resource settings. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2005; 24(11):993-7.
12. Dunn DT et al. The sensitivity of HIV-1 DNA polymerase chain reaction in the neonatal period and the relative contributions of intra-uterine and intra-partum transmission. *AIDS*, 1995, 9(9):F7–11.
13. Bryson YJ et al. Proposed definitions for in utero versus intrapartum transmission of HIV-1. *The New England Journal of Medicine*, 1992, 327(17):1246–1247.
14. Benjamin DK Jr. Integration of statistical theory and practical clinical expertise. Polymerase chain reaction testing of the HIV-exposed infant. *Minerva Pediatrica*, 2002, 54(2):105–111.
15. Moodley D et al. Predicting perinatal human immunodeficiency virus infection by antibody patterns. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 1995, 14(10):850–852.
16. *Management of a child with a serious infection sau malnutrition: guidelines for the care at the first-referral level in developing countries*. Geneva, WHO, 2000.
17. *Management of serious malnutrition: a manual for physicians and other senior health workers*. Geneva, WHO, 1998.
18. *Nutrient requirements for people living with HIV/AIDS: report of a technical consultation*. Geneva, WHO, 2003.
19. Miller TL. Nutritional aspects of HIV-infected children receiving highly active antiretroviral therapy. *AIDS*, 2003, 17(Suppl. 1):S130–S140.
20. *Vitamin A supplements: a guide to their use in the treatment and prevention of vitamin A deficiency and xerophthalmia*, 2nd ed. Geneva, WHO, 1997.
21. Coutsoudis A et al. The effects of vitamin A supplementation on the morbidity of children born to HIV-infected women. *American Journal of Public Health*, 1995, 85(8):1076–1081.
22. Sfawzi WW et al. A randomized trial of vitamin A supplements in relation to mortality among human immunodeficiency virus-infected and uninfected children in Tanzania. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 1999, 18(2):127–133.
23. Van Dyke RB et al. Reported adherence as a determinant of response to HAART in children who have HIV-infection. *Pediatrics*, 2002, 109:e61.
24. De Martino M et al. Reduction in mortality with availability of antiretroviral therapy for children with

perinatal HIV-1 infection. Italian Register for HIV Infection in Children and the Italian National AIDS Registry. *JAMA*, 2000, 284:190–197.
25. Phase IIB trial to evaluate the efficacy of oral nevirpaine and the efficacy of oral AZT in infants born to HIV-infected mothers in Uganda for prevention of vertical HIV transmission (Version 2.0). (HIVNET 012) HIVNET/HPTN Group, 14 May 2003 Seattle, Washington, USA (http://www.hptn.org/Web%20Documents/HIVNET_Protocols/HIVNET_012.pdf
26. Short-term risk of disease progression in HIV-1-infected children receiving to antiretroviral therapy sau zidovudine monotherapy: a meta-analysis. HIV Paediatric Prognostic Markers Collaborative Study *Lancet* 2003; 362:1605-11.
27. Use of total lymphocyte count for informing when to start antiretroviral therapy in HIV-infected children: a meta-analysis of longitudinal data. HIV Paediatric Prognostic Markers Collaborative Study. *Lancet* 2005; 366:1868-74.
28. HIV Paediatric Prognostic Markers Collaborative Study (web site). London, Medical Research Council Clinical Trials Unit, 2006 (http://www.hppmcs.org, accessed 8 June 2006).
29. Sharland M et al. PENTA guidelines for the use of antiretroviral therapy. *HIV Medicine*, British HIV Association, 5(S2):61–86, 2004 (http://www.ctu.mrc.ac.uk/penta/guidelin.pdf, accessed 30 May 2006).
30. *Antiretroviral therapy of HIV infection in infants and children in resource-limited settings, towards universal access: recommendation of a public health approach:* 2006. Geneva, WHO, 2006 (http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/WHOpaediatric.pdf, accessed 19 February 2007).
31. HIV Paediatric Prognostic Markers Collaborative Study; risk calculator (web site). London, Medical Research Council Clinical Trials Unit, 2006 (http://www.ctu.mrc.ac.uk/penta/hppmcs/calcProb.htm, accessed 28 December 2006).
32. Penta 5, PENTA Trials (web site). London, Paediatric European Network for the treatment of AIDS (PENTA), 2006 (http://www.ctu.mrc.ac.uk/penta/trials.htm, accessed 23 February 2007).
33. Gibb DM, et al. Evolution of antiretroviral phenotypic and genotypic drug resistance in antiretroviral naïve HIV-1 infected children treated with abacavir/lamivudine, zidovudine/lamivudine sau abacavir/zidovudine, with sau without nelfinavir (the PENTA 5 trial). *Antiviral Therapy* 2002*;* 7(4): 293-303 (http://www.ctu.mrc.ac.uk/penta/p5avt02.pdf accessed on 23 February 2007).
34. Ramos JT et al. Prevalence of lipodystrophy and hyperlipidemia in a large cohort of HIV-infected children, *12th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections* Boston 2005; (Abstract No. 775) (http://www.aegis.org/conferences/croi/2005/775.html, accessed on 28 December 2006)
35. BHIVA Writing Committee, Gazzard B et al. Draft BHIVA guidelines for the treatment of HIV-infected adults with antiretroviral therapy (2006) for consultation. (http://www.bhiva.org/guidelines/2006/hiv/hivfs06.html, accessed on 28 December 2006).
36. Handforth J, Sharland M. Triple nucleoside reverse transcriptase inhibitor therapy in children. *Paediatric Drugs*, 2004, 6(3):147–159.
37. Gulick RM et al. Triple-nucleoside regimens versus efavirenz-containing regimens for the initial treatment of HIV-1 infection. *The New England Journal of Medicine,* 2004, 350(18):1850–1861.
38. Staszewski S et al. Abacavir-lamivudine-zidovudine vs. indinavir-lamivudine-zidovudine in antiretroviral-naive HIV-infected adults: a randomized equivalence trial. *JAMA*, 2001, 285(9):1155–1163.
39. Eshleman SH et al. Selection and fading of resistance mutations in women and infants receiving nevirapine to prevent HIV-1 vertical transmission (HIVNET 012). *AIDS*, 2001, 15(15):1951–1957.
40. Mandelbrot L et al. Lamivudine-zidovudine combination for prevention of maternal-infant transmission of HIV-1. *JAMA*, 2001, 285(16):2083–2093.
41. Bulterys M et al. Combination antiretroviral therapy in African nursing mothers and drug exposure in their infants: new pharmacokinetic and virologic findings. *Journal of Infectious Diseases*, 2005, 192(5):709–712.
42. Shapiro RL et al. Antiretroviral concentrations in breast-feeding infants of women in Botswana receiving antiretroviral treatment. *Journal of Infectious Diseases*, 2005, 192(5):720–727.
43. Watson DC, Farley JJ. Efficacy of, and adherence to, highly active antiretroviral therapy in children infected with human immunodeficiency virus type 1. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 1999, 18(8):682–689.
44. Farley J et al. Assessment of adherence to antiviral therapy in HIV-infected children using the Medication Event Monitoring System, pharmacy refill, provider assessment, caregiver self-report and appointment keeping. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*, 2003, 33(2):211–218.
45. Gibb DM et al. Adherence to prescribed antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus-infected children in the PENTA 5 trial. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 2003, 22(1):56–62.

46. Saitoh A et al. An MDR1-3435 variant is associated with higher plasma nelfinavir levels and more rapid virologic response in HIV-1 infected children. *AIDS,* 2005, 19(4):371–380.
47. Machado DM et al. Analysis of HIV-type 1 protease and reverse transcriptase in Brazilian children failing highly active antiretroviral therapy (HAART). *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo,* 2005, 47(1):1–5.
48. Lindsey JC et al. Treatment-mediated changes in human immunodeficiency virus (HIV) type 1 RNA and CD4 cell counts as predictors of weight growth failure, cognitive decline, and survival in HIV-infected children. *Journal of Infectious Diseases,* 2000, 182(5):1385–1393.
49. Hirsch HH et al. Immune reconstitution in HIV-infected patients. *Clinical Infectious Diseases,* 2004, 38(8):1159–1166.
50. Jevtovic DJ et al. The prevalence and risk of immune restoration disease in HIV-infected patients treated with highly active antiretroviral therapy. *HIV Medicine,* 2005, 6(2):140–143.
51. Shelburne SA et al. Incidence and risk factors for immune reconstitution inflammatory syndrome during highly active antiretroviral therapy. *AIDS,* 2005, 19(4):399–406.
52. Puthanakit T. Immune reconstitution syndrome after highly active antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus-infected Thai children. *Pediatric Infectious Diseases Journal,* 2006, 25(1):53–58.
53. Tangsinmankong N et al. *Varicella zoster* as a manifestation of immune restoration disease in HIV-infected children. *Journal of Allergy and Clinical Immunology,* 2004, 113(4):742–746.
54. Nuttall JJ et al. Progressive multifocal leukoencephalopathy after initiation of highly active antiretroviral therapy in a child with advanced human immunodeficiency virus infection: a case of immune reconstitution inflammatory syndrome. *The Pediatric Infectious Disease Journal,* 2004, 23(7):683–685.
55. Shelburne SA, Montes M, Hamill RJ. Immune reconstitution inflammatory syndrome: more answers, more questions. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy,* 2005, 57(2):167–170.
56. Abrams E, El-Sadr W, Rabkin M. The Pediatric Clinical Manual. *The International Center for AIDS Programs.* Columbia University Mailman School of Public Health New York, September 2004 (http://www.columbia-icap.org/clinicalunit/pdf/cm/Pediatric_Clinical_Manual.pdf, accessed 28 December 2006).
57. Chase C et al. Early Cognitive and motor development among infants born to women infected with human immunodeficiency virus. *Pediatrics* 2000, 106(2):e25.
58. The European Collaborative Study. Height, weight, and growth in children born to mothers with HIV-1 infection in Europe. *Pediatrics* 2003, 111(1): e52-e60.
59. Chakraborty R, Shingadia D. *Treating Opportunistic Infections In HIV-Infected Children Guidelines for the Children's HIV Association* (CHIVA) (web site). London, Children's HIV Association (CHIVA), September 2006 (http://www.bhiva.org/chiva/protocols/supportdocs/ CHIVA-presubmissionAug06.pdf, accessed 23 February 2007).
60. Dunn A-M, Tizer K, Cervia JS. Rifabutin-associated uveitis in a pediatric patient. *The Pediatric Infectious Disease Journal,* 1995, 14:246–247.
61. Chintu C et al. Cotrimoxazole as prophylaxis against opportunistic infections as HIV-infected Zambian children (CHAP): a double-blind randomised placebo-controlled trial. *The Lancet,* 2004, 364:1865–18671.
62. Graham SM et al. Clinical presentation and outcome of *Pneumocystis carinii* pneumonia in Malawian children. *The Lancet,* 2000, 355:369–373.
63. Riordan A. The child with HIV and respiratory illness. British HIV Association, 2005 (http://www.bhiva.org/chiva/protocols/respiratory.html, accessed 22 May 2006).
64. *Report of a WHO expert consultation on cotrimoxazole prophylaxis in HIV infection*. Geneva, WHO, 2005 (WHO Technical Report Series; http://www.who.int/hiv/pub/meetingreports/ctxprophylaxismeeting.pdf, accessed 24 May 2006).
65. *Guidelines for cotrimoxazole prophylaxis for HIV-related infections in children, adolescents and adults in resource limited settings: recommendations for a public health approach*. Geneva, WHO, in press.
66. Renold C et al. Toxoplasma encephalitis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Medicine,*1992; 71 (4): 224-39.
67. Mitchell CD et al. Congenital toxoplasmosis occurring in infants perinatally infected with human immunodeficiency virus 1. *Pediatric Infectious Disease Journal,* 1990; 9: 512–8.
68. Montoya JG, Remington JS. Toxoplasma gondii. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. Principles and Practice of Infectious Diseases. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2000; 2858-2888.
69. Post MJ et al. Cranial CT in acquired immunodeficiency syndrome: spectrum of diseases and optimal

contrast enhancement technique. *American Journal of Roentgenol* 1985; 145(5): 929-40.
70. Levy RM et al. The efficacy and clinical impact of brain imaging in neurologically symptomatic AIDS patients: a prospective CT/MRI study. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome,* 1990 3(5): 461-71.
71. Ciricillo SF, Rosenblum ML. Imaging of solitary lesions in AIDS. J Neurosurg 1991; 74(6): 1029.
72. Martins MD, Lozano-Chiu M, Rex JH. Declining rates of oropharyngeal candidiasis and carriage of Candida albicans associated with trends toward reduced rates of carriage of fluconazole-resistant C. albicans in human immunodeficiency virus-infected patients. *Clinical Infectious Diseases,* 1998; 27(5):1291-4
73. Gottfredsson M et al. Association of plasma levels of human immunodeficiency virus type 1 RNA and oropharyngeal Candida colonization. *Journal of Infectious Diseases,* 1999; 180 (2): 534-7.
74. Fichtenbaum CJ et al. Refractory mucosal candidiasis in advanced human immunodeficiency virus infection. *Clinical Infectious Diseases,* 2000; 30(5):749-56
75. Muller FM, Groll AH, Walsh TJ. Current approaches to diagnosis and treatment of fungal infections in children infected with human immuno deficiency virus. *European Journal of Pediatrics,* 1999, 158:187–199.
76. Walsh TJ et al. Fungemia in children infected with the human immunodeficiency virus: new epidemiologic patterns, emerging pathogens and improved outcome with antifungal therapy. *Clinical Infectious Diseases,* 1995, 20:900–906.
77. Nigro G et al. Rapid progression of HIV disease in children with cytomegalovirus anaemia. *AIDS,* 1996, 10:1127–1133.
78. Martin DF et al. A controlled trial of valganciclovir as induction therapy for cytomegalovirus retinitis. *The New England Journal of Medicine,* 2002, 346:1119–1126.
79. Leibovitz E et al. Chronic varicella-zoster in a child infected with human immunodeficiency virus: case report and review of the literature. *Cutis*, 1992; 49:27–31.
80. von Seidlein L et al.. Frequent recurrence and persistence of varicella-zoster virus infections in children infected with human immunodeficiency virus type 1. *Journal of Pediatrics*, 1996; 128(1): 52-7.
81. Silliman CC et al. Unsuspected varicella-zoster virus encephalitis in a child with acquired immunodeficiency syndrome. *Journal of Pediatrics*, 1993; 123:418–22.
82. CDC. Guidelines for the prevention of opportunistic infections among HIV-infected persons—recommendations of the U.S. Public Health Service and the Infectious Disease Society of America. *Morbidity and mortality weekly report,* 2002; 51(No. RR-8). MMWR. Available at: http://AIDSInfo.nih.gov.
83. Whitley R, Kimberlin D, Roizman B. *Herpes simplex* viruses. *Clinical Infectious of Diseases*, 1998, 26:541–553.
84. Kimberlin DW et al. Natural history of neonatal *Herpes simplex* virus infections in the acyclovir era. *Pediatrics*, 2001, 108:223–229.
85. Kimberlin DW et al. Application of the polymerase chain reaction to the diagnosis and management of neonatal *Herpes simplex* virus disease. *Journal of Infectious Diseases*, 1996, 174:1162–1167.
86. Hilgartner MW et al. The effect of plasma human immunodeficiency virus RNA and CD4+ T lymphocytes on growth and measurements of hemophilic boys and adolescents. *Pediatrics*, 2001, 107(4):E56.
87. Gaughan DM et al. Avascular necrosis of the hip (Leggs-Calve-Perthes Disease) in HIV-infected children in long-term follow-up: PACTG study 219. *8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Chicago, 4–8 February 2001* (Abstract 638; http://www.retroconference.org/2001/abstracts/abstracts/abstracts/638.htm, accessed 13 June 2006).
88. Schwartz L, Houck CS. Pain management for children with HIV/AIDS. In: Nedeljkovic, SS, ed. *Pain management, anesthesia, and HIV/AIDS*. New York, Elsevier Science Health, 2002.
89. *Guidelines for the use of antiretroviral agents in pediatric HIV infection*. Boston, Butterworth Heinemann, 2005 (http://aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/PediatricGuidelines.pdf, accessed 18 June 2006).
90. *Report of the technical consultation on clinical staging of HIV/AIDS and HIV/AIDS case definition for surveillance*. Copenhagen, WHO Regional Office for Europe, 2005 (http://www.euro.who.int/document/E87956.pdf, accessed 19 December 2006).

# Capitolul XII

## Imunizarea persoanelor care trăiesc cu HIV/SIDA şi a persoanelor cu risc ridicat pentru HIV-infecție

## I. Introducere

Acest protocol este elaborat în baza recomandărilor globale ale OMS cu privire la imunizarea persoanelor care trăiesc cu HIV/SIDA (PTHS), ținând cont de situația epidemiologică din Europa şi de prioritățile programului de imunizări ale biroului regional pentru Europa al OMS. Recomandările acestui protocol vis-a-vis de utilizarea BCG (bacilii lui Calmette–Guérin), vaccinul poliomielitic oral (VPO), vaccinurilor combinate ce conțin vaccinul antirujeolic (inclusiv vaccinul contra rujeolei, oreionului şi rubeolei (ROR)), diferă de recomandările generale. Mai mult ca atât, protocolul conține recomandări suplimentare cu privire la utilizarea vaccinurilor şi a imunoglobulinelor, ce nu sunt incluse în programele naționale de imunizare.

Protocolul este elaborat în linii generale pentru medicii implicați în terapia HIV/SIDA. Acesta este sugerat spre a fi utilizat ca fundament pentru elaborarea recomandărilor naționale, care țin cont de situația epidemiologică locală.

## II. Principiile generale ale imunizării PTHS

HIV-infecția rezultă în deteriorarea progresivă a sistemului imun, de aceea necesită atenție acel fapt, că utilizarea unor vaccinuri pentru pacienții HIV-infectați poate fi asociată cu efecte adverse grave.

Din moment ce niciun remediu imunobiologic nu poate fi complet sigur, în continuare sunt prezentate recomandările generale pentru vaccinarea copiilor şi adulților:

- Particularitățile remediilor imunobiologice;
- Datele ştiințifice ce stau la baza principiilor imunizării active şi pasive;
- Epidemiologia unei sau alte infecții;
- Riscul şi utilitatea ce țin de nivelul optim de protecție contra unei sau altei infecții.

Până când riscul şi beneficiile vaccinării HIV-infecției nu sunt studiate în cadrul unor studii speciale, unele vaccinuri urmează a fi utilizate în cazul PTHS cu precauție (după evaluarea raportului risc-beneficiu de către experții în materie de aspecte medicale clinice şi profilactice) sau a nu fi utilizate deloc.

Termenii «vaccinare» şi «imunizare» sunt deseori utilizați ca sinonime pentru definirea «imunizării active». Vaccinarea presupune administrarea în organismul uman a unui agent imunobiologic (vaccin sau anatoxină) în scopul formării imunității specifice. «Imunizarea» reprezintă un concept mai amplu, ce implică un proces de inducție sau asigurare a imunității specifice în mod artificial, şi poate fi activă sau pasivă.

În continuare sunt prezentate principiile generale ale vaccinării PTHS.

- Vaccinurile ucise (sau inactivate) sunt sigure pentru persoanele cu imunosupresie, de aceea acestea pot fi administrate pacienților HIV-infectați în acelaşi mod ca şi persoanelor ce nu sunt infectate cu HIV.
- Vaccinurile virale sau bacteriene vii (BCG, VPO şi vaccinul contra tifosului abdominal, la fel ca şi vaccinurile contra virusului varicelei / *zona zoster* şi febrei galbene) ar putea fi periculoase pentru pacienții HIV-infectați, de aceea acestea sunt administrate doar după evaluarea raportului risc-beneficiu, ținând cont de stadiu infecției HIV şi gradul de imunosupresie.

Informaţie mai detaliată şi recomandări cu privire la administrarea vaccinurilor şi a imunoglobulinelor este prezentată în compartimentul III, iar recomandări succinte privind imunizarea PTHS – în compartimentul Anexa 1.

# III. Utilizarea vaccinurilor şi a imunoglobulinelor

La planificarea imunizării PTHS contra maladiilor infecţioase, care pot fi prevenite prin intermediul vaccinării, trebuie să se ţină cont de aspectele generale, legate de imunogenitatea vaccinurilor.

- Deşi capacitatea de formare a unui răspuns imun celular şi umoral eficient la nou-născuţii HIV-infectaţi începe a se reduce imediat după naştere, totuşi în timpul primelor 2 ani de viaţă majoritatea copiilor păstrează această capacitate. Studierea imunogenităţii vaccinurilor ce sunt utilizate în programele de imunizare[83] au demonstrat o frecvenţă satisfăcătoare a conversiei serologice la etapele timpurii ale HIV-infecţiei. Fiecare vaccin este caracterizată printr-o frecvenţă individuală de conversie serologică; unele date cu privire la aceasta sunt prezentate în continuare. Totuşi, odată cu progresarea HIV-infecţiei şi dezvoltarea SIDA, cota persoanelor la care s-a înregistrat o reducere a seroconversiei ca rezultat al vaccinării (*1*).
- În cazul copiilor şi adulţilor HIV-infectaţi cu manifestări clinice ale infecţiei HIV este obţinut doar un răspuns imunologic suboptimal la vaccinare (*1–5*). Odată cu progresarea HIV-infecţiei se reduce răspunsul, atât la vaccinurile vii, precum şi la cele inactivate (*1*). Totuşi răspunsul pacienţilor cu HIV-infecţie la doze mai mari de vaccinuri şi persistenţa anticorpilor post-vaccinare nu a fost studiat în mod sistematic. Deşi în cazul pacienţilor HIV-infectaţi poate fi considerată utilizarea dozelor mai mari de vaccin şi o frecvenţă mai mare a revaccinării, pentru moment nu există careva recomandări clare cu privire la acestea.

La evaluarea securităţii[84] şi eficacităţii unor anumite vaccinuri şi imunoglobuline trebuie să se ţină cont de epidemiologia unei sau altei infecţii şi gravitatea imunosupresiei la pacient.

Gravitatea imunosupresiei este determinată de medic în baza clasificării stadiilor clinice potrivit OMS[85], şi/sau reieşind din normele de vârstă în ceea ce ţine de numărul şi cota procentuală a CD4 (faceţi referinţă la Anexa 2).

## 1. Vaccinuri vii atenuate

### *1.1. Vaccinul BCG*

Vaccinul BCG protejează copiii sub 2 ani contra formelor diseminate şi grave de tuberculoză (TBC), de exemplu, contra meningitei tuberculoase sau TBC miliară. BCG influenţează slab sau nu influenţează deloc morbiditatea adulţilor cu TBC pulmonară.

Nu se cunoaşte dacă HIV-infecţia influenţează eficacitatea BCG la copii. Există date cum că după vaccinarea cu BCG a copiilor HIV-infectaţi, virajul probei tuberculinice (rezultat pozitiv după unul negativ) este observat mai rar *(6)*.

Totuşi, semnificaţia clinică a acestui fenomen nu este cunoscută. Există date despre complicaţiile locale şi tuberculoză diseminată post-vaccinare, care s-au dezvoltat la copiii HIV-infectaţi după ani de

[83] BCG, vaccinul contra tusei convulsive, difterie şi tetanos (DTP), VPO, vaccinurile contra rujeolei, parotiditei epidemice şi rubeolei (ROR), vaccinul contra hepatitei B, vaccinul contra *Haemophilus influenzae* tip B.

[84] Urmează să menţionăm că informaţia despre siguranţa utilizării unor vaccinuri la PTHS nu este suficientă. Reieşind din aceasta se recomandă tuturor ţărilor să informeze despre toate efectele adverse observate ale imunizării organelor locale de supraveghere farmaceutice sau sistemului centralizat de colectare a informaţiei vis-a-vis de acţiunea adversă a vaccinurilor. Concomitent, trebuie să se ţină cont, că în cazul PTHS unele complicaţii legate de imunizare, pot fi observate peste o perioadă îndelungată de timp după efectuarea acesteia.

[85] Faceţi referinţă la Anexa 2 a Capitolului 1 «*Examinarea şi terapia antiretrovirală a adulţilor şi adolescenţilor*» şi Anexa 1 a Capitolului 11 «*Tratamentul şi îngrijirea copiilor cu HIV/SIDA*».

la vaccinarea cu BCG. Totuşi, în studiile prospective consacrate vaccinării cu BCG a copiilor sugari HIV-infectaţi şi neinfectaţi, n-au fost determinate diferenţe în frecvenţa complicaţiilor (*6*). Este necesară o monitorizare mai minuţioasă a efectelor adverse ale vaccinării în regiunile cu prevalenţă mare a HIV-infecţiei; în acest caz atenţie deosebită trebuie să fie acordată diagnosticului diferenţial al TBC post-vaccinare şi TBC necorelată cu vaccinarea (*7*).

