

Protocolo Clínico e  
Diretrizes Terapêuticas  
para Manejo da Infecção pelo HIV  
em Crianças e Adolescentes

Maio/2016



protocolo

# RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO





2017 Ministério da Saúde.

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

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

*Informações:*

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

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

CEP: 70058-900, Brasília – DF

E-mail: [conitec@saude.gov.br](mailto:conitec@saude.gov.br)

<http://conitec.gov.br>



## CONTEXTO

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

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

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

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

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



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

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

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

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



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



## SUMÁRIO

1	Importância da vigilância epidemiológica da infecção pelo HIV-AIDS no Brasil .....	10
2	Diagnóstico da infecção pelo HIV em crianças.....	10
2.1.	Quando o pediatra deve suspeitar de infecção pelo HIV em crianças .....	10
2.2.	Diagnóstico laboratorial .....	11
2.2.1.	Crianças com idade inferior ou igual a 18 meses .....	12
2.2.2.	Crianças com idade superior a 18 meses .....	14
2.3.	Notificação da criança exposta, da infecção pelo HIV em criança e da criança com aids	14
3.	Revelação do diagnóstico de infecção pelo HIV em crianças.....	15
3.1.	Aspectos gerais.....	15
3.2.	Particularidades da revelação diagnóstica na criança e adolescência.....	16
3.3.	Revelação diagnóstica a terceiros na adolescência .....	16
4	Manejo de crianças expostas ao HIV.....	17
4.1.	Orientações para o atendimento do cuidados imediatos com o recém-nascido (RN) ...	17
4.1.	Exposição do recém-nascido ao vírus HIV após o nascimento .....	19
4.2.	Quimioprofilaxia antirretroviral no recém-nascido .....	19
4.3.	Profilaxia primária para a pneumonia por <i>Pneumocystis jiroveci</i> .....	21
4.4.	Rotina de acompanhamento clínico e laboratorial da criança exposta ao HIV .....	22
4.4.1.	Anamnese.....	22
4.4.2.	Exame físico detalhado .....	23
4.4.3.	Consultas com outros especialistas.....	23
4.4.4.	Roteiro para acompanhamento laboratorial de crianças expostas verticalmente ao HIV	23
4.4.5.	Efeitos adversos associados ao tratamento antirretroviral materno no feto, recém-nascido e lactente .....	24
5.	Adesão ao tratamento antirretroviral.....	26
5.1.	Antes do início da TARV .....	28
5.2.	Medidas de avaliação de adesão .....	28
5.3.	Estratégias de adesão.....	29
6.1.	Objetivos da Terapia Antirretroviral .....	30
6.2.	Quando iniciar .....	30



6.3. Considerações sobre os parâmetros laboratoriais.....	31
6.4. Como iniciar?.....	33
6.5. Interpretação e manejo da resposta terapêutica aos antirretrovirais.....	35
6.6. Monitoramento da resposta terapêutica aos antirretrovirais.....	35
6.7. Síndrome inflamatória da reconstituição imune .....	36
7. Falha terapêutica em crianças e adolescentes vivendo com HIV/aids .....	37
7.1. Falha terapêutica.....	37
7.1.1. Falha virológica.....	37
7.1.2. Falha imunológica .....	38
7.1.3. Falha clínica .....	38
7.1.4. Discordância entre respostas virológica, imunológica e clínica .....	39
7.2. Avaliação do Paciente em Falha Terapêutica.....	39
7.3. Teste de genotipagem.....	41
7.4. Manejo da Falha Terapêutica.....	42
7.5. Viremia persistente na ausência de resistência identificada .....	43
7.6. Viremia persistente com resistência ao esquema atual (confirmada pela genotipagem)	44
7.7. Viremia persistente com multirresistência aos antirretrovirais em pacientes com poucas opções terapêuticas .....	45
7.8. Pacientes com problema de adesão como causa principal da falha virológica .....	47
8. Manejo clínico e farmacológico de eventos adversos associados a terapia antirretroviral em crianças e adolescentes .....	48
8.1. Princípios.....	48
8.2. Inibidores Não Nucleosídeos da Transcriptase Reversa (ITRNN).....	49
8.3. Inibidores de protease (IP) .....	49
8.4. Inibidores Nucleosídeos da Transcriptase Reversa análogos de nucleosídeos (ITRN).....	50
8.5. Inibidores de Integrase.....	51
8.6. Dislipidemia.....	51
8.6.1 Dieta .....	52
8.6.2Atividade física .....	52
8.7. Síndrome lipodistrófica .....	53



8.9 Diabetes mellitus.....	54
8.11Toxicidade renal.....	55
8.12Toxicidade Hepática.....	56
9 Tuberculose em crianças e adolescentes vivendo com HIV/aids.....	85
9.2. Manifestações clínicas da Tuberculose Pulmonar.....	86
9.3. Diagnóstico.....	87
9.3.1. Prova tuberculínica.....	87
9.3.2. Radiografia de tórax.....	88
9.3.3. Diagnóstico Bacteriológico.....	88
9.3.4.....	88
9.3.5. Outros métodos complementares de diagnostico.....	89
9.4. Manifestações clínicas e diagnóstico da Tuberculose extrapulmonar.....	89
9.5. Tratamento de TB em crianças e adolescentes infectados pelo HIV.....	90
9.5.1. Algumas considerações acerca do uso de ARV em crianças coinfectadas TB-HIV	92
9.6. Esquemas de tratamento para TB.....	93
9.6.1. Esquema de tratamento da tuberculose com a rifabutina.....	96
9.6.2. Esquema para tratamento de TB multirresistente.....	97
9.7. Controle dos contatos e tratamento da Infecção Latente da Tuberculose (ILTb).....	98
9.7.1. Definições para proceder ao controle de contatos.....	99
10. Infecções oportunistas em crianças e adolescentes vivendo com HIV/aids.....	101
Profilaxia das infecções oportunistas.....	101
11. Imunizações em crianças e adolescentes com HIV/aids.....	110
11.2. Vacina BCG - BCG.....	111
11.3. Vacina hepatite B (recombinante) – Hepatite B.....	111
11.4. Vacina adsorvida difteria, tétano, pertussis, hepatite B (recombinante) e Haemophilus influenzae B (conjugada) - Penta.....	112
11.5. Vacina Haemophilus influenza B - Hib.....	112
11.6. Vacina poliomielite 1, 2 e 3 (inativada) - VIP.....	112
11.7. Vacina rotavírus humano G1P1[8] (atenuada) - Rotavírus.....	112
11.8. Vacina pneumocócica 10-valente (conjugada) e vacina pneumocócica 23-valente (polissacarídica).....	113
11.8.1. Vacina pneumocócica 10-valente – Pneumo 10:.....	113





11.8.2.	Vacina pneumocócica 23-valente polissacarídica – Pneumo 23:.....	113
11.9.	Vacina meningocócica C – Meningo C.....	113
11.10.	Vacina influenza (inativada) .....	113
11.11.	Vacina sarampo, caxumba, rubéola – Tríplice viral.....	113
11.12.	Vacina varicela (atenuada) - Varicela .....	114
11.13.	Vacina adsorvida hepatite A - Hepatite A .....	114
11.14.	Vacina adsorvida difteria e tétano adulto - dT.....	114
11.15.	Vacina febre amarela (atenuada) – Febre Amarela .....	114
11.16.	Vacina papilomavírus humano (HPV).....	115
11.17.	Outras vacinas combinadas.....	115
12.	Profilaxia pós exposição PEP para crianças e adolescentes potencialmente expostos aos vírus de transmissão sexual ou sanguínea e Prevenção Combinada do HIV .....	116
13	Anexos .....	119
	a.Antirretrovirais para uso em crianças e adolescentes .....	119
	b.Classificação CDC para HIV/aids.....	126
	c.Bibliografia.....	126
	d.	
	Glossário	



## 1 IMPORTÂNCIA DA VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA DA INFECÇÃO PELO HIV-AIDS NO BRASIL

O Boletim Epidemiológico HIV/Aids do Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais (DIAHV), da Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS), do Ministério da Saúde (MS), publicado anualmente, apresenta informações e análises sobre os casos de HIV/aids no Brasil, regiões, estados e capitais, de acordo com os principais indicadores epidemiológicos e operacionais estabelecidos.

As fontes utilizadas para a obtenção dos dados são as notificações compulsórias dos casos de HIV e de aids no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), além de dados obtidos no Sistema de Informações sobre Mortalidade (SIM), do qual são selecionados os óbitos cuja causa básica foi o HIV/aids (CID10: B20 a B24); o Sistema de Informação de Exames Laboratoriais (SISCEL); e o Sistema de Controle Logístico de Medicamentos (SICLOM), aos quais todos os indivíduos registrados nesses sistemas são relacionados. Vale salientar que algumas variáveis são exclusivas do SINAN, como escolaridade, categoria de exposição e raça/cor da pele. Algumas dessas variáveis apresentam um elevado percentual de registros ignorados.

Atualmente, a infecção pelo HIV e a aids fazem parte da Lista Nacional de Notificação Compulsória de doenças, agravos e eventos de saúde (Portaria nº 204, de 17 de fevereiro de 2016); assim, na ocorrência de casos de HIV ou de aids, estes devem ser reportados às autoridades de saúde e é de comunicação obrigatória devendo ser realizada por todos os profissionais de saúde ou responsáveis pelos estabelecimentos de saúde, públicos ou privados.

**Todavia, a subnotificação de casos no Sinan traz importantes implicações para a resposta ao HIV/aids, posto que permanecem desconhecidas informações importantes no âmbito da epidemiologia, tais como número total de casos, comportamentos e vulnerabilidades, entre outros. Além disso, a ausência de registro pode se refletir na programação orçamentária, comprometendo a racionalização do sistema para o fornecimento contínuo de medicamentos, dentre outras ações.**

Diante desse contexto, o DIAHV desenvolveu uma nova funcionalidade no Siclom, com o objetivo de informar aos profissionais de saúde sobre pessoas que vivem com HIV/aids (PVHA) e não possuem notificação no SINAN. **Ressalta-se que a vinculação da dispensação dos antirretrovirais à notificação do caso não implicará no bloqueio de entrega dos ARV's aos pacientes.**

O Boletim Epidemiológico do DIAHV da SVS/ MS tem como objetivo descrever o cenário epidemiológico do HIV/aids, segundo regiões, estados e capitais brasileiras, encontra-se disponível em < <http://www.aids.gov.br/pagina/publicacoes> >. Além das informações do Boletim Epidemiológico, foi desenvolvida funcionalidade online, com indicadores que mostram dados dos 5.570 municípios brasileiros que podem ser visualizados por meio do < <http://www.aids.gov.br/indicadores> >.

## 2 DIAGNÓSTICO DA INFECÇÃO PELO HIV EM CRIANÇAS

### 2.1 Quando o pediatra deve suspeitar de infecção pelo HIV em crianças

Devido à redução da transmissão vertical do HIV no país nos últimos anos, entende-se que os pediatras irão cuidar mais de crianças expostas ao HIV e não infectadas do que de crianças infectadas. Porém, o risco da transmissão vertical do HIV persiste, inclusive com possibilidade de transmissão do HIV por aleitamento materno em crianças cuja mãe, com resultado não



reagente no pré-natal e no momento do parto, se infectou durante a lactação. **O pediatra deve ficar alerta ao risco de transmissão vertical do HIV após o nascimento e a suspeita clínica deve ser sempre considerada, mesmo em crianças maiores, que apresentem:**

- **infecções recorrentes de vias aéreas superiores, inclusive sinusite ou otite;**
- **linfadenomegalia generalizada, hepatomegalia e/ ou esplenomegalia;**
- **parotidite recorrente;**
- **pneumonias de repetição;**
- **monilíase oral persistente;**
- **diarréia recorrente ou crônica; déficit ponderal e de estatura;**
- **atraso no desenvolvimento neuropsicomotor;**
- **febre de origem indeterminada.**

Antes da disponibilidade da terapia antirretroviral altamente ativa (HAART, na sua sigla em inglês), foram descritos três padrões distintos de doença em crianças. O primeiro é denominado de progressão rápida, ocorre em cerca de 20% a 30% das crianças não tratadas, que evoluem com quadros graves no primeiro ano de vida e podem morrer antes dos quatro anos. O outro padrão de progressão da aids, chamado de progressão normal, é mais lento e abrange a maioria (70% a 80%) dos casos. Nesses pacientes o desenvolvimento dos sintomas pode se iniciar na idade escolar ou mesmo na adolescência, com tempo médio de sobrevida de 9 a 10 anos, segundo dados prévios à disponibilidade de terapia específica. (1,2)

O terceiro padrão da doença ocorre em uma porcentagem pequena (<5%) das crianças infectadas no período perinatal e é chamado de “progressão lenta”. São crianças que apresentam progressão mínima ou nula da doença com contagens normais de LT-CD4+.

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

## **2.2 Diagnóstico laboratorial**

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

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

O diagnóstico da infecção pelo HIV em crianças é orientado de acordo com a faixa etária, conforme detalhado a seguir (3, 4).



### 2.2.1 Crianças com idade inferior ou igual a 18 meses

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

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

O fluxograma de DNA pró-viral está em processo de avaliação.

Crianças que presumidamente se infectaram com o HIV durante a gestação podem ter o vírus detectável ao nascimento. No entanto, a maioria das infecções ocorre no periparto e, nestes casos, a detecção do vírus será possível apenas dias ou semanas após o parto. Considerando que a profilaxia será realizada em todos os casos, não consideramos necessária a realização da carga viral (RNA viral) no nascimento.

Para o diagnóstico é necessário realizar pelo menos 2 exames de carga viral (RNA viral). A primeira carga viral deve ser colhida 2 semanas após o término da profilaxia com antirretrovirais e o segundo exame deve ser colhido pelo menos 6 semanas após o término da profilaxia. Caso a primeira carga viral tenha um resultado de até 5.000 cópias/ml, esta deve ser repetida imediatamente para confirmação. Se a segunda carga viral também for de até 5.000 cópias/ml, considera-se a criança sem indício de infecção.

**A profilaxia deve ser realizada em todas as crianças nascidas de mães com HIV/Aids e a não realização dela não é admissível diante dos avanços e das tecnologias usadas para tal.** O Brasil está comprometido com a eliminação da transmissão vertical do HIV, e para isto conta com a colaboração dos médicos e profissionais de saúde envolvidos o cuidado e manejo de gestantes e crianças expostas ao HIV.

Casos em que não foi feita a profilaxia, recomendamos que a carga viral seja realizada o mais breve possível. Caso o resultado seja acima de 5.000 cópias/ml, repete-se o exame imediatamente e se o resultado do segundo exame se manter acima de 5.000 cópias/ml, considera-se a criança infectada. Se o resultado do primeiro exame for de até 5.000 cópias/ml, a segunda carga viral deve ser repetida com intervalo mínimo de um mês e, caso o resultado seja de até 5.000 cópias/ml, considera-se a criança sem indício de infecção. (3)

Quando há discordância entre os resultados da 1ª e da 2ª carga viral, realiza-se um terceiro exame.

Em recém-nascidos sintomáticos, a carga viral pode ser colhida em qualquer momento.

É importante que nas consultas o pediatra confirme que a criança não foi amamentada. Para as crianças que foram amamentadas, deve-se orientar a mãe da interrupção da amamentação e realizar o exame de carga viral imediatamente, iniciar a PeP, coletar nova carga viral 2 semanas após a primeira exposição e repetir o exame com 6 semanas após a exposição.

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

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

Exames com carga viral abaixo de 5.000 cópias/mL devem ser cuidadosamente analisados por causa da possibilidade de um resultado falso-positivo (Figura 1). A documentação da sororreversão da criança não infectada pelo HIV deve ser realizada com uma sorologia para HIV não reagente após 18 meses. A proporção de crianças que sororevertem em até 12 meses de idade é de 95%, ficando a critério médico a solicitação de sorologia nessa idade. (4).

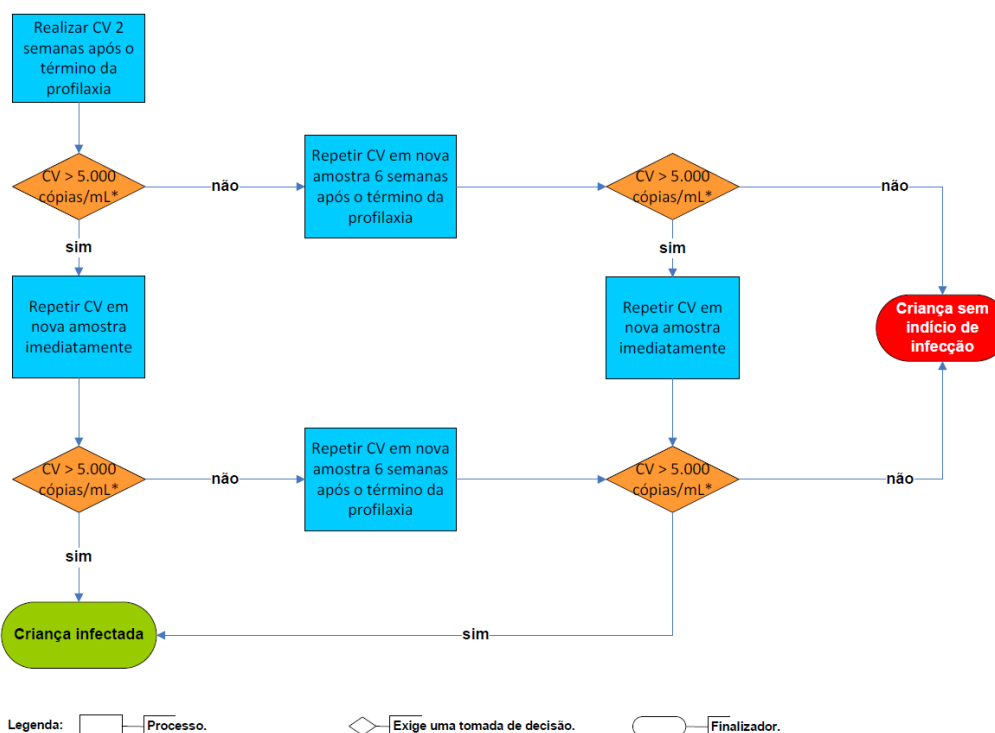
Por outro lado, crianças com sorologia negativa e que tenham carga viral detectável não podem ter a infecção pelo HIV descartada, pois pode estar no período da janela imunológica sem a presença de anticorpos anti HIV. A conduta é repetir a sorologia até a sua soroconversão.



A profilaxia deve ser realizada em todas as crianças nascidas de mães com HIV/Aids e a não realização dela não é admissível diante dos avanços e das tecnologias usadas para tal.

O Brasil está comprometido com a eliminação da transmissão vertical do HIV, contando com a colaboração dos médicos e profissionais de saúde envolvidos o cuidado e manejo de gestantes e crianças expostas ao HIV.

Figura 1: Algoritmo para utilização de testes para quantificação de RNA viral – carga viral em crianças entre 1 e 18 meses, **após uso de profilaxia** com antirretrovirais para a criança.



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



### 2.2.2 Crianças com idade superior a 18 meses

O diagnóstico da infecção pelo HIV em crianças acima de 18 meses de idade, segue o mesmo fluxo da população geral. O diagnóstico nestas crianças pode ser feito de acordo com os algoritmos diagnósticos publicados pelo Departamento de IST, AIDS e Hepatites Virais, que consta no Manual Técnico para Diagnóstico da Infecção pelo HIV, disponível em: [www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2013/manual\\_tecnico\\_hiv\\_2016\\_final\\_25\\_07\\_pdf\\_54115.pdf](http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2013/manual_tecnico_hiv_2016_final_25_07_pdf_54115.pdf)

Conforme consta no Manual Técnico para o Diagnóstico da Infecção pelo HIV, a documentação da sororreversão da criança não infectada pelo HIV deve ser realizada com uma sorologia para HIV não reagente após 18 meses.

### 2.3 Notificação da criança exposta, da infecção pelo HIV em criança e da criança com aids

**A criança exposta ao HIV durante a gestação, parto ou que tenha sido amamentada por uma mulher infectada pelo HIV deve ser notificada como “criança exposta”.** O encerramento do caso deve ser efetuado de acordo com as orientações contidas na ficha de notificação da criança exposta ao HIV e fluxograma laboratorial.

Deve-se proceder à notificação da criança com HIV assim que houver o diagnóstico da infecção.

Ressaltamos a importância da realização da sorologia dos adolescentes para registro da infecção pelo HIV. A notificação de HIV/aids deve acontecer assim que for realizado este diagnóstico, conforme critérios descritos no quadro 1.

#### Quadro 1 – Critérios de definição de caso de aids em crianças (menores de 13 anos).

**Menção de aids (ou termos correlatos) na declaração de óbito.**

**Investigação epidemiológica inconclusiva ou menção de infecção pelo HIV (ou termos correlatos) na declaração de óbito.**

**Doença (s) associada (s) mais investigação epidemiológica inconclusiva**

#### Quadro 2 – Critério excepcional/óbito.

**Evidência laboratorial de infecção pelo HIV em crianças para fim de vigilância epidemiológica mais evidência de imunodeficiência**

**Presença de pelo menos duas doenças indicativas de aids de caráter leve**

**e/ou de pelo menos uma doença indicativa de aids de caráter moderado ou grave e/ou contagem de LT CD4+ menor que o esperado para a idade**



As fichas de notificação de caso de infecção pelo HIV e de notificação/investigação de aids (pacientes com 13 anos de idade ou mais) devem ser solicitadas para a vigilância local, pois já vem enumeradas.

### **3 REVELAÇÃO DO DIAGNÓSTICO DE INFECÇÃO PELO HIV EM CRIANÇAS**

#### **3.1 Aspectos gerais**

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

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

A nomeação da doença é um momento crítico, especialmente em crianças menores que não conseguem guardar segredos. Nesses casos, explicações parciais que contemplam informações sobre a importância da tomada das medicações e os mecanismos de ação dos vírus no organismo, também são benéficas às crianças. (5;6;7)

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

No entanto, o silêncio dos adultos ou a mentira podem tomar proporções bastante assustadoras e enigmáticas no psiquismo infantil e, estudos revelam que a interdição do saber expõe crianças e adolescentes a inibições afetivas, sentimentos de raiva e prejuízo no desenvolvimento psicossocial. No caso dos adolescentes que desconhecem sua condição sorológica, a ausência de um diálogo honesto e aberto gera estados de depressão, retraimento e desconfiança que podem assumir um papel patogênico na construção de sua identidade de adulto. (8)

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

Destaque especial deve ser direcionado ao acompanhamento pós-revelação diagnóstica. A revelação da doença não se encerra no momento em que é nomeado o diagnóstico do HIV à criança ou ao adolescente. Nesse contexto, é necessário seguir com atenção os pensamentos e sentimentos desencadeados pelo conhecimento da doença. Para a criança, a compreensão acerca dos mecanismos de ação da infecção pelo HIV é contínua e paulatina e, portanto, seu entendimento também ocorre de forma lenta e gradual. Ressalta-se ainda que as intervenções não devem orientar-se somente para a temática da doença, especialmente porque o segredo do diagnóstico pode envolver outros segredos familiares (adoção, morte dos pais em decorrência da aids ou da forma como os mesmos adquiriram a infecção) que podem perdurar por diversas gerações. Diálogo com os familiares sobre este e outros aspectos do



processo de revelação são essenciais. É importante que os profissionais se coloquem à disposição para esclarecer dúvidas, acolher as angústias das crianças e ajudá-las a verbalizarem com espontaneidade sobre sua enfermidade e outras questões. (9;10)

### **3.2 Particularidades da revelação diagnóstica na criança e adolescência**

É fundamental que os adolescentes estejam plenamente informados de sua condição sorológica. Na adolescência, as explicações devem ser mais detalhadas, envolvendo o conceito de contágio da infecção, às formas de transmissão e prevenção de doenças sexualmente transmissíveis bem como de reinfeção por cepas diferentes do HIV daquelas do paciente, os mecanismos de replicação viral, modos de ação do tratamento.