Până când studiile nu vor permite evaluarea exactă a riscului şi beneficiilor vaccinării cu BCG pentru copiii HIV-infectaţi, aplicarea acesteia trebuie să fie limitată doar la acei copii, care nu prezintă simptome de HIV-infecţie (datorită riscului de TBC diseminată post-vaccinare) şi există un risc mare de infectare cu TBC, care, la rândul său, este determinat de prevalenţa TBC în regiunea dată[86] *(8, 9)*. Acolo unde riscul este sporit, utilitatea potenţială a vaccinării cu BCG depăşeşte dezavantajele posibile.

***Recomandări***

- În acele regiuni unde incidenţa TBC este joasă[87], vaccinarea cu BCG nu este efectuată copiilor HIV-infectaţi indiferent de stadiul clinic al HIV-infecţiei şi de gravitatea deficienţei imune. În celelalte regiuni vaccinarea este efectuată copiilor HIV-infectaţi care nu prezintă manifestări clinice ale HIV-infecţiei. În caz de prezenţă a simptomelor HIV-infecţiei, BCG este contraindicată.
- Vaccinarea cu BCG nu se recomandă a fi efectuată adolescenţilor şi adulţilor, inclusiv şi celor HIV-infectaţi, deoarece acesta are un impact mic sau nu are nici un impact asupra incidenţei TBC pulmonare (*6*).
- În cazul PTHS, chimioprofilaxia TBC se recomandă insistent în caz de suspectare de infectare cu *Mycobacterium tuberculosis* şi risc de dezvoltare a TBC (pentru mai multă informaţie faceţi referinţă la Capitolul 4 «*Tuberculoza şi HIV-infecţia: conduita pacienţilor cu infecţie mixtă*»).

### *1.2. Vaccinul contra holerei (CVD 103-HgR)*

***Recomandări***

- Vaccinul oral viu atenuat contra holerei (în baza tulpinii CVD 103-HgR) este contraindicat persoanelor infectate cu HIV din cauza insuficienţei datelor despre securitatea acestuia (*11*).
- În cazul persoanelor HIV-infectate se recomandă utilizarea vaccinului ucis (inactivat) contra holerei (WC/rBs) (faceţi referinţă la compartimentul III.2.1 din continuare).

### *1.3. Vaccinurile împotriva rujeolei, oreionului şi rubeolei (rujeolă + tuse convulsivă + rubeolă, rujeolă + rubeolă, vaccinul antirujeolic, vaccinul împotriva rujeolei)*

În cazul copiilor HIV-infectaţi ce nu prezintă simptome sau care manifestă semne slab pronunţate ale imunosupresiei, vaccinul contra rujeolei, oreionului şi rubeolei (ROR), la fel ca şi alte vaccinuri combinate, ce conţin vaccin antirujeolic, trebuie să fie utilizate la fel ca şi în cazul copiilor ce nu sunt infectaţi cu HIV. Este important a memora că imunogenitatea vaccinului antirujeolic scade, dacă aceasta este administrat timp de 6 luni după utilizarea imunoglobulinei umane normale (IgNU).

Deşi n-au fost descrise la persoanele HIV-infectate careva acţiuni adverse grave şi neobişnuite la utilizarea vaccinului contra ROR şi alte vaccinuri combinate ce conţin vaccinul antirujeolic *(1)*, utilizarea acestora la PTHS cu imunosupresie gravă nu se recomandă în primul rând din următoarele considerente:

- S-a comunicat un caz de pneumonie dezvoltată după vaccinarea contra rujeolei la un pacient cu imunosupresie gravă cauzată de HIV-infecţie (*12*);
- Există date despre reducerea răspunsului imun la vaccinul antirujeolic în caz de imunosupresie gravă (*13*);

[86] Merită a fi menţionat că chiar şi în ţările cu valori mici ale indicatorilor generali ai prevalenţei TBC, aceasta poate fi mare în rândul anumitor grupuri ale populaţiei. De acest fapt trebuie să se ţină cont la elaborarea programelor de imunizare la nivel de regiuni.

[87] În regiunea Europeană a OMS, ţările cu incidenţă scăzută sunt acele ţări, în care frecvenţa generală a cazurilor înregistrate de TBC constituie sub 20 la 100.000 de populaţie *(10)*.

- Este confirmată legătură dintre infecția cu rujeolă post-vaccin şi decesul ce a urmat-o, la cel puțin, 6 pacienți cu imunosupresie gravă (*14*).

***Recomandări***

- Vaccinul contra ROR şi alte vaccinuri combinate ce conțin vaccinul antirujeolic, sunt contraindicate copiilor şi adulților HIV-infectați cu imunosupresie gravă. Drept indicator al imunosupresiei grave la adulți şi copiii cu vârstă mai mare de 5 ani serveşte numărul de limfocite CD4 sub 200/mcl; indicatorii imunosupresiei grave la copiii sub 5 ani sunt prezentați în Anexa 2 (*15–17*).
- Vaccinul contra ROR şi alte vaccinuri combinate ce conțin vaccinul antirujeolic sunt administrate pacienților HIV-infectați cu imunosupresie asimptomatică sau slab pronunțată în conformitate cu calendarul general național al vaccinărilor.
- În caz de risc sporit de infectare cu rujeolă copiilor în vârstă de 6–11 luni li se recomandă administrarea într-o singură priză a unei doze suplimentare de mono-vaccin antirujeolic. Ulterior, la vârsta de 12 luni şi mai mari, potrivit schemei standard, se administrează prima doză de vaccin contra ROR sau a unui alt vaccin combinat ce conține vaccinul antirujeolic (intervalul dintre administrarea mono-vaccinului şi vaccinul combinat trebuie să constituie cel puțin 1 lună).
- Pacienții HIV-infectați simptomatici în caz de risc de infectare cu rujeolă, indiferent dacă au fost vaccinați contra rujeolei, trebuie să beneficieze de IgNU (informație suplimentară despre IgNU este prezentată în compartimentul III.3.2.1 ce urmează).
- Vaccinarea contra rujeolei este indicată persoanelor sănătoase ce nu au imunitate contra rujeolei, care au avut contact strâns cu persoanele, la care s-a observat imunosupresie (inclusiv PTHS).

### *1.4. Vaccinul poliomielitic oral (VPO)*

Deşi în cazul copiilor HIV-infectați fără manifestări clinice ale HIV-infecției VPO viu poate fi folosit *(1, 18)*, există date ce atestă faptul că în cazul imunodeficienței înnăscute, administrarea VPO poate cauza afecțiuni grave progresive ale sistemului nervos (forma paralitică a poliomielitei post-vaccin) *(19-22)*. În legătură cu aceasta, tuturor copiilor HIV-infectați, indiferent de prezența sau lipsa simptomelor de HIV-infecție, se recomandă vaccinul poliomielitic inactivat (VPI) (pentru detalii suplimentare despre VPI faceți referință la compartimentul III.2.9 ce urmează).

Mai mult ca atât, persoanele imunizate cu VPO pot elimina virusul timp de o lună în mediul ambiant, de aceea este necesar a limita contactele dintre aceştia şi HIV-infectați. Dacă unuia din membrii familiei sau din persoanele ce au contactat[88] cu PTHS (indiferent de statutul de imunizare precedent) i s-a administrat eronat VPO viu, trebuie să fie evitate contactele strânse între aceştia şi persoanele HIV-infectate timp de aproximativ 1 lună după vaccinare (perioada celei mai active eliminări a tulpinii virale a vaccinului).

***Recomandare***

- VPO viu nu poate fi administrat PTHS (nici copiilor, nici adulților), indiferent de gradul de imunodeficiență, la fel ca şi membrilor familiilor acestora şi persoanelor ce contactează strâns cu acestea.

### *1.5. Vaccinul contra rotavirus*

***Recomandare***

- Vaccinul contra *rotavirus* nu poate fi utilizat în cazul copiilor cu HIV-infecție (indiferent de gradul de imunodeficiență) până nu vor fi obținute dovezi ştiințifice despre securitatea şi imunogenitatea acestui vaccin la aşa copii.

### *1.6. Vaccinul contra tifosului abdominal (Ty21a)*

[88] Contract strâns este considerat acel contact, care este corelat cu riscul de transmitere fecal-orală a tulpinii vaccinale a virusului poliomielitic.

Deşi vaccinul viu atenuat contra tifosului abdominal (tulpina Ty21a) poate fi utilizat fără limitări în cazul pacienților HIV-infectați asimptomatici dacă titrul limfocitelor CD4 >200/mcl, teoretic o alternativă mai sigură este vaccinul parenteral inactivat contra tifosului abdominal *(23)*.

***Recomandare***

- Vaccinul viu contra tifosului abdominal nu trebuie să fie administrat PTHS (nici copiilor, nici adulților), indiferent de manifestarea imunodeficienței.

### *1.7. Vaccinul contra virusului varicelei / zona zoster (virusul varicella zoster)*

Deşi în studiul mic efectuat recent n-au fost depistate efecte adverse serioase după administrarea vaccinului contra virusului *varicella zoster* (VVZ) la 10 copii HIV-infectați *(24)*, acest vaccin este contraindicat în caz de deficiență de severitate medie şi mare a imunității celulare, cauzată de HIV-infecție (inclusiv SIDA). Totuşi, copiii HIV-infectați care nu prezintă simptome sau care prezintă simptome slab pronunțate ale HIV-infecției, în cazul unui număr de limfocite CD4 mai mare sau egal cu 25 la sută din numărul total de limfocite trebuie să primească doza primară de vaccin la vârsta de 12–15 luni sau mai mare, iar a doua doză – peste 4–8 săptămâni după prima. Din cauza riscului diseminării, vaccinul contra VVZ este contraindicat copiilor HIV-infectați, la care numărul de limfocite CD4 este sub 25 la sută din numărul total de limfocite *(23)*.

Copiii şi adulții HIV-infectați susceptibili la infectarea cu VVZ (care nu au imunitate) nu trebuie să contacteze cu bolnavii cu varicelă (vărsat de vânt) şi *zona zoster*. Persoanele sunt considerate susceptibile dacă în anamneză nu există relatare despre infecția cu varicelă (infecție primară); persoanele care prezintă episoade de *zona zoster* (infecție recidivantă); şi persoanele care nu au anticorpi la VVZ.

Vaccinarea contra VVZ este indicată contactelor susceptibile ale PTHS (membrilor familiei sau a gospodăriilor casnice, în particular copiilor), dacă aceştia în anamneză nu au relatări despre varicelă şi dacă nu sunt infectați de HIV; acest fapt va permite prevenirea transmiterea posibilă a VVZ rudelor HIV-infectate, care s-ar putea să nu aibă imunitate contra acestei infecții *(14)*.

***Recomandări***

- Vaccinul contra VVZ nu este indicat adulților HIV-infectați, indiferent de gravitatea imunodeficienței, precum şi copiilor HIV-infectați cu semne de imunosupresie de gravitate medie şi mare.
- Vaccinarea contra VVZ este efectuată doar copiilor HIV-infectați, care nu prezintă manifestări clinice ale HIV-infecției sau la care acestea sunt slab pronunțate (numărul de limfocite CD4 este peste 25 la sută din numărul total de limfocite).
- Vaccinarea contra VVZ este necesară membrilor familiilor PTHS, care nu au imunitate contra varicelei şi *zona zoster*, pentru prevenirea transmiterii probabile a VVZ rudelor sale HIV-infectate.

### *1.8. Vaccinul contra febrei galbene*

Teoretic, vaccinul contra febrei galbene ar putea cauza la PTHS encefalită, de aceea la aceştia ea nu este administrată. Febra galbenă este răspândită în 33 de state ale Africii ecuatoriale şi în 11 țări ale Americii de Sud. Dacă este necesară deplasarea în una din aceste țări, pacientul HIV-infectat trebuie să povestească despre riscul de infectare, să fie instruit, cum să evite înțepăturile de țânțari, plus eliberarea documentului despre prezența contraindicațiilor medicale la vaccinare contra febrei galbene. În unele clinici care se specializează pe consultarea călătorilor se rezolvă problema ce ține de vaccinarea persoanelor HIV-infectate individul, în funcție de numărul de limfocite CD4.

Persoanelor care cunosc că sunt infectate cu HIV şi nu pot evita contactul probabil cu virusul febrei galbene li se propune să se vaccineze. Este necesar a monitoriza efectele adverse posibile la persoanele cărora li s-a administrat vaccinul. Din moment ce vaccinul contra febrei galbene poate fi mai puțin

eficient la persoanele HIV-infectate, anterior de călătorie trebuie să fie determinat titrul de anticorpi neutralizanți. Vaccinul contra febrei galbene este sigur pentru administrare membrilor familiilor pacienților cu imunodeficiență, care nu prezintă contraindicații *(25)*.

***Recomandare***

- Vaccinul contra febrei galbene este administrat copiilor şi adulților HIV-infectați indiferent de gravitatea imunodeficienței numai dacă beneficiul de la vaccinare depăşeşte riscul ei.

## 2. Vaccinurile ucise sau inactivate

Vaccinurile ucise sau inactivate nu prezintă pericol pentru pacienții cu imunosupresie, de aceea acestea pot fi administrate PTHS în acelaşi mod, ca şi persoanelor neinfectate cu HIV *(17)*. Deseori persoanele cu imunosupresie au un răspuns imun mai slab la antigenele vaccinului inactivat decât persoanele cu imunitate normală. În legătură cu acest fapt, în caz de imunodeficiență, s-ar putea să fie necesare doze mai mari de vaccin sau o administrare mai frecventă a acestora, deşi atare măsuri nu pot garanta o imunitate post-vaccinare suficientă.

### *2.1. Vaccinul contra holerei (WC/rBs)*

S-a demonstrat că vaccinul ce conține celule întregi ucise de *Vibrio cholerae* O1, în combinație cu o subunitate B recombinată a toxinei holerice (WC/rBs), este sigură chiar şi pentru gravide şi femeile ce alimentează la sân, iar pacienții HIV-infectați îl suportă bine.

Administrarea orală a două doze de vaccin la un interval de 10–14 zile asigura protecția în cazul a 86 la sută din cei vaccinați. În medie, vaccinul asigură protecția contra holerei în 50–60 la sută din cazuri pentru cel puțin 3 ani.

În prezent nu există publicații consacrate în mod special eficacității vaccinului WC/rBs la persoanele HIV-infectate, dar într-un studiu efectuat recent în Mozambic au fost obținute rezultate încurajatoare la vaccinarea grupurilor de persoane, 25 la sută din care o constituiau persoanele HIV-infectate. Durata imunității la PTHS nu este cunoscută. Se presupune că adulții HIV-infectați cu numărul limfocitelor CD4 sub 100/mcl vor avea o imunitate post-vaccin slabă, dar dacă numărul limfocitelor CD4 depăşeşte 100/mcl atunci administrarea dozei secunde a vaccinului ar putea spori intensitatea răspunsului imun *(26)*. Aceste observări indică avantajul potențial al utilizării acestui vaccin în cazul pacienților cu stadii precoce şi medii de gravitate ale infecției HIV *(27)*.

***Recomandări***

- Vaccinarea persoanelor HIV-infectate este rațională în caz de necesitate a deplasărilor în țările cu situație nefavorabilă a holerei sau în caz de prezență a altor factori de risc (şederea de lungă durată în astfel de țări, consumul de apă netratată, la fel ca şi a produselor de mare crude sau ce nu au fost supuse unei prelucrări termice suficiente, traiul în condiții asanitare în localități cu morbiditate sporită prin holeră).
- Din cauza eficacității reduse şi a duratei scurte de acțiune protectivă, nu se recomandă administrarea vaccinului vechi pentru inoculare parenterală (care conține celule întregi inactivate cu fenol de *Vibrio cholerae O1*), deşi într-un şir de țări acesta mai este produs (*28*).

### *2.2. Vaccinurile împotriva difteriei, tusei convulsive şi a tetanosului (DTP, DTP acelular, ADT pentru copii şi pentru adulți, AT)*[89]

- În cazul copiilor HIV-infectați, indiferent de gravitatea imunodeficienței, vaccinarea cu utilizarea DTP (şi ADT în cazul copiilor), la fel ca şi DTP acelular (pentru revaccinare sau pentru prima rundă de vaccinări), este efectuată potrivit aceluiaşi orar şi în aceleaşi doze, ca şi la copiii fără HIV-infecție.

[89] DTP: anatoxina difterico-tetanică + vaccinul contra tusei convulsive; DTP acelular: anatoxina difterică-tetanică + vaccinul acelular contra *pertussis*; ADT pentru copii şi adulți: anatoxina difterico-tetanică pentru administrarea la copii sau adulți; AT: anatoxina tetanică.

- Adulţilor HIV-infectaţi, indiferent de gravitatea imunosupresiei, li se administrează ADT pentru adulţi şi AT. Vaccinarea este efectuată în mod similar adulţilor neinfectaţi cu HIV (*25*).
- Acolo unde lipsesc programele de schimb de seringi şi ace, o atenţie deosebită trebuie să fie acordată vaccinării cu AT şi ADT pentru profilaxia tetanosului în rândul consumatorilor de droguri injectabile (CDI).

## *2.3. Vaccinul contra Haemophilus influenzae tip b*

Ca regulă, copiii cu vârstă mai mare de 2 ani nu au nevoie de vaccinare contra infecţiilor cauzate de *Haemophilus influenzae* de tip B (Hib), deoarece odată cu vârsta scade morbiditatea prin această infecţie *(11)*. La unele persoane Hib ar putea cauza infecţie sistemică. Nu este cunoscută cert calea de pătrundere a agentului patogen în sânge, dar, probabil, o infecţie virală sau micoplasmică precedentă a căilor respiratorii superioare reprezintă un factor predispozant. Hib prin sânge se răspândeşte prin organism, nimerind în diverse organe, inclusiv şi în meninge. Din cauza imunosupresiei la copiii şi adulţii HIV-infectaţi este sporit riscul Hib-infecţiei sistemice şi, astfel, necesitând vaccinare.

Anterior luării unei decizii vis-a-vis de efectuarea vaccinării este necesar a evalua riscul de Hib-infecţie şi avantajele vaccinării pentru fiecare pacient concret. În unele localităţi morbiditatea prin Hib-infecţie în rândul adulţilor HIV-infectaţi ar putea să fie mai mare decât în rândul persoanelor neinfectate cu HIV *(29, 30)*.

***Recomandări***

- În cazul persoanelor HIV-infectate, nevaccinate anterior contra Hib, cu vârsta mai mare de 2 ani, sporeşte riscul de infecţie sistemică, cauzată de acest agent patogen, de aceea acestora urmează să li se administreze cel puţin o doză de vaccin.
- Copiii cu imunodeficienţă sunt vaccinaţi cu aceleaşi doze de vaccin şi în conformitate cu orarul de vaccinare pentru copiii sănătoşi.

## *2.4. Vaccinul contra hepatitei A*

Riscul dezvoltării infecţiei simptomatice, cauzate de virusul hepatitei A (VHA), depinde la mod direct de vârstă. La copiii sub 6 ani maladia decurge ca regulă asimptomatic, în timp ce la adulţi se observă mai des infecţia clinic pronunţată. Infecţia cauzată de VHA rezultă în imunitate pe viaţă. În regiunile cu prevalenţă redusă sunt identificate deseori cazuri separate de infecţie în grupurile de risc sau erupţii ce cuprind un număr restrâns de persoane. Majoritatea persoanelor ce locuiesc în regiunile cu prevalenţă ridicată a hepatitei A dezvoltă forme asimptomatice în copilărie. În ţările cu prevalenţă redusă şi medie mai des sunt întâlnite cazuri de hepatite A la adulţi, iar maladia propriu-zisă reprezintă o problemă serioasă medicală şi economică.

Vaccinul contra hepatitei A se caracterizează prin imunogenitate mare. În primele 4 săptămâni după administrarea unei doze de vaccin la mai mult de 95 la sută din adulţi se formează anticorpi protectivi. Mai mult de 97 la sută din copii şi adolescenţi devin seropozitivi timp de o lună după administrarea primei doze. Potrivit datelor studiilor clinice, după administrarea a 2 doze de vaccin toate persoanele vaccinate formează o imunitate consecventă. În legătură cu aceasta, determinarea titrului de anticorpi după vaccinarea contra hepatitei A nu este raţională. Metodele de laborator, destul de sensibile pentru determinarea titrelor joase ale anticorpilor post-vaccinare la VHA, nu sunt aprobate pentru utilizarea pe larg în scopuri diagnostice *(14)*.

Nu există date despre durata persistării anticorpilor după vaccinarea contra hepatitei A şi despre memoria imunologică, deoarece vaccinurile contemporane sunt utilizate mai puţin de 12 ani. Studiile ulterioare vor permite determinarea necesităţii revaccinării *(31)*.

***Recomandări***

Vaccinarea contra hepatitei A (o doză şi ulterior revaccinarea peste 6–12 luni) este recomandată

persoanelor cu risc sporit pentru VHA infecţie şi a complicaţiilor sale, indiferent de prezenţa la aceştia a HIV-infecţiei şi a imunodeficienţei. La acestea se referă:

- Pacienţii cu afecţiuni hepatice cronice[90];
- Bărbaţii ce practică sexul cu bărbaţii (BSB);
- Consumatorii de droguri[91];
- Persoanele cu dereglări de coagulare sanguină;
- Reprezentanţii profesiunilor cu risc de infectare cu hepatita A (colaboratorii laboratoarelor);
- Persoanele în vârstă mai mare de 1 an din ţările non-endemice pentru hepatita A şi care preconizează deplasări în ţări cu prevalenţă medie sau mare a acestei infecţii[92].

## *2.5. Vaccinul contra hepatitei B*

Deşi nu există date despre durata imunităţii post-vaccinare la copiii HIV-infectaţi, rezultatele studiilor efectuate la copiii fără HIV-infecţie au indicat că titrele de anticorpi post-vaccinare diminuează în timp *(14)*. Totuşi, memoria imunologică la copii şi la adulţi deopotrivă persistă timp de mai mult de 15 ani. În caz de imunitate normală, nu există necesitatea efectuării revaccinării şi a studiilor serologice nici la adulţi, nici la copii. Excepţie sunt doar copiii născuţi din mame purtătoare ale antigenului de suprafaţă a virusului hepatitei B (HBsAg). După administrarea dozei 3 a vaccinului, la aceştia sunt depistaţi HBsAg şi anticorpi la acesta. Dacă titrul anticorpilor la HBsAg este sub 10 mUI/ml, este necesar a repeta cura deplină de vaccinare (3 doze). Determinarea anticorpilor la antigenul nuclear al virusului hepatitei B (HBcAg) nu este raţională, aşa cum anticorpii materni achiziţionaţi pasiv pot fi determinaţi la copii până la vârsta de 2 ani. Întrebarea cu privire la revaccinarea peste intervale mai lungi de timp va fi soluţionată după obţinerea datelor suplimentare[93].

***Recomandări***

- Vaccinarea contra infecţiilor cauzate de virusul hepatitei B (VHB) este recomandată adulţilor cu risc ridicat pentru această infecţie, indiferent de prezenţa HIV-infecţiei şi a imunodeficienţei. La aceştia se referă:
  - BSB;
  - Persoanele heterosexuale cu un număr mare de parteneri sexuali;
  - Pacienţii cu infecţii cu transmitere sexuală (ITS);
  - Lucrătorii sexului comercial;
  - Partenerii sexuali şi membrii familiilor purtătorilor de VHB;
  - CDI;
  - Deţinuţii, indiferent de sex;
  - Pacienţii ce beneficiază de hemodializă (în pofida faptului că vaccinarea contra hepatitei B la atare pacienţi este mai puţin eficientă, aceasta este recomandată tuturor pacienţilor ce nu au imunitate contra hepatitei B care se află în hemodializă);
  - Lucrătorii medicali[94].
- Vaccinarea contra hepatitei B urmează să fie efectuată tuturor nou-născuţilor, copiilor şi adolescenţilor până la 18 ani, indiferent de prezenţa HIV-infecţiei şi a statutului imun. Există diferite scheme de vaccinare, ce includ şi care nu includ nou-născuţii, totuşi eficacitatea tuturor schemelor este aproximativ

---

[90] Persoanele cu afecţiuni hepatice cronice ce nu au imunitate la hepatita A au un risc ridicat de hepatită A fulminantă. Pacienţii HIV-infectaţi cu hepatită cronică C sau cu hepatită B confirmate trebuie să fie vaccinate contra hepatitei A *(14)*.