Mecanismos de negação são comumente encontrados nos adolescentes que foram privados do conhecimento sobre a verdade de suas histórias. (11) Nesses casos, a conversa deve aproximar-se gradualmente com a temática da doença num contexto de muita confiança no relacionamento com o profissional. Oferecer uma escuta continente, que permita aos adolescentes a expressão de suas dificuldades e atribuição de novos significados para suas crenças, é estratégia imprescindível na revelação diagnóstica do HIV/Aids durante a adolescência.

Vale ressaltar que os adolescentes que adquiriram o HIV por transmissão sexual apresentam particularidades que precisam ser reconhecidas pelos profissionais e contempladas na abordagem da revelação diagnóstica. É necessário avaliar se possuem vínculos frágeis com os serviços de saúde e apresentam situações de alta vulnerabilidade social, como, por exemplo: violência sexual, uso de drogas ilícitas, problemas escolares e de inserção profissional, situação de pobreza extrema e falta de perspectiva. O processo da revelação diagnóstica deve ser feito de forma cuidadosa, valorizando a construção do vínculo com a equipe multiprofissional que irá atendê-lo. (12;13)

Sobre a realização da testagem e revelação diagnóstica do HIV para menores de idade, o Comitê de Direitos da Criança, da Convenção Internacional dos Direitos da Criança da qual o Brasil é signatário afirma que garantir direitos ao adolescente (maior de 12 anos e menor de 18), nos serviços de saúde, independentemente da anuência de seus responsáveis, vem se revelando como elemento indispensável para a melhoria da qualidade da prevenção, assistência e promoção de sua saúde. Sendo assim, o documento “Marco Legal: Saúde, um Direito de Adolescentes”, publicado pelo Ministério da Saúde (BRASIL, 2007), recomenda que:

- Quando se tratar de criança (0 a 12 anos incompletos), a testagem e entrega dos exames anti-HIV deve ser realizada exclusivamente com a presença dos pais ou responsáveis legais.
- Quando se tratar de adolescente (12 a 18 anos), após uma avaliação de suas condições de discernimento, fica restrita à sua vontade a realização do exame, assim como a revelação do resultado a outras pessoas. Isso significa que, se o adolescente assim desejar, e se for constatado que ele está em condições físicas, psíquicas e emocionais de receber o resultado da triagem, a testagem poderá ser realizada mesmo sem a presença dos responsáveis legais.

### **3.3 Revelação diagnóstica a terceiros na adolescência**

A principal inquietação do adolescente soropositivo é conseguir discernir em quem pode confiar ou para quem deve contar sobre sua condição sorológica, decisão que envolve o medo da discriminação e da rejeição, especialmente nos contextos das relações afetivas. Ainda nessa direção, alguns esquivam-se dos envolvimento afetivos por temerem que uma maior aproximação possa conduzir inevitavelmente à revelação.

Mais uma vez, destaca-se a importância do trabalho da equipe multiprofissional que possibilitará a compreensão do significado e das funções do segredo para cada sujeito,





incluindo a avaliação dos riscos e benefícios de sua manutenção ou divulgação. Compreender os sentidos da revelação que incluem o porquê, o que contar e para quem revelar a infecção pelo HIV, assim como as dimensões entre o direito ao sigilo e a responsabilidade diante da exposição de terceiros, devem ser amplamente abordados junto com esses adolescentes. (14-16)

Finalmente, a confidencialidade da condição de infectado pelo HIV deve ser assegurada em todas as esferas de convivência da criança e do adolescente. (17-20)

## **4 MANEJO DE CRIANÇAS EXPOSTAS AO HIV**

As crianças expostas ao HIV, idealmente, devem ser atendidas, em serviços especializados em HIV compartilhando o cuidado com a unidade de atenção básica de referência da criança, pelo menos até a definição de seu diagnóstico. As que tiverem diagnóstico confirmado permanecerão na mesma forma de atendimento, ao passo que as não infectadas poderão ser referenciadas para acompanhamento apenas nas unidades básicas de saúde. (21)

Recomenda-se que as crianças não infectadas realizem acompanhamento periódico anual até o final da adolescência (pela exposição ao HIV, e aos antirretrovirais. As crianças expostas ao HIV e não infectadas tendem a ter mais infecções e quadros mais graves, se comparados a lactentes não expostas ao HIV e não infectadas. A diminuição dos níveis de anticorpos maternos, transferidos via placentária por mães com HIV/Aids, parece ser a mais importante diferença entre esses 2 grupos. Além disso, o não aleitamento também contribui para essa deficiência (22).

### **4.1 Orientações para o atendimento dos cuidados imediatos com o recém-nascido (RN)**

A sequência de atividades recomendadas abaixo vai depender das condições do nascimento do recém-nascido (RN). O intuito é evitar ao máximo o contato do sangue materno com o do RN.

- 1. Sempre que possível, realizar o parto empelado, com a retirada do neonato mantendo as membranas corioamnióticas íntegras.**
- 2. Clampar imediatamente o cordão após o nascimento, sem qualquer ordenha.**
- 3. Limpar com compressas macias todo sangue e secreções visíveis no rn, imediatamente após o nascimento e realizar o proceder com banho, ainda na sala de parto, usando preferencialmente chuveirinho, torneira ou qualquer fonte de água corrente (23-25).**
- 4. Aspirar delicadamente as vias aéreas do rn, evitando traumatismos em mucosas (26,27).**
- 5. Aspirar, delicadamente com sonda oral, o conteúdo gástrico de líquido amniótico. Se houver sangue, realizar lavado gástrico com soro fisiológico. Iniciar a primeira dose do azt solução oral preferencialmente ainda na sala de parto, logo após os cuidados imediatos ou nas primeiras 4 horas após o nascimento (28,29). Não há evidências científicas que comprovem a eficácia da profilaxia quando iniciada após 48 horas do nascimento. (Quadro 1)**
- 6. Colocar o R.N. em contato com físico com a mãe o mais breve possível, garantindo a humanização do parto, com vínculo mãe-filho.**



7. Quando indicado, acrescentar nevirapina, com início o mais precoce possível, nas primeiras 48 horas de vida. Quadro 1.
8. Iniciar precocemente, ainda na maternidade ou na primeira consulta ambulatorial, o monitoramento laboratorial em todas as crianças expostas, independente de serem pré-termo ou não, considerando-se a possibilidade de efeitos adversos aos arv utilizados pela mãe (ver detalhes no quadro 3), repetindo-se os exames após 4 e 16 semanas (30,31).
9. Coletar 3 exames de cv hiv: o primeiro, 2 semanas após o término da profilaxia; o segundo, 6 semanas após o término da profilaxia o terceiro 2 meses do término da profilaxia. Se algum teste for detectável, repetir imediatamente e se confirmado, coletar genotipagem e iniciar tarv, lembrando que é importante suspender a profilaxia, se esta ainda estiver sendo usada.
10. É recomendado o alojamento conjunto em período integral, com o intuito de aprimorar o vínculo mãe-filho.
11. Orientar a não amamentação e inibir a lactação com fármaco (cabergolina). Substituir o leite materno por fórmula láctea após orientações (32,33) até completar 6 meses de idade. O aleitamento misto também é contraindicado. Pode-se usar leite humano pasteurizado proveniente de banco de leite credenciado pelo ministério da saúde (p. ex., recém-nascido pré-termo ou de baixo peso). Se em algum momento do seguimento, a prática de aleitamento for identificada, suspender o aleitamento e solitar exame de cv (ver capítulo diagnóstico laboratorial).
12. São terminantemente contraindicados o aleitamento cruzado (amamentação da criança por outra nutriz) e uso de leite humano com pasteurização domiciliar. (34,35)
13. Anotar no resumo de alta do recém-nascido as informações do pré-natal, as condições do nascimento, o tempo de uso do azt injetável na mãe, o tempo de início de azt xarope e da nevirapina para o rn com dose, periodicidade e data de término, além das mensurações antropométricas, o tipo de alimento fornecido à criança e outras informações importantes relativas ao parto. Essas informações deverão ser disponibilizadas para o serviço de assistência especializada (sae) e unidade de saúde que acompanhará a criança e a puérpera.
14. A alta da maternidade é acompanhada de consulta agendada em serviço especializado para seguimento de crianças expostas ao hiv. o comparecimento a esta consulta necessita ser monitorado e, em caso de não comparecimento, contactar a puerpera. A data da primeira consulta não deve ser superior a 15 dias a contar do nascimento, idealmente na primeira semana de vida. (36, 37)
15. Observar a anotação na carteira do rn dados que remetam à exposição ao hiv, pois é um documento comumente manuseado pela família e algumas vezes requerido no serviço dos progenitores para liberação do salário família e para frequência à creche.
16. Preencher as fichas de notificação da “criança exposta ao hiv”, (ver capítulo 2) e enviá-las ao núcleo de vigilância epidemiológica competente.



## 4.2 Exposição do recém-nascido ao vírus HIV após o nascimento

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

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

**É importante a orientação sobre o uso do preservativo durante a lactação para as puérperas. Em caso de suspeita de infecção materna, cujo risco transmissão para o lactente é alto, orienta-se a interrupção da amamentação imediatamente, a realização de sorologia ou teste molecular materno bem como do lactente para detecção precoce de infecção pelo HIV, realização de PeP e acompanhamento da criança exposta.**

**A amamentação cruzada é contraindicada.**

## 4.3 Quimioprofilaxia antirretroviral no recém-nascido

Todos os recém-nascidos de mulheres infectadas pelo HIV devem receber profilaxia com ARV. A quimioprofilaxia com AZT deverá ser administrada, de preferência, imediatamente após o nascimento (nas 4 primeiras horas de vida) e a indicação da associação com a Nevirapina, com início nas primeiras 48 horas de vida, deve ser avaliada conforme os cenários descritos no Quadro 1. Não há estudos que comprovem benefício do início da quimioprofilaxia após 48 horas do nascimento. A indicação da quimioprofilaxia após esse período deve ser discutida caso a caso, preferencialmente com o médico especialista (38)

Resultados do estudo PACTG 1043 evidenciaram maior eficácia na redução da transmissão vertical do HIV com o uso de uma quimioprofilaxia combinada para o recém-nascido quando comparada ao uso de AZT por 6 semanas isoladamente, para crianças expostas de mães que não receberam ARV na gestação. (39)

O principal fator de maior risco de transmissão vertical do HIV é a magnitude da carga viral plasmática materna próximo ao parto, porém não há ensaios clínicos randomizados sobre PeP do recém-nascido em mães que receberam ARV na gestação. Perante a recente evidência de maior eficácia da quimioprofilaxia da criança exposta com esquemas combinados em mães que não receberam ARV na gestação, recomendamos que a indicação do esquema AZT+NVP para todos os recém-nascidos de mães que não tiverem comprovação de carga viral abaixo de 1.000 cópias/mL no último trimestre de gestação, idealmente em torno de 36 semanas, conforme quadro 3.

O AZT deve ser prescrito de 12/12 horas, por 4 semanas. A recomendação para a posologia de 12/12 horas, por 4 semanas mostrou-se efetiva, além de reduzir eventos adversos hematológicos.

Para a tomada de decisão sobre a profilaxia do recém-nascido, é imprescindível que ocorra o registro detalhado dos dados clínicos, laboratoriais e de condutas realizados durante o pré-



natal. A escolha do esquema a ser utilizado para a quimioprofilaxia com ARV no recém-nascido está no quadro 1:

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

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

Nos casos de impossibilidade de deglutição e se houver indicação da NVP, poderá ser avaliada administração por sonda nasointestinal, pois este fármaco só está disponível em solução oral.

**Quadro 1 – Indicação de ARV para a profilaxia da transmissão vertical do HIV.**

Cenários	Indicação do ARV- Gestante no pré natal	ARV indicado- RN	Posologia	Duração
Cenário 1	- Uso de ARV no pré-natal e peri-parto, com carga viral documentada < 1000 cópias/mL no 3º trimestre	AZT (VO)	- RN com 35 semanas de idade gestacional ou mais: 4mg/kg/dose, 12 em 12h -RN entre 30 e 35 semanas de idade gestacional: 2mg/kg/dose, de 12/12h por 14 dias e 3mg/kg/dose de 12/12h a partir do 15º dia. - RN com menos de 30 semanas de idade gestacional: 2mg/kg/dose, 12 em 12h	4 semanas
Cenário 2	-Não utilização de ARV durante a gestação, independente do uso de AZT peri-parto - Uso de ARV na gestação, mas carga viral desconhecida ou acima de 1.000 cópias/mL no 3º trimestre, ou - Histórico de má adesão,	AZT (VO) associado com	- RN nascido com IG 35 semanas ou mais: 4mg/kg/dose, 12 em 12h -RN entre 30 e 35 semanas de idade gestacional: 2mg/kg/dose, de 12/12h por 14 dias e 3mg/kg/dose de 12/12h a partir do 15º dia. - RN < 30 semanas de IGI: 2mg/kg/dose, 12 em 12h	4 semanas



**Quadro 1 – Indicação de ARV para a profilaxia da transmissão vertical do HIV.**

Cenários	Indicação do ARV- Gestante no pré natal	ARV indicado- RN	Posologia	Duração
	mesmo com CV < 1000 cópias/mL no 3º trimestre, ou - Mãe com IST, especialmente sífilis - Parturiente com resultado reagente no momento do parto.	NVP (VO)	- Peso de nascimento > 2 kg: 12mg/dose (1,2ml) Peso de nascimento 1,5 a 2 kg: 8mg/dose (0,8ml) Peso de nascimento < 1,5kg: não usar NVP	1ª dose: até 48h de vida 2ª dose: 48h após 1ª dose 3ª dose: 96h após 2ª dose

#### 4.4 Profilaxia primária para a pneumonia por *Pneumocystis jiroveci*

A pneumonia por *Pneumocystis jiroveci* é a mais frequente infecção oportunista em crianças infectadas pelo HIV. A faixa de maior risco é a do primeiro ano de vida, quando o diagnóstico definitivo da infecção pelo HIV, em alguns casos ainda não pode ser feito. A doença pode manifestar-se rapidamente, causando insuficiência respiratória aguda com alta letalidade, justificando a indicação de profilaxia primária. Em crianças menores de 12 meses, a contagem de células T-CD4+ não é marcadora do risco de doença. Recomenda-se que todas as crianças expostas ao HIV recebam profilaxia com sulfametoxazol-trimetoprima (SMX-TMP) a partir de 4 a 6 semanas de idade, até que tenham 3 cargas virais indetectáveis. Essa profilaxia é mantida somente para as crianças infectadas, a partir de 3-4 meses até 1 ano, independente de LT-CD4+. Após os 12 meses, a indicação deste medicamento será orientada pela contagem de LT-CD4+. O quadro 5 sistematiza as recomendações acima descritas (38,39).

**Quadro 1 – Recomendações para profilaxia primária de *P. jiroveci* para crianças nascidas de mães infectadas pelo HIV.**

Idade	Recomendação
Nascimento até 4 semanas	Não indicar profilaxia
4 semanas a 4 meses	Indicar profilaxia até exclusão do diagnóstico
4 meses a 12 meses: - Criança infectada pelo HIV ou infecção indeterminada - Criança não infectada	Manter profilaxia  Não indicar ou suspender



#### Quadro 1 – Recomendações para profilaxia primária de *P. jiroveci* para crianças nascidas de mães infectadas pelo HIV.

Idade	Recomendação
Após os 12 meses: - Criança infectada	Indicar de acordo com contagem de LT-CD4+

#### Quadro 2 – Recomendações das doses para profilaxia primária de *P. jiroveci* para crianças nascidas de mães infectadas pelo HIV.

Indicação de profilaxia primária: SMX-TMP, 750 mg de SMX/m <sup>2</sup> /dia, de 12/12h, 3x/semana em dias consecutivos, ou às 2 <sup>as</sup> , 4 <sup>as</sup> e 6 <sup>as</sup> feiras
Profilaxia primária com SMX/TMP, (200+40) mg/5mL, 3 vezes/semana em dias consecutivos, ou às 2 <sup>as</sup> , 4 <sup>as</sup> e 6 <sup>as</sup> feiras <ul style="list-style-type: none"><li>• &lt; 6 meses: 100 mg SMX, 1 vez ao dia = 2,5 ml, 1 vez ao dia</li><li>• 6 -12 meses: 200 mg de SMX, 1 vez ao dia = 5 ml, 1 vez ao dia</li><li>• &gt; 12 meses: 200 mg de SMX, 1 vez ao dia = 5 ml, 1 vez ao dia</li></ul>

#### 4.5 Rotina de acompanhamento clínico e laboratorial da criança exposta ao HIV

O acompanhamento deve ser mensal nos primeiros 6 meses e, no mínimo, bimestral a partir do 2º semestre de vida. Em todas as consultas deve-se registrar o peso, o comprimento e os perímetros, em especial o perímetro cefálico. A avaliação sistemática do crescimento e desenvolvimento é extremamente importante, visto que as crianças infectadas podem, já nos primeiros meses de vida, apresentar dificuldade de ganho de peso (40-43). Os gráficos de crescimento e a tabela de desenvolvimento constam na Caderneta de Saúde da Criança do Ministério da Saúde.

É importante destacar que as crianças nascidas de mães infectadas pelo HIV também podem ter maior risco de exposição a outros agentes infecciosos durante o período intrauterino e perinatal. Entre estes, destacam-se *Treponema pallidum*, vírus das hepatites B e C, vírus HTLV-1/2, vírus do herpes simples, citomegalovírus, *Toxoplasma gondii* e *Mycobacterium tuberculosis*. (44).

Outros agentes infecciosos devem ser considerados segundo a prevalência regional (Zika, malária, leishmaniose, doença de chagas, etc.).

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

##### 4.5.1 Anamnese

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



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

#### 4.5.2 Exame físico detalhado

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

#### 4.5.3 Consultas com outros especialistas

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

#### 4.5.4 Roteiro para acompanhamento laboratorial de crianças expostas verticalmente ao HIV

Propõe-se um roteiro de exames laboratoriais para o acompanhamento de crianças expostas, lembrando que o mesmo merecerá adaptações frente às especificidades de cada serviço (Quadro 6). A justificativa para a realização deste conjunto de exames baseia-se na necessidade do monitoramento de efeitos adversos devidos à exposição intrauterina e pós-natal aos antirretrovirais, bem como na importância da identificação precoce das repercussões sistêmicas da infecção pelo HIV. (45-49)

**Quadro 6 – Roteiro para acompanhamento laboratorial de crianças expostas verticalmente ao HIV.**

Exames	Idade				
	Ao nascer ou na primeira consulta ambulatorial	1-2 meses	4 meses	6-12 meses	12-18 meses
Hemograma	X	X	X	X	X
AST, ALT, GGT, FA, Bilirrubinas	X	X			X
Glicemia	X	X	X		X
Sorologia HIV <sup>1</sup>		X			X <sup>2</sup>



**Quadro 6 – Roteiro para acompanhamento laboratorial de crianças expostas verticalmente ao HIV.**

Exames	Idade				
	Ao nascer ou na primeira consulta ambulatorial	1-2 meses	4 meses	6-12 meses	12-18 meses
Carga Viral <sup>3</sup>	X	X	X		
TORCH <sup>4</sup>	X				
Sífilis	X				
HBV e HCV <sup>5</sup>	X				
HTLV 1/2 <sup>6</sup>	X				
Zika	X ou S/N <sup>7</sup>				

Notas: <sup>1</sup>Sempre que houver dúvidas em relação ao estado de infecção da mãe (p. ex., crianças abandonadas ou mães sem documentação confiável em relação a seu estado de infecção). <sup>2</sup>Caso o resultado da sorologia seja positivo ou indeterminado, recomenda-se repetir exame. <sup>3</sup>Em caso de carga viral detectável, repetir imediatamente o exame (ver capítulo diagnóstico). <sup>4</sup>Sorologias para toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus e herpes simples. <sup>5</sup>Ver sugestão de acompanhamento sorológico e virológico de crianças nascidas de mães coinfectadas por HIV com HBV, HCV, HTLV, sífilis e toxoplasmose no texto a seguir. <sup>6</sup>Para as crianças cujas mães tem exame reagente para o HTLV. Caso reagente, repetir aos 12 e 18 meses. <sup>7</sup>Nos casos de suspeita de acordo com fatores epidemiológicos.

#### **Hemograma completo:**

Como indicado no Quadro 7, o efeito adverso hematológico mais comum é a anemia relacionada com o uso da AZT.

#### **Provas de função hepática e glicemia:**

Devido ao risco potencial de alterações metabólicas relatadas em crianças expostas. Em casos raros, uso crônico de NVP foi associado a exantema e hepatite tóxica, porém estes efeitos adversos não foram observados no uso da profilaxia com 2 fármacos, utilizando-se o AZT e 3 doses da NVP.

#### **Acompanhamento da criança exposta ao HIV, à sífilis, à Hepatite B e C:**

O manejo adequado das crianças expostas a sífilis, as Hepatites B e C, bem como o seguimento laboratorial, deverá ser verificado no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Profilaxia da Transmissão Vertical do HIV, Sífilis e Hepatites Virais, disponível em [www.aids.gov.br/pcdt](http://www.aids.gov.br/pcdt).

#### **4.5.5 Efeitos adversos associados ao tratamento antirretroviral materno no feto, recém-nascido e lactente**

Apesar de ser inquestionável o benefício da profilaxia da transmissão vertical com o uso de fármacos antirretrovirais, deve-se considerar que se trata de uma doença nova, para a qual se usam medicamentos novos. A homeostase da gestante está adaptada para garantir a sua sobrevivência e o desenvolvimento de seu feto/criança. Assim, o uso de medicamentos ao longo da gravidez deve ser muito criterioso e deve sempre ser acompanhado. (49)





Aspectos como os efeitos dos fármacos antirretrovirais sobre o feto, incluindo o potencial de teratogenicidade e carcinogênese, além da farmacocinética e da toxicidade de fármacos que ultrapassam a barreira transplacentária, devem ser considerados. (49)

**Risco de prematuridade:**

Tem sido observada maior taxa de partos prematuros em gestantes que estiveram sob uso de TARV. Apesar de haver relatos discordantes em revisões sistemáticas em que tal desfecho não foi observado, essa observação traduz uma preocupação real, devido ao risco de aumento da morbidade e mortalidade perinatal relacionada com essa ocorrência. (49)

**- Toxicidade mitocondrial:**

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

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

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

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

Apesar de a disfunção mitocondrial ainda ser considerada uma questão controversa, descrita por alguns grupos de pesquisadores e não observada em outras séries, recomenda-se, devido à sua gravidade, o seguimento em longo prazo das crianças expostas aos antirretrovirais, com base em diferentes artigos de revisão e de consensos dos Estados Unidos, Canadá, Brasil e do Reino Unido (49,50).

**- Convulsões febris:**

Foi também observado, em um estudo de coorte francesa, um aumento na taxa de convulsões febris precoces em crianças não infectadas e expostas a antirretrovirais, cujo risco cumulativo foi de 11/1.000 crianças (1,1%), comparado ao risco de 4,1/1.000 (0,4%) nas crianças do grupo sem exposição aos ARV (37).

**- Alterações cardíacas:**

As manifestações cardiovasculares variam desde miocardiopatia assintomática até quadros de grave insuficiência cardíaca. A terapia antirretroviral constitui-se atualmente em medida que reduz substancialmente a transmissão vertical; todavia, o tratamento antirretroviral



combinado em adultos tem sido acompanhado pelo aumento de doença cardíaca e coronariana. As crianças expostas a esses fármacos intra útero estão sob risco potencial de sua toxicidade e de alterações cardíacas. Nos estudos que relataram disfunção mitocondrial, algumas das crianças também apresentaram miocardiopatia. Lipshultz et al. (2000) (37,38), com base no achado experimental de que a exposição intrauterina ao AZT foi relacionada com a presença de miocardiopatia mitocondrial em fetos de macacos (32), avaliaram prospectivamente cerca de 400 crianças nascidas de mães infectadas pelo HIV, expostas ou não a antirretrovirais, e não encontraram evidência de alterações cardíacas relacionadas à exposição intrauterina. Adicionalmente, em avaliação da coorte do Grupo de Estudo P2C2HIV - que avalia alterações cardíacas e pulmonares em crianças expostas ou infectadas pelo HIV - verificou-se que crianças nascidas de mães infectadas, independentemente de terem sido ou não infectadas, apresentam anormalidades cardiovasculares persistentes, com pior função ventricular esquerda e cardíaca em relação às crianças do grupo controle. Desse modo, independentemente da exposição a fármacos, os autores sugerem o acompanhamento em longo prazo das crianças não infectadas (37,38).