[91] VHA este prezent în sângele pacienţilor la debutul maladiei şi în cazuri rare este transmis prin transfuziile sanguine. Condiţiile asanitare de viaţă şi nerespectarea igienei personale sporesc riscul de infectare cu HVA în cazul consumatorilor de droguri *(14, 23, 32)*.

[92] Vaccinarea este efectuată cu 2–4 săptămâni înainte de călătorie. La grupul de ţări cu prevalenţă medie şi mare a hepatitei A se referă toate ţările, în afară de Canada, SUA, ţările Europei de vest, ţările Scandinave, Japonia, Noua Zeelandă şi Australia *(33)*.

[93] În prezent revaccinarea este indicată doar pacienţilor ce beneficiază de hemodializă. La aceştia anual se determină titrul de anticorpi la HBsAg. Revaccinarea este efectuată dacă titrul de anticorpi scade sub 10 mUI/ml.

[94] Riscul de infectare este maximal înalt în timpul formării profesionale, de aceea este recomandată efectuarea vaccinării în timpul aflării viitorilor medici, stomatologi, asistente medicale, laboranţi şi reprezentanţi ai altor profesiuni medicale în instituţiile de învăţământ corespunzătoare *(14)*.

aceeaşi.

### 2.5.1. Schema recomandată de vaccinare contra hepatitei B pentru persoanele HIV-infectate

Vaccinarea este indicată tuturor persoanelor HIV-infectate, la care lipsesc marcherii serologici ai hepatitei B (HBsAg).

- Dacă numărul de limfocite CD4 depăşeşte 500/mcl, vaccinarea este iniţiată cu doza standard (20 mcg, luna 0, 1, 2 şi 12 sau luna 0, 1 şi 6).
- Doza vaccinului pentru copii constituie 10 mcg.
- Dacă numărul de limfocite CD4 este în limitele 200–500/mcl, vaccinarea este efectuată conform schemei intensive (20 mcg, luna 0, 1, 2 şi 12) (34).
- Pacienţilor, care nu răspund primei cure de vaccinare, li se administrează doze suplimentare de vaccin sau li se administrează o cură deplină de vaccinare, utilizând doza de 40 mcg.
- Dacă numărul de limfocite CD4 este sub 200/mcl şi dacă persoana HIV-infectată nu beneficiază de terapia antiretrovirală (TARV), se iniţiază mai întâi TARV. Vaccinarea este amânată până când nu se va înregistra o recuperare clinic semnificativă a imunităţii. Preferabil este ca numărul de limfocite CD4 să fie peste 200/mcl.

### 2.5.2. Răspunsul la vaccinul contra hepatitei B

- Răspunsul imun la vaccinul contra hepatitei B depinde de numărul de limfocite CD4 la momentul vaccinării şi ar putea să se agraveze dacă acest indicator scade sub 500/mcl.
- După finisarea curei de vaccinare, anticorpii în titru suficient sunt determinaţi la 87 la sută din HIV-infectaţii, la care numărul limfocitelor CD4 depăşea 500/mcl şi doar la 33 la sută din HIV-infectaţii, la care numărul limfocitelor CD4 este în limitele 200–500/mcl (*35*).
- Combinarea infecţiilor HIV şi VHC reduc eficacitatea vaccinului contra hepatitei B. Titrul de anticorpi post-vaccinare după administrarea dozei 3 a vaccinului în acest caz este mai scăzut decât la pacienţii cu mono-infecţie HIV.

### 2.5.3. Recomandările pentru monitorizarea post-vaccinare contra hepatitei B la persoanele HIV-infectate

- Titrul anticorpilor la HBsAg este determinabil după 4 săptămâni după finisarea vaccinării. Dacă titrul este sub 10 mUI/ml, este indicată vaccinarea amplificată (revaccinare) – administrarea 1–3 doze suplimentare. Totuşi, imunogenitatea dozelor mai mari de vaccin nu este cunoscută, de aceea la momentul de faţă nu pot fi oferite recomandări mai exacte în această materie (*15*).
- Dacă seroconversia după vaccinare nu a avut loc şi persistă riscul hepatitei B, anual a se determina marcherii serologici ai hepatitei B (HBsAg şi anticorpii la HBcAg).
- Dacă după administrarea a 6 doze de vaccin lipsesc anticorpii la HBsAg, este necesar a efectua testarea pentru prezenţa HBsAg.
- La depistarea HBsAg este efectuată consultarea corespunzătoare.
- Dacă vaccinarea nu este eficientă şi HBsAg lipseşte în ser, urmează a se considera că persoana HIV-infectată este susceptibilă la infectarea cu HVB. În acest caz este efectuată consultarea pentru prevenirea infectării şi se subliniază necesitatea administrării profilactice a imunoglobulinei contra HVB după orice expunere probabilă la sângele infectat cu HBsAg (parenteral sau sexual).

## *2.6. Vaccinul antigripal*[95]

Gripa, pe fond de imunodeficienţă, se caracterizează printr-o evoluţie severă şi este corelată cu risc de complicaţii grave. La mulţi pacienţi cu imunodeficienţă vaccinarea ar putea asigura un nivel suficient al anticorpilor de protecţie *(36)*.

***Recomandări***

- Deşi datele despre frecvenţa şi severitatea gripei la PTHS nu sunt multe (*37*), vaccinarea contra gripei se recomandă a fi efectuată tuturor persoanelor HIV-infectate anual, înainte de erupţia sezonieră a acestei infecţii.

[95] Întrucât vaccinul antigripal viu este contraindicat pentru PTHS, în cazul acesta urmează a fi utilizat vaccinul antigripal inactivat.

- La etapele tardive ale HIV-infecției, nivelul anticorpilor ca răspuns la administrarea vaccinului antigripal ar putea fi scăzut, totuşi nu este dovedit că administrarea acestor pacienți a dozelor suplimentare de vaccin rezultă în augmentarea răspunsului imun (*38*).

## *2.7. Vaccinul meningococic*

***Recomandare***

- Imunizarea cu vaccinul meningococic, care conține sero-tipurile corespunzătoare ale meningococului[96], se recomandă a fi efectuat tuturor persoanelor ce preconizează deplasări în țările endemice infecției meningococice, indiferent de statutul lor HIV (*32*), la fel ca şi persoanelor din grupul de risc, în particular, pacienților cu deficit al componentelor finale ale sistemului complement şi cu asplenie anatomică sau funcțională (*39*).

## *2.8. Vaccinul pneumococic*

Sunt produse două tipuri de vaccinuri pneumococice: vaccinul pneumococic polizaharidic (VPP) şi vaccinul pneumococic conjugat (VPC). Vaccinarea se recomandă a fi efectuată pacienților cu afecțiuni cronice, în care caz este ridicat riscul de infecție pneumococică şi a complicațiilor ei, în particular cu afecțiunile asociate cu imunosupresie, inclusiv HIV-infecția *(40)*.

### 2.8.1. Vaccinul pneumococic polizaharidic (VPP)

La peste 80 la sută din adulții sănătoşi neinfectați cu HIV după 2–3 săptămâni după administrarea VPP se determină anticorpi la antigenele ce corespund *Streptococcus pneumoniae*. În titru suficient aceştia persistă timp de, cel puțin, 5 ani, totuşi în unele afecțiuni, inclusiv în HIV-infecție, dispar mai devreme.

***Recomandări***

- O doză de VPP urmează să fie administrată în regim planificat, indiferent de prezența HIV-infecției şi a statutului imun:
  - Persoanelor mai în vârstă de 65 de ani;
  - Pacienților cu vârsta peste 2 ani[97] cu imunitatea păstrată, care suferă de afecțiuni cronice (afecțiuni ale sistemelor cardiovascular şi respirator, diabet zaharat, alcoolism, ciroză hepatică, licvoree);
  - Persoanelor cu imunodeficiență (inclusiv PTHS)[98] cu vârsta peste 2 ani, care prezintă risc de dezvoltare a maladiilor cauzate de pneumococi.
- VPP se recomandă adulților HIV-infectați, la care numărul limfocitelor CD4 depăşeşte 200/mcl şi cu stare stabilă pe fondal de TARVÎA.
- În cazul pacienților cu numărul limfocitelor CD4 sub 200/mcl vaccinarea poate fi o opțiune dacă aceştia prezintă risc sporit de infecție pneumococică; totuşi, vaccinarea ar putea să fie mai puțin eficientă din cauza răspunsului imun scăzut. După inițierea TARVÎA şi recuperarea funcției sistemului imun (numărul limfocitelor CD4 depăşeşte 200/mcl), este necesar a efectua revaccinarea.
- În lipsa datelor despre statutul imun vis-a-vis de pneumococi, vaccinarea este indicată persoanelor HIV-infectate, la fel ca şi persoanelor cu imunodeficiență de altă etiologie (inclusiv pacienților cărora li se administreze pentru perioade lungi corticosteroizi sistemici) (*41*).
- Persoanelor sub 65 de ani cu imunitate normală nu se recomandă efectuarea revaccinării în regim planificat.

---

[96] Urmează a fi utilizat vaccinul contra acelor sero-tipuri de meningococi, care sunt răspândite în regiunea dată. Meningococii din sero-grupurile A, B şi C sunt întâlniți oriunde, meningococii din sero-grupul Y sunt depistați în unele regiuni ale SUA. Erupții ale acestei infecții sunt cauzate în aşa-numitul «brâu meningitic african», ce se întinde de la Senegal până la Etiopia, de meningococii din sero-grupul A. Meningococii din sero-grupul W125 sunt depistați în Arabia Saudită, cei din sero-grupul C – în Europa occidentală.

[97] La copiii sub 2 ani imunogenitatea antigenelor polizaharidice ale majorității sero-tipurilor de *Streptococcus pneumoniae* este, de regulă, scăzută.

[98] La aceştia se referă (de rând cu PTHS) pacienții cu asplenie anatomică şi funcțională (ca rezultat al afecțiunilor sau înlăturării chirurgicale), limfogranulomatoză, limfom, mielom, insuficiență renală cronică, sindrom nefrotic, la fel ca şi pacienții cu alte stări însoțite de imunosupresie (de exemplu, cei ce au suferit transplantare de organe).

- Doza 2 a VPP trebuie să fie administrată persoanelor cu vârsta peste 65 de ani, dacă acestea au beneficiat de VPP cu mai mult de 5 ani în urmă şi la momentul vaccinării erau mai tineri de 65 de ani. PTHS, la fel ca şi pacienţii cu imunodeficienţă de altă etiologie din grupurile cu risc maxim pentru infecţia pneumococică trebuie să li se administreze doza secundă peste 5 ani.
- Revaccinarea este recomandată, de asemenea, copiilor, care au fost vaccinaţi la vârsta de 2 ani şi mai în vârstă, care sunt din grupul cu risc maximal pentru maladii infecţioase severe sau care suferă de afecţiuni, în care titrul de anticorpi contra *Streptococcus pneumoniae* s-ar putea să diminueze rapid. Doza 2 a vaccinului este administrată peste 3–5 ani după prima sau la orice termen după 5 ani.

**2.8.2. Vaccinul pneumococic conjugat (VPC)**

VPC posedă imunogenitate la copii, inclusiv şi la cei, ce sunt infectaţi cu HIV, indiferent de manifestările clinice ale HIV-infecţiei. După administrarea a 4 doze de acest vaccin, aproape la toţi copiii de vârstă fragedă sănătoşi se determină anticorpi la toate sero-tipurile de *Streptococcus pneumoniae*, care se conţin în vaccin.[99]

***Recomandări***

- Copiii de vârstă fragedă sunt vaccinaţi, de regulă, la vârsta de 2, 4 şi 6 luni. Revaccinarea se recomandă a fi efectuată la vârsta de 12–15 luni.
- Copiii de 7-11 luni ce nu au beneficiat de vaccin, inclusiv cei HIV-infectaţi, au nevoie să li se administreze 2 doze de VPC la un interval de 6–8 săptămâni, ulterior doza 3 – la vârsta de 12–15 luni.
- Copiilor de 12–23 luni ce nu au beneficiat de vaccin trebuie să li se administreze 2 doze de VPC la un interval de 6–8 săptămâni.
- Copiilor sănătoşi în vârstă de 24–59 luni ce nu au beneficiat de vaccin trebuie să li se administreze 1 doză de VPC.
- Copiii în vârstă de 24–59 luni cu HIV-infecţie, anemie falciformă, asplenie, afecţiuni cronice şi imunodeficienţă de orice geneză trebuie să beneficieze de 2 doze de VPC la un interval de 6–8 săptămâni. Pentru accentuarea efectului amplificat, la 6–8 săptămâni după ultima doză de VPC se administrează 1 doză de VPP.
- În cazul copiilor cu vârsta peste 5 ani, indiferent de statutul HIV, administrarea VPC în regim planificat nu se recomandă.
- Revaccinarea după administrarea seriei primare de VPC corespunzătoare vârstei respective nu se recomandă la momentul de faţă.
- Copiii care au beneficiat de vaccinare primară cu VPC la vârsta de 2 ani şi după, urmează să beneficieze, de asemenea, de 1 doză de VPP peste 6–8 săptămâni după administrarea ultimei doze de VPC.

## *2.9. Vaccinul poliomielitic inactivat (VPI)*

***Recomandări***

- Pentru profilaxia transmiterii tulpinii virusului poliomielitic din vaccin şi/sau a derivatelor sale, VPI urmează să fie utilizată la următoarele categorii de persoane, dacă acestora le este indicată imunizarea contra poliomielitei:
  - Nou-născuţii şi copiii HIV-infectaţi, indiferent de statutul lor imun;
  - Membrii familiei şi alte persoane din cercul său;
  - Personalul ce îngrijeşte de PTHS.
- Seria primară de VPI se recomandă adulţilor HIV-infectaţi nevaccinaţi contra poliomielitei, în caz de risc ridicat pentru această infecţie (de exemplu, la călătoria în ţările endemice pentru poliomielită) (*25*).

[99] În prezent informaţia cu privire la imunogenitatea VPC la PTHS este limitată la datele obţinute din Africa de Sud şi din studiile mici efectuate în SUA.

## *2.10. Vaccinul antirabic*

Sunt utilizate două tipuri de bază de vaccin contra rabiei: vaccinul extras din creierul animalelor adulte (vaccinul de tip *Semple*) şi vaccinul contemporan în baza culturii celulare.

În cazul pacienților HIV-infectați cu imunodeficiență, răspunsul imunologic ar putea fi nu suficient de eficient, deoarece acesta este determinat de răspunsul anticorpilor de neutralizare la proteina-G şi depinde de T-limfocitele CD4+.

***Recomandări***

- Vaccinurile antirabice sunt utilizate pentru profilaxia post-expunere la rabie, precum şi pentru profilaxia acestei infecții anterior unei expuneri posibile. Vaccinurile antirabice nu sunt contraindicate pentru PTHS şi sunt administrate acestora conform indicațiilor obişnuite (faceți referință la Anexa 3).
- Dacă persoanei HIV-infectate cu imunodeficiență îi este indicată profilaxia rabiei după expunerea ce a avut loc deja, i/m se administrează obligatoriu şi vaccinul antirabic, şi imunoglobulina antirabică, ulterior determinând titrul anticorpilor (faceți referință la compartimentul III.3.3 ce urmează).
- Dacă după 4–5 doze de vaccin, administrate timp de 4 săptămâni, titrul anticorpilor de neutralizare este sub nivelul 0,5 UI/ml, sunt administrate doze suplimentare de vaccin antirabic (*23*), deoarece titrul de protecție de anticorpi contra virusului rabiei trebuie să depăşească 0,5 UI/ml.

## *2.11. Vaccinul contra encefalitei acariene*

Encefalita transmisă prin acarieni, cauzată de arboviruşi, se întâlneşte în multe țări din Europa, unde sunt întâlniți şi acarienii vectori – Austria, Germania, regiunile de sud şi centrale ale Suediei, Ungaria, Franța (Elzas), Elveția, Norvegia, Danemarca, Polonia, Croația, Albania, Estonia, Letonia, Lituania, Cehia, Slovacia şi Rusia, în corespundere cu rezervoarele răspândirii acestora. Afecțiunea este cunoscută sub diverse denumiri, în particular, encefalita de primăvară-toamnă, de orientul îndepărtat şi central-europeană *(42)*.

În linii generale, riscul pentru persoanele care frecventează țările sus-numite este scăzut. Infectarea este corelată cu şederea în perioada caldă a anului în regiunile rurale şi împădurite endemice (turism, vânătoare, pescuit, activitatea agrară sau silvică). La grupul de risc se referă pădurarii, tăietorii de lemn, producătorii agricoli, militarii, vânătorii, turiştii şi alte persoane care în virtutea exercitării activităților sale profesionale se află în regiuni forestiere.

Pentru profilaxia înainte de expunerea posibilă se utilizează vaccinul inactivat cu celule întregi. Schema standard de vaccinare implică 2 doze de vaccin la un interval de 4–12 săptămâni plus o doză suplimentară peste 9–12 luni. După administrarea a 3 doze de vaccin seroconversia se observă la 85–100 la sută din adulții cu imunitate neafectată. Persoanelor din grupul de risc li se recomandă revaccinarea odată la 3 ani. Schemele rapide[100] de vaccinare a persoanelor sănătoase nu sunt inferioare ca eficiență schemelor obişnuite şi sunt comode pentru imunizarea înainte de deplasări. Nu este cunoscut dacă este eficientă vaccinarea accelerată a PTHS.

Sunt publicate rezultatele doar a două studii consacrate cercetării imunogenității vaccinurilor la persoanele HIV-infectate. Aceste studii au constatat că în cazul persoanelor HIV-infectate vaccinul este mai puțin eficient decât în cazul celor neinfectate cu HIV (în particular, dacă numărul de limfocite este sub 500/mcl). Deşi schema vaccinării cu patru doze de vaccin (luna 0, 1, 2 şi 9–12) ar putea îmbunătăți indicatorii răspunsului imun la persoanele HIV-infectate, totuşi, pentru moment, există date limitate cu privire la suportul unei atare strategii *(11)*.

***Recomandări***

[100] Vaccinul FSME Immun: 2 doze la interval de 14 zile (cura primară) şi doza 3 peste 9–12 luni; vaccinul Encepur: 3 doze în zilele 0, 7 şi 21 (cura primară) şi doza 4 peste 12–18 luni.

- Imunizarea poate fi binevenită la acele persoane HIV-infectate, care se vor deplasa în regiunile endemice (pentru odihnă sau în interes de serviciu) şi care preconizează să se afle în regiuni împădurite la finele primăverii şi vara, atunci când acarienii sunt maximal activi (în particular, în regiunile cu tufişuri dese).
- Vaccinarea este recomandată, de asemenea, emigranților, care se deplasează în țările endemice pentru encefalita acariană.
- La persoanele HIV-infectate cu numărul limfocitelor CD4 ce depăşeşte 400/mcl pot fi utilizate atât schema standard de vaccinare, precum şi schema accelerată de vaccinare. În cazul persoanelor HIV-infectate cu numărul de limfocite CD4 sub 400/mcl este rațională efectuarea investigațiilor serologice după o lună după administrarea dozei 2 de vaccin.
- În caz de titru insuficient de anticorpi urmează a administra încă două doze de vaccin (una imediat, a doua – peste 9–12 luni).
- Dacă investigațiile serologice nu sunt posibile, pentru îmbunătățirea răspunsului imunologic urmează a fi utilizată schema cu 4 doze de vaccin (lunile 0, 1, 2 şi 9–12) (*11*).
- Recomandările pentru revaccinarea persoanelor HIV-infectate sunt aceleaşi ca şi pentru persoanele cu imunitate neafectată.
- Din moment ce în caz de imunodeficiență vaccinarea s-ar putea să fie mai puțin eficientă, persoanelor HIV-infectate urmează să li se explice importanța utilizării costumelor de protecție şi a repelentelor.

## *2.12. Vaccinul subunitar de tifos abdominal (Vi-polizaharidică)*

Persoanele HIV-infectate prezintă un risc ridicat pentru infecții cauzate de *Salmonella* spp. Mai mult ca atât, imunosupresia predispune la dezvoltarea bacteriemiei, rezistenței la antibiotice, recidive şi infecții persistente *(11)*.

Vaccinul ucis de tifos abdominal pentru administrarea parenterală (s/c sau i/m), care conține polizaharida epurată Vi de *Salmonella typhi*, în priză unică a demonstrat o eficacitate moderată (50–80 la sută) (*43)*. Vaccinul asigură protecția contra infecției peste 7 zile după administrare, imunitatea persistând nu mai puțin de 2 ani. Persoanelor din grupul de risc li se recomandă revaccinarea o dată la fiecare 3 ani.

***Recomandări***

- Din cauza eficacității reduse şi a frecvenței mari de efecte adverse, vaccinul vechi din celule întregi, inactivat prin prelucrare termică, de tifos abdominal astăzi nu se mai recomandă a fi utilizat, deşi într-un şir de țări acesta mai este încă produs (preponderent, din motive economice) (*43*).
- Deşi imunizarea cu vaccinul subunitar de tifos abdominal înainte de deplasările în țările străine nu este obligatorie, aceasta se recomandă tuturor persoanelor HIV-infectate înainte de plecare în țările cu risc sporit de tifos abdominal, la fel ca şi persoanelor, care vor contacta strâns cu purtătorii de *Salmonella typhi*.
- O doză de vaccin urmează a fi administrată cu nu mai puțin de 2 săptămâni înainte de expunerea probabilă.
- În grupul de risc se recomandă efectuarea revaccinării o dată la fiecare 3 ani, iar persoanelor cu numărul limfocitelor CD4 sub 200/mcl acest interval de timp poate fi redus la 2 ani. Vaccinul de tifos abdominal nu asigură protecția 100 la sută, iar la PTHS răspunsul imunologic ar putea fi scăzut.
- Călătorii urmează să fie informați despre necesitatea respectării regulilor stricte de precauție la consumul apei şi a produselor alimentare.

## *2.13. Alte vaccinuri inactivate*

Alte vaccinuri inactivate, inclusiv cel contra pestei, de antrax, la fel ca şi vaccinul contra encefalitei de Japonia, nu prezintă pericol pentru PTHS, indiferent de răspunsul lor imun.

***Recomandare***

- Aceste vaccinuri sunt utilizate în cazul PTHS în mod similar persoanelor neinfectate cu HIV.

## 3. Utilizarea imunoglobulinelor

### *3.1. Imunoglobulina contra hepatitei B (IgHB)*

Prin utilizarea IgHB pentru profilaxia post-expunere s-ar putea obține formarea imunității temporare.
IgHB este utilizată pentru imunizarea pasivă a:

- Nou-născuților, mamelor care sunt purtătoare de HBsAg;
- Persoanelor ce au fost expuse sângelui sau altor lichide biologice ale purtătorului de HBsAg (contact transcutanat, contact cu mucoasele sau actul sexual);
- Persoanelor recipiente de ficat.

***Recomandări***

- Persoanele cu imunodeficiență, inclusiv PTHS, trebuie să beneficieze de IgHB conform aceloraşi indicații şi în aceeaşi doză, ca şi persoanele cu imunitate neafectată.
- Ca regulă, IgHB urmează să fie utilizată ca supliment la vaccinul contra hepatitei B. Toate acele persoane, cărora le este indicată administrarea IgHB, conform definiției se referă la grupul cu risc ridicat şi, astfel, acestea trebuie să fie considerați candidați pentru administrarea unică a unei cure de imunizare cu vaccin contra hepatitei B.
- Administrarea IgHB este indicată următoarelor categorii de pacienți:
  - Copiilor născuți sub termen, din purtătoarele de HBsAg sau de femeile ale căror statut HBsAg nu este cunoscut; acestor copii le este indicată administrarea vaccinului pentru profilaxia hepatitei B şi aceştia pot beneficia de IgHB[101] imediat sau la un interval scurt după naştere.
  - Nou-născuților, mamelor care sunt purtătoare de HBsAg (inocularea IgHB este preferabil a fi efectuată timp de 12 ore după naştere şi nu în locul, în care a fost efectuat vaccinul).
  - Persoanelor fără HBsAg, la care lipseşte seroconversia după administrarea vaccinului contra hepatitei B. Aceşti pacienți au nevoie de consultarea în materie de profilaxie a hepatitei B şi de imunizarea pasivă (administrarea IgHB) în caz de orice contact parenteral posibil cu sângele infectat cu HBsAg.
  - Partenerilor sexuali, susceptibili la infecție, ai pacienților cu hepatită B acută (imunoglobulina este administrată timp de 14 zile de la ultimul act sexual).[102]
  - Copiilor de vârstă fragedă ce nu au beneficiat de vaccin, dacă mama sau persoanele care asigură acordarea asistenței primare şi îngrijirile sunt diagnosticați cu hepatită B acută (în aceste cazuri, de rând cu IgHB mai este administrată şi doza 1 de vaccin contra hepatitei B).[103]
  - Membrilor familiei pacienților cu hepatită B acută şi persoanelor, care ar putea contacta cu sângele infectat cu virusul hepatitei B al persoanei (de exemplu, la utilizarea în comun a periuței de dinți sau a lamei de ras). În aceste cazuri, de rând cu IgHB, este administrată doza 1 de vaccin contra hepatitei B.[104]

### *3.2. Imunoglobulina umană normală (IgNU)*

#### 3.2.1. Hepatita A

***Recomandări***

[101] Administrarea IgHB creşte nesemnificativ nivelul de protecție contra infecției perinatale, obținută prin vaccinarea imediată (în primele 24 de ore după naştere) contra hepatitei B *(44)*.