#### **- Redução dos níveis séricos de insulina no RN:**

Estudos em recém-nascidos expostos à terapia antirretroviral combinada intraútero demonstraram que os níveis de insulina foram inferiores ao do grupo controle, porém, não se verificou diferença na glicemia neonatal. Tais resultados podem ser explicados porque alguns ARV diminuem a tolerância à glicose. Isso se dá pela secreção e/ou ação diminuída da insulina ou pelo efeito tóxico direto desses agentes sobre as células beta-pancreáticas. Ainda, o uso dos inibidores de protease tem sido relacionado com o surgimento de intolerância à glicose e casos de diabetes. (38)

## **5 ADESÃO AO TRATAMENTO ANTIRRETROVIRAL**

A adesão ao tratamento para crianças é mais complexa do que as ações destinadas a adultos. Esforços para maximizar a eficácia do tratamento nesta população devem levar em conta características da criança; do cuidador e da família; do regime terapêutico, além de aspectos sócio-culturais.

Na literatura, os fatores mais comumente associados à adesão insuficiente entre crianças e adolescentes são: desenvolvimento físico e cognitivo; cuidadores com dificuldade de compreensão sobre o tratamento; desafios de relacionamento e comunicação entre pais e filhos; sensação de gosto ruim e efeitos adversos dos medicamentos; receio de sofrer preconceito nos grupos de socialização (escola, amigos); e atitudes oposicionistas e de revolta, frente uma revelação de diagnóstico inadequada ou o desconhecimento do diagnóstico (51-53).

Além disso, vários estudos têm demonstrado que a adesão não é um estado estático e pode variar com o tempo em tratamento. Estes resultados ilustram a dificuldade de manter níveis elevados de adesão e ressaltam a necessidade de trabalhar em parceria com os cuidadores para garantir que a educação em adesão, apoio e avaliação sejam constantes do atendimento de crianças e adolescentes (54-57).



## Fatores que influenciam na adesão

### **Cuidadores:**

No contexto pediátrico, é de extrema importância a participação dos cuidadores da família. São eles quem administram as tomadas de medicamento às crianças mais novas. Embora este papel diminua à medida que a criança cresce, a necessidade de cuidador e apoio familiar permanece crítica em todas as idades.

Para tanto, os cuidadores precisam aprender como administrar a medicação, entender o funcionamento do tratamento e assumir a responsabilidade neste cuidado. Assim, a tendência atual de iniciar TARV precocemente deve ser conduzida considerando, principalmente, a preparação e orientação dos cuidadores para que os medicamentos sejam iniciados.

### **Regime terapêutico:**

Apesar dos muitos avanços terem ocorrido em relação à complexidade e apresentações do tratamento antirretroviral, muitos desafios permanecem para as crianças.

Xaropes permitem a dosagem adequada para crianças pequenas, no entanto, eles podem ser difíceis de usar: derramam facilmente e cuidadores não familiarizados com medições líquidas podem não entender como medir a dose precisamente.

Outras questões relacionadas com medicações pediátricas são apresentação e palatabilidade: alguns medicamentos são doces e facilmente deglutidos, outros não o são.

Quando a não adesão está relacionada com a palatabilidade de uma formulação líquida, pode-se administrá-los simultaneamente com alimento esmagado, ou ainda, ser mascarado com uma pequena quantidade de xarope de aroma (58-61).

### **Adolescência:**

Durante a adolescência, é frequente a redução da adesão ao tratamento, com menores taxas de controle da replicação viral e maiores taxas de rebote virológico após supressão inicial. Faz-se necessária a consolidação de parceria entre o profissional e o jovem para escutar e propor soluções em conjunto, para a melhoria da adesão e a superação das barreiras.

A família ou rede social significativa tem um papel fundamental na adesão de quem vive com HIV/aids, particularmente na adolescência.

A tendência à superproteção dos cuidadores, frequente na transmissão vertical, e a fragilidade das referências familiares, bem como a orfandade, muitas vezes presentes nas histórias de vida de adolescentes que se infectaram por uso de fármacos injetáveis ou transmissão sexual, devem dar lugar à participação dos adolescentes como sujeitos de sua saúde, num processo de responsabilização gradual (62-64).

Para melhorar e apoiar adesão entre adolescentes, os profissionais devem manter uma atitude de não julgamento, estabelecer confiança com os pacientes/cuidadores e identificar e pactuar objetivos mutuamente aceitáveis para o cuidado.

### **Equipe Multiprofissional:**

Crianças, adolescentes e seus cuidadores devem ser atendidos preferencialmente por equipe multiprofissional sensibilizada e capacitada para acolher, informar e proporcionar um atendimento integral.

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

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



A equipe envolvida no cuidado deve ter sempre em mente que a adesão é um desafio que sofre oscilações e demanda atenção contínua, não apenas nos momentos de interrupção ou falha terapêutica. Não pode ser entendida como uma característica das pessoas, mas sim como um processo em que a pessoa não “é aderente”, mas “está aderente”, exigindo contínuo acompanhamento. Tal acompanhamento cotidiano da adesão cabe a todos os profissionais envolvidos, e tem como principal ferramenta a abordagem de cada caso por meio do diálogo franco entre crianças, adolescentes, cuidadores e equipe. Valorizar suas histórias de vida, vivências e incluí-las no próprio cuidado é essencial para a efetividade do cuidado (65-68).

### **5.1 Antes do início da TARV**

A adesão ao tratamento e a identificação de potenciais problemas devem ser abordadas antes do início da TARV e nas visitas subsequentes. Assim:

- Fornecer informações sobre HIV/aids e a importância do tratamento para a manutenção da qualidade de vida da criança/adolescente.
- Identificar possíveis barreiras para uma boa adesão.
- Avaliar capacidade da criança em engolir o comprimido e oferecer treinamento, se necessário.
- Adequar o esquema terapêutico à realidade do paciente, levando em consideração horários de escola e as atividades cotidianas da criança/adolescente.
- Identificar o responsável pela administração e supervisão da ingestão do medicamento.

### **5.2 Medidas de avaliação de adesão**

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

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



## Quadro 8 – Métodos para a avaliação da adesão.

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

### 5.3 Estratégias de adesão

A literatura sobre adesão descreve uma variedade de intervenções que podem auxiliar na adesão ao tratamento, muitas delas sem estudos que demonstrem sua evidência, mas que em combinação tendem a apresentar maior efeito na prática clínica. (69-74)

#### Estratégias de adesão

- Esquema antirretroviral: escolha o esquema mais simples e palatável possível, reduzindo a frequência de dosagem e número de comprimidos. Orientar sobre formas de “mascarar” o sabor desagradável dos medicamentos, administrando-os com alimentos ou outros aromas.
- Plano para tomada das medicações: considerando as rotinas e as variações semanais da criança, do adolescente e de seus cuidadores. Associar com atividades diárias da criança, com escovar os dentes, pode auxiliar.
- Informação em saúde: acesso objetivo dos cuidadores às informações sobre a saúde da criança/adolescente e tratamento. O uso de material escrito, figuras, desenhos, gráficos e vídeos são algumas das estratégias que podem se somar às informações e explicações dadas em conversa aberta e franca.
- Observação direta da terapia: orientar que as doses dos medicamentos sejam tomadas na presença do cuidador.
- Lembretes: utilização de caixas de comprimidos (pillbox) e alarmes podem ajudar a lembrar cada tomada de medicação.
- Técnicas motivacionais: especialmente a aplicação de reforços positivos e o uso de pequenos incentivos para tomar medicamentos, podem ser instrumentos eficazes para promover a adesão entre os mais jovens.
- Grupos de adesão: habitualmente abertos e conduzidos por profissionais da própria equipe, tem caráter informativo, reflexivo e de suporte e podem ser interessantes entre grupo de cuidadores, para que compartilhem experiências. (75-80)



## 6 TERAPIA ANTIRRETROVIRAL EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES VIVENDO COM HIV/AIDS

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

### 6.1 Objetivos da Terapia Antirretroviral

Os objetivos do tratamento antirretroviral em crianças e adolescentes são:

- Reduzir a morbimortalidade e melhorar a qualidade de vida;
- Propiciar crescimento e desenvolvimento neurológico adequados;
- Preservar, melhorar ou reconstituir o funcionamento do sistema imunológico, reduzindo a ocorrência de complicações infecciosas e não-infecciosas;
- Proporcionar supressão máxima e prolongada da replicação do HIV, reduzindo o risco de resistência aos antirretrovirais;
- Minimizar a toxicidade da terapia antirretroviral.
- Reduzir o processo inflamatório
- Diminuir reservatório viral
- Diminuir a transmissibilidade na adolescência

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

- Promover adesão satisfatória a curto e longo prazo e monitorá-la sistematicamente;
- Buscar o menor impacto possível sobre o bem-estar, rotina diária e a qualidade de vida do paciente, com a escolha de esquemas potentes, com atividade farmacológica conhecida em crianças e adolescentes, dose adequada segundo critérios de peso corporal, superfície corpórea e idade, boa palatabilidade, boa tolerância e a menor toxicidade possível;
- Avaliar o efeito do tratamento; a presença de coinfeções ou comorbidades como tuberculose, hepatites B ou C, doenças renais ou hepáticas crônicas; interações medicamentosas;
- Promover a integração dos pais e demais familiares ao tratamento.

### 6.2 Quando iniciar

O estudo START demonstrou forte evidência dos benefícios na redução de morbimortalidade associada a infecção pelo HIV quando se institui a terapia antirretroviral preconcentemente, ou seja, para indivíduos com altas contagens de CD4 (maior que 500 céls/mm<sup>3</sup>) e assintomáticos. Contudo, além do estudo “CHER” (Tratamento Antirretroviral Precoce), que demonstrou claramente o benefício do tratamento imediato para crianças menores de 1 ano de idade, com



redução de 75% na mortalidade, nenhum ensaio clínico foi realizado para demonstrar os benefícios do tratamento imediato em crianças maiores que 1 ano e adolescentes.

Estudos recentes indicam que a replicação viral mantida pode acarretar inflamação persistente e o desenvolvimento de doença cardiovascular, renal e hepática, bem como malignidades, apontando para a necessidade de controle da replicação viral mais precocemente. (81-84). Além disso, a terapia precoce também pode preservar o sistema imune e prevenir a progressão para a doença (85-90).

Considerando que a progressão da infecção pelo HIV é mais rápida em crianças do que em adultos e os parâmetros laboratoriais (LT-CD4+ e carga viral) parecem menos sensíveis para prever o risco de progressão, o benefício evidente do início imediato da terapia antirretroviral em adultos, ocorre tanto em relação a desfechos clínicos quanto para a redução do processo inflamatório e dos reservatórios virais (91,92), além disso o início precoce na redução da transmissão do HIV, este protocolo recomenda que **a terapia antirretroviral deve ser indicada para todas as crianças e adolescentes vivendo com HIV, independentemente de fatores clínicos, da contagem de linfócitos T-CD4 e da carga viral.**

A indicação para início da TARV em crianças e adolescentes deve considerar sempre os aspectos especiais de cada faixa etária, incluindo riscos e benefícios. As principais particularidades incluem as dificuldades adicionais na adesão; pequeno número de opções terapêuticas, medicações sem apresentação líquida, diferenças na farmacocinética e farmacodinâmica dos antirretrovirais e o risco de toxicidade para pacientes em processo de crescimento e desenvolvimento.

O início da TARV desde os primeiros anos de vida, considerando a necessidade de manutenção por toda a vida, pode esgotar em curto período as opções de esquemas subsequentes ativos, se ocorrerem má adesão e/ou toxicidade. Por isso é fundamental que a adesão ao tratamento e a identificação de potenciais problemas sejam abordados antes do início da TARV e monitorados nas visitas subsequentes.

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

### **Genotipagem pré-tratamento**

A maioria das crianças com aquisição vertical da infecção pelo HIV tem histórico de exposição a antirretrovirais na vida intrauterina, perinatal e/ou pós-natal. Estudos em lactentes indicam taxas altas de resistência transmitida, principalmente para AZT e NVP, bem como um aumento da transmissão perinatal de cepas de HIV resistentes.

Assim, recomenda-se que **antes do início da TARV em crianças, seja sempre solicitado o teste de genotipagem do HIV**, não sendo necessário aguardar o resultado para o início da TARV. Quando chegar o resultado da genotipagem, o esquema antirretroviral poderá ser modificado, caso necessário.

## **6.3 Considerações sobre os parâmetros laboratoriais**

### **- Contagem de linfócitos LT-CD4+:**



A contagem absoluta de LT-CD4+ varia muito nos primeiros cinco anos de vida, o que não é observado com os valores percentuais. Portanto, variações na contagem percentual de LT-CD4+ são parâmetros mais estáveis que variações na contagem absoluta para avaliar a progressão da doença em crianças menores de 5 anos.

A interpretação das variações da contagem de LT-CD4+ deve ser cuidadosa, lembrando que flutuações transitórias podem ocorrer devido a doenças comuns na infância, imunizações e métodos laboratoriais. Recomenda-se repetir o exame com pelo menos uma semana de intervalo para confirmação, ou após um mês, se a criança tiver apresentado qualquer tipo de infecção ou tenha sido vacinada, particularmente caso encontre-se assintomática ou oligossintomática.

Classificação da condição imunológica do paciente, deve-se seguir o quadro 10:

**Quadro 10: Classificação imunológica do HIV, com base em células CD4 em números absolutos e percentuais em idades específicas. (Adaptado CDC)**

Classificação imunológica	Idade na data do Teste de CD4					
	< 1 ano		1 a < 6 anos		≥ 6 anos	
	Célls/μL	%	Célls/μL	%	Célls/μL	%
1	≥1.500	≥34	≥1.000	≥30	≥500	≥26
2	750-1.4900	26-33	500-999	22-29	200-499	14-25
3	<750	<26	<500	<22	<200	<14

A classificação deve se basear principalmente na contagem de células CD4, que tem precedência sobre a percentagem de CD4. O percentual deve ser considerado somente se a contagem está ausente. Se uma infecção oportunista for diagnosticada, a classificação 3 é estabelecida independentemente do resultado do CD4.

**Intervalo de coleta de CD4:**

- Seis semanas após o início ou troca de TARV;
- Se CV indetectável coleta a cada 6 meses até 2 anos de idade;
- Após esta idade se CD4 > 25% coleta semestral até os seis anos de idade;

**- Carga Viral:**

A dinâmica viral da infecção vertical pelo HIV é diferente da observada no adulto. A criança apresenta viremia primária no início da vida e seu sistema imune é relativamente imaturo. O pico da viremia plasmática ocorre por volta dos 2 meses de idade e frequentemente atinge valores superiores a 1.000.000 cópias/mm<sup>3</sup>, com taxas de declínio mais lentas do que as apresentadas em adultos, sendo difícil definir limites precisos para a progressão da doença, principalmente no primeiro ano de vida. A viremia plasmática declina lentamente, mesmo sem TARV, a uma taxa média de 0,6 log/ano nos primeiros dois anos de vida e de 0,3 log/ano até os 4-5 anos de idade. É importante notar que, em pacientes adultos clinicamente estáveis,





variações nos níveis de carga viral de até 3 vezes (0,5 log), no curso de um dia ou em dias diferentes, carecem de relevância clínica. Essa variação biológica, em crianças, pode ser de até 5 vezes (0,7 log) em menores de 2 anos de idade e de até 3 vezes (0,5 log) em maiores de 2 anos.

#### Intervalo de coleta de Carga viral:

- Seis semanas após o início ou troca de TARV.
- O monitoramento de Carga viral pode ser feito a cada 6 meses em pacientes aderentes, com carga viral indetectável e CD4 normal para idade por no mínimo 2 anos (104,105).

#### 6.4 Como iniciar?

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

- Dados demonstrativos de supressão viral duradoura, melhora clínica e melhora imunológica;
- Experiência pediátrica com os diferentes fármacos e esquemas antirretrovirais;
- Incidência de efeitos adversos de curto e médio prazo dos diversos esquemas antirretrovirais;
- Disponibilidade e palatabilidade das formulações pediátricas;
- Comodidade posológica, incluindo o número de doses, necessidade de jejum ou ingestão com alimentos e preparação;
- Potencial de interação com outros fármacos.

#### Como estruturar o esquema antirretroviral inicial:

O esquema antirretroviral inicial deve ser estruturado com três antirretrovirais, sendo dois inibidores de transcriptase reversa nucleosídeos/ nucleotídeos mais um terceiro antirretroviral, que pode ser de diferentes classes terapêuticas, dependendo da faixa etária do paciente, como discutido mais adiante neste capítulo.

#### Dois ITRN + terceiro ARV

Abaixo seguem as orientações para estruturação de esquemas para pacientes menores de 12 anos. Para indivíduos maiores de 12 anos de idade, verificar o documento Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos, disponível em <http://www.aids.gov.br/pcdt>

#### Composição do esquema com dois ITRN + Terceiro ARV:

##### Dupla de ITRN

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

A associação ABC + 3TC tem se mostrado tão ou até mais potente do que AZT + 3TC, porém, ressalva deve ser feita em relação à hipersensibilidade associada ao ABC, que ocorre numa



pequena proporção de pacientes, particularmente associada ao HLA-B\*5701. A pesquisa do HLA sempre deve ser feita visto que este exame já está disponibilizado no SUS.

A escolha da dupla de ITRN está no quadro 11.

### Terceiro ARV

A escolha do terceiro antirretroviral para a composição do esquema antirretroviral inicial está no quadro 11.

### Quadro 11:

#### Esquemas indicados para início de tratamento, preferencial e alternativo:

Faixa etária	Início de tratamento				Após primeira falha
	Preferencial		Alternativa		
14 dias-3meses	AZT+3TC	LPV/r	NVP		
3meses-24meses	ABC*+3TC	LPV/r	AZT+3TC TDF**+3TC	NVP	LPV/r TPV/r
24meses-36meses	ABC*+3TC	RAL	AZT+3TC TDF**+3TC	NVP	LPV/r TPV/r
36meses-12anos	ABC*+3TC	RAL	AZT+3TC TDF**+3TC	EFZ	LPV/r ATV/r TPV/r DRV/r
Acima de 12 anos	TDF**+3TC	DTG		EFZ	ATV/r DRV/r LPV/r RAL

\* Não retardar o início de TARV enquanto se aguarda o resultado do exame; \*\* A partir de 6 anos ou 35kg

### Primeira linha de tratamento

#### Esquema preferencial

Os estudos utilizando inibidores de integrase em crianças são limitados, assim como a comparação dos diferentes esquemas, tolerabilidade e segurança.

A utilização desta classe de antirretrovirais em crianças está baseada em estudos que demonstram superioridade com melhor eficácia, tolerabilidade e interação com outras medicações e em um número reduzido de estudos com adolescentes.

#### Esquema alternativo

A NVP é indicada para crianças menores de 3 anos de idade pois o EFV não tem indicação para crianças abaixo dessa idade. Nos primeiros 14 dias se faz a posologia de 200mg/m<sup>2</sup> dose única diária, para reduzir o risco de exantema e, a seguir, 200mg/m<sup>2</sup> 12/12 h (dose máx. 200mg 12/12h).

As características da classe dos ITRNN são: baixa barreira genética, em que uma única mutação pode conferir resistência, com reação cruzada entre a NVP e o EFV podendo comprometer a Etravirina; risco raro de reações adversas graves: Síndrome de Stevens-Johnson e



hepatotoxicidade (maior com a NVP), e potencial de interação com múltiplos fármacos que têm metabolismo hepático (91-94).

Em casos de crianças com histórico de exposição intraútero ou perinatal à nevirapina ou situações em que o uso de efavirenz e nevirapina esteja impossibilitado, deve-se proceder à sua substituição por um Inibidor de Protease. Quadro 12

## **Segunda linha**

### **IP/r:**

Os IP's têm eficácia clínica, virológica e imunológica bem documentada e elevada barreira genética, em que o desenvolvimento de resistência requer acúmulo de mutações. As desvantagens incluem complicações metabólicas como dislipidemia, lipodistrofia e resistência à insulina; potencial de interação medicamentosa; número de comprimidos, e palatabilidade, impossibilidade de macerar o LPV/r podem dificultar a adesão (95,96).

## **Interpretação e manejo da resposta terapêutica aos antirretrovirais**

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

- O exame de LT-CD4 e carga viral do HIV devem ser colhidos antes do início do tratamento;
- O teste de resistência (genotipagem) deve ser colhido antes do início do tratamento;
- Falha na adesão relacionada ao esquema antirretroviral (por ex., erros na administração, atrasos e não administração de doses nos intervalos prescritos, suspensões esporádicas, falta do medicamento);
- Toxicidade dos fármacos e efeitos adversos, imediatos e mediatos;
- Uso prévio de antirretrovirais com falha e resistência viral;
- Altos níveis de carga viral e baixa contagem de LT-CD4+ antes do tratamento;
- Presença de comorbidades que limitem o uso de alguns fármacos no esquema (por ex., tuberculose);
- Níveis séricos inadequados devido a aspectos de farmacocinética dos fármacos usados, mudanças metabólicas (idade) e alterações relacionadas à necessidade de administração com ou sem alimentos (97-100).

### **4.1. Monitoramento da resposta terapêutica aos antirretrovirais**

A resposta terapêutica aos antirretrovirais deve ser monitorada desde seu início e ao longo de toda a terapia, tendo em vista que os fatores limitantes acima descritos podem modificar-se com o tempo e a idade dos pacientes. A adesão ao tratamento, por exemplo, é um processo contínuo e passível de variações (ver capítulo 5).

Os objetivos do monitoramento são: avaliar a adesão ao esquema, tolerabilidade dos fármacos, os efeitos adversos, as afecções associadas à síndrome de recuperação imunológica e a eficácia do TARV. Inicialmente, e de acordo com as características peculiares de cada paciente sua família ou cuidador, a periodicidade para avaliação clínica e laboratorial irá requerer visitas com agendamento a intervalos menores e com maior frequência (101-103).

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



Recomenda-se fortemente que avaliações basais sejam realizadas antes do início do uso dos ARV's ou nas trocas. Os exames laboratoriais recomendados em geral são:

- Proteínas Totais e frações pré tratamento;
- Quantificação de RNA-HIV (carga viral) 6 semanas após início da terapia, e a cada 6 meses;
- Genotipagem pré tratamento e em caso de suspeita de resistência aos ARV's
- Contagem de LT-CD4+: 6 semanas após início da terapia, e a cada 6 meses por 2 anos, em seguida CV semestral e CD4 anual;
- Hemograma completo, unção hepática (AST, ALT, FA, GGT e bilirrubinas) e renal (uréia e creatinina), bioquímica (ionograma, glicemia, colesterol e frações, triglicerídios, amilase, lipase), análise do sedimento urinário: 6 semanas após início da terapia, e a cada 6 meses;
- Radiografia de tórax

#### **HLA\*B5701 em caso de indicação do ABC**

A história clínica a cada visita após o início do esquema antirretroviral deve avaliar mudanças em relação ao quadro basal, ocorrência de efeitos adversos, adesão (dificuldades para administrar o esquema antirretroviral) e identificação de dificuldades para continuar o acompanhamento planejado (p. ex., retorno para consultas, coleta de exames). Ao mesmo tempo, o aumento de apetite, o ganho pômdero-estatural e a melhora de disposição/atividade podem sugerir boa resposta terapêutica logo nas primeiras visitas, e quando identificados, devem ser valorizados como reforço positivo associado à efetividade e adesão ao tratamento. No quadro 11, a seguir, propomos intervenções e periodicidade sugerida para monitoramento do tratamento em cada visita, ao longo do tempo.

O monitoramento do CD4 e Carga viral pode ser feito a cada 6 meses em pacientes aderentes e com carga viral indetectável e CD4 normal para idade por no mínimo 2 anos (104,105).

#### **4.2. Síndrome inflamatória da reconstituição imune**

A síndrome inflamatória da reconstituição imune (SIR) ocorre em pacientes com infecção pelo HIV que iniciaram terapia antirretroviral (TARV). A SIR resulta do processo de recuperação da imunidade tanto para agentes infecciosos específicos, como para antígenos não infecciosos. A incidência de SIR ainda não é bem definida nem em adultos nem em crianças. Contudo, estima-se a ocorrência em geral de 10-20% de crianças com infecção pelo HIV que iniciaram TARV. Uma revisão sistemática publicada em 2010 revelou que a incidência de SIR variava de acordo com condições definidoras de aids, e.g. SIR ocorreu em 37,7% dos pacientes com retinite por CMV, em 19,5% dos pacientes com meningite por criptococo e 15,7% dos pacientes com tuberculose. Em crianças as causas mais comuns de SIR são infecção por micobactéria, i.e., tuberculose, micobactéria atípica e associada a BCG. (106)

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



apresentam infecções paradoxais ou processo inflamatório na vigência de recuperação imunológica (106-108).

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

A etiopatogenia da SIR ainda não foi totalmente esclarecida. Contudo, se tem como fator de risco a carga viral elevada e contagem LT-CD4+ baixa no início do tratamento. Uma definição de caso de SIR inclui a ocorrência de resposta virológica e deterioração clínica por condição infecciosa ou inflamatória após o início de TARV, associado a sintomas que não possam ser explicados por outra infecção ou neoplasia, falha de tratamento para infecção oportunista, reação adversa a fármacos ou falta de adesão a TARV ou tratamento para tuberculose.

O manejo da SIR vai depender da apresentação clínica. Na forma desmascarada, o diagnóstico e tratamento da infecção oportunista que se apresenta inicialmente de forma oculta e depois subclínica é o recomendado e suficiente. Nas formas muito graves, ocasionalmente a descontinuação temporária de TARV pode ser necessária. Uma estratégia para diminuir a ocorrência deste tipo de SIR é de se aumentar a triagem para infecções oportunistas no diagnóstico da infecção pelo HIV, especialmente para tuberculose. Na forma paradoxal, o manejo deve ser baseado em medidas anti-inflamatórias e específicas (ex. antibioticoterapia na ocorrência de infecções bacterianas). As opções terapêuticas devem levar em consideração a gravidade clínica. Os casos leves geralmente só requerem observação. Nos casos moderados podem ser usados anti-inflamatórios não hormonais. Nos casos severos pode ser necessário o uso de corticosteróides, interrupção temporária da TARV e debridamento cirúrgico (109-112).

## **5. FALHA TERAPÊUTICA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES VIVENDO COM HIV/AIDS**

### **5.1. Falha terapêutica**

Conceitua-se falha terapêutica uma resposta subótima ou falta de resposta sustentada à terapia antirretroviral, sob critérios virológicos, imunológicos e/ou clínicos. Quando o paciente inicialmente respondeu bem ao tratamento, com máxima supressão viral, reconstituição imunológica e ausência de doenças associadas à infecção pelo HIV, geralmente a falha virológica precede a falha clínica e a imunológicaas demais (113-116).

#### **5.1.1. Falha virológica**

Conceitua-se falha virológica a não obtenção da supressão viral (Carga viral maior 50 cópias/mL). Pode ocorrer como uma resposta incompleta a TARV ou um rebote virológico após a supressão viral ter sido alcançada, como será exposto a seguir. É importante ressaltar que crianças podem demorar mais tempo para alcançar carga viral indetectável, especialmente lactentes que apresentam elevadas cargas virais antes do início do tratamento. Além disto, a ocorrência de infecções transitórias e/ou imunizações, eventos muito comuns na faixa etária pediátrica, pode provocar aumentos temporários da carga viral, não relacionados à falha virológica. Assim, a falha deve ser confirmada por dois testes de carga viral, com intervalo superior a três semanas da coleta (117,118).

##### **5.1.1.1. Resposta incompleta**

Considera-se resposta incompleta qualquer das seguintes situações:



- Diminuição  $< 1 \log_{10}$  do número de cópias/mL de RNA-HIV após 8 a 12 semanas de tratamento antirretroviral;
- Carga viral  $> 200$  cópias/mL de RNA-HIV após 6 meses de tratamento. Ocasionalmente, lactentes com RNA-HIV elevado no início da TARV, podem demorar mais tempo para alcançar a indetectação.

#### **5.1.1.2. Rebote virológico**

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

Episódios isolados de detecção de cargas virais baixas ( $< 1.000$  cópias/mL) (denominados “blips”), seguidos de indetectação, são relativamente comuns e não refletem necessariamente falha virológica. Por outro lado, cargas virais repetidamente detectadas ( $\geq 1.000$  cópias/mL) geralmente representam rebote e falha virológica (119-121).

#### **5.1.2. Falha imunológica**

A falha imunológica é definida como uma resposta imunológica incompleta à TARV ou uma deterioração imunológica durante a terapia. Em crianças, a contagem de LT-CD4+ normalmente diminui com a idade e esse fator deve ser considerado na avaliação de crianças menores de 5 anos. Abaixo dessa idade, as variações percentuais devem ser mais valorizadas, enquanto nas crianças maiores de 5 anos podem-se utilizar as variações na contagem absoluta de LT-CD4+ (122-124).

##### **5.1.2.1. Resposta imunológica incompleta**

Ocorre quando não se consegue um aumento  $\geq 5\%$  do percentual de LT-CD4+ basal em pacientes menores de 5 anos de idade com imunossupressão grave (LT-CD4+  $< 15\%$ ), ou um aumento de 50 células/mm<sup>3</sup> em maiores de 5 anos com imunossupressão grave (LT-CD4+  $< 200$  células/mm<sup>3</sup>), após 12 meses de tratamento. (122)

##### **5.1.2.2. Deterioração imunológica**

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

#### **5.1.3. Falha clínica**

Caracteriza-se como falha clínica a ocorrência de novas infecções oportunistas e/ou outra evidência clínica de progressão da doença após a instituição da TARV. A falha clínica representa a categoria mais urgente e mais preocupante de falha terapêutica e necessita de uma avaliação imediata. Contudo, a ocorrência de infecções oportunistas ou outras afecções em pacientes em tratamento com parâmetros virológicos e imunológicos estáveis pode não refletir uma falha clínica, e sim uma disfunção imune ou síndrome da reconstituição imunológica (vide capítulo 7). Eventos clínicos que ocorrem nos primeiros meses do início da TARV também não indicam, necessariamente, falha terapêutica (125-128). Por outro lado, a ocorrência de eventos clínicos significantes, mencionados abaixo, é forte indicio de falha terapêutica:

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



#### **5.1.4. Discordância entre respostas virológica, imunológica e clínica**

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

##### **5.1.4.1. Respostas clínica e imunológica apesar de resposta virológica incompleta**

Alguns pacientes em TARV podem apresentar respostas clínica e imunológica por até 3 anos, apesar de manter viremia persistente. Uma possível explicação para este tipo de resposta seria a manutenção de RNA-HIV baixa ou a seleção de cepas de HIV com mutações de resistência que apresentam menor “fitness” (capacidade de replicação). (129)

##### **5.1.4.2. Falha imunológica apesar de resposta virológica e independente de resposta clínica**

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

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

Além disto, é comum que pacientes com imunossupressão grave no início da TARV alcancem supressão virológica semanas a meses antes da resposta imunológica. (129-134).

##### **5.1.4.3. Falha clínica apesar de resposta virológica e imunológica adequadas**

Pacientes que apresentam progressão da doença apesar de resposta virológica e imunológicas favoráveis à TARV devem ser avaliados cuidadosamente, pois a maioria dos casos não representa falência à TARV. Uma das principais razões para ocorrência de infecções oportunistas nesta situação, dentro dos primeiros meses do início da TARV, é a Síndrome da Reconstituição Imunológica (SIR), que não representa falência terapêutica e não requer a descontinuação da TARV (135-139).

#### **5.2. Avaliação do Paciente em Falha Terapêutica**

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

Fazer uma avaliação cuidadosa para entender a etiologia da falha e determinar a intervenção mais adequada. Esta avaliação deve incluir a pesquisa criteriosa da adesão, de intolerância medicamentosa, de farmacocinética e da resistência viral (Quadro 13).



Crianças que sofreram lesões irreversíveis aos pulmões (bronquiectasias), cérebro ou outros órgãos, especialmente em vigência de imunossupressão grave pré-TARV, podem continuar apresentando infecções e sintomas recorrentes, mesmo com a recuperação imunológica. Estes casos também não representam falha terapêutica e não apresentam indicação de mudança de TARV. Outras condições que devem ser investigadas incluem: tuberculose, neoplasia, desnutrição. Ocasionalmente, alguns pacientes podem apresentar doenças oportunistas relacionadas à aids (como pneumonia por *Pneumocystis jiroveci* ou candidíase esofágica) mais de 6 meses após alcançar supressão virológica e aumento do LT-CD4+, o que não pode ser explicado por SIR, lesão orgânica pré-existente ou outra razão. Apesar de estes casos serem raros, eles não representam falência da TARV e sugerem que o aumento do LT-CD4+ não necessariamente representou o retorno completo da função imunológica (140).

### Quadro 13 – Avaliação das causas da falha virológica.

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

Uma vez que as causas da falha terapêutica tenham sido identificadas e avaliadas, deve-se determinar se há necessidade e possibilidade da troca do esquema, se há urgência nesta troca e probabilidade de que o HIV-RNA seja indetectável. A urgência de um novo esquema depende do grau de imunossupressão e da presença de falha clínica. Para crianças com imunossupressão grave, a troca da TARV, quando possível, é prioritária e urgente, para evitar progressão clínica da doença. Para crianças sem imunossupressão grave, com menor risco de progressão para doença, a troca é menos urgente, porém necessária; uma vez que viremia persistente leva ao acúmulo progressivo de mutações de resistência, limitando opções terapêuticas futuras. A probabilidade de alcançar e manter o HIV-RNA indetectável depende do grau de resistência aos antirretrovirais, do número e das classes de antirretrovirais ativos e fundamentalmente da adesão ao novo esquema (141-144).

As opções terapêuticas para crianças menores de 6 anos de idade são bastante limitadas; além disto, a indicação de TARV para todas as crianças menores de 12 meses de idade prolonga o tempo de exposição aos medicamentos e aumenta o risco de falha em idade precoce.

O esquema inicial com 2 ITRN +IP permite abordar a primeira falha com a troca por 2 ITRN + II ou ITRNN, dependendo da faixa etária. Se o esquema inicial for composto por 2 ITRN + II, a troca pode ser para 2 ITRN + IP ou ITRNN, também depende da faixa etária. Nas crianças expostas à NVP no período neonatal, que receberam esquema inicial com 2 ITRN + IP/r (LPV/r), deve-se proceder à troca para 2 ITRN + II. Se não for possível utilizar II, pode-se utilizar ITRNN, especialmente quando a genotipagem pré-tratamento mostrou sensibilidade a esta classe. Entretanto, este grupo pode apresentar mutações de resistências arquivadas para ITRNN. A reavaliação do HIV-RNA dentro de 6 a 8 semanas da troca é fundamental e se não houver resposta virológica deve-se realizar nova genotipagem (145,146).

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





A enfuvirtida pode ser utilizada nesta faixa etária, mas em virtude de sua via de administração (subcutânea), da baixa barreira genética e do alto custo, constitui um medicamento de uso reservado para pacientes sem outras opções que permitam estruturar esquemas de resgate. O Quadro 14 resume as opções atuais para a falha terapêutica, de acordo com a faixa etária.

**Quadro 14: Antirretrovirais para troca de esquema após falha terapêutica, de acordo com a faixa etária.**

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

\* quando a apresentação pediátrica estiver disponível

### 5.3. Teste de genotipagem

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

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

- Possibilita esquemas de resgate mais efetivos, com trocas direcionadas de esquemas antirretrovirais;
- Evita trocas desnecessárias de antirretrovirais, propiciando o uso de fármacos ativos por períodos mais prolongados;
- Evita a manutenção da toxicidade de fármacos inativos.

A solicitação do teste de genotipagem deve ser solicitada já na primeira falha.

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

- Início de terapia antirretroviral (pré-tratamento): Indicada para gestantes, crianças, pessoas que tenham se infectado com parceiro em uso de TARV (atual ou progresso) e pacientes com diagnóstico de coinfeção tuberculose e HIV.
- Falha virológica confirmada: Dois testes de carga viral com intervalo superior a 4 semanas em pacientes em TARV há pelo menos seis meses, ou três meses no caso de gestantes e crianças. Os resultados dos dois testes de carga viral devem ser detectáveis, sendo o último superior a 500 cópias/mL.

São contraindicações para solicitação do teste:

- Teste de genotipagem prévio evidenciando ausência de opções terapêuticas por resistência completa, exceto diante da disponibilização de novos fármacos;



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

- A adesão ao tratamento antirretroviral deve sempre ser avaliada antes da solicitação do teste;
- A presença de cargas virais muito elevadas pode indicar falta de adesão ao tratamento;
- Após **12 meses** da coleta do sangue para o teste, o resultado de um teste de genotipagem deve ser considerado desatualizado.

### **Rede Nacional de Genotipagem (RENAGENO) - Novos alvos**

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

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

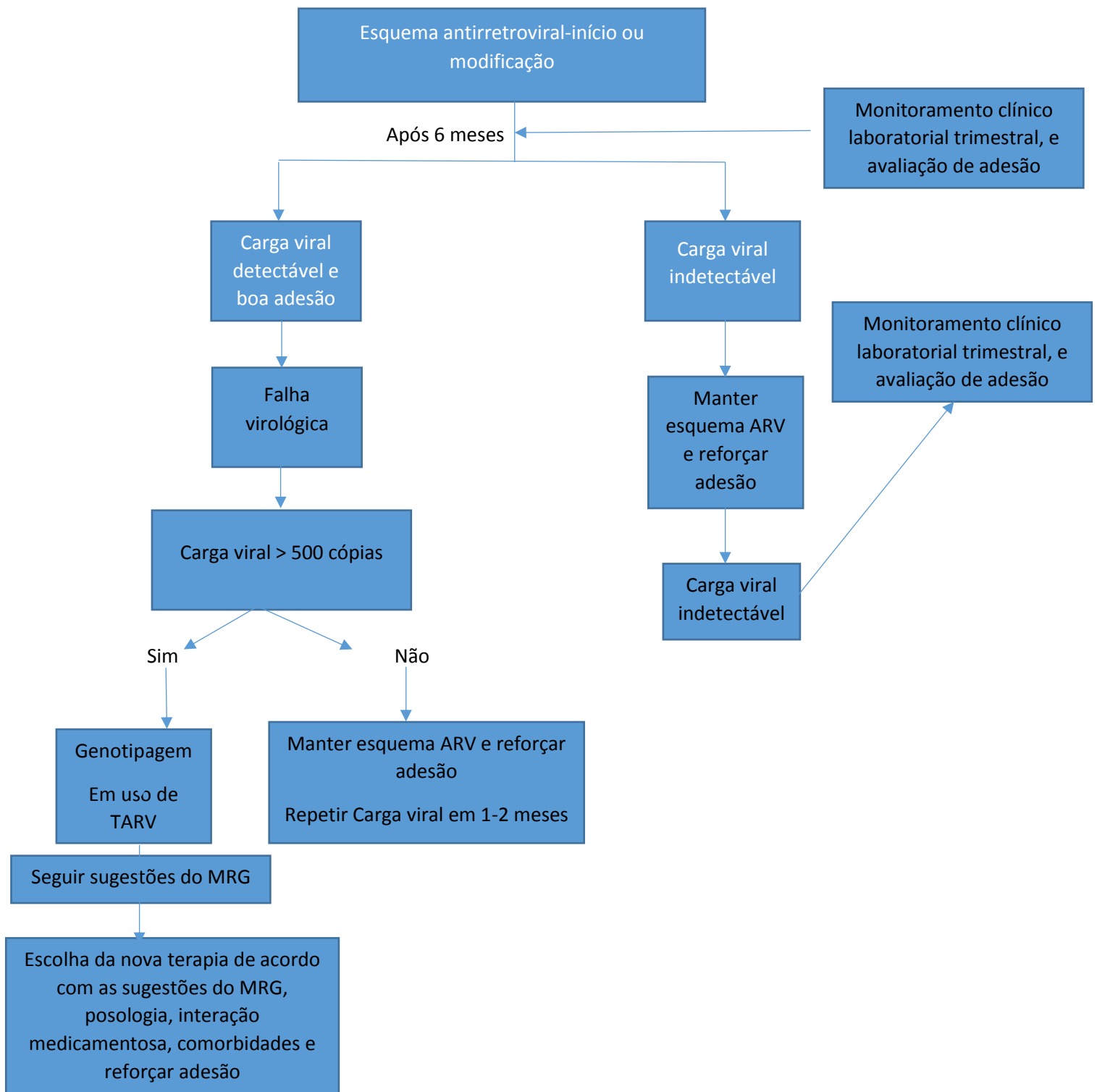
Genotipagem na GP41: Indicada para pacientes em falha virológica atual com esquemas estruturados com enfuvirtida. Ressalta-se que, em razão do “arquivamento” de mutações, não está indicada a realização da genotipagem para este alvo em casos de uso prévio deste ARV.

Teste de genotropismo: indicado para pacientes em que mesmo com a utilização de DRV/r e RAL, a chance de obtenção de supressão viral a níveis indetectáveis seja considerada baixa. Para a pesquisa de indicação de antagonistas do CCR5 o alvo da genotipagem é a alça V3 da gp120, devendo ser assinalada no formulário de solicitação de genotipagem (147).

#### **5.4. Manejo da Falha Terapêutica**

Existem diferentes situações de falha terapêutica, de acordo com o resultado da genotipagem, a ser consideradas na escolha de um novo esquema antirretroviral. (Figura 3)

**Figura 3: Esquema para escolha ou modificação do antirretroviral após resultado da genitipagem**



### 5.5. Viremia persistente na ausência de resistência identificada

A presença de multiplicação viral (viremia persistente) na ausência de resistência do HIV aos antirretrovirais em uso sugere falta de exposição do vírus aos medicamentos. Em geral, isto é resultado de total não adesão ou abandono do tratamento. No entanto, é importante a exclusão de outros fatores, tais como a utilização de doses insuficientes, má absorção ou



interações medicamentosas. Neste caso, NÃO está indicada a troca da TARV, mas sim o reforço da adesão.

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

### **5.6. Viremia persistente com resistência ao esquema atual (confirmada pela genotipagem)**

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

A escolha dos ARV's, baseia-se na contagem de LT-CD4+, no RNA-HIV, nos testes de resistência atual e prévios, no histórico de ARV utilizados, toxicidades e disponibilidade de novos ARV's.

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

Aqueles ARV's suspensos por questões de intolerância ou baixa adesão podem, em algumas situações, ser reintroduzidos. Sendo possível quando não há resistência e questões quanto a tolerância e adesão foram ultrapassadas.

#### **Quadro 15 – Orientações sobre escolha de esquema ARV de resgate.**

- Buscar sempre carga viral indetectável.
- Dois fármacos plenamente ativos e de classes diferentes.
- Escolha guiada por genotipagem (análise dos testes anteriores), história terapêutica (esquemas prévios e atuais).
- Considerar nível de carga viral, contagem de LT-CD4+ .
- A escolha da nova dupla de ITRN é particularmente importante no esquema de resgate, pois o uso de um ITRN não totalmente ativo pode resultar na seleção de mutações adicionais de resistência, comprometendo este novo esquema. (113,114) Evitar o uso de estavudina.
- Não usar ITRNN, caso haja ocorrido falha prévia a esquema contendo este medicamento, mesmo que em exames antigos. Neste caso, recomenda-se um novo esquema com IP/r. A resistência à NVP geralmente resulta em resistência cruzada ao EFV e vice-versa. A etravirina pode ser exceção, mantendo-se sensível,, se a genotipagem assim o demonstrar. (113,114)
- Usar IP potencializado com ritonavir associado a 2 ITRN, após falha de primeiro esquema contendo ITRNN. LPV/r é a combinação de preferência. (113,114)
- Considerar o efeito residual característico dos ITRN. Mesmo havendo resistência ao 3TC (pela emergência da mutação M184V), o uso desta droga pode contribuir para a redução do fitness viral, supressão do HIV e sendo capaz de reverter parcialmente o efeito de algumas outras mutações (TAM – mutações para os análogos de timidina). Esta estratégia pode não ser útil se o esquema de resgate incluir ABC. (117,118)
- Se houver evidência de baixa adesão, o foco deve ser a superação das barreiras à boa adesão (115,116).
- Para pacientes com indicação de troca de TARV devido à ocorrência ou progressão de quadro neurológico, o novo esquema deve incluir antirretrovirais que alcancem altas concentrações no sistema nervoso central. (Quadro 16).
- Discutir casos de multifalha ou resistência ampla.



1 (baixa penetração)	2 (média penetração)	3 (alta penetração)
Tenofovir (TDF)	Emtricitabina (FTC)	Abacavir (ABC)
Ritonavir (RTV)	Lamivudina (3TC)	Zidovudina (AZT)
Tipranavir/r (TPV/r)	Efavirenz (EFZ)	Nevirapina (NVP)
Enfuvirtida (T-20)	Amprenavir (APV)	Atazanavir/r (ATV/r)
Dolutegravir (DTG)	Atazanavir (ATV)	Indinavir/r (IDV/r)
Raltegravir (RAL)	Indinavir (IDV)	Lopinavir/r (LPV/r)

### 5.7. Viremia persistente com multirresistência aos antirretrovirais em pacientes com poucas opções terapêuticas

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

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

O uso contínuo de IP/r, na presença de viremia persistente, pode levar ao acúmulo de mutações adicionais, comprometendo a ação de novos IP/r. Este acúmulo de mutações é lento e gradativo, especialmente se a CV não for muito alta. Como a presença de mutações de resistência pode limitar a replicação viral, a manutenção do IP/r nesses casos pode ser benéfica para alguns pacientes. Por outro lado, a interrupção completa de um esquema não supressor pode levar ao aumento súbito da carga viral, redução do LT-CD4+ e maior risco de progressão clínica da doença (148).

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

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

A indicação de medicamentos de terceira linha, DRV/),TPV/r, RAL e (ENF) está recomendada para pacientes que preencham TODOS os critérios apontados no quadro 17.



### Quadro 17 – Critérios gerais de indicação de ARV de uso restrito.

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

O esquema de resgate deve incluir pelo menos um ARV ativo, preferencialmente com atividade plena, no teste de genotipagem, para acompanhar o medicamento de terceira linha. Ressalta-se que não devem ser considerados como medicamentos ativos 3TC, NVP, EFV e ENF e se já houve falha virológica prévia com o uso desses ARV, mesmo que sensíveis no teste de genotipagem. O quadro 18 mostra os ARV de 3ª linha e suas características (149).

### Quadro 18 – Critérios de indicação e algumas características de cada ARV de 3ª linha.

#### IP/r

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

Teste de genotipagem recente com o perfil:

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

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

Teste de genotipagem recente com o perfil:

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

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

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

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

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



#### Quadro 18 – Critérios de indicação e algumas características de cada ARV de 3ª linha.

falha prévia aos outros ITRNN (EFV e NVP).

Ressalta-se que a genotipagem pode subestimar a resistência à ETR e que este ARV apresenta interações medicamentosas frequentes, sendo incompatível com TPV e ATV. No Brasil, este medicamento só está aprovado para maiores de 18 anos. Seu uso em crianças e adolescentes está indicado apenas em casos excepcionais, sendo considerado “off-label” (150,151).