[102] Dacă ultima relație sexuală a avut loc mai mult de 14 zile în urmă, este indicată vaccinarea contra hepatitei B, deşi eficacitatea profilaxiei post-expunere în situația dată nu este cunoscută. Administrarea IgHB în aceste cazuri nu se recomandă.

[103] IgHB nu este indicată copiilor sugari, cărora li s-a administrat deja sau în curând li se va administra doza 2 de vaccin.

[104] De asemenea, trebuie să fie considerată posibilitatea vaccinării contra hepatitei B a membrilor familiei/gospodăriei casnice, care nu au întreținut relații sexuale cu pacientul şi care nu au contactat cu sângele acestuia, în special a copiilor şi a adolescenților.

- Pentru profilaxia hepatitei A[105] la persoanele HIV-infectate, IgNU este indicată în aceleaşi doze şi conform aceloraşi indicaţii, ca şi persoanelor neinfectate cu HIV (*25*). Administrarea concomitentă a IgNU şi a vaccinului contra hepatitei A nu exercită o careva influenţă statistic semnificativă asupra titrului de anticorpi post-vaccinare (*23*).
- Administrarea IgNU pentru profilaxia hepatitei A este indicată următoarelor categorii:
  - Persoanelor, care se deplasează în regiunile cu prevalenţă sporită a acestei infecţii, în cazul cărora anterior deplasării nu au trecut mai mult de 4 săptămâni după administrarea primei doze de vaccin (IgNU urmează să nu fie administrată în acelaşi loc, unde a fost administrat vaccinul).
  - Copiilor sub 1 an, anterior deplasării în regiunile cu prevalenţă sporită a acestei infecţii, deoarece vaccinul contra hepatitei A nu este aprobat spre a fi utilizat la copiii de această vârstă (IgNU este administrată în doza 0,02–0,06 ml/kg în dependenţă de durata şederii preconizate).
  - Persoanelor nevaccinate contra hepatitei A, care au fost expuşi riscului de infectare cu această infecţie (IgNU este necesar a fi administrată cât mai curând posibil, dar nu mai târziu de 2 săptămâni după expunerea probabilă).
  - Persoanelor, care au contactat strâns cu un pacient cu hepatită A.
  - Personalului instituţiilor pentru copii şi copiilor care frecventează aceste instituţii, la depistarea în acestea a cazurilor de hepatită A.
  - Persoanelor, nimerite în situaţia, când este posibilă o sursă comună de infectare (de exemplu, clientela devotată a instituţiei de alimentaţie publică, în rândul colaboratorilor a fost depistată hepatita A, dacă riscul de infectare este evaluat ca fiind sporit).
- Persoanelor, cărora li s-a administrat doza de vaccin contra hepatitei A cu cel puţin o lună înainte de contact, nu au nevoie de administrarea IgNU.

#### 3.2.2. Rujeola

***Recomandări***

- Persoanelor cu imunosupresie (inclusiv, celor HIV-infectate) le este indicată utilizarea IgNU pentru profilaxia rujeolei după expunere.
- Persoanelor cu imunosupresie, cărora le este contraindicată vaccinarea contra rujeolei (inclusiv copiilor până la 1 an), la necesitatea protecţiei de urgenţă cât mai curând posibil după expunere, li se indică imunizarea pasivă (IgNU i/m, 0,5 ml/kg, doza maximală 15 ml).
- Pacienţii HIV-infectaţi, cu simptome de HIV-infecţie, urmează să beneficieze de IgNU, indiferent de vaccinarea contra rujeolei în anamneză, deoarece la atare pacienţi vaccinul antirujeolic s-ar putea să nu fie eficient, iar evoluţia rujeolei – severă.
- Pacienţilor cu imunosupresie, care au beneficiat de IgNU pentru profilaxia rujeolei, vaccinarea contra rujeolei este efectuată peste 6 luni după administrarea acestuia.

### *3.3. Imunoglobulina umană antirabică (IgUAR)*

***Recomandări***

- Pacienţilor cu imunosupresie (inclusiv, persoanele HIV-infectate) trebuie să li se administreze IgUAR conform aceloraşi indicaţii şi în aceeaşi doză, ca şi persoanelor cu imunitatea neafectată.
- IgUAR este indicată în contactele de categoria III (muşcături sau zgârieturi unice sau multiple cu lezarea tegumentelor cutanate, cu nimerirea salivei pe mucoase) şi este administrată concomitent cu doza 1a vaccinului antirabic.
- Persoanelor vaccinate anterior, în sângele cărora sunt determinaţi anticorpi neutralizanţi în titru ce depăşeşte 0,5 ME/ml, nu se recomandă administrarea IgUAR. În acest caz este suficient a administra i/m la un interval de 3 zile 2 doze de orice vaccin antirabic contemporan în baza culturii celulare.
- Dacă profilaxia post-expunere este efectuată persoanei HIV-infectate, cu manifestări ale

[105] Pentru profilaxia hepatitei A, IgNU urmează să fie administrată până la sau timp de 2 săptămâni după expunerea probabilă. Administrarea la o etapă mai tardivă a IgNU deseori doar atenuează manifestările clinice ale hepatitei A.

imunosupresiei, IgUAR este administrată obligatoriu împreună cu doza 1 de vaccin antirabic.

- Mai mult ca atât, este necesar a determina titrul anticorpilor post-vaccinare (pentru detalii, faceți referință la Anexa 3).

### *3.4. Imunoglobulina antitetanos (IgAT)*

***Recomandări***

- IgAT este utilizată pentru tratamentul tetanosului, la fel ca şi pentru profilaxie la persoanele nevaccinate sau inadecvat vaccinate, care au obținut plăgi sau în alte circumstanțe, corelate cu riscul înalt de tetanos, indiferent de prezența HIV-infecției şi starea imună. IgAT neutralizează toxina tetanică circulantă, fără a influența asupra toxinei neurotoxice.
- Dozarea IgAT pentru PTHS este similară celei pentru alți pacienți.
- Pentru tratamentul tetanosului, copiilor şi adulților li se administrează unic i/m IgAT în doza 3000–5000 unități.
- Indicațiile pentru administrarea IgAT:
  - Plăgi extinse sau impurificate, dacă pacientul a beneficiat de mai puțin de 3 doze de AT sau dacă nu există date despre vaccinarea contra tetanosului; IgAT în acest caz este administrată împreună cu ADT pentru adulți;[106]
  - Orice plăgi, cu excepția celor de dimensiuni mici şi curate, în caz de existență a contraindicațiilor pentru administrarea anatoxinei tetanice;
  - Simptome ce indică tetanosul.
- Dacă IgAT nu este accesibilă, poate fi utilizată imunoglobulina normală pentru administrarea i/v, aşa cum aceasta conține anticorpi de neutralizare a toxinei tetanice.

### *3.5. Imunoglobulina contra virusului varicelei / zona zoster (varicella zoster) (IgVZ)*

IgVZ este administrată în principal pentru imunizarea pasivă a nou-născuților şi a pacienților cu imunosupresie fără imunitate (inclusiv, PTHS) după un contact strâns cu un pacient bolnav de varicelă sau *zona zoster*. La pacienții cu imunodeficiență IgVZ reduce riscul infectării şi a complicațiilor infecției. Efectele adverse ale IgVZ sunt nesemnificative, dar costul acestui preparat este mare.

***Recomandări***

- Pentru profilaxia varicelei, copiilor şi adulților HIV-infectați fără imunitate (în anamneză nu există indicații despre varicelă şi *zona zoster* suferite şi lipsesc anticorpii la VVZ), IgVZ este administrată nu mai târziu de 96 de ore de la contact.
- Administrarea IgVZ se recomandă nu mai târziu de 96 ore după contact tuturor gravidelor HIV-infectate, care nu au imunitate la VVZ. Dacă este administrat aciclovirul per os, este necesar a efectua investigarea pentru depistarea anticorpilor anti-VVZ. La depistarea acestora preparatul poate fi anulat (*25*).

[106] Primele doze de vaccin nu creează imunitate, dar doar sensibilizează celulele sistemului imun. IgAT creează imunitate pasivă temporară până la apariția propriilor anticorpi neutralizanți ai toxinelor într-un titru suficient.

# Anexa 1. Sumarul succint al recomandărilor cu privire la imunizarea pacienților cu imunodeficiență cauzată de HIV/SIDA

**Tabelul 1. Recomandările succinte vis-a-vis de imunizarea pacienților cu imunodeficiență cauzată de HIV/SIDA[a]**

| Vaccinul | Copii[b] | Adulți | Imunizarea în afara calendarului de vaccinări |
|---|---|---|---|
| **ADT pentru adulți / AT** | Se recomandă | Se recomandă | — |
| **DTP / DTP/ADT acelular pentru copii** | Se recomandă | — | — |
| **Antirabic** | — | — | Conform indicațiilor |
| **Viu de tifos abdominal (Ty21a)** | — | — | Contraindicat |
| **Inactivat de tifos abdominal** | — | — | Conform indicațiilor |
| **BCG** | Contraindicat/posibil[c] | — | Contraindicat |
| **Meningococic** | — | — | Conform indicațiilor |
| **Pneumococic** | — | — | Conform indicațiilor |
| **Viu poliomielitic** | Contraindicat | — | — |
| **Inactivat poliomielitic** | Se recomandă | — | — |
| **Contra *Haemophilus influenzae* tip B** | Se recomandă | Posibil[d] | — |
| **Contra virusului varicelei / *zona*** | — | — | Contraindicat/posibil[e] |
| **Contra hepatitei A** | — | — | Conform indicațiilor |
| **Contra hepatitei B** | Se recomandă | Conform indicațiilor | — |
| **Contra febrei galbene** | — | — | Contraindicat |
| **Contra encefalitei acariene** | — | — | Conform indicațiilor |
| **Contra rujeolei, oreionului şi rubeolei /contra rujeolei şi rubeolei / antirujeolic /contra rujeolei** | Se recomandă/posibil[f] | Posibil[f] | — |
| **Inactivat contra holerei (WC/rBs)** | — | — | Conform indicațiilor |
| **Viu contra holerei (CVD 103-HgR)** | — | — | Contraindicat |
| **Antigripal[g]** | — | — | Conform indicațiilor |
| **Contra pestei** | — | — | Conform indicațiilor |
| **Rotavirus** | — | — | Contraindicat |
| **Antrax** | — | — | Conform indicațiilor |

**Se recomandă:** vaccinarea fie se recomandă în cadrul orarului de vaccinări, fie imunosupresia cauzată de HIV-infecție reprezintă o indicație pentru utilizarea acesteia.

**Conform indicațiilor:** gravitatea imunosupresiei nu este contraindicație pentru vaccinarea, care este efectuată conform indicațiilor.

**Contraindicat:** imunosupresia cauzată de HIV-infecție reprezintă o contraindicație absolută sau relativă pentru administrarea vaccinului.

**Posibil, urmează a fi considerat:** decizia despre administrarea vaccinului este luată după evaluarea individuală a raportului riscului de infectare şi eficacitatea probabilă a vaccinului.

— nu este aplicabil.

[a] Schemele de imunizare planificată şi neplanificată diferă în diferite țări.

[b] Limitele de vârstă pentru administrarea vaccinului copiilor şi adulților diferă în funcție de care vaccin la concret este administrat. Este necesar a verifica cu politicile naționale cu privire la imunizări sau de ținut cont de sortimentul de vaccinuri care sunt administrate.

[c] Faceți referință la recomandările cu privire la administrarea BCG în compartimentul III.1.1.

[d] Faceți referință la recomandările cu privire la administrarea vaccinului contra Hib în compartimentul III.2.3.

[e] Faceți referință la recomandările cu privire la administrarea vaccinului contra virusului varicelei/*zona*

*zoster* în compartimentul III.1.7.

[f] Faceți referință la recomandările cu privire la administrarea vaccinului contra rujeolei, oreionului şi rubeolei în compartimentul III.1.3.

[g] Vaccinurile antigripale vii sunt contraindicate. La necesitate, a se administra doar vaccinul inactivat.

# Anexa 2. Clasificația OMS a imunodeficienței HIV-asociate la copii

**Tabelul 2. Clasificația OMS a imunodeficienței HIV-asociate la copii**

| **Clasificația imunodeficienței HIV-asociate** | **Nivelul limfocitelor CD4 în funcție de vârstă** | | | |
|---|---|---|---|---|
| | **sub 11 luni** | **12–35 luni (%)** | **36–59 luni (%)** | Peste **5 ani[a] (în mcl)** |
| **Ușoară** | >35 | >30 | >25 | >500 |
| **Moderată** | 30–35 | 25–30 | 20–25 | 350–499 |
| **Pronunțată** | 25–29 | 20–24 | 15–19 | 200–349 |
| **Severă** | <25 | <20 | <15 | <200<br>sau <15% |

[a] inclusiv, adolescenții și adulții.

***Sursa:*** OMS, anul 2006 *(16).*

# Anexa 3. Vaccinarea contra rabiei

În caz de risc mare de infectare cu rabie se recomandă efectuarea profilaxiei până la expunerea posibilă. În acest scop poate fi administrat orice vaccin antirabic contemporan, obținut din cultură celulară. Tradițional, profilaxia până la expunerea probabilă se recomandă următoarelor persoane:

- Colaboratorilor laboratoarelor;
- Veterinarilor;
- Persoanelor de alte profesiuni, care au contact frecvent cu animalele;
- Pădurarilor, care au contact frecvent cu animalele potențial infectate;
- Persoanelor, care frecventează focarele enzootice[107] de rabie şi care ar putea contacta cu animalele bolnave.[108]

Profilaxia până la contactul probabil este efectuată cu vaccinuri antirabice contemporane, obținute din culturile celulare. Vaccinul este administrat în doză de 0,5–1 ml (doza depinde de vaccinul ales) i/m de 3 ori (zilele 0, 7 şi 28).[109] Profilaxia post-expunere cu vaccinuri antirabice contemporane, obținute din culturi celulare (uneori suplimentate cu imunoglobulină antirabică), este planificată în funcție de tipul de contact cu animalul bolnav.[110] Pentru profilaxia post-expunere vaccinul este administrat în doză de 0,5–1 ml (doza depinde de vaccinul ales) i/m de 4–5 ori timp de 4 săptămâni. Persoanelor, cărora anterior li s-a mai administrat o cură completă de profilaxie pre- sau post-expunere cu vaccinuri antirabice contemporane, este suficient să li se administreze i/m 2 doze ale unei din aceste vaccinuri la un interval de 3 zile. Imunoglobulina antirabică în acest caz nu este administrată. Aceleaşi reguli sunt aplicabile în cazul persoanelor, care au fost anterior vaccinați, la care se depistează anticorpi neutralizanți la virusul rabiei în titru ce depăşeşte 0,5 ME/ml.

Vaccinul antirabic cu celule diploide este considerat standardul de aur al vaccinurilor antirabice, obținut din cultură celulară.[111] Potrivit cerințelor OMS, doza 1 a oricărui vaccin pentru administrare i/m, obținut din cultură celulară, trebuie să conțină nu mai puțin de 2,5 ME de antigen. În pofida utilizării vaccinurilor contemporane, profilaxia post-expunere nu este eficientă în circa 1 caz la milion. Analiza minuțioasă a constatat că drept cauză a ineficacității profilaxiei aproape întotdeauna sunt leziunile grave în regiunile capului şi gâtului (sau în adiacența acestor regiuni) şi/sau nerespectarea recomandărilor cu privire la efectuarea acesteia.

Cura completă de profilaxie post-expunere cu vaccinuri antirabice, obținute din creierul animalelor adulte constă din 23 de injectări destul de dureroase. Mai mult ca atât, eficacitatea acestora vaccinuri este sub cea a vaccinurilor obținute din culturi celulare. Este cert că vaccinurile antirabice, obținute din creierul animalelor adulte, nu pot fi recomandate pentru profilaxia rabiei până la contactul probabil.

---

[107] În regiunile endemice rabiei (Africa, Asia şi America de sud), trăiesc peste 2,5 miliarde de oameni. Potrivit unor estimări, anual decedează cel puțin 50.000 de persoane din cauza rabiei şi peste 10 milioane beneficiază de profilaxie post-expunere. Deosebit de mare este riscul infectării la copiii cu vârsta cuprinsă între 5 şi 15 ani *(23)*.

[108] La studierea incidenței pe vârste a rabiei s-a observat că aceasta este mai mare la copiii din țările în curs de dezvoltare, în focare enzootice ale acestei infecții *(23)*.

[109] Principalii producători ai vaccinului antirabic recomandă administrarea a încă o doză de vaccin peste un an. Pentru profilaxia rabiei la persoanele, care constant sunt expuse riscului de infectare, revaccinarea este efectuată o dată la fiecare 5 ani. În mod optim, revaccinarea este preconizată în funcție de titrul de anticorpi post-vaccinare. Pentru profilaxia infecției sunt suficienți nu mai puțin de 0,5 ME/ml.

[110] Tipurile de expuneri, corelate cu riscul de infectare cu rabie: categoria I – atingerea animalului, alimentarea animalului, nimerirea salivei pe tegumentele cutanate; categoria II – zgârieturi şi muşcături mici ale porțiunilor deschise ale corpului fără lezarea integrității tegumentelor cutanate şi fără sângerare, nimerirea salivei pe tegumentele cutanate lezate; categoria III – muşcături şi zgârieturi unice sau multiple cu dereglarea integrității tegumentelor cutanate (leziuni transdermale), la fel ca şi nimerirea salivei pe mucoase. În caz de contacte de tipul I nu se cere imunoprofilaxie, în contactele de tipul II vaccinarea trebuie începută imediat, iar în contactele de tipul III se începe imediat vaccinarea, concomitent cu administrarea imunoglobulinei antirabice şi spălarea tuturor plăgilor şi zgârieturilor.

[111] Alte vaccinuri din culturi celulare sunt obținute la utilizarea celulelor Vero şi a embrionilor de găini. N-au fost depistate careva diferențe clinic semnificative la evaluarea acestor vaccinuri şi a vaccinului diploidocelular la studierea imunogenității sale în cadrul profilaxiei pre- şi post-expunere a rabiei *(23)*.

# Anexa 4. Dicţionar de termeni

**Imunitatea activă** – de regulă, imunitate permanentă, ce se formează de propriul sistem imun. Una din modalităţile de achiziţionare a imunităţii active este îmbolnăvirea cu una sau altă infecţie. De regulă, la pacienţii convalescenţi imunitatea achiziţionată persistă pentru toată viaţa.

**Anatoxină** – exotoxină bacteriană, care şi-a pierdut toxicitatea ca rezultat al prelucrării speciale, dar care şi-a păstrat imunogenitatea.

**Antigenele** sunt substanţe străine, care stimulează elaborarea anticorpilor de către sistemul imun. Antigenele pot fi vii (de exemplu, viruşii sau bacteriile) sau inactivate.

**Anticorpii** sunt proteinele, ce sunt secretate de sistemul imun ca răspuns la acţiunea antigenelor specifice şi care ajută organismului să se lupte cu infecţiile şi să anihileze substanţele străine.

**Antitoxina** reprezintă un preparat al anticorpilor, obţinuţi din serul animalelor imunizate cu un anumit antigen (de exemplu, antitoxina antidifterică sau antibotulinică). Serurile antitoxice sunt utilizate atât pentru crearea imunităţii pasive, cât şi în tratament; de regulă , acestea posedă acţiune permanentă.

**Vaccinul** reprezintă o suspensie de agenţi patogeni (viruşi sau bacterii) vii (de regulă, atenuaţi) sau inactivaţi, fie fracţiuni ale acestora, ce este administrată în scopul formării imunităţii active specifice şi pentru profilaxia maladiei infecţioase şi a complicaţiilor acesteia. Unele vaccinuri conţin antigene specifice, de exemplu polizaharida capsulară a *Haemophilus influenzae* de tip b sau HBsAg, altele – antigene mai complexe, multiple şi chiar necunoscute, de exemplu *Bordetella pertussis* inactivate sau viruşi vii atenuaţi. Administrarea vaccinului rezultă, de regulă, în formarea imunităţii, analogice celei după maladia infecţioasă, dar exclude maladia propriu-zisă şi riscul complicaţiilor acesteia. Vaccinarea asigură, de asemenea, formarea memoriei imunologice.

**Vaccinarea** reprezintă administrarea în organismul uman a preparatului imunobiologic (vaccin, anatoxină sau imunoglobulină) în scopul formării imunităţii active specifice.

**Persoană HIV-infectată fără manifestări clinice ale HIV-infecţiei** este persoana, cu diagnostic confirmat de HIV-infecţie, dar fără să prezinte simptome clinice şi semne de infecţie; corespunde stadiului clinic 1 potrivit clasificaţiei OMS (faceţi referinţă la Capitolul 1 *«Examinarea şi terapia antiretrovirală a adulţilor şi adolescenţilor»,* Anexa 2, precum şi la Capitolul 11 *«Tratamentul şi îngrijirile copiilor cu HIV/SIDA»,* Anexa 1).

**Persoană HIV-infectată cu manifestări clinice ale HIV-infecţiei** este persoana, care prezintă simptome şi semne de HIV-infecţie. Evoluţia uşoară, de gravitate medie şi severă corespund stadiilor clinice 2, 3 şi 4 ale HIV-infecţiei potrivit clasificaţiei OMS (faceţi referinţă la Capitolul 1 *«Examinarea şi terapia antiretrovirală a adulţilor şi adolescenţilor*", Anexa 2, precum şi la Capitolul 11 "Tratamentul şi îngrijirile copiilor cu HIV/SIDA", Anexa 1).

**Vaccinul viu atenuat** este vaccinul, obţinut la modificarea tulpinii sălbatice a agentului patogen în condiţii de laborator. Tulpina de vaccin obţinută este capabilă de înmulţire şi posedă imunogenitate, dar de regulă nu cauzează maladia.

**Imunizarea** este un termen cu un înţeles mai amplu decât vaccinarea. Acesta înseamnă formarea artificială a imunităţii specifice prin intermediul administrării preparatelor imunobiologice. Imunizarea poate fi activă şi pasivă. *Imunizarea activă* este formarea anticorpilor sau formarea altor reacţii imune prin administrarea vaccinurilor sau a anatoxinelor. *Imunizarea pasivă* este formarea imunităţii temporare din contul administrării în organism a anticorpilor sub formă de imunoglobuline sau seruri antitoxice.

**Imunitatea** reprezintă capacitatea organismului de a nu reacționa la antigenele proprii şi de a înlătura antigenele străine. Această capacitate asigură protecția contra maladiilor infecțioase, deoarece majoritatea microbilor sunt percepuți de sistemul imun drept străini. Imunitatea contra unei sau altei infecții indică prezența în organism a anticorpilor la agentul patogen dat. Imunitatea este de regulă înalt specifică: aceasta este îndreptată contra unui anumit microorganism sau grup de microorganisme înrudite apropiat. Imunitatea achiziționată poate fi activă şi pasivă.

**Sistemul imun** reprezintă un sistem complex de celule care interacționează reciproc între ele, funcția de bază ale cărora este depistarea substanțelor străine, sau antigene, plus protecția contra infecțiilor, maladiilor şi substanțelor străine. În calitate de reacție de protecție sistemul imun asigură elaborarea anticorpilor.