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

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

**Maraviroque (MVQ):** É recomendado para situações em que, mesmo com a utilização de DRV/r e RAL, a chance de obtenção de supressão viral seja considerada baixa. Além disso, só poderá ser indicado se houver teste de tropismo viral evidenciando presença exclusiva de vírus R5, realizado no máximo 6 meses antes do início do novo esquema. (152)

#### Quadro 19 – Critérios para substituição da enfuvirtida por raltegravir.

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

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

#### 5.8. Pacientes com problema de adesão como causa principal da falha virológica

Quando houver evidência de má adesão à TARV e de que uma boa adesão a um novo esquema não será possível, deve-se iniciar um trabalho na melhora da adesão antes da troca do



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

## **6. MANEJO CLÍNICO E FARMACOLÓGICO DE EVENTOS ADVERSOS ASSOCIADOS A TERAPIA ANTIRRETROVIRAL EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES**

### **6.1. Princípios**

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

A monitorização laboratorial não é necessária para iniciar a TARV.

A monitorização laboratorial guiada pelo sintoma para avaliação de segurança e toxicidade pode ser realizada em pacientes sob TARV.

A supressão viral deve ser preservada mediante a troca de um ARV devido à toxicidade.

As interações medicamentosas sempre devem ser consideradas quando iniciado quaisquer novos medicamentos em crianças em uso de TARV. Veja o site <http://www.hivdruginteractions.org> para análise das interações.

A toxicidade aos medicamentos antirretrovirais tem sido um grande obstáculo para o uso de TARV nos nossos dias e um dos principais propósitos dos antirretrovirais atuais é a redução dos efeitos colaterais. Os efeitos colaterais podem ser agudos (aparecendo usualmente nos primeiros dias ou semanas após o início da terapia), ou tardios aparecendo após o uso prolongado de um determinado antirretroviral.

A adesão pode ser prejudicada devido aos efeitos colaterais por causar alterações na rotina diária (ex.: sonolência ou falta de concentração causada pelo EFV; diarreia causada pelo LPV/r, náuseas e mal-estar causados pelo AZT, icterícia clínica causada pelo ATV/r).

Os efeitos agudos podem estar relacionados com quaisquer antirretrovirais e se apresentarem como náusea, diarreia, cefaleia, exantemas (que podem ser mínimos, leves ou severos, como Síndrome de Stevens-Johnson), disfunção hepática (desde elevação de enzimas assintomáticas até hepatite induzida por fármacos) e reações alérgicas. Caso sejam severas, os antirretrovirais devem ser descontinuados com a reintrodução gradativa de cada droga suspeita de ter causado as reações.

Alguns efeitos colaterais tais como vômitos e diarreia, podem ser transitórios e tendem a se resolver com o tempo, porém, monitoração, tratamento sintomático e de suporte podem ser necessários.

Num período mais longo, disfunções orgânicas específicas, complicações hematológicas e distúrbios metabólicos podem ocorrer, incluindo toxicidade mitocondrial, perda mineral óssea,





lipodistrofia, aumento do colesterol e triglicerídeos e aumento da glicemia ou resistência periférica à insulina. (166)

Fatores de risco associados incluem doença avançada pelo HIV, uso de d4T, uso de não nucleosídeos, IPs e uso de ART triplos/combinados. A relação causal entre uso de ARV e lipodistrofia é complexa pois envolve a exposição múltipla a diversos antirretrovirais e mudanças fisiológicas na composição corpórea durante a infância e adolescência. Efeitos colaterais tardios devem ser monitorados e pesquisados apropriadamente em cada consulta (ex.: Hipertensão portal não cirrótica causada pelo ddl). (167-169)

Os efeitos colaterais cardiológicos e cérebro vasculares têm aumentado nos adultos infectados, o que parece estar associado tanto ao uso da TARV quanto ao próprio efeito do HIV, aumentando com o uso de IPs e ABC. Vários mecanismos têm sido propostos, incluindo distúrbios metabólicos e dos lipídios (especialmente relacionados aos IPs), resistência à insulina, dano vascular direto e aumento da inflamação. (170)

Estudos em crianças demonstram um aumento em marcadores de riscos cardiovasculares, marcadores de ativação imune, espessamento das camadas íntima e média das artérias carotídeas e alteração da velocidade da onda de pulso carotídea radial. Outros efeitos colaterais relacionados à disfunção orgânica específica, tais como alteração do sistema nervoso central, alteração da função renal, hepatite ou perda óssea, podem ser tanto atribuídas aos antirretrovirais ou ao próprio HIV. O estudo SMART em adultos tem sido importante ao demonstrar que o tratamento com a TARV resulta em menos problemas do que a suspensão das medicações. (151)

## **6.2. Inibidores Não Nucleosídeos da Transcriptase Reversa (ITRNN)**

### **Efavirenz:**

A principal toxicidade relacionada ao EFV são os sintomas neuropsiquiátricos (pesadelos, distúrbios de humor, sonolência, dificuldade de aprendizado e depressão) os quais podem ser piores em crianças mais velhas e de difícil avaliação em crianças menores. Deve-se ter isto em mente quando considerar qual medicação usar em criança com distúrbio neurológico e psicológico. Outras complicações associadas ao EFV são a dislipidemia, redistribuição da gordura corporal e ginecomastia.(151)

### **Nevirapina:**

Pode estar associada com exantema cutâneo, hepatite e Síndrome de Stevens-Johnson, o que ocorre geralmente dentro dos primeiros meses de exposição. O exantema e hepatite são menos comuns quando tal medicamento é iniciado com a metade da dose nas duas primeiras semanas de uso evoluindo para dose plena após este período. A NVP não pode ser usada em crianças com disfunção hepática ou com a administração concomitante de outros medicamentos hepatotóxicos. (152)

O exantema é menos observado com o uso do EFV em comparação à NVP; entretanto não há dados suficientes que corroboram a troca da NVP pelo EFV nos casos de reações dermatológicas de hipersensibilidade, pois a reincidência de exantema foi relatada em mais de 12% em adultos após tal substituição. (153)

## **6.3. Inibidores de protease (IP)**

Os Inibidores de Protease estão associados com dislipidemia e lipodistrofia (154-157), entretanto os medicamentos de uso uma vez ao dia como o ATV/r e DRV/r, em adultos tendem a causar menos anormalidades (158-160). Medidas para melhorar a dislipidemia podem incluir a mudança do estilo de vida, (dieta e exercícios), e mudança para antirretrovirais com menor potencial de toxicidade aos lipídios (NVP, ATV/r, DRV/r e RAL). Em casos raros quando não houve resolução do efeito adverso com a substituição dos antirretrovirais o uso de



hipolipemiantes pode ser usado. Entretanto devido aos efeitos colaterais e a interação medicamentosa com os antirretrovirais, deve ser usado preferencialmente após a consulta com especialistas em uso de ARV's e hipolipemiantes.

O efeito colateral do ATV em crianças é a hiperbilirrubinemia que foi relatada em 47% de crianças em estudos clínicos (161). Não está associado com elevação das enzimas hepáticas e frequentemente melhora com o tempo. Em casos quando a hiperbilirrubinemia é significativa e icterícia é percebida por outros, considerar a substituição da medicação por outra alternativa.

#### **6.4. Inibidores Nucleosídeos da Transcriptase Reversa análogos de nucleosídeos (ITRN)**

Um efeito colateral raro e importante, é a hipersensibilidade ao ABC, associado com a presença do HLAB\*5701(antígeno leucocit. Esta reação pode ser fatal caso a droga seja reintroduzida após a reação. Possíveis toxicidades cardíacas associadas ao ABC em adultos continuam controversas. Um estudo de meta análise sobre estudos clínicos randomizados não encontrou um aumento de risco para doença cardiovascular (162) e o mecanismo possível de toxicidade cardíaca relacionado ao ABC não foi encontrado. Até o momento nenhuma ligação entre toxicidade cardíaca foi encontrada entre as crianças em uso de ABC.

Uma revisão sistemática e meta análise conduzida pela OMS (163) relatou desfechos de reações adversas em 1769 crianças (idade ente 0-18 anos) expostas ao ABC entre 1546 pacientes. Independente da diferença entre os estudos no que diz respeito a incidência dos efeitos adversos, a revisão não encontrou nenhum aumento no risco de reação de hipersensibilidade, descontinuação devido a toxicidade, toxicidade de grau 3 ou 4 ou morte associados à exposição ao ABC comparado à exposição a outros ARVs. A incidência estimada de risco de reação de hipersensibilidade da revisão sistemática entre crianças expostas ao ABC foi baixa (2,2%), assim como o número de mortes relatadas (3,3%), e nenhuma das mortes foi relacionada com a toxicidade pelo ABC.

O TDF está associado com toxicidade óssea e renal, impedindo seu uso preferencial de um ITRN em crianças de tenra idade. Estudos de toxicidade óssea associada ao TDF em crianças já experimentadas encontraram resultados conflitantes (164). Perda mineral óssea significativa foi encontrada em crianças de tenra idade e em idade pré-púbere, e naquelas com alta exposição devido às altas doses ou uso concomitante de IPs (165,166). Um dado tranquilizador é que na maioria das crianças com regime antirretroviral contendo TDF, o z-Score de Densidade Mineral Óssea após uma queda tende a se estabilizar. O significado clínico do atraso de mineralização óssea em crianças e a demora de se atingir o pico de massa óssea preocupa no sentido de que isto poderia resultar no aumento de fraturas na vida adulta. O acompanhamento do crescimento é altamente recomendado enquanto crianças e adolescentes estiverem usando o TDF (167). Dados pediátricos da toxicidade renal na infância ainda são controversos, mostrando resultados conflitantes desde nenhuma perda da função renal até taxas elevadas de proteinúria e hipofosfatemia (168). Extrapolando os estudos em adultos mostram que a disfunção renal está associada com aumentos de níveis plasmáticos de TDF e uso de Inibidores de Protease (169), dosagem precisa e uma atenção meticulosa no monitoramento de disfunção renal em crianças, especialmente naquelas em uso concomitante de Inibidores de Protease, são de suma importância.

##### **Considerações clínicas:**

O teste laboratorial pré-tratamento com TDF não é mandatório;

Aferições da pressão arterial de rotina devem ser realizados para pesquisa de hipertensão;

Se o teste de creatinina for disponível, a taxa de filtração glomerular pré-tratamento deve ser realizada antes de se iniciar o TDF;

O TDF não deve ser utilizado quando a taxa de filtração glomerular é menor que 50 mL/min, na hipertensão descontrolada, diabetes ou falência renal.



Os pacientes com fatores de risco associados como hipertensão e diabetes devem ser tratados e monitorados.

**O crescimento deve ser cuidadosamente monitorado em crianças usando o TDF.**

O uso de ITRN, em particular d4T, ddl e em menor grau AZT, está associado com lipoatrofia, neuropatia periférica, acidose láctica e relacionadas à toxicidade mitocondrial. Hipertensão portal não cirrótica é uma complicação rara à exposição atual ou prévia do ddl em adultos (170-172) e crianças (173,174), pode estar associada com pré-disposição genética e como já mencionado pode aparecer mesmo após a descontinuação do ddl.

AZT que é um medicamento frequentemente usado em crianças está relacionado com toxicidade de medula óssea, causando anemia macrocítica e neutropenia, e raramente trombocitopenia ou supressão da medula óssea com pancitopenia.

FTC e 3TC geralmente são bem tolerados, entretanto raramente eles podem causar reações alérgicas e sintomas constitucionais.

### **6.5. Inibidores de Integrase**

Os novos II têm demonstrado um perfil de segurança favorável e um baixo potencial de interações medicamentosas, em estudos clínicos (175-177), o DTG causa náusea, geralmente de leve a moderada intensidade, cefaleia e diarreia, que geralmente não limitam o tratamento. Alterações de enzima hepática, principalmente na co-infecção HBV, HCV e reações de hipersensibilidade severa. Pode acarretar dano na função renal, aumentando a creatinina sérica em torno de 10%, porém sem alteração na taxa de filtração glomerular. Não houve descontinuação deste medicamento devido a toxicidade renal ou tubulopatia (178). O perfil do DTG não foi estabelecido em crianças menores de 12 anos de idade ou com peso inferior a 40 Kg, ou naqueles experimentados com inibidores de integrase com resistência documentada ou suspeita. O perfil de toxicidade do RAL em crianças e adolescentes de 2 a 18 anos de idade é comparável aos observados em adultos (179).

Os dados ainda são limitados no uso Inibidores de integrase (DTG e RAL) em gestantes e lactentes.

Raltegravir e Dolutegravir possuem um perfil de segurança muito bom em adultos e são bem tolerados, embora dados de exposição por longo período são mais limitados. Os sintomas mais comumente relatados em pacientes adultos são sintomas constitucionais (fadiga, náusea, tontura, insônia e cefaleia), exantema, diarreia, testes de função hepática anormais e aumento de creatininoquinase.

Reações de hipersensibilidade têm sido relatadas, desde exantema e em alguns casos falência hepática.

Inibidores de fusão e de entrada

**Os inibidores de fusão Enfuvutida –T20** está quase universalmente associado com reações no local de aplicação e é de certa maneira bem tolerado quando apresenta sintomas constitucionais moderados.

Para todos os fármacos os efeitos de uso prolongado por longos períodos ainda permanecem sob estudo, sendo significativamente importante quanto mais e mais crianças iniciarem o uso de ARVs em idades precoces.

### **6.6. Dislipidemia**

As crianças sob tratamento antirretroviral devem realizar exames no momento inicial, assim que uma nova droga seja introduzida e pelo menos a cada 6 meses.

Na ocorrência de dislipidemia, a conduta deve ser a orientação de dietas especiais e um programa de atividade física e exercícios. Para os pacientes que não respondem em seis a 12 meses, pode-se indicar o uso de agentes hipolipemiantes ou mudanças nos esquemas antirretrovirais. Quadro 20



**Quadro 20 – Valores de referência para lipídios em crianças e adolescentes segundo a 1ª Diretriz Brasileira para a Prevenção da Aterosclerose na Infância e na Adolescência, Brasil, 2005.**

Lipídios	Desejável	Limítrofe (mg/dL)	Aumentado (mg/dL)
CT	<150	150 a 169	>170
LDL-C	<100	100 a 129	>130
HDL-C	>45	--	--
TG	<100	100 a 129	>130

Nota: CT: colesterol total; LDL-C lipoproteína de baixa densidade; HDL: lipoproteína de alta densidade; TG: triglicerídeos

### 8.6.1 Dieta

A prevenção da dislipidemia deve ter início desde o nascimento. Porém, não se recomenda restrição dietética nos dois primeiros anos de vida, pois a ingestão de gorduras nessa fase é fundamental para a mielinização do sistema nervoso central.

A partir dos 2 anos de idade, os pacientes com dislipidemia devem receber orientação alimentar, o que pode determinar a diminuição dos níveis de colesterol sérico, sem prejuízo do crescimento e do desenvolvimento da criança.

A quantidade diária de gordura total na dieta das crianças deve estar entre 25 e 35% do total calórico consumido, sendo até 10% do tipo saturada, até 10% poli-insaturada e até 20% monoinsaturada. Nos casos de hipercolesterolemia com CT superior a 150 mg/dL e LDL-C superior a 100mg/dL, são recomendadas dietas mais restritivas.

### 8.6.2 Atividade física

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

Atualmente, recomenda-se uma hora por dia de atividade física moderada a intensa para a criança, devendo haver orientação de, no máximo, duas horas/dia de atividades sedentárias.

O uso de fármacos hipolipemiantes é preconizado para casos com LDL-C acima de 190mg/dL OU com níveis superiores a 160mg/dL, na e presença de fatores de risco. Sendo o HIV um fator de risco relacionado com doença coronariana.

Na 1ª Diretriz Brasileira de Prevenção da Aterosclerose na Infância e na Adolescência recomenda-se o tratamento medicamentoso das dislipidemias em algumas situações clínicas, incluindo, entre essas, as crianças e adolescentes com infecção pelo HIV.

Nessas circunstâncias e frente a níveis de LDL-C acima de 160mg/dL, segundo alguns autores, podem ser utilizados hipolipemiantes em crianças. Os hipolipemiantes mais utilizados são:

- Estatinas: inibidoras da HMG-CoA redutase, inibem a síntese do colesterol (diminuição LDL-C e TG, aumento HDL-C);
- Fibratos: inibem a síntese de VLDL-C (diminuição LDL-C 130 e TG, aumento HDL-C);
- Inibidores da absorção do colesterol: ezetimibe (diminuição LDL-C).

Para as crianças em uso de ARV, preconiza-se o uso de duas estatinas pela facilidade, e eficiência: pravastatina (preferencial) e a atorvastatina (alternativa).



Dá-se preferência à pravastatina por esta apresentar menor interação medicamentosa com outros fármacos. A dose de início de tratamento é baixa, devendo ser aumentada gradativamente. As reações adversas a curto prazo incluem aumento das enzimas hepáticas (AST/ALT) sem hepatotoxicidade clínica em 1 a 5% das crianças recebendo a atorvastatina, o que é muito menos comum com a pravastatina. O quadro geralmente é leve, assintomático e reversível. Pode também ocorrer rabdomiólise.

\* As estatinas são teratogênicas e não devem ser utilizadas em mulheres que possam engravidar: garantir adequado aconselhamento e método contraceptivo eficaz. Os fibratos são indicados quando há níveis persistentemente elevados de triglicérides acima de 350mg/dL ou valores isolados acima de 700mg/dL. Os efeitos adversos dos fibratos incluem depressão da medula óssea e miosite, bem como sintomas gastrointestinais e risco aumentado de colelitíase.

A combinação dos fibratos com as estatinas pode resultar em miopatia e rabdomiólise, devendo ser evitada sempre que possível. O ezetimiba pode ser utilizado como coadjuvante das estatinas.

#### **Quadro 21 – Medicções hipolipemiantes para crianças e adolescentes com infecção pelo HIV.**

<b>Droga</b>	<b>Dose</b>	<b>Comentários</b>
Pravastatina	8-13 anos: 20 mg 1x ao dia 14-18 anos: 40 mg 1x ao dia	Iniciar com a dose de 5 mg ao dia e ir escalonando gradativamente. Avaliar resposta em 4 semanas
Artovastatina	>10 anos: 10-20mg, 1x ao dia	Não aprovado para menores de 10 anos
Fenofibrato, bezafibrato	Tanner 3-4: 150-300 mg, 2 x /dia Tanner 5 :600 mg 2x/dia	Não aprovado para uso em crianças

#### **6.7. Síndrome lipodistrófica**

A Síndrome lipodistrófica (SD) é caracterizada pela alteração da distribuição da gordura corporal (lipoatrofia e/ou lipohipertrofia) frequentemente associada com distúrbios metabólicos. Existem poucos dados sobre a lipodistrofia em crianças e adolescentes, a maioria dos estudos são transversais, muitas vezes com tamanho limitado e em populações específicas, o que dificulta estabelecer sua estimativa exata. Segundo estudos realizados em diferentes regiões do mundo a prevalência da SD em crianças e adolescentes varia entre 1 e 57% dependendo do regime terapêutico adotado, da duração da TARV, do método utilizado para determinar a SD, dentre outros fatores.

A investigação da lipodistrofia em crianças e adolescentes e sua relação com os antirretrovirais têm ganhado importância devido à grande incidência e prevalência do HIV nesta população, o crescente uso dos ARVs e a redução da mortalidade neste grupo. A recomendação de terapia antirretroviral para todas as crianças e adolescentes com HIV resulta no uso de medicamentos por longos períodos de tempo e exposição à múltiplos regimes nos momentos chave do



desenvolvimento fisiológico. A etiologia da lipodistrofia ainda não está esclarecida, diversas hipóteses foram propostas, envolvem a TARV e a própria infecção pelo HIV, assim como, diversos mecanismos como alterações no metabolismo lipídico, polimorfismos genéticos, mitocondrial e da função de células adipócitos, dentre outros (179, 155).

O diagnóstico continua sendo principalmente clínico, exames auxiliares como densitometria, medidas antropométricas, impedância bioelétrica, tomografia computadorizada e ressonância podem auxiliar, porém não foram incorporados na prática diária. Atualmente o manejo consiste basicamente na troca do ARV mais relacionado à lipodistrofia, e a utilização de medicamentos não está ainda bem estabelecida. A prática de exercícios físicos, dieta e diagnóstico precoce são fundamentais. Cirurgia plástica, e preenchimento facial são utilizados em alguns casos específicos, levando-se em consideração a maturidade sexual (Escala de Tanner 3 e 4).

### **8.8 Alterações no metabolismo da glicose**

As consequências no metabolismo da glicose relacionadas aos ARVs podem se apresentar desde a redução da sensibilidade à insulina até à redução da tolerância à glicose e ao diabetes. Os fatores de risco são variados tais como a TARV, fatores virais, fatores imunológicos, genética, sedentarismo e dietéticos. A resistência à insulina é um efeito adverso da TARV descrito na população adulta, principalmente com uso de IPs. O aparecimento da resistência à insulina pode levar ao diabetes. Os efeitos dos antirretrovirais no desenvolvimento da resistência à insulina em crianças também estão descritos. Os fatores associados, são as alterações fisiológicas da resistência à insulina e alterações corporais que aparecem com a maturação sexual, assim como os efeitos do próprio vírus, e nos pacientes em uso de IPs. A resistência periférica à insulina está associada à lipodistrofia, obesidade e uso de medicamentos como os corticóides por exemplo. Esses fármacos devem ser utilizados com cautela em pacientes com infecção pelo HIV com alto risco para o desenvolvimento de diabetes.

### **8.9 Diabetes mellitus**

Não existem estudos avaliando o risco de diabetes em pacientes pediátricos com infecção pelo HIV, e parece ser um evento muito raro neste grupo. Em crianças não infectadas pelo HIV com resistência à insulina, a abordagem de primeira linha é a modificação da dieta e o controle do peso. A modificação para um esquema antirretroviral sem IP ou de IP com menor toxicidade no metabolismo da glicose pode ser uma conduta frente às intervenções relacionadas a mudanças higiene dietéticas que não se mostrem efetivas. Abordagem medicamentosa pode ser realizada mediante avaliação de endocrinologista.

### **8.10 Alterações no metabolismo ósseo**

Nos indivíduos com HIV já foi demonstrado que as células mesenquimais da medula óssea que originam os osteoblastos são suscetíveis à infecção pelo HIV prejudicando a homeostase óssea que dependem do equilíbrio entre a atividade dos dois principais tipos de células: as formadoras de tecido ósseo (osteoblastos) e as que reabsorvem esse tecido (osteoclastos). Os principais reguladores da atividade de tais células são os hormônios que comandam o metabolismo do cálcio (paratormônio, calcitriol e calcitonina), o hormônio do crescimento, os glicocorticoides, os hormônios tireoidianos e sexuais, as citocinas e os fatores de crescimento fibroblástico. A puberdade é uma fase importante na aquisição da massa óssea. A dieta com aporte de cálcio, vitamina D, associados à atividade física, juntamente com os hormônios e os fatores genéticos contribuem para a mineralização óssea adequada. A diminuição da



densidade óssea é reconhecida como uma complicação metabólica durante o curso da infecção pelo HIV-1 em adultos e crianças. A densidade óssea é fator preditor de risco de fratura. A diminuição da densidade óssea em portadores do HIV é multifatorial, relacionada ao próprio HIV-1 e a seu tratamento, comorbidades e outros fatores não ligados à infecção pelo HIV. Na população geral, os fatores mais relevantes associados à diminuição da densidade óssea são: idade avançada, tabagismo, uso de esteroides e baixo índice de massa corpórea. Entre crianças portadoras de HIV-1, os principais fatores associados à diminuição da densidade óssea são: atraso no crescimento e na maturação sexual, etnia, duração e gravidade da doença, baixo índice de massa corpórea, história de perda de peso, uso prévio de esteroides, presença de lipodistrofia e uso de tenofovir. Estudos em adultos e crianças encontraram evidências de diminuição da formação óssea e aumento da reabsorção, principalmente entre pacientes em uso de IPs. Acredita-se que o uso dessa classe de medicamentos esteja associado à diminuição da densidade óssea em virtude da inibição da enzima CYP450, que atua no metabolismo da vitamina D. Pacientes em uso de esquemas terapêuticos sem inibidores de protease, contendo tenofovir ou estavudina em associação com lamivudina e efavirenz, também apresentam, muitas vezes, alteração da densidade óssea associada a um aumento de níveis séricos de lactato, o que sugere toxicidade mitocondrial. Entre pacientes pediátricos, os resultados de alguns estudos longitudinais mostram melhora da densidade óssea com o uso de TARV.

#### **Diagnóstico**

A avaliação da densidade óssea é realizada por meio da densitometria óssea. Os padrões de normalidade para crianças e adolescentes ainda estão em desenvolvimento. Também se encontram em discussão as indicações precisas para realização do exame nessa população. À medida que aumenta a idade da população de indivíduos que adquiriram a infecção nos primeiros anos de vida e que fazem uso de antirretrovirais desde a infância, cresce a necessidade de conhecer e monitorar a densidade óssea dessas pessoas para garantir-lhes melhor saúde óssea na idade adulta. Nessa situação, a realização de densitometria óssea está indicada em todo adolescente portador de infecção pelo HIV comprovada ou provavelmente adquirida por via vertical, principalmente naqueles que apresentem baixo índice de massa corpórea, história de perda de peso, uso prévio de esteroides, presença de lipodistrofia e uso de tenofovir.

#### **Tratamento**

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

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

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

#### **8.11 Toxicidade renal**

Apesar da significativa frequência de doença renal em adultos portadores de HIV, a nefrotoxicidade relacionada aos ARV é ainda considerada rara, mas em ascensão à medida que a exposição a estes fármacos se torna cada vez mais longa. As manifestações de nefrotoxicidades aos ARVs são os distúrbios eletrolíticos, a insuficiência renal aguda, acidose láctica e



doença renal crônica. Estas alterações decorrem de diferentes mecanismos que incluem rabdomiólise (associada ao uso de AZT, ddI e inibidores da integrase), toxicidade tubular, reações alérgicas e precipitações de cristais na luz tubular. Três ARVs apresentam comprovadamente ação nefrotóxica: ATV e TDF. Cerca de 8% do atazanavir é excretado sem metabolismo prévio por via renal e sendo pouco solúvel na urina, é passível de precipitação em pH alcalino. Ainda são raros os relatos de nefrolitíase associada ao uso de ATV e seu manejo tem sido a descontinuação da droga que em muitos casos é reintroduzida juntamente com medidas de acidificação urinária. A experiência em população pediátrica ainda é limitada. O crescente uso de TDF tem sido acompanhado de tubulopatia renal proximal, manifesta por glicosúria, proteinúria e queda do fosfato sérico. Alguns pacientes apresentam Síndrome de Fanconi e/ou diminuição da densidade óssea e comprometimento da taxa de filtração glomerular com aumento da creatinina. Cerca de 4% das crianças tratadas com TDF apresentam hipo fosfatemia e 25% tem proteinúria. O monitoramento de pacientes em uso de TDF deve ser realizado com exames periódicos de sedimento urinário a cada 3 a 6 meses. O manejo desta intercorrência é a descontinuação do TDF.

### 8.12 Toxicidade Hepática

Todos os ARV disponíveis podem se associar à toxicidade hepática, mas a NVP e o TPV são os mais frequentes. Em crianças esta toxicidade é menos frequente que em adultos. A ocorrência de acometimento hepático pode surgir no curso da Síndrome Inflamatória de Reconstituição Imune (SIR) e acompanhando reação de hipersensibilidade à NVP, ABC e RAL. Pacientes em uso de ITRN podem apresentar esteatose hepática associada à acidose láctica. A apresentação da lesão hepática vai desde elevação assintomática das enzimas ALT e AST até quadro de hepatite aguda. O monitoramento de enzimas hepáticas deve ser feito a cada 3 a 6 meses em pacientes em uso de qualquer esquema ARV. Pacientes assintomáticos com valores de transaminase 5 a 10 vezes acima do limite de normalidade indicam suspensão da TARV ou seu acompanhamento mais frequente. Pacientes sintomáticos devem ter os fármacos descontinuadas. O uso do ATV pode se acompanhar de hiperbilirrubinemia indireta com dosagens normais de bilirrubina direta, ALT e AST. Esta situação não tem sido associada a outras manifestações e não são indicação para suspensão da medicação.

Tabela 22 – Efeitos do Sistema Nervoso Central associados a TARV e manejo, adaptado de Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection, Downloaded from <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines> em 11/01/2017 (28).

EFEITO COLATERAL	ARV ASSOCIADO	MANIFESTAÇÃO CLÍNICA	FREQUÊNCIA ESTIMADA	FATORES DE RISCO	MONITORAMENTO /PREVENÇÃO	MANEJO
Depressão Global do SNC	LPV/rtv em solução etanol e propileno glicol como excipientes	Aparecimento: 1-6 dias pós introdução Neonatos/ Pré Termo Depressão global do SNC (E.E.G. alterado, sonolência, estado alterado de consciência) Toxicidade não associada ao S.N.C., toxicidade cardíaca e complicações respiratórias	Desconhecida em neonatos recebendo LPV/r em solução	Prematuridade Baixo peso ao nascimento Idade < 14 dias (premature e a termo)	Evitar o uso de LPV/r até a 42ª semana pós - menstrual e idade do RN maior ou igual 14 dias	Descontinuar LPV/r, deve resolver em 1-5 dias Se necessário, reintrodução LPV/r pode ser considerada desde que esteja fora do período vulnerável (42ª semana pós menstrual e idade do RN maior ou igual 14 dias)
Sintomas Neuropsiquítricos e outras	EFV	1-2 Dias após início da terapia Podem se manter ou	Variável dependendo da idade, sintoma e	Insônia Presença de	Administração com estômago vazio, preferencialmente	Em outro contexto dosagem sérica





Tabela 22 – Efeitos do Sistema Nervoso Central associados a TARV e manejo, adaptado de Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection, Downloaded from <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines> em 11/01/2017 (28).

EFEITO COLATERAL	ARV ASSOCIADO	MANIFESTAÇÃO CLÍNICA	FREQUÊNCIA ESTIMADA	FATORES DE RISCO	MONITORAMENTO /PREVENÇÃO	MANEJO
manifestações do SNC		diminuir em até 2-4 semanas. Podem persistir em uma significativa proporção de pacientes, em um estudo 37% com sintomas persistentes em até 12 meses, em outro estudo metade das descontinuações ocorreram após 12 meses de uso. Sonhos anormais, psicose, ideação suicida (tentativa ou suicídio) Convulsões, diminuição do limiar convulsivo Tontura, insônia sonolência, diminuição da concentração	do método de avaliação Crianças: 24% para quaisquer sintomas, em 1 estudo 18% descontinuação 9% de aparecimento de convulsões em um estudo em crianças com < 36 semanas	polimorfismos da CYP450 que diminui o metabolismo História prévia de doença psiquiátrica ou uso de medicações psicoativas	no horário de dormir, à noite Usar com cautela na presença de doenças psiquiátricas incluindo depressão e ideação suicida ou uso concomitante com medicações psicoativas	da droga, se maior que 4 mcg/ml considerar substituição
	RAL	Aumento da atividade psicomotora Cefaleia, Insônia e Depressão	Crianças: Aumento da atividade psicomotora relatada em uma criança	Concentrações elevadas de RAL Co-administração com IPs ou TDF História prévia de insônia ou depressão	Pré checagem de sintomas de doença psiquiátrica Monitoramento contínuo de sintomas do SNC Usar com cautela na presença de medicamentos que aumentam a concentração de RAL	Considerar a substituição em caso de insônia severa ou outros sintomas neurológicos e psiquiátricos
	DTG	Aparecimento: 7-30 dias do início Apresentação: Sintomas neuropsiquiátricos: Depressão ou exacerbação de depressão prévia, ansiedade, ideação suicida, tentativa/conclusão, insônia, cefaléia, tontura	A frequência exata é desconhecida, em relatos de caso em 4 adultos, cefaleia, insônia e tontura são comuns, relatados em mais de 10% dos casos. Menos de 1% experimentaram sintomas mais severos	Depressão pré-existente Ou outras doenças psiquiátricas	Usar com cautela em doenças psiquiátricas especialmente depressão	Para sintomas neuropsiquiátricos, considerar a suspensão da medicação em caso de alternativa
Hemorragia Intracraniana	TPV	7-513 dias após o início da medicação	Nenhum caso relatado em crianças	Desconhecidos, história prévia de discrasia sanguínea	Administrar com cautela se discrasia sanguínea, lesões intracranianas, ou cirurgia recente do SNC	Descontinuação em caso confirmado ou suspeito de Hemorragia Intra Craniana
Ataxia Cerebelar	RAL	A partir de 3 dias do	Dois casos em	Desconhecido	Uso com cautela	Considerar a



Tabela 22 – Efeitos do Sistema Nervoso Central associados a TARV e manejo, adaptado de Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection, Downloaded from <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines> em 11/01/2017 (28).

EFEITO COLATERAL	ARV ASSOCIADO	MANIFESTAÇÃO CLÍNICA	FREQUÊNCIA ESTIMADA	FATORES DE RISCO	MONITORAMENTO /PREVENÇÃO	MANEJO
		início da medicação, tremor, dismetria, ataxia	adultos no período pós aprovação da medicação	do, mecanismo s especulados são tratamento concomitante com ATV inibição residual da enzima UGT1A1 e aumento dos níveis séricos de RAL	com ATV ou outros medicamentos que causam inibição da enzima UGT1A1	descontinuação. Considerar descontinuação do medicamento concomitante

Nota: ARV= antiretroviral; ATV=atazanavir; SNC=sistema nervoso central; CYP=citocromo DTG=dolutegravir; EEG=eletroencefalograma; EFV=efavirenz; LPV/r=lopinavir com reforço de ritonavir; RPV=rilpivirina; TDF=fumarato disoproxil de tenofovir; TPV=tipranavir; UGT=uridinaglucoronil-difosfato-transferase.



Tabela 23 - Efeitos metabólicos associados a TARV e manejo, adaptado de Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection, <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines> em 11/01/2017.

EFEITO COLATERAL	ARV ASSOCIADO	MANIFESTAÇÃO CLÍNICA	FREQUÊNCIA ESTIMADA	FATORES DE RISCO	MONITORAMENTO/PREVENÇÃO	MANEJO
Dislipidemia	IPs Todos IPs, especialmente os com reforço pelo Ritonavir, menor incidência DRV/r e ATZ/r ou ATZ ITRN Especialmente d4T ITRNN EFZ>NVP, RPV e ETR	Aparecimento A partir de 2 semanas após o início da terapia IPs Elevam o LDL-C, TC e TG ITRNN Elevam o LDL-C, TC e HDL-C ITRN LDL-C, TC e TG	A frequência relatada varia com o regime antiretroviral específico, parâmetros laboratoriais. 10%-20% das crianças recebendo LPV/r 40%-75% de todas as crianças e adolescentes com uso prolongado de TARV terão alterações lipídicas	Doenças pelo HIV em estágio avançado Dieta rica em gordura e alto teor de colesterol Sedentarismo Obesidade Hipertensão Tabagismo Histórico familiar de dislipidemia e doença coronariana precoce Síndrome metabólica Má distribuição da gordura corporal	Prevenção Dieta pobre em lipídeos Exercícios Prevenção/ Interrupção de tabagismo Monitoramento laboratorial Adolescentes: Jejum prévio de 12 horas para coleta de TG, HDL-C, LDL-C, VLDL, Colesterol a cada 6-12 meses. Coleta após 3 semanas ou no máximo 2 meses e 29 dias após instituição de terapia hipolipemiante. Crianças acima de 2 anos, sem anormalidades lipídicas Coleta de perfil lipídico antes de instituição da TARV, OU mudança da mesma (SEM JEJUM) Caso os níveis sejam estáveis, então a cada 6-12 meses. Caso os níveis sejam alterados proceder a coleta com jejum. Crianças com anormalidades lipídicas e/ou fatores de risco associados Coleta de exames com 12 horas e jejum antes de início ou mudança terapêutica e cada 6 meses. Crianças recebendo tratamento hipolipemiante Coleta com 12 horas de jejum incluindo perfil lipídico, provas de função hepática, CK em 4 e 8 semanas, e 3 meses após início da terapia Caso haja alterações mínimas em ALT, AST e CK, monitorar	Pesquisa de fatores de doença cardiovascular deve ser realizado em todos pacientes com HIV são considerados ter risco moderado para doença cardiovascular. Aconselhamento higieno dietético, considerar acompanhamento com nutricionista Descontinuar o d4T, considerar regimes sem IPs ou Uso de DRV/r e ATZ/r Considerar uso de hipolipemiantes caso falha após 6 meses de alteração de higieno dietética Alguns especialistas consideram que a terapia hipolipemiante deve ser iniciada em crianças com mais de 10 anos de idade caso o LDL-C acima de 190 mg/dL, independentemente de fatores de



Tabela 23 - Efeitos metabólicos associados a TARV e manejo, adaptado de Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection, <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines> em 11/01/2017.

EFEITO COLATERAL	ARV ASSOCIADO	MANIFESTAÇÃO CLÍNICA	FREQUÊNCIA ESTIMADA	FATORES DE RISCO	MONITORAMENTO/PREVENÇÃO	MANEJO
					<p>a cada 3-4 meses no primeiro ano e a cada 6 meses a partir de então (ou a qualquer momento caso haja indicação)</p> <p>Repetir a função hepática após 4 semanas de aumento da dose dos hipolipemiantes</p>	<p>risco adicionais; LDL-C acima de 160 mg/dL ou LDL-C acima de 130 mg/dL na presença de fatores de risco adicionais ou condições de risco</p> <p>O objetivo mínimo da terapia deve ser a redução e manutenção do LDL-C menor que 130 mg/dL</p> <p>Iniciar terapia hipolipemiante prontamente naqueles com TG de jejum acima de 500 mg/dL</p> <p>Estatinas como a pravastatina, artovastatina e rosuvastatina.</p> <p>Ezetimiba como medicação adicional.</p> <p>As toxicidades relacionadas incluem elevação de enzimas hepáticas e miopatia, o risco pode ser elevado com o uso concomitante de TARV principalmente IPs. Pesar o risco benefício.</p>



Tabela 23 - Efeitos metabólicos associados a TARV e manejo, adaptado de Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection, <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines> em 11/01/2017.

EFEITO COLATERAL	ARV ASSOCIADO	MANIFESTAÇÃO CLÍNICA	FREQUÊNCIA ESTIMADA	FATORES DE RISCO	MONITORAMENTO/PREVENÇÃO	MANEJO
						Os riscos do longo tempo de anormalidades lipídicas em crianças recebendo TARV ainda não estão claros, entretanto a dislipidemia persistente em crianças pode levar a doença cardiovascular prematuramente

Nota: ALT=alanino-amino-transferase; ARV=antiretroviral;AST=aspartatoamino-transferase;ATV=atazanavir;CK=creatinino-quinase,CYP3A4=citocromo 450  
3A4;d4T=estavudina;DRV=darunavir; DRV/r=darunavir reforçado com  
ritonavir;EFV=efavirenz;ETR=etravirina



Tabela 24 –Efeitos da TARV associados ao Sistema Gastro Intestinal e manejo, adaptado de Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection, <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines> em 11/01/2017.

EFEITO COLATERAL	ARV ASSOCIADO	MANIFESTAÇÃO CLÍNICA	FREQUÊNCIA ESTIMADA	FATORES DE RISCO	MONITORAMENTO /PREVENÇÃO	MANEJO
Náusea/Vômito	Principalmente AZT e IPs, podendo ocorrer com quaisquer ARV	Aparecimento Precocemente Apresentação Náuseas, vômitos, pode se apresentar como anorexia e dor abdominal	Varia dependendo do ARV 10%-30%	Desconhecidos	Uso de IPs com refeição Melhora com o tempo. Monitoramento de perda de peso, Adesão aos ARVs	Reforçar para o paciente e responsável legal que a náusea e vômitos diminuam com o tempo Oferecer suporte clínico, inclusive mudança dietética Embora os anti eméticos não sejam geralmente indicados, podem ser usados nos casos refratários
Diarreia	IPs, particularmente LPV/r, FSP/r, ddl e Inibidores de Integrase	Aparecimento precoce Apresentação Fezes amolecidas, aumento da frequência das evacuações	Varia com ARV usado 10%-30%	Desconhecido	Geralmente melhora com o tempo (6-8 semanas), monitorar perda de peso e desidratação	Excluir causas infecciosas de diarreia. Excluir causas dietéticas de diarreia Não usar carbonato de cálcio com DTG, agentes anti motilidade podem ajudar
Pancreatite	ddl, d4T (especialmente em uso concomitante com TDF e IP/r) Relatos raros,	Aparecimento A qualquer momento, usualmente após meses de terapia Apresentação Vômitos, dor abdominal,	< 2% em série recente A frequência era maior no passado com altas doses de ddl	Uso concomitante com outros medicamentos associados com pancreatit	Evitar o uso em pacientes com histórico de pancreatite	Descontinuar a medicação, não reintroduzir Manejo sintomático dos episódios agudo Se associado



**Tabela 24 –Efeitos da TARV associados ao Sistema Gastro Intestinal e manejo, adaptado de Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection, <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines> em 11/01/2017.**

EFEITO COLATERAL	ARV ASSOCIADO	MANIFESTAÇÃO CLÍNICA	FREQUÊNCIA ESTIMADA	FATORES DE RISCO	MONITORAMENTO /PREVENÇÃO	MANEJO
	porém relacionados com a maioria dos ARVs	elevação de lipase e amilase		e. Hipertriglicidemia, doença avançada, pancreatite e prévia		com hipertriglicidemia, considerar intervenções para redução dos níveis de TG

Nota: ARV=antiretroviral; COBI=cobicistate; d4T=estavadina; did=didanosina; DTG=dolutegravir; FSP/r=fosamprenavir reforçado com ritonavir; LPV/r=lopinavir reforçado com ritonavir; NFV=nelfinavir; IP=inibidor de protease; TDF=tenofovir; TG=triglicerídeo; SMX-TMP=sulfametoxazol trimetoprima

**Tabela 25 – Efeitos da TARV associados ao Sistema Hematológico e manejo, adaptado de Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection, <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines> em 11/01/2017.**

EFEITO COLATERAL	ARV ASSOCIADO	MANIFESTAÇÃO CLÍNICA	FREQUÊNCIA ESTIMADA	FATORES DE RISCO	MONITORAMENTO/PREVENÇÃO	MANEJO
Anemia	Principalmente AZT	Aparecimento: Variável, semanas até meses Apresentação: Mais comumente fadiga leve a moderada, palidez, taquipneia. Raramente insuficiência cardíaca congestiva.	Recém-nascidos HIV expostos A anemia é incomum, mas pode coincidir com o nadir de Hemoglobina Crianças Infectadas De 2-3 vezes mais comum com regimes	Recém-nascidos HIV expostos Nascimento prematuro Exposição aos ARVs in útero Doença materna pelo HIV avançada Perda sanguínea neonatal Terapia profilática combinada, particularmente AZT e 3TC Crianças	Recém-nascidos HIV expostos Coleta de hemograma ao nascimento Considerar coleta com 1 mês de vida para recém-nascidos de alto risco (prematuridade ou com Hb baixo ao nascimento) Infectados em uso de ARVs Evitar AZT em crianças com anemia severa a moderada, quando existe alternativa Coleta de Hb/Ht nos exames de rotina	Recém-nascidos HIV expostos Raramente requer intervenção, naquela sintomáticos e com Hb < 7.0 g/dL Descontinuação do AZT após 4-6 semanas de profilaxia HIV infectadas em uso de



Tabela 25 – Efeitos da TARV associados ao Sistema Hematológico e manejo, adaptado de Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection, <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines> em 11/01/2017.

EFEITO COLATERAL	ARV ASSOCIADO	MANIFESTAÇÃO CLÍNICA	FREQUÊNCIA ESTIMADA	FATORES DE RISCO	MONITORAMENTO/PREVENÇÃO	MANEJO
			que contenha zidovudina	infetada Hemoglobinopatia de base (anemia falciforme, deficiência de G6PD) Medicamentos mielotóxicos (SMX-TMP, rifabutina) Deficiência de ferro Doença pelo HIV avançada ou sem controle Desnutrição		ARVs Descontinuar medicações mielotóxicas (não ARVs) caso possível Tratamento de anemia ferropriva, infecções oportunistas e malignidades Para anemia severa persistente, considerar a troca por esquema que não contenha AZT, considere uso de eritropoietin a caso seja essencial a continuação do AZT
Macrocitose	Principalmente AZT, d4T	Aparecimento dentro de dias a semanas após início de terapia VCM >100 fL	90-95% em todas as idades	Nenhum	Coleta de hemograma como parte da rotina	Nenhum, a não ser caso esteja associado com anemia





Tabela 25 – Efeitos da TARV associados ao Sistema Hematológico e manejo, adaptado de Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection, <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines> em 11/01/2017.

EFEITO COLATERAL	ARV ASSOCIADO	MANIFESTAÇÃO CLÍNICA	FREQUÊNCIA ESTIMADA	FATORES DE RISCO	MONITORAMENTO/PREVENÇÃO	MANEJO
Neutropenia	Principalmente AZT	Aparecimento Variável Apresentação Assintomática, complicações parecem ser menores do que com as neutropenias associadas a quimioterápicos para câncer	Recém-nascidos HIV expostos Raro Infectados 2,2%-26,8% das crianças com ARVs dependem do regime em uso. 2,2% para AZT/3TC Taxas maiores para regimes contendo AZT	Recém-nascidos HIV expostos Exposição de ARVs in útero Profilaxia ARV combinada Particularmente com AZT/3TC Infectados: Doenças avançada ou sem controle Medicamentos mielossuppressores (SMX-TMP, ganciclovir, hidroxiuréia, rifabutina)	Infectados em tratamento com ARVs Contagem de Hb/Ht na rotina laboratorial	Recém-nascidos HIV expostos Não há limiar estabelecido para intervir, alguns consideram a substituição por um ITRN alternativo se a contagem de neutrófilos <500cel/mm <sup>3</sup> , ou descontinuação da profilaxia do ARV com o término das 4-6 semanas Infectados Descontinuar todos fármacos mielotóxicos, se possível Tratamento de todas Infecções oportunistas e malignidades Para a neutropenia associada



Tabela 25 – Efeitos da TARV associados ao Sistema Hematológico e manejo, adaptado de Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection, <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines> em 11/01/2017.

EFEITO COLATERAL	ARV ASSOCIADO	MANIFESTAÇÃO CLÍNICA	FREQUÊNCIA ESTIMADA	FATORES DE RISCO	DE	MONITORAMENTO/PREVENÇÃO	MANEJO
							aos ARVs, mudar para esquema que não contenha AZT. Considerar ciclo de Fator estimulador de colônia, caso o AZT seja mandatório

Nota: 3TC=lamivudina; ARV=antiretroviral; d4T=estavudina; dL=decilitro; G6PD=glicose 6 fosfato desidrogenase; VCM=volume corpuscular médio; ITRN=inibidor de transcriptase reversa não nucleosídeo; SMX-TMP=sulfametoxazol trimetropim; AZT=zidovudina

Tabela 26 – Efeitos da TARV associados ao Fígado e manejo, adaptado de Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection, <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines> em 11/01/2017.

EFEITO COLATERAL	ARV ASSOCIADO	MANIFESTAÇÃO CLÍNICA	FREQUÊNCIA ESTIMADA	FATORES DE RISCO	MONITORAMENTO/PREVENÇÃO	MANEJO
Toxicidade Hepática Elevação de AST/ALT	Todos ARVs estão associados com hepatite NVP e TPV particularmente preocupantes NFV, EFV, ABC, RAL E MVC associados com reação de	Aparecimento Hepatite geralmente ocorre dentro dos primeiros meses de terapia, porém pode ocorrer mais tardiamente Esteatose presente entre meses a anos após o	Incomum em crianças A frequência varia com diferentes agentes e interação medicamentososa	Co-infecção HBV ou HCV AST e ALT elevados pré tratamento Medicamentos hepatotóxicos Uso de álcool	Prevenção Evitar uso concomitante de medicações hepatotóxicas Caso as enzimas hepáticas estiverem elevadas >5 a 10 vezes ao valor acima da normalidade, evita-se o uso de NVP	Paciente assintomáticos com elevação de AST e ALT devem ser avaliados para descartar outras causas e monitorados rigorosamente (inclusive



Tabela 26 – Efeitos da TARV associados ao Fígado e manejo, adaptado de Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection, <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines> em 11/01/2017.