**Răspunsul imun** este reacția de protecție a sistemului imun la antigene, în rezultatul căreia se formează molecule proteice – anticorpii, sau imunoglobulinele (imunitatea umorală) şi celule specifice (imunitate celulară). Răspunsul imun este orientat spre înlăturarea antigenelor străine din organism.

**Imunoglobulina (Ig)** este un preparat (soluție sterilă), obținut din plasma donatorilor şi care conține anticorpi. La fel se numeşte şi imunoglobulină normală, imunoglobulină serică sau gama-globulină (IgG). Imunoglobulina normală se utilizează pentru imunizarea pasivă a persoanelor, care sunt în contact strâns cu bolnavii, într-un şir de maladii infecțioase. Preparatul este indicat pentru administrarea i/m. Este indicat în primul rând pentru susținerea imunității la persoanele cu imunodeficiență, la fel ca şi pentru profilaxia rujeolei şi a hepatitei A. Administrarea IgG nu sporeşte riscul hepatitei B, HIV-infecției şi a altor maladii infecțioase.

**Imunoglobulina pentru administrarea i/v** este preparatul, obținut din plasma donatorilor şi care conține anticorpi, care pot fi administrați intravenos. Utilizarea imunoglobulinei normale pentru administrarea i/v nu sporeşte riscul maladiilor infecțioase. Preparatul este utilizat în calitate de terapie de substituție în caz de insuficiență a imunității umorale pentru tratamentul maladiei Kawasaki, purpurei trombocitopenice idiopatice, hipogamaglobulinemiei la bolnavii cu limfoleucoză cronică şi în unele cazuri de HIV-infecție.

**Imunosupresia** reprezintă insuficiența imunității ca rezultat al afecțiunilor (de exemplu, HIV-infecția, imunodeficiența înnăscută, leucoze, limfoame, tumori solide diseminate), utilizarea remediilor medicamentoase (de exemplu, agenți alchilanți, antimetaboliți) sau în terapia radio-actinică. Gravitatea imunosupresiei (imunodeficienței) este determinată în baza numărului de limfocite CD4 sau a cotei procentuale a acestora în numărul general de limfocite.

**Memorie imunologică** este păstrarea capacității de răspuns imun la contact repetat cu unul şi acelaşi antigen după mulți ani. Aceasta este determinată de B-limfocite – celulele memoriei, care circulă în sânge şi care sunt prezente în măduva osoasă. Proliferarea acestor celule la contactul repetat cu antigenul asigură răspunsul imun rapid şi intens.

**Vaccinul inactivat** este vaccinul, care constă din viruşi sau bacterii ucise, sau din fragmente ale acestora. Vaccinurile, care constau din componente separate ale antigenului, pot fi proteice şi polizaharidice. La vaccinurile proteice se referă anatoxinele (exotoxine bacteriene inactivate), vaccinurile subunitare sau vaccinurile scindate. Majoritatea vaccinurilor polizaharidice contau dintr-o polizaharidă murală epurată a celulei bacteriene. În vaccinurile conjugate polizaharida este chimic legată cu proteina pentru majorarea imunogenității. Antigenele microbiene pentru vaccin pot fi obținute şi prin metode de inginerie genică. Astfel de vaccinuri sunt numite recombinate.

**Imunitatea pasivă** este imunitatea, apărută ca rezultat al administrării anticorpilor, obținuți de la

animale sau oameni. Imunizarea pasivă protejează de regulă sigur contra infecției, totuşi eficacitatea acesteia scade odată cu timpul (după câteva săptămâni sau luni).

**Contraindicație** este afecțiunea sau starea, care majorează considerabil riscul efectelor adverse grave, care ar putea prezenta un pericol serios sănătății. În caz de prezență a contraindicațiilor, vaccinurile de regulă nu sunt administrate.

**Imunoglobulina specifică** reprezintă preparatul obținut din plasma donatorilor cu titru înalt de anticorpi la un anumit antigen (de exemplu, imunoglobulinele antirabică şi antitetanică, la fel ca şi imunoglobulinele contra hepatitei B şi infecțiile cauzate de virusul varicelei/*zona zoster*). Ca şi în cazul imunoglobulinei normale şi a imunoglobulinei normale pentru administrarea i/v, utilizarea imunoglobulinei specifice nu sporeşte riscul de maladii infecțioase.

# Bibliografie


1. Onorato IM, Markowitz LE, Oxtoby MJ. Childhood immunization, vaccine-preventable diseases and infection with human immunodeficiency virus. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 1988, 6:588–595.
2. Opravil M et al. Poor antibody response after tetanus and pneumococcal vaccination in immunocompromised, HIV-infected patients. *Clinical and Experimental Immunology,* 1991, 84(2):185–189.
3. Borkowsky W et al. Antibody responses to bacterial toxoids in children infected with human immunodeficiency virus. *The Journal of Pediatrics,* 1987, 110:563–566.
4. Huang KL et al. Antibody responses after influenza and pneumococcal immunization in HIV-infected homosexual men. *JAMA*, 1987, 257:2047–2050.
5. Klein RS et al. Responses to pneumococcal vaccine among asymptomatic heterosexual partners of persons with AIDS and intravenous drug users infected with human immunodeficiency virus. *Journal of Infectious Diseases*, 1989, 160:826–831.
6. *TB/HIV: a clinical manual,* 2nd ed. Geneva, WHO, 2004.
7. Global Advisory Committee on Vaccine Safety. Safety of BCG vaccination in immunocompromised individuals. *Weekly Epidemiological Record*, 2003, 32(8):283 (http://www.who.int/wer/2003/en/wer7832.pdf, accessed 25 June 2006).
8. United States Centers for Disease Control. Disseminated *Mycobacterium bovis* infection from BCG vaccination of a patient with acquired immunodeficiency syndrome. *MMWR,* 1985, 34:227–228.
9. Ninane J et al. Disseminated BCG in HIV infection. *Archives of Disease in Childhood,* 1988, 63:1268–1269.
10. Broekmans JF et al. European framework for tuberculosis control and elimination in countries with low incidence. *The European Respiratory Journal*, 2002, 19(4):765–775.
11. *British HIV Association immunization guidelines for HIV-infected adults*. London, British HIV Association, First edition April 2006. (http://www.bhiva.org, accessed 16 November 2006).
12. Centers for Disease Control. Measles pneumonitis following measles-mumps-rubella vaccination of a patient with HIV infection, 1993. *MMWR,* 1996, 45(28):603–606.
13. Palumbo P et al. Population-based study of measles and measles immunization in human immunodeficiency virus-infected children. *The Pediatric Infectious Disease Journal,* 1992, 11(12):1008–1014.
14. Atkinson W, Hamborsky J, Wolfe S, eds. *Epidemiology and prevention of vaccine-preventable diseases*, 8th ed. Washington, DC, Public Health Foundation, 2005.
15. Centers for Disease Control. 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *MMWR: Recommendations and Reports,* 1992, 41(RR-17):1–19.
16. *Antiretroviral therapy of HIV infection in infants and children in resource-limited settings: towards universal access: recommendations for a public health approach: 2006.* Geneva, WHO, 2006 (http://www.who.int/hiv/pub/guidelines/WHOpaediatric.pdf, accessed 21 August 2006).
17. Atkinson WL et al. General recommendations on immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) and the American Academy of Family Physicians (AAFP). *MMWR: Recommendations and Reports*, 2002, 51(RR-2):1–35.
18. EPI vaccines in HIV-infected individuals: the safety of EPI-recommended vaccines in HIV-infected individuals. Geneva, WHO, 2001 (http://www.who.int/vaccines-diseases/diseases/HIV.shtml, accessed 6 December 2004).
19. Sixbey JW. Routine immunization and the immunosuppressed child. *Advances in Pediatric Infectious Diseases*, 1987, 2:79–114.
20. Wright PF et al. Vaccine-associated poliomyelitis in a child with sex-linked agammaglobulinemia. *The Journal of Pediatrics,* 1977, 91:408–412.
21. Wyatt HV. Poliomyelitis in hypogammaglobulinemics. *Journal of Infectious Diseases,* 1973, 128(6):802–806.
22. Davis LE et al. Chronic progressive poliomyelitis secondary to vaccination of an immunodeficient child. *The New England Journal of Medicine,* 1977, 297(5):241–245.
23. *Core information for the development of immunization policy: 2002 update: Expanded Programme on Immunization of the Department of Vaccines and Biologicals.* Geneva, WHO, 2003 (http://www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF02/www557.pdf, accessed on 29 June 2006).
24. Armenian SH et al. Safety and immunogenicity of live varicella virus vaccine in children with human

immunodeficiency virus type 1. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 2006, 25(4):368–370.
25. Centers for Disease Control. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP): use of vaccines and immunoglobulins in persons with altered immunocompetence. *MMWR: Recommended Reports*, 1993, 42(RR-4):1–18.
26. Lewis DJ et al. Immune response following oral administration of cholera toxin B subunit to HIV-1-infected UK and Kenyan subjects. *AIDS* 1994;8:779-785.
27. Sanchez JL et al. Protective efficacy of oral whole-cell/recombinant-B-subunit cholera vaccine in Peruvian military recruits. *Lancet* 1994, 344:1273-1276.
28. WHO. WHO position paper. *Weekly Epidemiological Record*. 20 April 2001. No. 16, 2001, 76, 117-124. (http://www.who.int/topics/cholera/vacccines/en/index.html, accessed 21 September 2006).
29. Farly MM et al. Invasive *Haemophilus influenzae* disease in adults: a prospective, population-based surveillance. *Annals of Internal Medicine*, 1992, 116:806–812.
30. Steinhart R et al. Invasive *Haemophilus influezae* infections in men with HIV infection. *JAMA*, 1992, 268(23):3350–3352.
31. Van Damme P et al. Hepatitis A booster vaccination: is there a need? *The Lancet*, 2003, 362(9389):1065–1071.
32. Frequently asked questions about hepatitis A. Atlanta, Centers for Disease Control and Prevention, 2006 (http://www.cdc.gov/ncidod/diseases/hepatitis/a/faqa.htm, accessed on 22 June 2006).
33. Vaccine-preventable diseases, vaccines and vaccination. In: Nuttall I, ed. *International travel and health: situation as on 1 January 2005*. Geneva, WHO, 2005:103–104 (http://whqlibdoc.who.int/publications/2005/9241580364_chap6.pdf accessed on 29 June 2006).
34. Tedaldi E et al. Hepatitis A and B vaccination practices for ambulatory patients infected with HIV. *Clinical Infectious Diseases*, 2004; 38:1478–1484.
35. Welch K, Morse A. Improving screening and vaccination for hepatitis B in patients co-infected with HIV and hepatitis C. *American Journal of Gastroenterology*, 2002, 97:2928–2929.
36. Hodges GR et al. Response to influenza A vaccine among high-risk patients. *Southern Medical Journal*, 1979, 72(1):29–32.
37. Safrin S, Rush JD, Mill J. Influenza in patients with human immunodeficiency virus infection. *Chest*, 1990, 98:33–37.
38. Gross PA et al. Influenza immunization in immunosuppressed children. *Journal of Pediatrics*, 1978, 92(1):30–35.
39. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *Vaccine side-effects, adverse reactions, contraindications and precautions*. Atlanta, Centers for Disease Control, 1996.
40. Landesman SH, Schiffman G. Assessment of the antibody response to pneumococcal vaccine in high-risk populations. *Reviews of Infectious Diseases*, 1981, 3(Suppl.):S184–S197.
41. Centers for Disease Control. Prevention of pneumococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR: Recommended Reports*, 1997, 46(RR-08):1–24 (http://www.cdc.gov/mmwr/PDF/rr/rr4608.pdf accessed 14 November 2006).
42. Requirements for tick-borne encephalitis vaccine (inactivated) 2. In: WHO Expert Committee on Biological Standardization. *WHO Expert Committee on Biological Standardization: forty-eighth report*. Geneva, WHO, 1999:44–63 (WHO Technical Report Series 889; http://www.who.int/biologicals/publications/trs/areas/vaccines/tick_encephalitis/WHO_TRS_889_A2.pdf, accessed 16 November 2006).
43. WHO. WHO position paper. *Weekly Epidemiological Record*. 11 August 2000. No. 32, 2000, 75, 257-264. (http://www.who.int/wer, accessed 21 September 2006).
44. WHO position on the use of hepatitis B vaccines. *Weekly Epidemiological Record*, 2004, 28(79):255–263 (http://www.who.int/wer/2004/en/wer7928.pdf accessed 25 June 2006).

# Capitolul XIII

## Profilaxia post-expunere a HIV-infecției

# I. Principii fundamentale

În prezent există doar două metode de reducere a riscului dezvoltării HIV-infecției după expunerea la HIV: profilaxia post-expunere (PPE) şi profilaxia transmiterii materno-fetale a HIV (faceți referință la Capitolul 10 «*Profilaxia transmiterii materno-fetale a HIV*»).

- PPE urmează să reprezinte o parte integrală a unui program guvernamental complex de combatere a HIV/SIDA, precum şi de măsuri de protecție a stării sănătății personalului şi de acordare a asistenței victimelor agresiunilor sexuale.
- PPE urmează să fie oferită în toate instituțiile medicale şi să fie utilizată împreună cu măsurile standard de precauție, care diminuează posibilitatea contactelor periculoase cu agenții infecțioşi la locul de muncă.
- PPE trebuie să fie universal accesibilă. Indiferent de etate, sex, orientare sexuală, cetățenie, genul activităților profesionale sau detenție, toate persoanele au dreptul să beneficieze de aceasta.
- Decizia vis-à-vis de administrarea PPE este luată în baza evaluării clinice a factorilor de risc.
- PPE trebuie să fie oferită:
  - În cazul expunerii profesionale la HIV sau în cazul unei probabilități mari a unei atare expuneri;
  - În cazul unui expuneri accidentale, nelegate de exercitarea activității profesionale, sau în caz de probabilitate mare a unui atare contact, inclusiv şi în cadrul instituțiilor medicale.
- Drepturile persoanelor ce au beneficiat de PPE trebuie să fie respectate, la fel ca şi confidențialitatea.
- În scopul clarificării circumstanțelor expunerii şi administrării PPE, urmează a fi primit acordul informat voluntar pentru efectuarea consultării şi testării HIV; concomitent urmează a fi respectate standardele corespunzătoare, indiferent din inițiativa cui – a clientului sau a prestatorului de servicii – sunt efectuate consultarea şi testarea (modelul anchetelor acordului informat sunt disponibile în Anexele 1 şi 2).
- În cazuri particulare, atunci când persoana examinată nu este aptă să consimtă pentru testarea HIV (dacă, de exemplu, aceasta este în stare de comă, sau suferă de dereglări psihice, la fel ca şi în cazul unui copil), consimțământul poate fi dat de tutelă sau de altă persoană încredințată, potrivit legislației naționale sau regionale.

# II. Definiții şi date generale

PPE este o măsură medicală, îndreptată la prevenirea dezvoltării infecției după o expunere probabilă la microorganismul patogen. În cazul HIV, PPE reprezintă oferirea unui spectru larg de servicii de profilaxie a infecției HIV după expunerea la agentul cauzal dat. Aceste servicii includ asistența primară, consultarea şi evaluarea riscului, testarea HIV după primirea în prealabil a consimțământului informat şi, în dependență de gradul evaluat al riscului, administrarea unei cure scurte (28 zile) de terapie antiretrovirală (TARV) cu acordare de suport şi monitorizare ulterioară.

## 1. Expunerea profesională la HIV

### *1.1. Definiție*

«Expunerea profesională este expunerea la sânge sau alte lichide biologice ca rezultat al contactului cu acestea, subcutanat, cu mucoasele sau cu tegumentele cutanate lezate, ca rezultat al exercitării funcțiilor sale de serviciu. Expunerea profesională este posibilă în cazul lucrătorilor

medicali şi a persoanelor ce profesează alte servicii»[112] *(1)*. Pericolul infectării cu HIV la exercitarea obligațiilor de serviciu poate fi prezentat prin plăgi produse prin instrumente ascuțite infectate (de exemplu, acul), contactul prin mucoasele sau tegumentele cutanate lezate (fisuri, echimoze).

### *1.2. Riscul de infectare*

Riscul infectării în cazul expunerii profesionale depinde de forma şi gravitatea expunerii *(2, 3)*:

- În caz de leziuni cu instrumente ascuțite, riscul infectării este în medie în jur de 0,23 la sută; intervalul de încredere 95% (IÎ) 0,00—0,46% (*3*).
- Riscul infectării în cazul expunerii mucoaselor este în medie de circa 0,09 la sută; IC 95% 0,006—0,5% (*4*).
- Factorii care sporesc riscul infectării:
  - Leziuni (intramusculare) profunde;
  - Plăgi, în cazul cărora instrumentul infectat pătrunde în vasul sanguin;
  - Plăgi cauzate prin ace cave;
  - Titrul mare al încărcăturii virale (ÎV) la pacient — sursa probabilă de infectare.
- Sunt descrise cazuri de infectare prin tegumentele cutanate lezate. Riscul mediu pentru această formă de contact nu este clar stabilit, dar se consideră că acesta este considerabil mai mic decât în cazul contactului cu mucoasele.
- Riscul de infectare în cazul expunerii la alte lichide biologice sau țesuturi nu este, de asemenea, clar stabilit, dar, probabil, acesta este mai mic decât în cazul contactului cu sângele.

### *1.3. Lichidele biologice potențial periculoase (5)*

- Potențial periculoase sunt considerate sângele şi lichidele biologice ce conțin urme vizibile de sânge.
- Riscul transmiterii HIV prin lichidul cefalorahidian, sinovial, pleural, peritoneal, pericardic şi amniotic nu este cunoscut.
- Sperma şi secrețiile vaginale, de regulă, nu au un rol în transmiterea HIV de la pacienți la lucrătorii medicali.
- Masele fecale, secrețiile cavității nazale, saliva, sputa, sudoarea, lacrimile, urina şi masele vomitive nu sunt considerate periculoase în cazul în care acestea nu conțin urme vizibile de sânge.

### *1.4. Factorii ce influențează riscul infectării cu HIV după o expunere profesională*

Studiile epidemiologice şi de laborator au determinat o gamă întreagă de factori ce influențează riscul infectării cu HIV după o expunere profesională (2, 3).

- În cazul contactului transcutanat, riscul infectării cu HIV după expunerea la sângele persoanei infectate creşte în următoarele cazuri:
  - Sânge vizibil pe instrument (de exemplu, pe ac);
  - Acul sau un alt instrument ascuțit pătrunde în venă sau arteră, sau într-o leziune profundă.
- Mai mult ca atât, titrul înalt al ÎV în sângele pacientului care este sursa infectării posibile ar putea spori riscul transmiterii HIV.

## 2. Expunerea la HIV necorelată cu activitatea profesională

Din considerente etice, studiile randomizate prospective cu control ale eficacității PPE pentru prevenirea infecției HIV după o expunere neprofesională nu sunt posibile. Nu există nici date ale studiilor, nici studii separate, care ar dovedi eficacitatea PPE după relațiile sexuale neprotejate, asociate cu riscul administrării i/v a stupefiantelor sau alte careva expuneri, necorelate cu activitatea profesională. Totuşi, datele primite ca rezultat al studiilor cazurilor de expuneri

[112] În afară de lucrătorii medicali (medici, dentişti, personal medical mediu, colaboratorii laboratoarelor şi ai morgilor, sanitari/infirmiere, farmaciști, studenții medicali), din grupul cu risc profesional mai fac parte şi polițiştii, pompierii şi colaboratorii serviciului de salvare.

profesionale şi perinatale, la fel ca şi studiile animale, confirmă plauzibilitatea biologică a utilizării cu eficacitate a PPE în cazurile sus-menționate (*6—10)*.

## *2.1. Definiție*

Expunerea de natură neprofesională este orice fel de contact direct cu lichidele biologice potențial periculoase, ca rezultat al pătrunderii acestora pe mucoase, subcutanat[113] sau nemijlocit în venă, ce au loc în afara exercitării activității profesionale şi nu în perioada perinatală.

La categoria expunerilor neaferente activității profesionale se referă toate contactele accidentale unice cu sângele şi alte lichide biologice (sperma, secrețiile vaginale etc.), în cazul cărora există riscul potențial de transmitere a infecției HIV... La expunerile neprofesionale se referă relațiile sexuale neprotejate; relațiile sexuale asociate cu ruperea sau lunecarea prezervativului; utilizarea în comun a seringilor pentru administrarea substanțelor stupefiante de către consumatorii de droguri injectabile (CDI); înțepăturile accidentale cu acele; plăgile prin muşcare; contactul cu mucoasele şi altele *(11)*.

La expunerile necorelate cu activitatea profesională se referă de asemenea şi expunerea nosocomială (intraspitalicească) la HIV. Infectarea accidentală cu HIV în cadrul instituțiilor sanitar-curative este posibilă de la personalul medical sau un alt pacient (*12)*. Infectarea intraspitalicească a pacientului cu HIV poate avea loc potrivit a trei scenarii (*13)*:

- De la lucrătorul medical HIV-infectat, care exercită intervenții invazive[114], dar care nu ştie că este infectat;
- În timpul intervențiilor neinvazive pe care le efectuează lucrătorul medical HIV-infectat (care prezintă un epistaxis (hemoragie nazală) sau dacă pacientul îi cauzează o leziune fizică);
- Utilizarea accidentală în timpul intervențiilor invazive a instrumentului sau materialului infectat cu HIV după utilizarea acestuia la alt pacient.

## *2.2. Riscul infectării*

Riscul infectării în cazul expunerii unice la sursa de HIV este, în linii generale, evaluat ca fiind redus, deşi acesta diferă în funcție de forma expunerii.

**Tabelul** 1**. Riscul estimat al infectării cu HIV în diferite tipuri de expunere unică** [a]

| Forma expunerii | Riscul la 10 000 de expuneri la sursa HIV | Riscul, % |
|---|---|---|
| Transfuzie sanguină (*3)* | 9250 | 92,5 |
| Transmiterea materno-fetală a HIV (*15)* | 1500—3000 | 15—30 |
| Utilizarea în comun a seringilor şi acelor pentru administrarea substanțelor psihotrope (*3)* | 80 | 0,80 |
| Relație sexuală anală: partenerul pasiv (*16, 17)* | 50 | 0,50 |
| Înțepătură transcutanată cu acul (*18)* | 30 | 0,30 |
| Contactul cu suprafețele mucoase *(19)* | 10 | 0,10 |
| Relație sexuală vaginală: femeile (*16, 17, 20-24)* | 1-15 | 0,01-0,15 |
| Relație sexuală anală: partenerul activ (*16, 17)* | 6,5 | 0,065 |
| Relație sexuală vaginală: bărbații (*16, 17)* | 5 | 0,05 |
| Relație sexuală orală: partenerul pasiv (*17)* | 1 | 0,01 |
| Relație sexuală orală: partenerul activ (*17)* | 0,5 | 0,005 |

[a] Datele prezentate aici țin de riscul transmiterii HIV în cazul actelor sexuale fără utilizarea prezervativului.
***Sursa:*** adaptate din Roland et al., 2004 *(14)*.

[113] La grupul expunerilor transcutanate neaferente activității profesionale se referă, printre altele, înțepăturile accidentale sau intenționate cu acele infectate cu sânge sau alte lichide biologice.

[114] O intervenție este considerată invazivă dacă după efectuarea acesteia pacientul are un risc de expunere la sângele lucrătorului medical în cazul leziunii celui din urmă; la această categorie se referă anumite intervenții răspândite cu caracter chirurgical, obstetrical, ginecologic şi stomatologic *(13)*. Lucrătorul medical, dacă-şi cunoaşte statul seropozitiv, nu trebuie să efectueze intervenții invazive.

# III. Evaluarea expunerii, investigarea sursei potențiale de infectare şi a persoanei ce a contactat cu aceasta

## 1. Evaluarea expunerii

Este necesar a evalua expunerea în funcție de gradul de risc de infectare cu HIV în baza tipului de expunere, felului şi cantității de material infectat. În cazul evaluării se va ține cont de următorii factori:

- Felul expunerii:
  - Leziune transcutanată,
  - Prin mucoase,
  - Printr-o plagă deschisă;
- Felul şi cantitatea materialului:
  - Sânge;
  - Lichid biologic ce conține urme de sânge;
  - Țesuturi sau lichid biologic potențial infectat (de exemplu, spermă, secreții vaginale, lichid cefalorahidian, lichid sinovial, pleural, peritoneal, pericardic sau amniotic);
  - Material ce conține un titru mare de virus (contact direct);
- Vechimea expunerii.

## 2. Investigarea sursei potențiale de infectare

După posibilitate, persoana, sângele sau un alt lichid biologic al căruia ar putea constitui sursa potențială de infectare, trebuie să fie testat la HIV.

- Dacă se cunoaşte expunerea la al cui sânge sau alt material (lichid biologic, țesut) a avut loc, se recomandă testarea cât mai urgentă a acelei persoane la HIV; dacă nu este posibilă testarea persoanei date, este testat materialul cu care a avut contact persoana expusă (sânge, țesut etc.)
- La testarea persoanei ce a servit drept sursă de infectare potențială, trebuie să fie respectate următoarele reguli:
  - Primirea consimțământului informat pentru testare (faceți referință la Anexa 1);
  - Efectuarea consultării pre-test şi post-test;
  - În cazul rezultatului pozitiv, a se face referință la serviciile de consultare, tratament şi la serviciile de suport corespunzătoare.
- În cazul în care rezultatul RIE nu poate fi primit timp de 24—48 ore, oportună ar fi efectuarea testului rapid, care ar depista prezența anticorpilor anti-HIV.
- Două rezultate pozitive ale RIE sau ale testului rapid confirmă cu o probabilitate mare infecția HIV; rezultatul negativ exclude prezența anticorpilor anti-HIV.
- Pentru confirmarea rezultatelor RIE şi a testului rapid este efectuată reacția de tip *Western blot*, dar nu se recomandă amânarea inițierii PPE pentru aşteptarea rezultatului acesteia.
- Testele directe la HIV (de exemplu, RIE la antigenul p24, testele la ARN HIV) pentru examinarea sursei potențiale, de regulă, nu se recomandă (25). Motivele pentru acesta sunt următoarele:
  - frecvența joasă a conversiei serologice după expunerea profesională şi costul mare al testelor directe la HIV;
  - frecvența relativ mare a rezultatelor fals-pozitive, fapt ce poate cauza inutile probleme de anxietate persoanelor examinate şi să servească drept cauză a tratamentului nejustificat (*14, 26*).
- În nici un caz administrarea PPE persoanei expuse nu poate fi amânată în aşteptarea rezultatelor testării.
- Sursa potențială a infectării va fi de asemenea testată la portaj de viruşi ai hepatitelor virale C şi B.
- La testarea sursei potențiale este necesar a se ține cont de următoarele:
  - Rezultatele testărilor HIV precedente;

- Prezența simptomelor clinice (de exemplu, sindromul indicator al fazei primare a infecției HIV şi posibilitatea expunerii la HIV în ultimele trei luni), la fel ca şi datele anamnezei ce indică posibilitatea expunerii la HIV.
- TARV în anamneză (durata acesteia, eficacitatea sau eşecul tratamentului, schema terapeutică, respectarea regimului curativ).

o *Dacă sursa infectării posibile nu este cunoscută, nu poate fi testată sau refuză testarea*, riscul infectării cu HIV este evaluat în baza datelor epidemiologice:
- Felul expunerii;
- Prevalența HIV în acel segment al societății, la care se referă persoana ce a servit ca sursă de infectare posibilă.

o *Dacă se cunoaşte că persoana cu care a avut loc contactul este HIV-infectată,* pentru selectarea schemei PPE e de dorit a se cunoaşte:
- Stadiul clinic al infecției HVI;
- Numărul limfocitelor CD4;
- ÎV în plasmă: în caz de ÎV mare riscul infectării este întotdeauna mai mare (*27*);
- TARV administrată;
- Rezistența genotipică sau fenotipică a virusului (dacă au fost determinate);
- În cazul actului sexual — nu prezenta ulcerații pe mucoasa cavității bucale sau pe organele genitale, sau semne de alte infecții cu transmitere sexuală (ITS) şi dacă n-a coincis actul cu perioada menstruației sau a unei hemoragii de altă geneză (*28*);
- În cazul înțepării accidentale cu acul — a fost sânge proaspăt pe ac, cât de profundă a fost înțepătura, se afla acul în venă; toți acești factori sporesc riscul infectării (*6*).

o În lipsa datelor menționate mai sus şi la prezența indicațiilor, PPE nu poate fi amânată. Dacă ulterior se va deține informație suplimentară, schema va putea fi modificată.

o Dacă sursa infectării posibile la testarea după expunere nu s-au depistat nici anticorpi anti-HIV, nici semne de SIDA sau infecție HIV, examinarea se stopează. Există o probabilitate foarte mică ca testarea sursei potențiale de infectare să coincidă cu «fereastra serologică» (perioada serologică negativă a infecției HIV) fără simptome ale sindromului retroviral acut.

## 3. Evaluarea persoanei expuse

Evaluarea post-expunere (indiferent dacă aceasta a avut loc la locul muncii sau ba) va fi efectuată cât mai curând posibil, în primele ore. Se recomandă:

o Efectuarea imediată la persoana expusă a testării la anticorpii anti-HIV, pentru a determina dacă această persoană n-a fost infectată până la expunere; în prealabil urmează a fi primit consimțământul informat (faceți referință la Anexa 2); a se efectua obligator consultarea pre-test şi post-test;

o În caz de prezență a simptomelor fazei febrile acute ale infecției HIV, indiferent de vechimea expunerii, a se efectua testele directe la HIV;

o Depistarea stărilor, maladiilor şi a remediilor medicamentoase administrate, care ar putea influența asupra selecției preparatelor pentru PPE (de exemplu, graviditatea, alimentarea naturală);

Atunci când permit resursele, este rațională efectuarea investigațiilor de laborator de bază:

o Testele, rezultatele cărora vor ajuta în continuare la depistarea oportună a efectelor adverse:
- Analiza generală a sângelui cu calcularea formulei leucocitare şi a trombocitemiei,
- Determinarea indicilor biochimici ai funcției hepatice (activitatea aminotransferazelor — AlAT şi AsAT — şi titrul bilirubinei),
- Determinarea ureei sau a creatininei serice;

o Testele serologice de bază pentru hepatitele virale C şi B (determinarea anticorpilor contra virusului hepatitei C şi HBsAg).

### *3.1. Obținerea informației suplimentare în caz de expunere neprofesională*

În cazul expunerilor nelegate de activitatea profesională este necesară determinarea

suplimentară a:
- Frecvenței expunerilor la HIV;
- Particularitățile comportamentului sexual, ale consumului de substanțe narcotice şi alte feluri de comportamente, care sporesc riscul infectării cu HIV;
- În cazul înțepării accidentale cu acul — era sânge proaspăt pe ac, dacă înțepătură a fost profundă, era plasat acul în venă (*6*);
- În caz de relație sexuală:
  - Utilizarea prezervativului;
  - Prezența ITS (potrivit datelor examenului);
  - Necesitatea contracepției de urgență sau a testului de graviditate (pentru femei);
  - A avut loc expunerea ca rezultat al violului sexual, a fost acesta comis de o singură persoană sau în grup;
  - A coincis relația cu menstruația sau hemoragiile de altă geneză.

# IV. Acordarea asistenței în caz de expunere accidentală la HIV

## 1. Asistența de urgență

Asistența de urgență după o expunere posibilă la HIV reprezintă complexul de măsuri ce este necesar a fi întreprins imediat după expunere. Scopul acestora constă în reducerea timpului de expunere la lichidele biologice infectate (inclusiv şi la sânge) şi țesuturile, precum şi prelucrarea corectă a locului expus, diminuând astfel riscul infectării (*29)*.

În caz de leziuni cauzate cu ace sau alte instrumente ascuțite, există următoarea ordine a acțiunilor:
- Spălarea imediată cu săpun a locului expunerii.
- Plasarea suprafeței lezate sub şuvoi de apă curgătoare (timp de câteva minute sau până când nu se opreşte hemoragia), pentru a permite sângelui să curgă liber din plagă.
- În lipsa apei curgătoare, prelucrarea locului lezat cu gel dezinfectant sau cu soluție pentru spălarea pe mâini.
- **Nu este indicată** utilizarea remediilor cu acțiune puternică sau concentrate: spirtul, dezinfectante şi iodul, aşa cum acestea ar putea cauza iritarea suprafeței lezate şi agravarea stării plăgii.
- **Nu este indicată** comprimarea sau frecarea suprafeței lezate.
- **Nu este indicată** sugerea sângelui din plaga prin înțepătură**.**

În cazul stropirii cu sânge sau alte lichide biologice există următoarea ordine de acțiuni:
- *Nimerirea stropilor pe tegumentele cutanate intacte*
  - Spălarea imediată a porțiunii expuse.
  - În lipsa apei curgătoare, prelucrarea cu gel sau soluție pentru spălatul pe mâini.
  - **Nu este indicată** utilizarea agenților cu acțiune puternică sau concentrată: spirtul, dezinfectante şi iodul, aşa cum aceştia ar putea cauza iritarea suprafeței lezate.
  - **Utilizarea** remediilor dezinfectante slabe, de exemplu soluție de 2-4% de gluconat de clorhexidină.
  - **Nu este indicată** frecarea sau excorierea locului expus.
  - **Nu este indicată** aplicarea unui bandaj.
- *Nimerirea stropilor în ochi*
  - Spălarea imediată a ochilor cu apă sau soluție fiziologică. În poziție aşezată, aplecați capul pe spate şi rugați colegul să vă toarne atent apă sau soluție fiziologică pe ochi; astfel încât apa şi soluția să nimerească şi sub pleoape, pe care ocazional le retrageți cu precauție.
  - Nu înlăturați lentilele de contact în timpul spălării, deoarece acestea formează o barieră de protecție. După ce ochii au fost spălați, înlăturați lentilele de contact şi le prelucrați ca

de obicei; după aceasta acestea sunt absolut inofensive pentru utilizarea în continuare.
- **Nu este indicată** spălarea ochilor cu săpun sau soluție dezinfectantă.

o *Nimerirea stropilor în gură*
- Scuiparea imediată a lichidului nimerit în gură.
- Clătirea minuțioasă a gurii cu apă sau soluție fiziologică cu scuiparea repetată în afară. Repetarea de câteva ori a procedurii de clătire a cavității bucale.
- **Nu este indicată** utilizarea pentru spălături a săpunului şi soluției dezinfectante.

## 2. Consultarea persoanelor expuse

După examinare, lucrătorul medical trebuie să efectueze consultarea cu privire la comportamentul relativ mai puțin riscant, indiferent de forma expunerii şi necesitatea PPE. O atare consultare ar putea reduce riscul expunerilor accidentale pe viitor *(30, 31)*.

În procesul consultării, persoanelor expuse unor surse potențiale de infectare li se dă clar de înțeles că acestea pot refuza PPE. În caz de consimțământ pentru PPE urmează a fi primită o confirmare în scris (faceți referință la formularul consimțământului informat din Anexa 2). Ulterior sunt oferite recomandări vis-à-vis de necesitatea:
o Evitării gravidității şi identificarea alternativelor inofensive alimentării naturale la sân;
o Evitării donării sângelui, țesuturilor sau spermei;
o Utilizării prezervativelor în relațiile sexuale timp de 6 luni până în momentul confirmării rezultatului negativ al testului la anticorpii anti-HIV al persoanei expuse unei surse potențial infectate;
o Respectării măsurilor standard de precauție la locul muncii în caz de existență a riscului expunerii profesionale;
o Efectuării examenului clinic şi de laborator în dinamică.

După cum este indicat în formularul pentru consimțământ, la efectuarea PPE este foarte important a respecta strict regimul de administrare a preparatelor ARV pentru PPE. Acest aspect este elucidat mai detaliat în Capitolul 1, *«Examinarea şi terapia antiretrovirală a adulților şi adolescenților»*.

O parte integrală a consultării trebuie să fie acordarea suportului psihologic persoanelor expuse la surse potențial infectate; la necesitate acestea sunt îndreptate la specialiştii relevanți.

Dacă expunerea n-a fost aferentă activității profesionale, recomandările cu privire la comportamentul relativ mai puțin riscant trebuie să includă (în dependență de situație):
o Metode inofensive de administrare a substanțelor stupefiante (cu atragerea persoanei expuse să participe la programele de reducere a riscului şi îndreptarea pentru tratamentul dependenței narcotice);
o Tratamentul ITS (cu referință la specialiştii corespunzători);
o Utilizarea prezervativelor şi a altor metode de contracepție.

Dacă expunerea a fost corelată cu un act de violență cu caracter sexual, persoanei ce a suferit i se oferă consultare, cu îndreptarea ei la serviciile corespunzătoare, inclusiv şi la cele juridice.

## 3. Conduita în lipsa indicațiilor pentru PPE

În unele situații PPE cu remedii ARV nu este necesară, şi în particular (*21)*:
o Persoana expusă unei surse potențiale de infectare a fost infectată cu HIV anterior (acest fapt trebuie să fie confirmat şi documentat);

- Expunerea la HIV a avut un caracter cronic (expuneri cu regularitate, dar nu episodice[115]), de exemplu în cuplurile discordante serologic (doar unul din parteneri fiind infectat cu HIV), în cazul în care aceştia au recurs rar la prezervativ; sau în cazul CDI, ce utilizează acelaşi echipament de injectare;
- Expunerea nu prezintă pericol de infectare, de exemplu:
  - Contactul lichidelor biologic periculoase cu *tegumentele cutanate intacte*;
  - Act sexual cu utilizarea *prezervativului,* care nu s-a rupt şi n-a lunecat în timpului actului sexual;
  - Expunerea la *lichide biologice nepericuloase* (mase fecale, salivă, urină, sudoare), care nu conţin urme de sânge;
  - Expunerea la lichidele biologice ale persoanei, despre care *se cunoaşte*, că sângele acesteia nu conţine anticorpi anti-HIV, cu excepţia celor, care prezintă un risc ridicat de infecţie, achiziţionată recent şi care se află în «fereastra serologică» (perioada seronegativă între momentul infectării şi conversia serologică);
- Dacă din momentul expunerii au trecut mai mult de 72 ore (totuşi, victima poate fi îndreptată pentru acordarea consultării, testării şi supraveghere ulterioară în dinamică).

Decizia finală despre administrarea sau neadministrarea PPE urmează să fie luată în baza evaluării riscului şi reieşind din faptul că PPE nici într-un caz nu trebuie să fie considerată drept strategie primară de profilaxie.

## 4. Momentul iniţierii şi durata PPE

PPE trebuie începută timp de câteva ore după expunere, fără a se aştepta rezultatele testării; în mod ideal, în perioada de la 2 ore şi nu mai târziu de 72 ore.

Durata optimă a PPE nu este cunoscută. Studiile efectuate pe persoanele cu expuneri profesionale, la fel ca şi experimentele animale, au demonstrat eficacitatea unei cure de 4 săptămâni cu zidovudină, de aceea, dacă preparatele ARV sunt suportate lejer, PPE trebuie să fie administrată timp de 4 săptămâni *(9, 32—34).*

## 5. Selecţia preparatelor ARV pentru PPE

În prezent există dovezi despre eficacitatea PPE, bazate doar pe studiile retrospective caz-control (*6*) cu utilizarea monoterapiei cu zidovudină. În aceste studii sunt demonstrate reducerea riscului de dezvoltare a infecţiei HIV la aproximativ 81 la sută din lucrătorii medicali după o expunere transcutanată.

Avantajul schemelor cu trei remedii ARV faţă de schemele cu două preparate ARV nu este dovedită. Există doar puţine relatări despre toxicitatea pronunţată a schemelor cu trei componente şi toleranţa relativ bună a celor cu două componente (*30, 35)*. Administrarea schemelor alcătuite din două remedii ARV reprezintă o opţiune practică, primordial din cauză că în cazul dat avantajul administrării curei terapeutice complete (care este mai probabilă în cazul unei scheme mai simple) depăşeşte avantajele potenţiale ale adăugării unui al treilea remediu (la administrarea a trei preparate creşte riscul nefinalizării curei terapeutice profilactice) *(36).*

Pentru majoritatea covârşitoare a expunerilor, atât profesionale, cât şi a celor necorelate cu exercitarea profesiunii, inclusiv leziunile transcutanate, nimerirea materialului infectat pe tegumentele cutanate lezate sau pe mucoasă, schema din două remedii ARV este considerată ca fiind suficientă. Dar rezistenţa medicamentoasă confirmată sau suspectată a HIV la persoana care

[115] Necesitatea PPE pentru persoanele care sunt expuse accidental sau episodic la HIV, la care se referă lucrătoarele sexului comercial supuse violenţei, şi care de regulă utilizează prezervativul; copii care sunt episodic supuşi violenţei; lucrătorii instituţiilor medicale implicaţi în utilizarea instrumentelor folosite (înţepături repetate cu acele), trebuie să fie evaluată în baza criteriilor descrise anterior (faceţi referinţă la compartimentul III al acestui document).

reprezintă sursa de infectare ar putea servi drept temei de administrare persoanei expuse a unei scheme din trei remedii ARV.

În cazul în care există dubii vis-à-vis de care schemă urmează a fi selectată – cu două sau trei componente — mai rațională este inițierea imediată a schemei cu două componente decât tergiversarea administrării PPE.

# 6. Schemele şi preparatele ARV pentru PPE

## *6.1. Schemele formate din două preparate ARV*

Schema din două remedii constă din doi inhibitori nucleozidici sau nucleotidici ai transcriptazei inverse (INTI).

| **Tabelul 2. Scheme cu două remedii ARV.** | |
|---|---|
| **Schema de** | Zidovudină + lamivudină[a] (sau emtricitabină) |
| **Scheme alternative** | Tenofovir + emtricitabină[b] (sau lamivudină) |
| [a] Combinarea dozelor fixe de zidovudină şi lamivudină sunt produse sub formă de preparat combinat zidovudină/lamivudină (Combivir); este administrat câte un comprimat de 2 ori timp de 24 de ore.<br>[b] Combinațiile cu doze fixe de tenofovir şi emtricitabină sunt produse sub formă de remediu combinat tenofovir/emtricitabină (Truvada); este administrat câte un comprimat timp de 24 ore. | |

## *6.2. Schemele cu trei remedii ARV*

Schema extinsă constă din trei remedii ARV (doi INTI plus un inhibitor al proteazei – IP). Schemele formate din trei componente sunt recomandate spre utilizare în instituțiile cu acces la o gamă vastă de remedii ARV şi în caz de rezistența probabilă a HIV al sursei de infectare la remediile ARV (faceți referință la compartimentul 5 de mai sus).

| **Tabelul 3. Extinderea schemei PPE.** | |
|---|---|
| **Schema de** | Zidovudină + lamivudină[a] + lopinavir/ritonavir |
| **Scheme alternative** | Zidovudină + lamivudină[a] + saquinavir/ritonavir sau atazanavir/ritonavir sau fosamprenavir/ritonavir<br>sau<br>Tenofovir + emtricitabină[b] + sacvinavir/ritonavir sau atazanavir/ritonavir sau fosamprenavir/ritonavir<br>sau<br>Stavudină + lamivudină + sacvinavir/ritonavir sau atazanavir/ritonavir sau fosamprenavir/ritonavir |
| [a] Combinarea dozelor fixe de zidovudină şi lamivudină sunt fabricate sub formă de preparat combinat zidovudină/lamivudină (Combivir); este administrat câte un comprimat de 2 ori timp de 24 de ore.<br>[b] Combinarea dozelor fixe de tenofovir şi emtricitabină sunt fabricate sub formă de preparat combinat tenofovir/emtricitabină (Truvada); este administrat câte un comprimat timp de 24 ore. | |

## *6.3. Posologia remediilor ARV*

- Zidovudină, 300 mg per os 2 ori timp de 24 de ore, în timpul mâncării.
- Lamivudină, 150 mg per os 2 ori timp de 24 de ore, sau 300 mg per os o dată timp de 24 de ore.
- Emtricitabină, 200 mg per os o dată timp de 24 de ore.
- Tenofovir, 300 mg per os o dată timp de 24 de ore.
- Stavudină, 40 mg per os 2 ori timp de 24 de ore (30 mg per os 2 ori timp de 24 de ore la o pondere corporală sub 60 kg).
- Lopinavir/ritonavir, 400/100 mg per os 2 ori timp de 24 de ore, în timpul mâncării.

- Sacvinavir/ritonavir, 1000/100 mg per os 2 ori timp de 24 de ore.
- Atazanavir/ritonavir, 300/100 mg per os o dată timp de 24 de ore.
- Fosamprenavir/ritonavir, 700/100 mg per os 2 ori timp de 24 de ore.

Dacă PPE este necesară unui copil, sunt administrate alte doze ale preparatelor (faceți referință la Capitolul 11, *«Tratamentul şi asistența în HIV/SIDA la copii»).* Informație detaliată despre remediile medicamentoase ARV poate fi găsită în Capitolul 1, «*Examinarea şi terapia antiretrovirală a adulților şi adolescenților»,* Anexa 4.

### *6.4. Preparatele ARV nerecomandate pentru PPE*

Unele preparate ARV nu sunt recomandate pentru PPE, în primul rând din cauza posibilității dezvoltării efectelor adverse grave, cu pericol pentru viață. La acestea se referă: abacavirul, combinarea didanozinei cu stavudina şi nevirapina (*37, 38).* Amprenavirul este contraindicat gravidelor şi femeilor în lactație (*39—41)*. Efavirenzul nu se recomandă din cauza barierei genetice scăzute pentru dezvoltarea rezistenței medicamentoase.

Utilizarea efavirenzului poate fi considerată doar în cazuri excepționale:
- Persoana ce necesită PPE nu suportă inhibitorii proteazei;
- Sursa de infectare este infectată cu o tulpină rezistentă de HIV, care a păstrat sensibilitatea la efavirez.

## 7. Monitorizarea în dinamică a persoanelor expuse

Persoanelor expuse la o eventuală sursă de HIV, indiferent dacă aceasta a fost o expunere profesională sau nu, le sunt indicate monitorizarea în dinamică.

- Tuturor persoanelor expuse (şi celor care au nevoie de PPE, precum şi celor ce n-au nevoie de aceasta) imediat după expunere, este necesar a li se acorda consultare, testarea HIV şi examenul medical general.
- În cazul persoanelor cărora li se administrează preparate ARV este necesar a monitoriza respectarea regimului curativ şi apariția efectelor adverse posibile (de exemplu, nausea sau diareea), la apariția cărora se va efectua tratamentul simptomatic fără schimbarea schemei PPE. Informație suplimentară în această materie poate fi găsită în Capitolul 1 «Examinarea şi tratamentul antiretroviral al adulților şi adolescenților».
- Testarea HIV (prin RIE) este efectuată imediat după expunere, ulterior peste 6 săptămâni, 12 săptămâni şi 6 luni după expunere, chiar dacă s-a decis a nu se efectua PPE.
- Dacă persoana expusă sursei potențiale de HIV prezintă simptome indicatoare ale sindromului infecției retrovirale acute, pot fi efectuate teste directe HIV; în acest caz vechimea expunerii nu are importanță.
- Dacă s-a depistat că persoana expusă s-a infectat cu hepatita C de la o sursă co-infectată HVC/HIV, se recomandă prelungirea monitorizării pentru excluderea probabilității infectării cu HIV până la 12 luni (*42*).
- Dacă la finele PPE la persoana expusă s-a produs conversia serologică, aceasta va fi îndreptată la serviciile de asistență şi terapie pentru persoanele HIV-infectate.
- Este necesar a asigura suportul psihologic şi, la necesitate, a îndrepta persoana expusă la alte servicii, inclusiv, în dependență de situația concretă, la programele de schimb de seringi şi ace (reducerea riscului).
- În cazul în care expunerea a avut loc ca rezultat al unui act violent cu caracter sexual, este necesar a asigura consultarea şi suportul psihologic corespunzătoare. Victimele sunt în mod obligatoriu consultate în materie de ITS, graviditate şi protecție juridică.
- Dacă expunerea a avut loc la un copil sau adolescent, sau ca rezultat al actului de violență cu caracter sexual, este rațională implicarea şi a altor specialişti, de exemplu, a pediatrului, colaboratului serviciului de asistență victimelor violenței etc.
- Instituțiile curative, care acordă asistență persoanelor după expuneri posibile la HIV, trebuie să comunice despre aceste incidente serviciilor corespunzătoare din sistemul sănătății, indiferent dacă a

fost administrată PPE; datele trebuie să fie raportate în registrul național al PPE (faceți referință la formularele pentru înregistrarea expunerilor profesionale şi a altor expuneri din Anexele 3 şi 4 respectiv).