EFEITO COLATERAL	ARV ASSOCIADO	MANIFESTAÇÃO CLÍNICA	FREQUÊNCIA ESTIMADA	FATORES DE RISCO	MONITORAMENTO/ PREVENÇÃO	MANEJO
	hipersensibilidade ITRNS (especialmente AZT, ddI, d4T) são associados com acidose láctica e esteatose hepática	início da terapia Pacientes co-infectados pelo HBV podem sofrer exacerbação severa com a iniciação, suspensão ou aparecimento de resistência ao 3TC, FTC, ou TDF (especialmente e naqueles recebendo somente um agente anti HBV) Hepatite pode ser uma manifestação de IRIS, especialmente nos co-infectados pelo HBV ou HCV Apresentação Elevação assintomáticas de AST, ALT Icterícia, náusea, fadiga A hepatite pode ser um		Doença hepática subjacente Gravidez	Monitoramento ARVs, menos NVP AST, ALT pré tratamento e após a cada 3-4 meses, ou mais frequentemente e em pacientes sob risco (coinfetados pelo HBV ou HCV) e naqueles com AST, ALT elevados no pré tratamento Nevirapina: Obter AST/ALT pré tratamento, em 2-4 semanas após início, então a cada 3 meses	repetindo-se (ALT e AST) com dosagem de bilirrubina total. Caso os valores de AST e ALT estejam de 5 a 1º vezes acima do limite para normalidade e for possívelmente associado aos ARVs, estes devem ser descontinuados. Em pacientes sintomáticos, descontinuar todos os ARVs e todos os outros medicamentos potencialmente hepatotóxicos, e evitar a reintrodução do medicamento suspeito.



Tabela 26 – Efeitos da TARV associados ao Fígado e manejo, adaptado de Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection, <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines> em 11/01/2017.

EFEITO COLATERAL	ARV ASSOCIADO	MANIFESTAÇÃO CLÍNICA	FREQUÊNCIA ESTIMADA	FATORES DE RISCO	MONITORAMENTO/PREVENÇÃO	MANEJO
		componente da reação de hipersensibilidade, com exantema, acidose láctica e esteatose hepática				Caso ocorra um evento sintomático associado à NVP, descontinuar definitivamente Quando a hepatite clínica estiver associada à acidose láctica, evitar reintroduzir o medicamento provavelmente relacionado com o evento, incluindo AZT, d4T e ddi Considerar causas virais: HAV, HBV, HCV, EBV e CMV
Hiperbilirrubinemia Indireta	IDV, ATV ou ATV/r. COBI	Aparecimento: Primeiros meses de terapia Apresentação	Crianças Em estudo de seguimento de longo	Não se aplica	Não há monitoramento específico	Não necessariamente descontinuar o agente,



Tabela 26 – Efeitos da TARV associados ao Fígado e manejo, adaptado de Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection, <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines> em 11/01/2017.

EFEITO COLATERAL	ARV ASSOCIADO	MANIFESTAÇÃO CLÍNICA	FREQUÊNCIA ESTIMADA	FATORES DE RISCO	MONITORAMENTO/PREVENÇÃO	MANEJO
		Elevação de Bilirrubina com níveis normais de AST e ALT Icterícia	prazo 9% 1% tinham pelo menos elevação do nível de bilirrubina em 5 vezes acima do valor limite para a normalidade e e 1,4% apresentaram icterícia			exceto por motivos cosméticos ou estigmatizantes Os níveis geralmente se estabilizam após uma subida nos primeiros meses de início de terapia
Hipertensão portal não cirrótica	ddl, d4T	Aparecimento: Geralmente após anos do início da terapia Apresentação Hemorragia do trato gastrointestinal, varizes esofageanas, hiperesplenismo Suave elevação de AST e ALT, elevação moderada de FA e pancitopenia secundária ao	Raro provavelmente menos de 1%	Exposição prolongada aos ARVs especialmente ddl e em combinação do DDI e d4T	Não há monitoramento específico	Manejo das complicações: varizes de esôfago e sangramento do Trato Gastrointestinal Descontinuar, trocar a terapia



Tabela 26 – Efeitos da TARV associados ao Fígado e manejo, adaptado de Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection, <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines> em 11/01/2017.

EFEITO COLATERAL	ARV ASSOCIADO	MANIFESTAÇÃO CLÍNICA	FREQUÊNCIA ESTIMADA	FATORES DE RISCO	MONITORAMENTO/PREVENÇÃO	MANEJO
		hiperesplenismo Biópsia hepática pode revelar vários achados, hiperplasia nodular regenerativa ou esclerose hepato-portal				

Nota: 3TC = lamivudina; ABC = abacavir; ALP = Fosfatase alcalina; ALT = alanina-transaminase; ARV = antiretroviral; AST = aspartato-aminotransferase; ATV = atazanavir; CD4 = linfócito TCD4; CMV = citomegalovirus; COBI = cobicistat; d4T = estavudine; ddi = didanosina; EBV = Epstein-Barr virus; EFV = efavirenz; FTC = emtricitabina; GI = gastrointestinal; HAV = Vírus da hepatite A; HBV =vírus da hepatite B; HCV =vírus da hepatie C; HLA = Antígeno leucocitário humano; IDV = indinavir; IRIS =síndrome inflamatória da reconstituição imune; MVC = maraviroque; ITRN=inibidor da transcriptase reversa nucleosídeo; NVP = nevirapina; IP = inibidor de protease RAL= raltegravir; RTV = ritonavir; TDF = fumarato disoproxil de tenofovir; TPV = tipranavir; AZT= zidovudine



**Tabela 27 – Efeitos da TARV associado a Resistência à Insulina, Hiperglicemia assintomática e Diabetes melitus e manejo, adaptado de Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection, Downloaded from <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines> em em 11/01/2017.**

EFEITO COLATERAL	ARV ASSOCIADO	MANIFESTAÇÃO CLÍNICA	FREQUÊNCIA ESTIMADA	FATORES DE RISCO	MONITORAMENTO/PRVENÇÃO	MANEJO
Resistência à Insulina, Hiperglicemia assintomática, Diabetes Melitus	Vários ITRN Vários IPs	Aparecimento Semanas a meses após o início da terapia ARV em média 60 dias (dados de adultos) Apresentação Hiperglicemia de jejum (no contexto da lipodistrofia) síndrome metabólica ou atraso no crescimento Possível: Diabetes melitus franca polidipsia, poliúria, polifagia, fadiga, hipertriglicidemia	Resistência à insulina 6% a 33% Crianças e adultos em uso de ARVs Glicemia de jejum alterada Crianças: 0%-7% Adultos: 3%-25% Tolerância à glicose alterada Crianças: 3%-4% DM Raro em crianças Adultos 0,6-4,7 por 100 pessoas/ano, cerca de	Fatores de risco para DM-2 Lipodistrofia Síndrome metabólica História familiar de DM IMC elevado (obesidade)	Prevenção: Mudança no estilo de vida Monitoramento clínico Coleta de Glicemia pré tratamento, após 3 e 6 meses do início, então a cada 12 meses	Mudanças de hábitos higienodietéticos Mudança de ITRN de D4t, ddi ou AZT para TDF ou ABC Para os que atingem o critério de DM e resistência periférica à insulina referenciar ao endocrinologista,



**Tabela 27 – Efeitos da TARV associado a Resistência à Insulina, Hiperglicemia assintomática e Diabetes melitus e manejo, adaptado de Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection, Downloaded from <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines> em em 11/01/2017.**

EFEITO COLATERAL	ARV ASSOCIADO	MANIFESTAÇÃO CLÍNICA	FREQUÊNCIA ESTIMADA	FATORES DE RISCO	MONITORAMENTO/PRVENÇÃO	MANEJO
			2 a quatro vezes mais do que em adultos sem o HIV			

Nota: ABC = abacavir; ARV = antiretroviral; ATV = atazanavir; ATV/r = atazanavir com reforço de ritonavir; IMC=índice de massa corpórea; d4T = estavudine; ddl = didanosine; dL = decilitro; DM = diabetes mellitus; DRV/r = darunavir reforçado com ritonavir; LPV/r = lopinavir reforçado com ritonavir; NFV = nelfinavir; INTR= inibidor de transcriptase reversa nucleosídeo; IP+ inibidor de protease; TDF = fumarato disoproxil de tenofovir; TPV/r = tipranavir reforçado com ritonavir; AZT = zidovudina

**Tabela 28 – Efeitos da TARV –Acidose Láctica e manejo, adaptado de Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection, Downloaded from <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines> em 1/11/2017.**

EFEITO COLATERAL	ARV ASSOCIADO	MANIFESTAÇÃO CLÍNICA	FREQUÊNCIA ESTIMADA	FATORES DE RISCO	MONITORAMENTO/PREVENÇÃO	MANEJO
Acidose láctica	ITRN em particular d4T e ddl	Aparecimento 1-20 meses após o início da terapia (em média 4 meses) Apresent	Crônica, assintomática hiperlactatemia moderada (2,1-5,0 mmol/L) Crianças 29%-32%	Crianças pré termo Exposição ao propileno glicol (contido no LPV/r em solução) Adultos Sexo feminino IMC elevado	Prevenção Evitar d4T e ddl Uso de LPV/R (solução contém propileno glicol) em crianças prematuras e no período pós-natal imediato Vigilância clínica	Lactato 2,1-5,0 mmol/L (confirmado em segunda coleta) Considerar mudança de ARV Se necessária suspensão temporária





		ação Insidiosa, combinaç ão de sinais e sintomas Fadiga, fraqueza, mialgias Dor abdomina l vaga, perda ponderal, náuseas e vômitos inexplicáv eis, dispneia, neuropati a periférica Nota: falência múltipla de órgãos	Adultos 15%- 35% Hiperlactate mia severa (> 5 mmol/L) Em adultos 0,2%- 5,7% Acidose láctica sintomática, esteatose hepática Raro em todas faixas etárias 1,3-11 episódios pessoa/ano A incidência aumenta no uso de d4T e ddl, com alta taxa de fatalidade 33%-58%	Afrodescenden te Uso prolongado de ITRN Coadministraç ão com d4T, TDF, RBV e tetraciclina Coadministraç ão de TDF e metformina Overdose de propilenoglicol CD4< 350 cel/mm <sup>3</sup> Deficiência de riboflavina e tiamina Possibilidade de gravidez	de acidose láctica e ajuste terapêutico apropriado Monitoramento Assintomático A coleta regular de lactato não é recomendada Sinais e sintomas clínicos consistentes de acidose láctica Coleta de lactato sérico, com bicarbonato, ânion gap, gasometria venosa, amilase, lipase, albumina sérica e transaminases hepáticas	enquanto monta-se novo esquema ARV individualizado Lactato >5,0 mmol/L (confirmado em segunda coleta) ou > 10 mmol/L Descontinuar os ARVs Terapia de suporte clínico, hidratação venosa, sedação e suporte respiratório se necessário)
--	--	--	--	--	---	---

Nota: 3TC = lamivudina; ABC = abacavir; ARV = antiretroviral; IMC=índice de massa corpórea; CD4 = linfócito TCD4; d4T = estavudine; ddl = didanosina; FTC: entricitabina; HCV: vírus da hepatite C; LPV/r: lopinavir reforçado com ritonavir; ITRN: inibidor da transcriptase reversa nucleosídeo; RBV: ribavirina; TDF: fumarato disoproxil de tenofovir

**Tabela 29 – Efeitos da TARV – Lipodistrofia e manejo, adaptado de Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection, Downloaded from <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines> em 1/11/2017.**

EFEITO COLATERAL	ARV ASSOCIADO	MANIFESTAÇÃO CLÍNICA	FREQUÊNCIA ESTIMADA	FATORES DE RISCO	MONITORAMENTO /PREVENÇÃO	MANEJO
Lipodistrofia (Má	Veja abaixo para	Aparecimento de	Varia de acordo com o	Predisposição genética	Veja abaixo	Embora mais associados com certos



**Tabela 29 – Efeitos da TARV – Lipodistrofia e manejo, adaptado de Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection, Downloaded from <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines> em 1/11/2017.**

EFEITO COLATERAL	ARV ASSOCIADO	MANIFESTAÇÃO CLÍNICA	FREQUÊNCIA ESTIMADA	FATORES DE RISCO	MONITORAMENTO /PREVENÇÃO	MANEJO
distribuição da gordura corpórea)	associações específicas	gordura em tronco e membros nos primeiros meses de tratamento, atrofia gordurosa periférica aparece após 12-24 meses de início da TARV	método de aferição e com o grupo controle Crianças: Acima de 34%, talvez mais comum na fase pré-púbere e adolescentes Variável em adultos Acima de 93%	Puberdade Inflamação associada ao HIV Idade avançada Longo tempo de uso da TARV Biótipo		ARVs, a mudança da terapia deve ser considerada, quando presente
Lipohipertrofia central Ou Acumulação gordurosa	Pode ocorrer na ausência de ARV, porém mais associado com IPs e EFV	Apresentação Acúmulo de gordura central com aumento da circunferência abdominal, giba dorso cervical e ou ginecomastia em homens e hipertrofia de mamas em mulheres. Acentua-se com a presença de atrofia periférica	Crianças Acima de 27% Adultos Acima de 93%	Obesidade pré tratamento Sedentarismo	Prevenção Dieta com baixo teor de gordura e hipocalórica, exercícios	Exercícios, fortalecimento, dieta apropriada hipocalórica/hipogordurosa Parar tabagismo, para diminuir risco de doença cardio vascular futura Considerar troca de IPs e EFV para Inibidores de Integrase Dados insuficientes recomendações abaixo Hormônio crescimento recombinante, Metformina, Tiazolidinedionas, Ester



**Tabela 29 – Efeitos da TARV – Lipodistrofia e manejo, adaptado de Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection, Downloaded from <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines> em 1/11/2017.**

EFEITO COLATERAL	ARV ASSOCIADO	MANIFESTAÇÃO CLÍNICA	FREQUÊNCIA ESTIMADA	FATORES DE RISCO	MONITORAMENTO /PREVENÇÃO	MANEJO
						óides anabólicos, Lipoaspiração
<i>Lipoatrofia facial e periférica</i>	<i>Mais associados com análogos de timidina</i>	<i>Apresentação Diminuição do coxim adiposo em face, nádegas e extremidades, medidos pela prega cutânea ou densitometria</i>	<i>Crianças Acima de 47% Baixo risco em crianças não tratadas com AZT e d4T</i>	<i>Peso abaixo do normal pré tratamento</i>	<i>Prevenção Evitar uso de AZT e d4T Monitoramento: Os métodos mais sensíveis são o auto relato e exame físico</i>	<i>Troca do d4T (não usado mais, somente em casos especiais), ou AZT por outro ITRN, caso possível sem perda do controle virológico Dados insuficientes para indicar: Preenchimento com ácido poli-L-lático Leptina humana recombinante Preenchimento de gordura Tiazolidinedionas</i>

ARV: antiretroviral, IMC: índice de massa corpórea, d4T: estavudina; EFV= efavirenz; ITRN: inibidor da transcriptase reversa nucleosídeo; IP: inibidor de protease; AZT: zidovudina

**Tabela 30 – Efeitos da TARV – Nefro toxicidade e manejo, adaptado de Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection, Downloaded from <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines> em 11/01/2017.**

EFEITO COLATERAL	ARV ASSOCIADO	MANIFESTAÇÃO CLÍNICA	FREQUÊNCIA ESTIMADA	FATORES DE RISCO	MONITORAMENTO /PREVENÇÃO	MANEJO
Urolitíase/ Nefro litíase	ATV, IDV DRV pode causar cristalúria mas não está associado com aumento de risco para	Semanas ou meses após início de terapia Achados clínicos Cristalúria, hematúria, piúria, dor nos flancos, algumas vezes com	Nefro litíase ocorre em < 10%	Aumento do pH urinário em adultos (> 5,7)	Prevenção Hidratação adequada Monitoramento Análise urinária a 6-12 meses	Hidratação adequada Controle de dor Troca de ARV



Tabela 30 – Efeitos da TARV –Nefro toxicidade e manejo, adaptado de Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection, Downloaded from <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines> em 11/01/2017.

EFEITO COLATERAL	ARV ASSOCIADO	MANIFESTAÇÃO CLÍNICA	FREQUÊNCIA ESTIMADA	FATORES DE RISCO	MONITORAMENTO /PREVENÇÃO	MANEJO
	nefro litíase	aumento de creatinina				
Disfunção renal	TDF	Variável; em adultos semanas até meses após introdução da terapia Hipofosfatemia aparece em média cerca de 18 meses Glicosúria pode aparecer em 1 ano de terapia Apresentação Mais comum:Aumento da creatinina sérica, proteinúria, glicosúria normoglicêmica, hipofosfatemia assintomáticas; pode apresentar dores musculares e ósseas, fraqueza Menos comum: Falência renal, necrose tubular aguda, Síndrome da Fanconi, tubulopatia renal proximal, nefrite intersticial, diabetes insipidus nefrogênica com poliúria	Crianças: Aproximadamente e 4% com hipofosfatemia ou tubulopatia proximal; maior com terapia prolongada pelo TDF, em doença avançada ou uso concomitante com ddl Adulto Aproximadamente e 2% com aumento dos níveis de creatinina Aproximadamente e 0,5% com complicações renais severas	Risco pode estar aumentado Crianças acima de 6 anos Negros, hispânicos e latinos Doença avançada pelo HIV Uso concomitante de ddl ou IPs (especialmente LPV/R) e doença renal pré-existente O risco aumenta com o uso prolongado do TDF	Monitorar proteína, glicose na urinálise e creatinina sérica 3-6 meses de intervalo. Dosagem de fosfato sérico (TDF) Na presença de proteinúria, glicosúria, dores ósseas, mialgias e fraqueza dosagem de fosfato sérico. Devido a toxicidade ir aumentando com o uso do TDF o intervalo de monitoramento laboratorial deve ser diminuído. Valores anormais devem ser confirmados com nova coleta, e se anormalidades forem encontradas considerar descontinuação do TDF	Se o TDF a causa provável, considerar troca por ARV alternativo
Elevação da	DTG, COBI,	Dentro de um mês	Comum	Não aplicável	Monitoramento da	Não há necessidade



**Tabela 30 – Efeitos da TARV –Nefro toxicidade e manejo, adaptado de Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection, Downloaded from <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines> em 11/01/2017.**

EFEITO COLATERAL	ARV ASSOCIADO	MANIFESTAÇÃO CLÍNICA	FREQUÊNCIA ESTIMADA	FATORES DE RISCO	MONITORAMENTO /PREVENÇÃO	MANEJO
creatinina sérica	RPV	do início do tratamento Apresentação Assintomática, estes medicamentos diminuem secreção tubular de creatinina, aumentando a creatinina sérica sem uma mudança verdadeira na Taxa de filtração glomerular	Distinguir Alteração de Taxa de filtração glomerular alterada de outras causas.		creatinina sérica, pesquisa de disfunção renal se a creatinina sérica aumenta > 0,4 mg/dL ou o aumento continua com o decorrer do tempo	de mudança na terapia. Informar ao paciente a natureza benigna da alteração

Nota: ARV = antiretroviral; ATV = atazanavir; ATV/r = atazanavir com reforço de ritonavir; COBI: cobicistate; ddl = didanosine; DRV/r = darunavir reforçado com ritonavir; DTG: dolutegravir; LPV/r = lopinavir reforçado com ritonavir; IP: inibidor de protease; RPV= rilpivirina; TDF = fumarato disoproxil de tenofovir;

**Tabela 31 – Efeitos da TARV – Osteopenia, Osteoporose e manejo, adaptado de Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection, Downloaded from <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines> em 11/01/2017.**

EFEITO COLATERAL	ARV ASSOCIADO	MANIFESTAÇÃO CLÍNICA	FREQUÊNCIA ESTIMADA	FATORES DE RISCO	MONITORAMENTO/PRVENÇÃO	MANEJO



Osteopenia e osteoporose	Qualquer regime ARV Especificamente TDF IPs, especialmente LPV/r	Aparecimento A qualquer momento, comumente após meses do início dos ARVs Apresentação Assintomático, fratura (raro) O diagnóstico em crianças requer evidência clínica de fragilidade óssea (fratura com trauma mínimo) e não dependem unicamente das medidas de baixa densidade óssea	Baixa densidade e óssea 24%-32% de adolescentes Brasileiros e Tailandeses apresentam um score menor ou igual a 2.0 (92% a 100% tratados com ARV)	Duração longa da infecção pelo HIV Maior severidade de doença pelo HIV Atraso no crescimento e no aparecimento da puberdade IMC baixo Lipodistrofia Não negros Tabagismo Uso prolongado de corticosteróide sistêmico Uso de medroxiprogesterona Baixa frequência de exercícios de força uso de peso	Prevenção Uso de vitamina D e cálcio Estímulo para realização de exercício com peso Modificar fatores de risco tabagismo, baixo IMC, uso de corticoides Monitoramento Checar ingestão de cálcio, vitamina D e calorias totais Coleta sérica de 25-oh vitamina D Realização de densitometria óssea	Garantir a ingestão de cálcio e vitamina D adequados Estimular a realização de exercícios de peso Redução de fatores de risco tabagismo, baixo IMC, uso de corticoides e medroxiprogesterona O papel dos bifosfatos não está estabelecido em crianças Considerar mudança do regime ARV
--------------------------	--	--	--	--	--	--

Nota: ARV: antiretroviral, IMC: índice de massa corpórea, LPV/r: lopinavir reforçado com ritonavir; IP: inibidor de protease; TDF = fumarato disoproxil de tenofovir



**Tabela 32 - Efeitos da TARV –Neuropatia periférica, adaptado de Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection, Downloaded from <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines> em 11/01/2017.**

EFEITO COLATERAL	ARV ASSOCIADO	MANIFESTAÇÃO CLÍNICA	FREQUÊNCIA ESTIMADA	FATORES DE RISCO	MONITORAMENTO/PREVENÇÃO	MANEJO
Neuropatia pelo ARV	D4T, ddl IPs	Aparecimento Variável, semanas a meses após início de ITRN Apresentação Sensibilidade diminuída Sensação de dor, queimação, Dormência dolorosa Hiperalgesia Alodinia Diminuição ou abolição dos reflexos tendinosos do tornozelo Distribuição Região plantar bilateral, ou pé ascendente para pernas e pontas dos dedos	Crianças 1,13% de prevalência < 1% descontinuaram o d4T devido a neuropatia 24% diagnosticados com neuropatia, nestes 86% estavam em uso de d4T e o uso de ddl foi um fator de risco adicional 10% de crianças Indianas em uso de d4T apresentavam exame de condução nervosa normais Adultos em uso de d4T Prevalência acima de 57%	Adultos Neuropatia pré-existente Hipertriglicidemia Idade avançada Má nutrição Uso concomitante de outras medicações neurotóxicas Alogrupos de DNS mitocondrial podem ter seu risco aumentado ex: isoniazida	Limitar o uso de d4T e ddl Monitoramento clínico rotineiro para os sinais e sintomas de neuropatia periférica	Descontinuação Dor persistent e pode ser difícil de manejar Interconsulta com neurologista Dados insuficientes para o manejo em crianças com: Antidepressivos tricíclicos Gabapentina Pregabalina Lamotrigina Acupuntura e outros tratament



						os compleme ntares
--	--	--	--	--	--	--------------------------

ARV = antiretroviral; d4T: estavudina; ddl = didanosine; ITRN: inibidor de transriptase reversa nucleosídeo; IP: inibidor de protease;





**Tabela 33 – Efeitos da TARV –Exantema e reação de hipersensibilidade e manejo, adaptado de Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection, Downloaded from <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines> em 01/11/2017.**

EFEITO COLATERAL	ARV ASSOCIADO	MANIFESTAÇÃO CLÍNICA	FREQUÊNCIA ESTIMADA	FATORES DE RISCO	MONITORAMENTO /PREVENÇÃO	MANEJO
Exantema	Qualquer ARV pode causar exantema	Aparecimento Primeiros dias a semanas do início da terapia Apresentação A maioria dos exantemas são leve a moderados, erupções maculopapulares difusas	Comum > 10% adultos ou crianças NVP, EFV, ETR, FPV, FTC Menos comum 5% a 10 % ABC, DRV, TPV, TDF Raro 2%-4% LPV/r, RAL, MVC, RPV	Alergia à sulfa é um fator de risco para IPs com moléculas sulfonamídicas (FSP,DRV E TPV) Possível associação com polimorfismos no CYP2B6 e múltiplos loci de HLA nos exantemas pela NVP	Quando começar a NVP e reiniciar após interrupção > 14 dias Meia dose diariamente por 14 dias, dose plena após este período. Este esquema está associado com menos exantemas. Evitar o uso de corticosteroides sistêmicos no período de progressão da medicação Avaliação do paciente para graduar a severidade do exantema; Considerar medicações concomitantes e outras doenças exantemáticas	Exantema máculo papular moderado sem envolvimento sistêmico ou de mucosa A maioria resolve sem intervenção, os ARVs manter os ARVs e monitoramento clínico Anti-histamínicos podem proporcionar alívio dos sintomas Exantema severo (vesícula, bolha, úlceras, necrose epidérmica) e ou exantema acompanhado de sintomas sistêmicos (febre, artralgia) e ou exantema acompanhado de envolvimento de mucosas Manejo para SEJ/NET/EM Exantemas em pacientes usando NVP



Tabela 33 – Efeitos da TARV –Exantema e reação de hipersensibilidade e manejo, adaptado de Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection, Downloaded from <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines> em 01/11/2017.