# V. Profilaxia expunerilor profesionale şi intraspitaliceşti

După ce a avut loc expunerea profesională, se recomandă evaluarea măsurilor de securitate la locul muncii şi fortificarea standardelor existente.

În toate programele de acordare a PPE, un accent special trebuie pus pe importanța profilaxiei primare a infecției HIV oriunde este posibilă expunerea la HIV. Lucrătorii medicali şi alți colaboratori care ar putea fi expuşi la HIV trebuie să beneficieze de informația corespunzătoare despre accesibilitatea PPE şi despre instituțiile la care urmează să se adreseze. Este important a fi menționat că PPE, aparent, nu garantează sută la sută profilaxia infecției HIV, astfel, aceste măsuri trebuie să constituie o parte componentă a unei strategii generale de prevenire a expunerilor la HIV, bazate pe principii standard de respectare a măsurilor de precauție. Este crucial de revizuit condițiile de control al calității şi respectare a măsurilor de securitate la locul muncii după incidentul cu expunerea.

La respectarea continuă a măsurilor de profilaxie a infecțiilor cu transmitere hematogenă, majoritatea manipulațiilor medicale nu sunt corelate cu riscul de transmitere a HIV de la lucrătorul medical pacientului *(43)*[116].

## 1. Măsurile standard de precauție

Măsurile standard de precauție sunt îndreptate spre reducerea riscului de infectare a lucrătorilor medicali şi a pacienților cu infecții transmise pe calea sângelui şi a altor lichide biologice. Din moment ce este imposibilă depistarea tuturor acelor persoane ce sunt infectate cu microorganisme patogene cu transmitere hematogenă, protecția contra HIV şi a agenților cauzali ai hepatitelor virale a lucrătorilor medicali şi a pacienților trebuie să se bazeze pe conceptul, conform căruia toți lucrătorii medicali şi pacienții sunt considerați ca fiind potențial infectați cu aceşti viruşi.

Sângele şi alte lichide biologice trebuie să fie considerate infecțios periculoase, iar în lucrul cu acestea trebuie să fie întotdeauna respectate măsurile respective de precauție. Pentru a proteja lucrătorii medicali şi pacienții de infecțiile hematogene, inclusiv HIV-infecția, OMS recomandă respectarea măsurilor standard de profilaxie a răspândirii infecțiilor.

- Spălarea pe mâini cu săpun până şi după manipulații.
- În caz de expunere nemijlocită la sânge şi alte lichide biologice, utilizarea măsurilor de protecție — mănuşi, halate, şorțuri, măşti şi ochelari.
- Dezinfectarea instrumentelor şi echipamentului, care ar putea fi infectate.
- Colectarea şi prelucrarea corectă a lenjeriei murdare (faceți referință la compartimentul următor).
- Cu insistență se recomandă pentru injectare utilizarea doar a seringilor şi acelor noi de unică folosință.
- Utilizarea instrumentelor de folosință multiplă este admisibilă doar în lipsa celor de unică folosință şi doar cu condiția că sterilitatea poate fi confirmată documentar prin indicarea timpului prelucrării, temperaturii şi presiunii vaporilor.
- Disponibilizarea imediată a acelor utilizate (fără a îmbrăca pe ele căpăcelul de protecție) în containere din materiale tari, impermeabile pentru apă; evitând umplerea acestora, containerele sunt etanş închise şi expediate pentru destrucție.

[116] În linii generale, riscul de infectare a pacientului de la lucrătorul medical HIV-infectat este mic. Până în prezent în toată lumea sunt descrise doar două atare cazuri; ambele au avut loc la efectuarea procedeelor invazive *(44, 45)*.

- Confirmarea documentată a calității sterilizării instrumentelor pentru intervențiile invazive (*46*).

Lista măsurilor standard de precauție pentru lucrătorii medicali este elucidată în Anexa 5.

## 2. Reducerea riscului expunerii profesionale în instituțiile medical-curative

### *2.1. Principalele măsuri profilactice şi reguli ale tehnicii securității la locul muncii*

Suplimentar la măsurile standard de precauție, menite să prevină expunerea la agentul cauzal transmis prin intermediul sângelui şi prin alte materiale infectate, la locul muncii trebuie să mai fie elaborate şi strict respectate reguli ale tehnicii securității. Urmează a fi evitate leziunile şi expunerile accidentale, în cazul cărora este posibilă infectarea cu infecții hematogene. Este necesară respectarea unui şir de recomandări.

- Elaborarea şi implementarea măsurilor pentru fortificarea şi controlul respectării măsurilor de precauție.
- Admiterea personalului medical la lucrul care implică posibilitatea unei expuneri la lichide biologice doar după familiarizarea teoretică şi practică cu măsurile de prevenire a răspândirii infecțiilor, inclusiv înlăturarea corectă a lichidelor biologice stropite sau vărsate accidental, şi în primul rând a sângelui.
- Evitarea maximal posibilă a vărsării, pulverizării şi stropirii sângelui şi a altor materiale periculoase.
- La nimerirea sângelui sau a altor materiale biologic periculoase pe echipament sau suprafața încăperii, a efectua imediat prelucrarea sanitară.
- Materialul biologic periculos, destinat studiilor, urmează a fi ținut în containere etichetate, ce ar exclude scurgerea materialului în procesul de colectare, manipulare, investigație, păstrare, transfer şi transportare. Utilizarea containerului suplimentar, dacă primul s-a dovedit a fi infectat sau perforat.
- *Spălatul pe mâini*
  - Mâinile şi alte porțiuni neprotejate urmează a fi spălate cu săpun înainte şi după manipulații, inclusiv după scoaterea mănuşilor şi a altor măsuri de protecție individuală, inclusiv şi a costumului de protecție.
  - După contactul cu sângele, alt material biologic periculos sau suprafețele infectate, urmează cât mai curând posibil spălarea pe mâini şi clătirea cu apă a mucoaselor.
  - Utilizați săpunul şi apa curgătoare. În lipsa apei curgătoare utilizați antiseptic şi şervețele curate sau şervețele îmbibate cu antiseptic şi ulterior, la prima ocazie, spălați-vă pe mâini cu săpun sub apă curgătoare.
  - Dacă pe mâini sunt prezente leziuni minore (de exemplu, tăieturi), acestea trebuie să fie prelucrate corespunzător, anterior îmbrăcării mănuşilor. Utilizarea mănuşilor implică respectarea măsurilor suplimentare de precauție (faceți referință la Anexa 5).
- *Colectarea şi prelucrarea lenjeriei murdare*
  - Contactul cu lenjeria murdară trebuie redus la minim.
  - La colectarea lenjeriei murdare urmează a fi folosite, pe cât de posibil, mănuşile şi sacii impermeabili pentru apă.
  - Sacii şi containerele cu lenjerie murdară sunt în mod obligatoriu marcați.
  - Spălarea lenjeriei murdare este efectuată în afara încăperilor pentru pacienți, cu apă fierbinte şi detergenți.
- Toate deşeurile periculoase urmează a fi colectate în containere închise şi impermeabile.

Mai mult ca atât, lucrătorilor medicali le este interzis:

- Să consume apă şi produse alimentare, fumeze, machieze, aplicarea rujului igienic, aplicarea şi înlăturarea lentilelor de contact în încăperile de serviciu unde este posibilă expunerea la agentul patogen cu transmitere pe calea sângelui;
- Să păstreze produsele alimentare şi băuturile în aceleaşi frigidere şi dulapuri, în care sunt

păstrate sângele şi alte materiale biologice periculoase;
- Aspire cu gura în pipetă sângele şi alte lichide periculoase;
- Să ridice cu mâinile cioburile de sticlă, care ar putea fi infectate;
- Să îndoaie, îmbrace teaca, rupă sau să înlăture acele utilizate şi alte instrumente ascuțite murdare;
- Să deschidă şi să ia ceva cu mâinile din containerele pentru acele folosite, să deşerte şi să spele manual containerele de folosință multiplă (*47*).

### *2.2. Remedii şi echipament de protecție*

Măsurile de protecție şi control trebuie să fie utilizate în toate instituțiile medicale. În scopul prevenirii infectării cu infecții hematogene, este necesar a respecta următoarele reguli.

- *Mijloace şi costume de protecție*, pe care lucrătorii, care intră în contact cu sângele sau alte lichide biologice, trebuie să le aibă întotdeauna la îndemână şi să le folosească:
  - Mănuşi;
  - Halate impermeabile pentru apă;
  - Măşti şi ochelari.
- *Măsurile de precauție în manipularea cu acele şi seringile*
  - Pentru injecții urmează a fi utilizate seringi noi de unică folosință cu ace cu auto-teacă sau alte instrumente de unică folosință noi.
  - Utilizarea instrumentelor de folosință multiplă este admisibilă doar în lipsa celor de unică folosință şi doar în circumstanțele în care sterilitatea poate fi confirmată documentat potrivit indicărilor timpului prelucrării, temperaturii şi presiunii vaporilor.
  - Pentru injecțiile i/v urmează a fi utilizate sisteme fără ace.
  - La necesitate absolută urmează a înlătura sau a îmbrăca în teacă acele folosite cu ajutorul instrumentului sau cu o singură mână (aninarea tecii cu acul care este deja îmbrăcat pe seringă).
  - De regulă, atunci când nu sunt utilizate containerele pentru ace şi alte instrumente ascuțite, acestea urmează să fie în modul corespunzător fixate pe perete, întru evitarea accidentelor legate de tentativele pacienților (în principal, ale copiilor) să le deschidă.
- *Măsurile de precauție în caz de manipulații cu alte instrumente ascuțite*
  - Instrumentele ascuțite folosite urmează a fi aruncate imediat, fără a îmbrăca teaca, în containere impermeabile pentru apă, confecționate din material tare; containerele sunt închise etanş, sigilate şi remise spre distrugere, fără a aştepta umplerea lor deplină.
  - Containerele sunt amplasate astfel, încât ele să fie comode în exploatare şi să nu se răstoarne.
  - Schimbarea oportună a containerelor pentru instrumentele ascuțite folosite, evitând umplerea acestora.
  - Anterior transferării unui container cu instrumente ascuțite folosite, acesta urmează să fie închis etanş. Dacă caracterul ermetic al containerului nu este cert, acesta este plasat într-un container suplimentar.
- *Măsurile de precauție în manipulările cu instrumente şi echipament stomatologic (48)*
  - Sterilizării termice obişnuite sunt supuse instrumentele chirurgicale, apexurile pentru înlăturarea depunerilor dentare, lamele bisturielor, burghiele chirurgicale, oglinzile stomatologice, condensoarele pentru obturațiile dentare cu amalgam, formele de ştanțare de folosință multiplă şi apexurile burghielor stomatologice.
  - Instrumentele şi echipamentul ce nu rezistă temperaturilor înalte urmează să fie prelucrate cu remedii dezinfectante cu acțiune puternică.
  - Dispozitivele conectate la irigator-aspirator şi sunt introduse în cavitatea bucală a pacientului (de exemplu, apexurile de diverse feluri — cu ultrasunet pentru înlăturarea depunerilor dentare, pentru înlăturarea depunerilor dentare cu jetul de aer, pistoalele pneumoacvatice) sunt lăsate în regim de funcționare pentru încă cel puțin 20—30 de secunde după folosire, pentru ca jetul e aer sau apă să înlăture materialul biologic ce a

nimerit în sistem.
- După posibilitate, a se utiliza dispozitivele stomatologice cu protecția contra pătrunderii în acestea a lichidelor din cavitatea bucală.
- Piesele permanent ataşate ale irigatorului-aspiratorului (de exemplu, mânerele şi fixatoarele aspiratoarelor salivare, filtrelor pneumatice şi a pistoalelor pneumoacvatice) sunt acoperite cu şervețele impermeabile pentru apă, care sunt schimbate după fiecare utilizare.

o La îndemână trebuie să fie totul ce este necesar pentru asistența de urgență în caz de expunere prin stropire sau vărsare a lichidelor biologice; personalul trebuie să ştie cum să acționeze în atare cazuri.
o Întotdeauna trebuie să fie disponibile containere pentru utilizarea deşeurilor, la fel ca şi instrucțiunile de utilizare a acestora.

### *2.3. Controlul tehnologic*

Respectarea normelor tehnologice permite localizarea şi înlăturarea de la locul muncii a agenților patogeni cu transmitere prin intermediul sângelui.

o Este necesară confirmarea documentată a calității sterilizării instrumentelor utilizate pentru intervenții invazive.
o Dezinfectarea instrumentelor şi a altui echipament folosit.
o Anterior utilizării sau transportării, echipamentul impurificat cu sânge sau alt material periculos trebuie să fie supus dezinfectării. Dacă dezinfectarea nu este posibilă, sunt aplicate etichete cu indicarea acelor piese ale echipamentului, care au fost impurificate.
o Pentru evaluarea respectării normelor tehnologice sunt utilizate registre de control al calității.

### *2.4. Mijloace de protecție individuale şi utilizarea acestora*

Dacă, în pofida utilizării celor mai noi măsuri de control tehnologic şi respectare a măsurilor standard de securitate, persistă riscul unei expuneri profesionale, lucrătorul medical are nevoie de mijloace individuale de protecție. Acestea urmează să fie distribuite gratuit şi să fie întotdeauna la îndemână.

o *Mănuşi* (inclusiv din material ce nu conține latex, pentru lucrătorii care suferă de alergii la latex).
  - Mănuşile de unică folosință nu pot fi utilizate repetat; se interzice, de asemenea, utilizarea repetată a mănuşilor de folosință multiplă dacă acestea sunt deteriorate.
  - Pentru lubrifiere a se evita materialele formate în bază de vaselină, aşa cum acestea interacționează cu latexul.
o *Costume de protecție / halate de laborator*
  - Acolo unde este posibilă expunerea profesională la HIV, este necesar a lucra în costum de protecție.
  - Bonetele şi bahilii sunt necesari doar în caz de risc de nimerire a unei cantități mari de material infectat pe cap sau plante.
o *Măşti, ecrane faciale, ochelari*
  - În cazul în care sunt posibile expunerea prin vărsare sau stropire a sângelui sau a unui alt material biologic periculos, urmează a îmbrăca ochelari de protecție (preferabil cu ecran lateral) şi măşti sau ecrane faciale.
  - Ochelarii obişnuiți nu asigură o protecție suficientă de agenții patogeni ce se transmit prin intermediul sângelui.

Mijloacele de protecție individuale la utilizarea lor corectă trebuie să excludă pătrunderea prin ele a sângelui şi a altor materiale biologice periculoase şi impurificarea hainelor de serviciu şi personale, lenjeriei, la fel ca şi nimerirea pe tegumentele cutanate, în ochi şi pe mucoase în timpul desfăşurării activității profesionale. Sanitarii şi lucrătorii serviciului de dereticare şi disponibilizare a deşeurilor trebuie să treacă un curs de formare şi să beneficieze în lucru de mănuşi etanşe şi de costume de protecție sigur.

La pătrunderea prin costumele de protecție a sângelui sau a altui material periculos, acestea urmează să fie imediat dezbrăcate. Porțiunea, pe care a nimerit materialul periculos, urmează a fi spălată cu săpun. La terminarea lucrului mijloacele de protecție individuale sunt dezbrăcate până la părăsirea încăperii de serviciu şi sunt depozitate într-o ladă specială. Administrația instituției medico-sanitare în cauză este responsabilă pentru curățarea, spălarea, repararea, schimbarea şi disponibilizarea mijloacelor de protecție individuale.

# IV. Lista minimală a datelor recomandate spre a fi colectate în cadrul instituțiilor medico-sanitare

Prin intermediul formularelor de înregistrare a expunerilor profesionale şi a altor expuneri (Anexele 3 şi 4), lucrătorii medicali colectează informația despre acei care au nevoie de PPE, cine a beneficiat de aceasta, cine a finalizat cura terapeutică şi care este rezultatul (dacă s-a reuşit prevenirea infecției HIV).

## Anexa 1. Consimțământul informat: formular pentru persoanele ce reprezintă sursa potențială de infectare

*(Consimțământul informat pentru testarea HIV şi pentru utilizarea rezultatelor acesteia pentru acordarea asistenței după expunere profesională accidentală sau alt fel de expunere[117]).*

Sângele Dvs. sau alt lichid biologic putea servi drept sursă de infectare a altei persoane cu infecții cu transmitere prin intermediul sângelui. Infecțiile cu transmitere prin intermediul sângelui deseori au o evoluție asimptomatică, de aceea multe persoane nici nu suspectă că sunt purtători ai virusilor periculoşi. De aceea solicităm consimțământul Dvs. pentru efectuarea testării la virusul imunodeficienței umane (HIV). De asemenea, veți fi testat(ă) la prezența virusului hepatitei virale B şi a virusului hepatitei virale C. Testarea HIV este efectuată voluntar şi doar cu consimțământul dvs. în scris; dvs. puteți refuza testarea în orice moment. Sângele dvs. va fi testat pentru identificarea anticorpilor anti-HIV cu ajutorul testului rapid sau prin metoda RIE. Rezultatul va fi utilizat pentru evaluarea riscului HIV-infecției la persoana expusă şi pentru luarea deciziei vis-a-vis de necesitatea administrării tratamentului acestei persoane.

Noi vă vom comunica rezultatele testării, vă vom lămuri semnificația acestora şi vă vom oferi orice asistență necesară.

**Utilizarea rezultatelor testării pentru HIV**
Dvs. veți fi, de asemenea, rugat să vă dați consimțământul pentru comunicarea rezultatelor testării dvs. medicului curant (numele căruia este indicată în continuare) al persoanei, care este posibil supusă riscului de dezvoltare a HIV-infecției. Această informație va fi utilizată pentru acordarea asistenței corespunzătoare persoanei expuse şi pentru atenționarea sa despre posibilitatea infectării altor persoane. Informația confidențială ce se referă la HIV-infecție poate fi oferită doar acelor persoane, cărora dvs. vă veți da consimțământul s-o oferim, prin semnarea acestui consimțământ. Prin lege, acelor persoane le este interzis să divulge informația ce ține de rezultatele testării şi datele dvs. personale.

Numele şi prenumele medicului curant al persoanei expuse, căruia îi va fi comunicat rezultatul testării dvs.:

Anterior ca să semnați acest act de consimțământ, dvs. veți beneficia de explicații cu privire la semnificația testării pentru HIV şi drepturile dvs., protejate prin lege, la confidențialitatea acestei informații.

**Îmi este clar scopul, pentru care am fost rugat(ă) să dau material pentru testare la HIV. Eu am primit răspunsuri la toate întrebările ce mă interesează cu privire la testarea la HIV. Ei simt de acord să trec testarea pentru HIV şi permit comunicarea rezultatelor acesteia medicului curant al persoanei expuse. Prin prezenta, actul este valid timp de un an din momentul semnării acestuia.**

Numele şi prenumele persoanei testate

[117] Formularul este destinat doar pentru expunerile accidentale neintenționate. Dacă expunerea a avut loc ca rezultat a unor acțiuni premeditate (de exemplu, înțepătură cu acul sau act de violență de natură sexuală), întrebarea cu privire la primirea consimțământului pentru testare şi utilizarea rezultatelor acesteia este soluționată în conformitate cu legile în vigoare în țara concretă.

Data

Semnătura persoanei testate sau a persoanei ce acționează din numele persoanei testate

**Am efectuat consultarea pre-test. Am răspuns la întrebările persoanei testate, ce țin de testare şi au oferit lui/ei o copie nesemnată a acestui formular.**

Semnătura Funcția

Instituția / numele şi prenumele medicului

## Anexa 2. Consimțământul informat: formularul pentru persoana expusă

**Numele şi prenumele_____Numărul de ordine a înregistrării ____**
Eu înțeleg că drept urmare expunerii periculoase sunt supus(ă) riscului de infectare cu HIV.
Mi-au fost oferite următoarele date despre profilaxia post-expunere (PPE):

Despre riscul dezvoltării în organismul meu a HIV-infecției cu administrarea sau fără administrarea PPE, în funcție de forma expunerii;
Despre utilitatea testării pentru HIV (la momentul dat, după 6 săptămâni, după 12 săptămâni şi peste 6 luni);
Despre utilitatea PPE şi riscul asociat cu aceasta;
Despre administrarea PPE în timpul sarcinii;
Despre faptul că PPE nu garantează prevenirea HIV-infecției;
Despre importanța consultării post-test;
Despre alte examene de laborator recomandate ale sângelui;
Despre necesitatea respectării măsurilor de precauție în următoarele 6 luni (de exemplu, utilizarea prezervativelor, evitarea utilizării în comun a acelor la administrarea substanțelor stupefiante, dezicerea de alimentarea naturală a copilului);
Despre faptul că îmi este interzisă donarea sângelui, spermei şi țesuturilor timp de următoarele 6 luni;
Despre faptul că de regulă durata PPE constituie patru săptămâni, dar sunt în drept în orice moment să întrerup administrarea preparatelor (deşi aceasta va diminua eficacitatea PPE);
Despre necesitatea respectării stricte a regimului terapeutic (administrarea oportună a dozelor indicate de remedii);
Despre faptul că preparatele utilizate în PPE ar putea exercita efecte adverse şi ar putea interacționa cu alte remedii medicamentoase;
(pentru lucrătorii medicali): Despre necesitatea respectării regulilor tehnice de securitate în următoarele 6 luni.

Informația oferită este pe înțelesul meu. Am avut ocazia să pun întrebările ce mă interesau şi eu am primit răspunsuri satisfăcătoare la acele întrebări.

□ Consimt voluntar pentru efectuarea profilaxiei post-expunere (PPE).
□ Refuz de efectuarea profilaxiei post-expunere (PPE).

**Numele şi prenumele**

**Data _____ Semnătura _____**

**Confirm că am oferit informația sus-menționată despre PPE**

**Numele şi prenumele** **Semnătura _____**

**Funcția** **Data _____**

## Anexa 3. Exemplu de formular pentru înregistrarea cazului de expunere profesională (informație confidențială)

<table>
<tr><td colspan="2">Numele şi prenumele</td><td colspan="2">Adresa (serviciu)</td><td>Adresa (domiciliu)</td></tr>
<tr><td>Data naşterii</td><td>Sexul</td><td>Funcția</td><td>Vechimea în muncă, ani</td><td>Nr. telefon</td></tr>
<tr><td>Data şi ora expunerii<br><br>Data şi ora consultării</td><td colspan="2">Localizarea în timpul expunerii</td><td colspan="2">Genul de activitate în timpul expunerii</td></tr>
<tr><td colspan="5">Natura leziunii (de exemplu, plagă tăiată, nimerirea stropilor sau înțepătură prin ac, inclusiv cu ac cav)</td></tr>
<tr><td colspan="5">Informație detaliat despre manipulările efectuate, inclusiv, unde şi cum a avut loc expunerea</td></tr>
<tr><td colspan="5">Informație detaliată despre expunere, inclusiv felul şi cantitatea lichidului sau materialului şi natura expunerii.</td></tr>
<tr><td colspan="3">Date despre sursa de infectare<br>Materialul ce a servit drept sursă de infectare conținea:<br>VHB:<br>VHC:<br>HIV:<br><br>Dacă sursa este infectată cu HIV:<br>Stadiul clinic al HIV-infecției:<br>Încărcătura virală în plasma sanguină:<br>Terapia antiretrovirală efectuată anterior:<br><br>Rezistența la remediile antiretrovirale:<br><br>Consultarea pre-test efectuată:</td><td colspan="2">Date despre persoana expusă<br>Infectată cu:<br>VHB:<br>VHC:<br>HIV:<br><br>Infecții concomitente:<br><br>Vaccinare contra hepatitei B:<br><br>Imunitate post-vaccinare:<br><br>Consultare pre-test efectuată:</td></tr>
<tr><td colspan="3" rowspan="2">Rezultatele testărilor:<br>VHB:<br>VHC:<br>HIV:<br><br>Consultarea post-test efectuată:<br><br>Îndreptare:</td><td colspan="2">Rezultatele testărilor:<br>VHB:<br>VHC:<br>HIV:<br>Consultarea post-test efectuată:<br>Îndreptare:</td></tr>
<tr><td colspan="2">Inițierea PPE:<br>Consimțământul informat primit:<br>Schema PPE:</td></tr>
<tr><td>Monitorizarea post expunere:</td><td>Analiza generală a sângelui, formula leucocitară</td><td>Activitatea enzimelor hepatice</td><td colspan="2">Simptome şi semne</td></tr>
<tr><td>Consultare – săptămâna 1</td><td></td><td></td><td colspan="2"></td></tr>
<tr><td>Consultare – săptămâna 2</td><td></td><td></td><td colspan="2"></td></tr>
<tr><td>Consultare – săptămâna 3</td><td></td><td></td><td colspan="2"></td></tr>
<tr><td>Consultare – săptămâna 4</td><td></td><td></td><td colspan="2"></td></tr>
<tr><td>Rezultatele testului pentru determinarea anticorpilor anti-HIV peste<br>1 lună:<br>3 luni:<br>6 luni:</td><td colspan="4"></td></tr>
</table>

| | |
|---|---|
| Semnătura/parafa | Data |

## Anexa 4. Exemplu de formular pentru înregistrarea expunerii necorelate cu activitatea profesională (informație confidențială)

<table>
<tr><td colspan="2">Numele şi prenumele</td><td rowspan="2">Adresa (serviciu)</td><td>Adresa (domiciliu)</td></tr>
<tr><td>Data naşterii</td><td>Sexul</td><td>Nr. telefon</td></tr>
<tr><td colspan="4">Data/timpul expunerii<br><br>Data/timpul consultării<br><br>Alte expuneri posibile:<br><br>• În ultima lună:<br>• În ultimele 6 luni:</td></tr>
<tr><td colspan="4">Natura leziunii (de exemplu, injectare, relație sexuală)<br><br>Riscurile expunerii:</td></tr>
<tr><td colspan="4">Informație detaliată despre expunere, inclusiv felul şi cantitatea lichidului sau materialului şi severitatea expunerii.<br><br>• În legătură cu relația sexuală:</td></tr>
<tr><td colspan="2">Date despre sursa de infectare<br>Materialul ce a servit drept sursă de infectare conținea:<br>VHB:<br>VHC:<br>HIV:<br><br>Dacă sursa este infectată cu HIV:<br>Stadiul clinic al HIV-infecției:<br>Încărcătura virală în plasma sanguină:<br>Terapia antiretrovirală efectuată anterior:<br><br>Rezistența la remediile antiretrovirale:<br>Consultarea pre-test efectuată:</td><td colspan="2">Date despre persoana expusă<br>Infectată cu:<br>VHB:<br>VHC:<br>HIV:<br><br>Infecții concomitente:<br><br>Vaccinare contra hepatitei B:<br><br>Imunitate post-vaccinare:<br><br>Consultare pre-test efectuată:</td></tr>
<tr><td colspan="2">Rezultatele testărilor:<br>VHB:<br>VHC:<br>HIV:<br><br>Consultarea post-test efectuată:<br><br>Îndreptare:</td><td colspan="2">Rezultatele testărilor:<br>VHB:<br>VHC:<br>HIV:<br>Consultarea post-test efectuată:<br>Îndreptare:<br><br>Inițierea PPE (data):<br>Consimțământul informat primit: da__ nu ____<br>Schema ARV pentru PPE:</td></tr>
<tr><td>Monitorizarea post expunere:</td><td>Analiza generală a sângelui, formula leucocitară</td><td>Activitatea enzimelor hepatice</td><td>Simptome şi semne</td></tr>
<tr><td>Consultare – săptămâna 1</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>Consultare – săptămâna 2</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>Consultare – săptămâna 3</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>Consultare – săptămâna 4</td><td></td><td></td><td></td></tr>
<tr><td colspan="4">Rezultatele testului pentru determinarea anticorpilor anti-HIV peste<br>1 lună:<br>3 luni:<br>6 luni:</td></tr>
</table>

| | |
|---|---|
| Rezultatele testului la graviditate (pentru pacientele femei) | |
| Semnătura/parafa | Data |

## Anexa 5. Memoriu despre măsurile standard de precauție (*49*)

## Memoriu

### Profilaxia infecțiilor în instituțiile medico-sanitare: măsurile standard de precauție

### Date generale

**Măsurile standard de precauție sunt îndreptate spre reducerea riscului de răspândire a infecțiilor cu transmitere prin intermediul sângelui şi a altor infecții cauzate de surse depistate şi nedepistate.** Măsurile standard constituie baza acelui minim de măsuri de precauție, care este necesar a fi respectat cu privire la toți pacienții.

**Igiena mâinilor** reprezintă cea mai importantă din măsurile standard de precauție şi una din cele mai eficiente măsuri profilactice pentru transmiterea infecției la acordarea asistenței medicale. Igiena mâinilor trebuie să fie complementată cu **mijloace individuale de protecție**, selectate în corespundere cu **gradul de risc evaluat** şi felul expunerii probabile la sânge şi alte lichide biologice sau agenți patogeni.

Cerințele de respectare a măsurilor de profilaxie a transmiterii infecțiilor în cadrul instituțiilor curative se referă nu doar la lucrătorii medicali care deservesc pacienții, ci şi la toate persoanele ce se află în instituția medico-sanitară, inclusiv pacienții şi vizitatorii. Cel mai important rol profilactic îl joacă contracararea căilor de transmitere a infecției. Astfel, **profilaxia transmiterii prin picături pe cale aeriană a infecției**, elaborată în timpul erupției sindromului respirator acut grav (pneumonia atipică), este în prezent inclusă în lista măsurilor standard de precauție.

Utilizarea universală pe larg a măsurilor standard de precauție va reduce riscul infectării accidentale în instituțiile medico-sanitare. Pentru o respectare mai bună a măsurilor de precauție şi, astfel, a reduce riscul de infectare este necesară facilitarea creării **unui mediu sigur** în instituțiile medico-sanitare. Importanța crucială pentru crearea mediului sigur o deține asigurarea instituțiilor medico-sanitare cu personal şi mijloace materiale în complex cu măsurile administrative corespunzătoare şi formarea personalului medical, a pacienților şi vizitatorilor.

### Recomandări importante

- Asigurarea unui mediu sigur în instituțiile medico-sanitare constituie temelia profilaxiei infectării nosocomiale.
- Măsurile standard de precauție este minimul de măsuri profilactice necesar la deservirea pacienților.
- Importanța decisivă o are evaluarea riscului. Este necesar a evalua riscul în toate felurile de deservire medicală, pentru a determina la care protecție individuală se va recurge.
- Persoanele cu maladii respiratorii sunt obligați să respecte măsurile de precauție, care ar împiedica transmiterea infecției prin picături pe cale aeriană.

### Lista măsurilor

### Măsuri administrative

- Asigurarea mediului sigur.
- Elaborarea strategiilor ce îmbunătățesc respectarea măsurilor de profilaxie a infectării intraspitaliceşti.

### Igiena mâinilor

- Respectarea igienei mâinilor, ce include dezinfectarea sau spălarea acestora (indicații detaliate sunt prezentate în continuare).
- În caz de impurități vizibile, după expunerea confirmată sau probabilă cu microorganisme formatoare de spori, la fel ca şi după vizitarea vicelui, mâinile sunt spălate cu apă şi săpun. În alte cazuri, după posibilitate, mâinile sunt prelucrate cu un antiseptic ce conține etanol.

- Trebuie să fie asigurat accesul la chiuvete pentru spălatul pe mâini cu apă curată curgătoare.
- Trebuie să fie asigurat accesul la mijloace — apă curată, săpun, prosoape curate de unică folosință, antiseptici ce conțin etanol. Ultimii în mod ideal trebuie să fie întotdeauna la îndemână la deservirea pacienților.

### Mijloace de protecție individuale

- Pentru fiecare fel de deservire medicală, urmează a fi EVALUAT RISCUL expunerii la materialul biologic sau la obiectele infectate. Această urmează să fie respectată ca lege!
- În dependență de risc, urmează să fie utilizate mijloace de protecție individuale:
  - Mănuşi curate nesterile;
  - Halat curat nesteril impermeabil pentru apă;
  - Mască şi ochelari de protecție sau ecran facial.

### Profilaxia transmiterii prin picături pe cale aeriană a infecției

- Educarea lucrătorilor medicali, a pacienților şi a vizitatorilor.
- Respectarea măsurilor care împiedică eliminarea agenților patogeni în mediul înconjurător.
- Spălarea pe sau dezinfectarea mâinilor după contactul cu secrețiile nazofaringelui şi a căilor respiratorii.
- Izolarea persoanelor cu infecții respiratorii febrile.

## Măsuri standard de precauție

### Descrierea succintă a măsurilor de bază

**1. Igiena mâinilor**[118]

***Tehnica***

- Spălatul pe mâini (40—60 secunde): muierea şi spălarea minuțioasă pe mâini, frecându-le din toate părțile; spălați săpunul de pe mâini şi ştergeți mâinile până la uscat cu un prosop de unică folosință; închideți robinetul atingându-vă de el cu prosopul.
- Dezinfectarea mâinilor (20—30 secunde): aplicați antisepticul în aşa cantitate ca să prelucrați cu el toate porțiunile mâinilor; ştergeți-le până la uscat.

***Indicații:***

- Până la şi după expunerea nemijlocită cu pacientul şi în intervalul dintre deservirea pacienților, indiferent dacă sunt utilizate mănuşile.
- Imediat după scoaterea mănuşilor.
- Înainte de a lua în mână instrumentele sau materialele pentru intervenții invazive.
- După expunerea la sânge, alte lichide biologice, secrеții, cu tegumentele cutanate lezate şi cu obiectele infectate, indiferent dacă au fost folosite mănuşile.
- În timpul manipulărilor medicale, înainte de atingerea de porțiunea curată a corpului pacientului, după expunerea cu porțiunea infectată.
- După contactul cu obiectele care s-au aflat în vecinătatea nemijlocită a pacientului.

**2. Mănuşi**

- Urmează a fi îmbrăcate dacă urmează un contact cu sânge, alte lichide biologice, secrеții, mucoase, tegumentele cutanate lezate.
- Sunt schimbate după fiecare contact cu materialul periculos la deservirea unui şi acelaşi pacient.
- Sunt scoase la finele lucrului, înainte de a se atinge de obiecte şi suprafețe curate şi înainte de a trece la deservirea altui pacient. Imediat după scoaterea mănuşilor mâinile sunt spălate sau dezinfectate.

**3. Mijloacele de protecție pentru față (ochi, nas şi gură)**

- Pentru protecția mucoaselor ochilor, nasului şi gurii la efectuarea lucrărilor corelate cu risc de

[118] Pentru informație mai detaliată faceți referință la ultimele recomandări OMS privind igiena mâinilor în instituțiile medico-sanitare (Ghidul OMS cu privire la Igiena Mâinilor în Asistența Medicală) pe sit-ul: http://www.who.int/patientsafety/information_centre/ghhad_download/en/index.html.

expunere prin vărsare sau stropire la sânge, alte lichide biologice, secreţii, se îmbracă masca şi mijloacele de protecţie pentru ochi — ochelarii de protecţie, ecranele faciale.

**4. Halatul**

- Pentru protecţia tegumentelor cutanate şi a preveni infectarea hainelor în caz de lucrări corelate cu risc de vărsare sau stropire a sângelui, altor lichide biologice, secreţii, se îmbracă halatul.
- În caz de impurificare, halatul este imediat dezbrăcat, după ce sunt spălate sau dezinfectate mâinile.

**5. Prevenirea înţepăturilor cu ace**[119]

***Se impune precauţie în caz de:***

- Manipulaţii cu ace, bisturie şi alte instrumente ascuţite;
- Spălarea instrumentelor folosite;
- Distrugerea acelor folosite.

**6. Profilaxia transmiterii prin picături pe cale aeriană a infecţiei**

***Persoanele cu maladii respiratorii sunt obligate să respecte următoarele măsuri de precauţie:***

- la tuse şi strănut nasul şi gura să fie acoperite cu şerveţel sau mască; şerveţele şi măştile folosite urmează a fi aruncate, iar mâinile după contactul cu secreţiile nazofaringelui şi ale căilor respiratorii urmează să fie spălate sau dezinfectate.

***Obligaţiile instituţiilor medico-sanitare:***

- În sălile de internare comune, după posibilitate, amplasarea pacienţilor cu maladii respiratorii febrile cel puţin la o distanţă de 1 metru de alte persoane;
- La intrarea în instituţiile medico-sanitare urmează să fie afişate avertizări ale persoanelor cu maladii respiratorii, care ilustrează elocvent şi practic măsurile de profilaxie a transmiterii prin picături pe calea aerului a infecţiei;
- Sălile comune de internare pentru primirea persoanelor cu maladii respiratorii sunt raţional de asigurat cu chiuvete pentru spălarea pe mâini sub apă curgătoare şi asigurarea remediilor accesibile pentru dezinfectarea mâinilor, şerveţele şi măşti.

**7. Curatul în încăperi**

- Încăperile, toate obiectele ce sunt des atinse, urmează să fie spălate şi dezinfectate în modul corespunzător.

**8. Lenjeria folosită**

***Colectarea, transportarea şi prelucrarea lenjeriei folosite astfel ca:***

- să nu se permită contractul acesteia cu tegumentele cutanate şi mucoase şi a evita infectarea hainelor;
- să se evite nimerirea agenţilor patogeni la alţi pacienţi sau pe obiectele din mediul înconjurător.

**9. Distrugerea deşeurilor**

- Asigurarea distrugerii inofensive a deşeurilor.
- Deşeurile impurificate cu sânge, alte lichide biologice, secreţii, urmează a fi prelucrate ca deşeuri medicale periculoase, în corespundere cu normele stabilite.
- Ţesuturile umane şi deşeurile din laborator, ce se acumulează în timpul lucrului cu materialul biologic, sunt de asemenea prelucrate drept fiind deşeuri medicale periculoase.
- Distrugerea corectă a instrumentelor de unică folosinţă folosite.

**10. Echipament medical**

- Echipamentul impurificat cu sânge, alte lichide biologice, secreţii, urmează a fi dispus astfel încât a nu se permite contractul lui cu tegumentele cutanate şi mucoase, impurificarea hainelor şi nimerirea agenţilor patogeni la alţi pacienţi sau pe obiectele din mediul

[119] Sit-ul asociaţiei SIGN (Reţeaua Globală pentru Injectarea Sigură): http://www.who.int/injection_safety/sign/en/

înconjurător.

- În modul corespunzător, a spăla, dezinfecta şi steriliza echipamentul de folosință multiplă înainte de utilizarea repetată.

# Bibliografie


1. Occupational and non-occupational post-exposure prophylaxis for HIV infection (HIV-PEP): Joint ILO/WHO Technical Meeting for the Development of Policy and Guidelines: summary report. Geneva, WHO, 2005 (http://www.who.int/entity/hiv/topics/arv/HIV-PEPflyer081606.pdf, accessed 28 November 2006).
2. Centers for Disease Control (CDC). Updated U.S. Public Health Service guidelines for the management of occupational exposures to HBV, HCV, and HIV and recommendations for post exposure prophylaxis. *MMWR*, 2001, 50 (RR-11):1–52.
3. Baggaley RF et al. Risk of HIV-1 transmission for parenteral exposure and blood transfusion: a systematic review and meta-analysis. *AIDS*, 2006, 20:805–812.
4. Ducel G, Fabry J, Nicolle L, eds. *Prevention of hospital-acquired infections: a practical guide*, 2nd ed. Geneva, WHO, 2002 (http://www.who.int/csr/resources/publications/whocdscsreph200212.pdf, accessed 27 October 2006).
5. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Updated U.S. public health service guidelines for the management of occupational exposures to HIV and recommendations for post-exposure prophylaxis. *MMWR*, 2005, 54(RR-9) 1–17 (http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5409a1.htm, accessed 6 December 2006).
6. Cardo DM et al. A case-control study of HIV seroconversion in health care workers after percutaneous exposure. *The New England Journal of Medicine*, 1997, 337:1485–1490.
7. Wade NA et al. Abbreviated regimens of zidovudine prophylaxis and perinatal transmission of the human immunodeficiency virus. *The New England Journal of Medicine*, 1998, 339(20):1409–1414.
8. Taha TE et al. Short post-exposure prophylaxis in newborn babies to reduce mother-to-child transmission of HIV-1: NVAZ randomized clinical trial. *The Lancet*, 2003, 362(9391):1171–1177.
9. Otten RA et al. Efficacy of post-exposure prophylaxis after intravaginal exposure of pig-tailed macaques to a human-derived retrovirus (human immunodeficiency virus type 2). *Journal of Virology*, 2000, 74(20):9771–9775.
10. Van Rompay KK et al. Prophylactic and therapeutic benefits of short-term 9-[2-(R)-(phosphonomethoxy)propyl]adenine (PMPA) administration to newborn macaques following oral inoculation with simian immunodeficiency virus with reduced susceptibility to PMPA. *Journal of Virology*, 2000, 74(4):1767–1774.
11. Almeda J et al. Proposed recommendations for the management of HIV post-exposure prophylaxis after sexual, injecting drug or other exposures in Europe. *Euro Surveillance*, 2004, 9:35–40 (http://www.rki.de/cln_006/nn_334588/DE/Content/InfAZ/H/HIVAIDS/Prophylaxe/Leitlinien/nonoccupationalexposure,templateId=raw,property=publicationFile.pdf/nonoccupationalexposure, accessed 8 November 2006).
12. Preventing nosocomial infections. In: Tietjen L, Bossemeyer D, McIntosh N. *Infection prevention guidelines for healthcare facilities with limited resources*. JHPIEGO 2003 Baltimore, MD USA (http://www.reproline.jhu.edu/English/4morerh/4ip/IP_manual/20_Nosocomial.pdf, accessed 17.11.2006).
13. *HIV post-exposure prophylaxis: guidance from the UK Chief Medical Officers' Expert Advisory Group on AIDS*, February 2004 ed. London, United Kingdom Department of Health, 2004 (http://www.dh.gov.uk/assetRoot/04/08/36/40/04083640.pdf, accessed 29 November 2006).
14. Roland ME et al. HIV RNA testing in the context of non-occupational post-exposure prophylaxis. *The Journal of Infectious Diseases*, 2004, 190:598–604.
15. De Cock KM et al. Prevention of mother-to-child HIV transmission in resource-poor countries: translating research into policy and practice. *JAMA*, 2000, 283(9):1175–1182.
16. European Study Group on Heterosexual Transmission of HIV. Comparison of female to male and male to female transmission of HIV in 563 stable couples. *BMJ*, 1992, 304:809–813.
17. Varghese B et al. Reducing the risk of sexual HIV transmission: quantifying the per-act risk for HIV on the basis of choice of partner, sex act, and condom use. *Sexually Transmitted Diseases*, 2002, 29:38–43.
18. Bell DM. Occupational risk of human immunodeficiency virus infection in healthcare workers: an overview. *The American Journal of Medicine*, 1997, 102:9–15.
19. Ippolito G et al. Simultaneous infection with HIV and hepatitis C virus following occupational conjunctival blood exposure. *JAMA*, 1998, 280(1):28.
20. Leynaert B, Downs AM, De Vincenzi I. Heterosexual transmission of HIV: variability of infectivity throughout the course of infection. *American Journal of Epidemiology*, 1998, 148:88–96.
21. Vittinghoff E et al. Per-contact risk of human immunodeficiency virus transmission between male sexual partners. *American Journal of Epidemiology*, 1999, 150(3):306–11.

22. Downs AM, De Vincenzi I. Probability of heterosexual transmission of HIV: relationship to the number of unprotected sexual contacts. European Study Group in Heterosexual Transmission of HIV. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome Human Retrovirology*, 1996, 11(4):388–95.
23. Louria DB et al. HIV heterosexual transmission: a hypothesis about an additional potential determinant. *International Journal of Infectious Diseases*, 2000:4(2):100–6.
24. Royce R et al. Sexual transmission of HIV. *New England Journal of Medicine*, 1997, 336(15):1072–8.
25. Busch MP, Satten GA. Time course of viremia and antibody seroconversion following human immunodeficiency virus exposure. *The American Journal of Medicine*, 1997, 102(Suppl. 5B):117–124.
26. Rich JD et al. Misdiagnosis of HIV infection by HIV-1 plasma viral load testing: a case series. *Annals of Internal Medicine*, 1999, 130:37–39.
27. Quinn TC et al. Viral load and heterosexual transmission of human immunodeficiency virus type 1. *The New England Journal of Medicine*, 2000, 342:921–929.
28. Royce R et al. Sexual transmission of HIV. *The New England Journal of Medicine*, 1997, 336(15):1072–1078.
29. *Post exposure prophylaxis for HIV: guidelines and policies for the use of occupational and non-occupational post exposure prophylaxis (PEP) to human immunodeficiency Virus (HIV)*. Geneva, WHO, in press.
30. Kahn JO et al. Feasibility of post-exposure prophylaxis (PEP) against human immunodeficiency virus infection after sexual or injection drug use exposure: the San Francisco PEP Study. *The Journal of Infectious Diseases*, 2001, 183(5):707–714.
31. Martin JN et al. Post-exposure prophylaxis (PEP) for sexual exposure to HIV does not lead to increases in high risk behavior: the San Francisco PEP Project. *8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Chicago,4–8 February 2001*.
32. Shih C-C et al. Post-exposure prophylaxis with zidovudine suppresses human immunodeficiency virus type 1 infection in SCID-hu mice in a time-dependent manner. *The Journal of Infectious Diseases*, 1991, 163:625–627.
33. Tsai C-C et al. Prevention of SIV infection in macaques by (R)-9-(2-phosphonylmethoxypropyl) adenine. *Science*, 1995, 270:1197–1199.
34. Tsai C-C et al. Effectiveness of post-inoculation (R)-9-(2-phosphonylmethoxypropyl) adenine treatment for prevention of persistent simian immunodeficiency virus $SIV_{mne}$ infection depends critically on timing of initiation and duration of treatment. *The Journal of Virology*, 1998, 72:4265–4273.
35. Laporte A et al. Post-exposure prophylaxis after non-occupational HIV exposure: impact of recommendations on physicians' experiences and attitudes. *AIDS*, 2002, 16(3):397–405.
36. Bassett IV, Freedberg KA, Walensky RP. Two drugs or three? Balancing efficacy, toxicity, and resistance in post-exposure prophylaxis for occupational exposure to HIV. *Clinical Infectious Diseases*, 2004, 39:395–401.
37. Johnson S et al. Adverse effects associated with use of nevirapine in HIV post-exposure for 2 health care workers [letter]. *JAMA*, 2000, 284:2722–2723.
38. Centers for Disease Control (CDC). Serious adverse events attributed to nevirapine regimens for post-exposure prophylaxis after HIV exposures: worldwide, 1997–2000. *MMWR*, 2001, 49:1153–1156.
39. Grabar S et al. Clinical outcome of patients with HIV-1 infection according to immunologic and virologic response after 6 months of highly active antiretroviral therapy. *Annals of Internal Medicine*, 2002, 133(6):401–10.
40. United States National Library of Medicine. MedlinePlus drug information: amprenavir. Bethesda, MD, United States National Institutes of Health, 2005 (http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/druginfo/medmaster/a699051.html, accessed 7 November 2006).
41. United States National Library of Medicine. MedlinePlus drug information: efavirenz. Bethesda, MD, United States National Institutes of Health, 2006 (http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/druginfo/medmaster/a699004.html, accessed 7 November 2006).
42. Ridzon R et al. Simultaneous transmission of human immunodeficiency virus and hepatitis C virus from a needle-stick injury. *The New England Journal of Medicine*, 1997, 336:919–922.
43. United Kingdom Department of Health. *HIV infected health care workers: guidance on management and patient notification*. London, Department of Health Publications, 2002 (http://www.dh.gov.uk/assetRoot/04/11/64/16/04116416.pdf, accessed 17 November 2006).
44. Lot F et al. Probable transmission of HIV from an orthopedic surgeon to a patient in France. *Annals of Internal Medicine*, 1999, 130:1–6.
45. Ciesielski C et al. Transmission of human immunodeficiency virus in a dental practice. *Annals of Internal Medicine*, 1992, 116:798–805.
46. *Universal precautions, including injection safety*. Geneva, WHO,

(http://www.who.int/hiv/topics/precautions/universal/en, accessed 24 June 2006).
47. Prevention of occupational exposure to HIV: Occupational Safety and Health Administration blood-borne pathogens standard. Tallahassee, United States Occupational Safety and Health Administration (OSHA) (http://www.continuingeducation.com/nursing/hivexposure2/safety.html, accessed 29 November 2006).
48. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Guidelines for infection control in dental health-care settings: 2003. *MMWR*, 2003, 52(RR-17):1–61 (http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5217a1.htm, accessed 11 October 2006).
49. Epidemic and Pandemic Alert and Response. *Aide-memoire: infection control standard precautions in health care*. Geneva, WHO, 2006 (http://www.who.int/csr/resources/publications/4EPR_AM2.pdf, accessed 27 October 2006).