EFEITO COLATERAL	ARV ASSOCIADO	MANIFESTAÇÃO CLÍNICA	FREQUÊNCIA ESTIMADA	FATORES DE RISCO	MONITORAMENTO /PREVENÇÃO	MANEJO
						Risco elevado para reação de hipersensibilidade, dosagem de enzimas hepáticas, se houver elevação descontinuar NVP e não reintroduzi-la mais
Exantema	ENF	Aparecimento Primeiros dias a semanas do início da terapia Apresentação Local da injeção: dor, eritema, induração, nódulos e cistos, prurido, equimose. É frequente reações múltiplas ao mesmo tempo	Adultos e crianças > 90%	Desconhecidos	Investigação rotineira dos pacientes para pesquisa de reações locais Rodízio de aplicação Massagem local pós injeção	Manter a terapia o quanto possível mediante a tolerabilidade do paciente Investigação se o paciente está realizando as aplicações conforme orientado Rodízio dos locais de aplicação
SEJ/NET/EM	Muitos ARVs, especialmente e ITRNN	Aparecimento Primeiros dias a semanas de pois do início de terapia Apresentação O exantema inicialmente pode ser leve, tornando-se doloroso, com aparecimento de vesículas e bolhas e necrose em casos severos, envolvendo as mucosas e conjuntivite. Sintomas sistêmicos com febre,	NVP: 0,3% EFV 0,1% ETR < 0,1% Relatos FPV, ABC,DRV, AZT, ddl, IDV, LPV/r, ATV, RAL	Adultos Sexo feminino Negros, Asiáticos e Hispânicos	Quando começar a NVP Meia dose diariamente por 14 dias, dose plena após este período. Este esquema está associado com menos exantemas. Aconselhamento dos cuidadores e pacientes para relatarem os sintomas tão logo eles apareçam	Descontinuar todos os ARVs e outros agentes causais (SMX-TMP) Providenciar suporte clínico, hidratação endovenosa, cuidado intensivo, manejo da dor, antipirético, nutrição parenteral e antibióticos se necessário



Tabela 33 – Efeitos da TARV –Exantema e reação de hipersensibilidade e manejo, adaptado de Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection, Downloaded from <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines> em 01/11/2017.

EFEITO COLATERAL	ARV ASSOCIADO	MANIFESTAÇÃO CLÍNICA	FREQUÊNCIA ESTIMADA	FATORES DE RISCO	MONITORAMENTO /PREVENÇÃO	MANEJO
		taquicardia, mal-estar, mialgia e artralgia				Corticosteróides Não reintroduzir o agente ofensor novamente Em caso de SEJ/NET/EM relacionado aos ITRNN, alguns especialistas recomendam não utilizar ARV da mesma classe
DRESS	EFV/ETR/NVP /RAL/RPV/DRV	Aparecimento 1-8 semanas Apresentação Febre, linfadenopatia, edema facial, exantema morbiliforme ou polimórfico, eosinofilia periférica, linfócitos atípicos, envolvimento orgânico (fígado e rins)	Raro	Desconhecido	Hemograma, função hepática e renal	Descontinuar todos os ARVs e outros agentes causais e (SMX-TMP) Uso de corticóides não está claro Suporte clínico, intensivo Não reintroduzir o medicamento suspeito
Reação de hipersensibilidade Sistêmica Com ou sem envolvimento cutâneo excluindo SEJ/NET	ABC	Aparecimento No primeiro uso: Dentro de 6 semanas Na reintrodução: Dentro de horas Apresentação: Febre alta, exantema difuso, al estar, náusea, cefaleia,	2,3% até 9% (Variável de acordo com raça ou grupo étnico)	HLA-B*5701, muito incomum em pessoas que são HLA-B*5701 negativo; Também em HLA-DR7 HLA-DQ3 Branco>negro ou asiáticos	<b>HLA B*5701 o que contraindica a prescrição do ABC</b> <b>Registrar</b> Quando iniciar o ABC informar aos cuidadores e pacientes sobre os sinais e sintomas da RHS e caso presente informar prontamente	



Tabela 33 – Efeitos da TARV –Exantema e reação de hipersensibilidade e manejo, adaptado de Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection, Downloaded from <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines> em 01/11/2017.

EFEITO COLATERAL	ARV ASSOCIADO	MANIFESTAÇÃO CLÍNICA	FREQUÊNCIA ESTIMADA	FATORES DE RISCO	MONITORAMENTO /PREVENÇÃO	MANEJO
		<p>artralgia, diarreia, vômitos, dores abdominais, faringite, sintomas respiratórios</p> <p>Os sintomas pioram e avançam para hipotensão e colapso vascular na continuação do medicamento. Na reintrodução mimetizam a reação anafilática</p>				
	NVP	<p>Aparecimento</p> <p>Nas primeiras semanas, mas pode ocorrer até 18 semanas da introdução</p>	4% (2,5% a 11%)	<p>Crianças:</p> <p>A hepatotoxicidade pela NVP e RHS são menos comuns na idade pré púbere do que em adultos, o estudo PREDICT demonstrou que a toxicidade global pela NVP em crianças com CD4<math>\geq</math>15% comparado com crianças com CD4&lt;15%, tinham um risco 2,65 vezes maior</p>	<p>Quando começar a NVP e reiniciar após interrupção &gt; 14 dias</p> <p>Meia dose diariamente por 14 dias, dose plena após este período. Este esquema está associado com menos exantemas.</p> <p>Aconselhamento do responsável legal e paciente sobre os sinais e sintomas de RHS</p> <p>Coleta de função hepática e renal pré tratamento, antes do aumento da dose, 2 semanas após o aumento da dose então em intervalos de 3 meses</p>	<p>Descontinuar todos ARVs</p> <p>Considerar outras causas de hepatite e descontinuar todas medicações hepatotóxicas</p> <p>Suporte e monitoramento clínico</p> <p>Não reintroduzir NVP, alguns especialistas não utilizam outros medicamentos ITRNN quando reiniciam o tratamento</p>
	ENF/ETR	<p>Aparecimento</p> <p>A qualquer momento durante a terapia</p>	Raro	Desconhecido	<p>Avaliação da hipersensibilidade se o paciente estiver sintomático</p>	<p>Descontinuação dos ARVs</p> <p>Reintrodução com EFZ ou ETR não é</p>



Tabela 33 – Efeitos da TARV –Exantema e reação de hipersensibilidade e manejo, adaptado de Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection, Downloaded from <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines> em 01/11/2017.

EFEITO COLATERAL	ARV ASSOCIADO	MANIFESTAÇÃO CLÍNICA	FREQUÊNCIA ESTIMADA	FATORES DE RISCO	MONITORAMENTO /PREVENÇÃO	MANEJO
		Apresentação Exantema, achados constitucionais, disfunção orgânica, inclusive falência hepática				recomendado
	MVC	Exantema antecede a hepatotoxicidade	Raro	Desconhecido	Coleta de função hepática em pacientes com hipersensibilidade	Descontinuação dos ARVs Reintrodução não é recomendada
	DTG	Exantema com disfunção hepática	Raro	Desconhecido	Coleta de função hepática em pacientes com exantema ou outros sinais de hipersensibilidade	Descontinuação dos ARVs Reintrodução não é recomendada

ABC = abacavir; ALT = alanina transaminase; ARV = antiretroviral; AST = aspartato aminotransferase; ATV = atazanavir; CD4 = linfócito T CD4 T ; ddi = didanosina; DRESS =exantema relacionado à droga com eosinofilia e sintomas sistêmicos; DRV = darunavir; EFV = efavirenz; EM = erithema multiforme; ENF = enfuvirtida; ETR = etravirina; FPV = fosamprenavir; FTC = emtricitabina; RSH= reação de hipersensibilidade; IDV = indinavir; LPV/r = lopinavir reforçado com ritonavir; MVC = maraviroc; ITRNN: inibidor da transcriptase reversa não nucleosídeo; NVP = nevirapina; IP: inibidor de protease; RAL = raltegravir; RPV = rilpivirina; SEJ = síndrome de Stevens-Johnson; TDF = fumarato disoproxil de tenofovir; NET= necrólise epidérmica tóxica;TPV = tipranavir; AZT= zidovudina

## 9 TUBERCULOSE EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES VIVENDO COM HIV/AIDS

A tuberculose continua a ser uma das doenças mais frequentes no mundo e uma das principais causas de mortalidade. É um dos problemas de saúde prioritário no mundo e o Brasil, se encontra entre os 22 países de alta carga para a Organização Mundial da Saúde (OMS), que são responsáveis por 80% dos casos mundiais da doença. A taxa de incidência no Brasil vem se reduzindo gradativamente nos últimos 20 anos, com queda de cerca de 30% na incidência e mortalidade quando comparados a década de 90, no entanto, a TB continua a ser uma das principais endemias brasileiras. Os dados de 2015 revelam a ocorrência de 63.189 novos casos por ano e em 2014 foram de 4.374 óbitos por TB (FONTE: BOLETIM DA TB 2016). A doença persiste como a 4ª causa de morte por doenças infecciosas e a 1ª causa de morte como causa definida dos pacientes com aids (FONTE: SIM).

A infecção pelo HIV aumenta a susceptibilidade à infecção pela M. tuberculosis após uma infecção latente (primo infecção), o risco de rápida progressão para TB doença e também a



reativação da tuberculose-latente em crianças maiores e adolescentes. Os níveis de coinfeção TB-HIV são elevados em crianças que vivem em países de baixa renda onde a prevalência de infecção pelo HIV entre crianças com tuberculose varia entre 10 e 50%.

### **9.1. Transmissão e patogenia**

A doença é transmitida por via aérea, por meio de aerossóis ou núcleos secos de partículas contendo a *M. tuberculosis* que são expelidos durante fala, tosse, espirro ou canto de pessoas com TB pulmonar ou laríngea. O contato domiciliar é a principal fonte de infecção da criança e pode ser identificada em até 90%, quando pesquisada ativamente. As fontes de infecção para as crianças, em um estudo, foram mães (25%), pais (15% a 25%), tios e tias (24% a 30%), avós ou outros parentes (7% a 20%) (180,181).

A tuberculose na infância pode ser distinguida em 3 estágios: exposição, infecção e doença. O risco de desenvolvimento da doença é idade-dependente. Estima-se que, sem tratamento, cerca de 30% a 40% das crianças menores de um ano de idade; 5% a 20% das crianças entre 1 e 5 anos e 10% a 20% dos jovens com 10 a 15 anos progridem para doença pulmonar ativa nos primeiros dois anos após a infecção primária. Os quadros de doença mais grave como meningoencefalite e tuberculose miliar são mais freqüentes (2% a 20%) nas crianças menores de dois anos de idade.

Condições clínicas que determinam alteração da resposta imune celular como em crianças com infecção pelo HIV, sob tratamento quimioterápico, corticoterapia ou outros fármacos ou imunobiológicos que causam imunossupressão também estão relacionadas com risco aumentado de doença ativa e de maior gravidade (182,183).

### **9.2. Manifestações clínicas da Tuberculose Pulmonar**

Em crianças menores de 10 anos, geralmente os sintomas clínicos são relativamente escassos, existindo um contraste com os achados radiológicos que, às vezes são bastante pronunciados. Cerca de metade das crianças com alterações radiológicas consideráveis são assintomáticas ou então oligossintomáticas. Quando existem queixas, as mais comuns são a tosse seca, febre baixa, irritabilidade, falta de apetite, perda ou redução do ganho pondero-estatural e ocasionalmente sudorese vespertina. As crianças menores podem ter sintomas mais exuberantes, como tosse intensa, febre elevada, chiado no peito, anorexia e emagrecimento. O exame torácico é quase sempre inexpressivo. O principal quesito para o diagnóstico da TB na criança reside em pensar em TB em primeiro lugar.

Quando crianças com 10 anos ou mais, já se encontram manifestações clínicas semelhantes aos adultos, há uma frequência maior de sintomas respiratórios e geralmente é possível a expectoração, muitas vezes se apresentam positivos à baciloscopia. Nessa faixa etária já é possível a coleta de escaro para realização de exames bacteriológicos (184-186).

Para alcançar o diagnóstico recomenda-se seguir um roteiro organizado visando à investigação de casos com suspeita de TB tomando como base os seguintes elementos:

- História clínica cuidadosa, incluindo história de contato e sintomas sugestivos de TB;
- Exame clínico, inclusive avaliação do crescimento e desenvolvimento;
- Prova tuberculínica;
- Radiografia de tórax
- Confirmação bacteriológica, sempre que possível;
- Outros exames quando disponíveis.

O Ministério da Saúde do Brasil preconiza o quadro de pontuação (Quadro 1) para a abordagem diagnóstica inicial nos casos de suspeita clínica de TB. Tomando-se por base os



estudos que permitiram a validação do sistema de pontuação do Ministério da Saúde é possível adotar o ponto de corte de 30 pontos, a critério médico, para se iniciar o tratamento do paciente. Quando a pontuação for  $\leq 30$  pontos, a investigação do paciente deve prosseguir, levando em conta outros diagnósticos diferenciais da TB (187,188).

O emprego do quadro de pontuação para apoio diagnóstico se justifica como abordagem inicial nos casos suspeitos de TB principalmente em crianças (<10 anos), pois em geral estas são abacilíferas e não são capazes de expectorar.

**Quadro 34 – Escore clínico-epidemiológico para o diagnóstico de crianças menores de 10 anos e adolescentes com baciloscopia negativa, infectados ou não pelo HIV.**

Quadro clínico radiológico		Contato com adulto com TB	Teste tuberculínico	Estado nutricional
Febre ou sintomas como tosse, adinamia, expectoração, emagrecimento e sudorese > 2 semanas  (15 pontos)	Adenomegalia ou padrão miliar e/ou Condensação ou infiltrado com ou sem escavação, inalterado por > 2 semanas, e/ ou Condensação ou infiltrado com ou sem escavação, inalterado por > 2 semanas evoluindo com piora ou sem melhora com antibióticos comuns.  (15 pontos)	Próximo, nos últimos dois anos  (10 pontos)	> 10 mm em vacinados com BCG há menos de dois anos Ou > 5 mm em vacinados há mais de dois anos ou não vacinados  (15 pontos)	Desnutrição grave  (5 pontos)
Assintomático ou com sintomas < 2 semanas  (0 ponto)	Condensação ou infiltrado de qualquer tipo < 2 semanas  (5 pontos)			Eutrofia ou desnutrição não grave  (0 ponto)
Infecção respiratória com melhora após uso de antibióticos para germes comuns ou sem antibióticos  (subtrair 10 pontos)	Radiografia normal  (subtrair 5 pontos)	Ocasional ou negativo  (0 ponto)	< 5mm  (0 ponto)	

**Interpretação da pontuação:**

- maior ou igual a 40 pontos: diagnóstico muito provável
- 30 a 39 pontos: diagnóstico possível
- igual ou inferior a 30 pontos: diagnóstico pouco provável

### 9.3. Diagnóstico

O estabelecimento definitivo do diagnóstico em Pediatria é difícil, na maioria das crianças a tuberculose é paucibacilar. Os principais exames complementares empregados na prática são:

#### 9.3.1. Prova tuberculínica

Desde 1939 a prova tuberculínica tem sido utilizada para o teste de infecção latente pelo bacilo de Kock (BK). Charles Mantoux introduziu e desenvolveu um método intracutâneo denominado de intradermo-reação de Mantoux empregando 2UT de PPD– RT23 com leitura em 72 horas (48-96h), cuja aferição é realizada pelo maior diâmetro transversal da endureção da lesão e não pelo eritema. A positividade do teste indica infecção pelo complexo M.



tuberculosis (*M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*, *M. canetti*, *M. microti*, *M. pinnipedi* e *M. caprae*) e aparece 2 a 12 semanas após o contato (189-191).

A prova tuberculínica pode ser indicativa de infecção por *M. tuberculosis*, mesmo nas crianças vacinadas com BCG. Nas crianças infectadas pelo HIV considera-se endureção  $\geq 5\text{mm}$  como prova reatora, indicativa de infecção por *M. tuberculosis*.

### 9.3.2. Radiografia de tórax

Em crianças o quadro mais sugestivo é o complexo bipolar (foco de condensação pulmonar e aumento ganglionar hilar). As adenopatias hilares e/ou paratraqueais são importantes achados de suspeição e podem ser responsáveis por atelectasias ou hiperinsuflação localizadas. Outros achados são: pneumonia e derrame pleural. Nas formas de disseminação hematogênica, encontra-se a imagem característica denominada miliar (infiltrado intersticial reticular ou micronodular). Estes são padrões radiológicos comuns na TB primária. Deve-se valorizar, também, a dissociação clínico-radiológica, quando se observa extenso comprometimento pulmonar sem a devida repercussão clínica.

A tomografia computadorizada, embora não indicada de rotina, pode permitir melhor identificação de adenomegalias pouco evidenciadas à radiografia simples de tórax, TB endobrônquica, pericardite e cavitações iniciais ou bronquiectasias.

Por outro lado, a maioria dos casos de TB em adolescentes tem apresentações semelhantes às de adultos: infiltrados pulmonares nos terços superiores, lesões extensas e escavadas. São raras as formas de tuberculose primária, como as encontradas em crianças (< 10 anos). Em geral o tempo de evolução da doença até o diagnóstico é longo.

### 9.3.3. Diagnóstico Bacteriológico

Apesar da baixa positividade da baciloscopia do escarro em crianças com provável TB, bem como a cultura com teste de sensibilidade (TS), devem ser solicitados sempre que possível. A pesquisa do bacilo da TB pode ser feita no **lavado gástrico**, secreção respiratória, escarro, urina, espécimes obtidos pela broncoscopia, líquido pleural e punção líquórica, sangue, medula óssea, material de biópsia. O lavado gástrico, método mais utilizado para a pesquisa em Pediatria, deve ser feita por três manhãs consecutivas. A pesquisa do lavado broncoalveolar (LBA) em crianças não parece oferecer melhores resultados do que os do suco gástrico, com a desvantagem do LBA ser um procedimento invasivo.

A cultura é feita tradicionalmente em meios sólidos, o Lowenstein-Jensen e o Ogawa-Kudoh (6 a 8 semanas de incubação) ou pode-se utilizar meio líquido (Middlebrook 7H12) com a adição de ácido palmítico marcado com carbono 14 radioativo, o crescimento do bacilo liberará CO<sub>2</sub> que será detectado através da câmara de leitura radiométrica (BACTEC®). As suas vantagens são rapidez do diagnóstico (5 a 10 dias) e maior sensibilidade, mas é um método caro (191,192).

Atualmente também se encontra disponível métodos como PCR (reação em cadeia da polimerase) para sequências do *M. tuberculosis* também são disponíveis para diagnóstico, mas os dados de estudos em crianças evidenciam uma sensibilidade menor que a observada em adultos, apesar de melhor do que a baciloscopia. Mais recentemente foi lançado comercialmente um PCR em tempo real denominado Teste Rápido Molecular para tuberculose (TRM-TB) ou Xpert MTB/RIF® o qual detecta sequências específicas do DNA do Complexo *Mycobacterium tuberculosis* e simultaneamente a resistência à rifampicina em cerca de duas horas em ambiente laboratorial. No Brasil o TRM-TB é disponível em municípios prioritários do ponto de vista de TB e, em geral é útil para adolescentes ( $\geq 10$  anos) e naqueles casos onde foi possível a coleta de amostra para realização de exame microbiológico. Além do escarro, escarro induzido, lavado gástrico, lavado broncoalveolar, aspirados de gânglios periféricos,





macerados de tecidos e líquido podem ser examinados pelo TRM-TB. Importante salientar que um resultado negativo em crianças não exclui tuberculose, devendo-se sempre empregar o escore clínico para o diagnóstico (FONTE: NOTA INFORMATIVA DO PNCT/DEVIT/SVS)

Em crianças, na possibilidade de coleta de material (qualquer dos acima descritos), se recomenda a realização de cultura com TS conjuntamente com o TRM-TB ou baciloscopia para aumentar a sensibilidade do diagnóstico (191,192,193).

#### **9.3.4. Outros métodos complementares de diagnóstico**

Métodos como o ensaio imunoenzimático (ELISA), utilizando antígenos recombinantes específicos para o *M. tuberculosis*, ainda apresenta baixa sensibilidade para o diagnóstico da infecção latente da TB.

Uma nova geração de testes rápidos denominados IGRAs (interferon releases assays), mede a produção de interferon-gama (INF) produzida pela resposta de células T aos antígenos específicos do *M. tuberculosis*, como o ESAT-6 e o CFP 10. Eles são transcritos de regiões específicas do genoma da bactéria, na qual há ausência dos antígenos das cepas de BCG e de outras micobactérias. Existem dois kits comerciais, aprovados pelo FDA (Food and Drug Administration): o Quantiferon TB GOLD e sua variável, e o Elispot –TB. As suas principais vantagens seriam a obtenção do diagnóstico da infecção latente da TB, no máximo, em 24 horas, com uma única coleta de sangue, não interferência do tempo de aplicação da vacina BCG e melhor sensibilidade que a prova tuberculínica. A sensibilidade média do Quantiferon situa-se ao redor de 70% e do Elispot, de 90%, com especificidades de 96% e 93%, respectivamente no diagnóstico de TB doença em adultos. A acurácia e valores preditivos dos IGRAs são similares aos da PT mesmo em crianças e em pessoas vivendo com HIV /Aids. IGRAs não são indicados para o diagnóstico de ILTB em crianças com menos de 2 anos, devido à falta de dados na literatura e a pouca confiabilidade do método em crianças pequenas (192-194).

Também se encontra disponível a dosagem de atividade da enzima adenosina deaminase (ADA), que é sintetizada pelos linfócitos T e monócitos ativados e se encontra elevada em tuberculose de pleura (>40 U/L), pericárdica, peritoneal e de sistema nervoso central (>9 U/L), pode ser útil em um caso suspeito de TB extrapulmonar (pleural, peritoneal e meníngea) e, apesar de não ser método específico, apresenta boa sensibilidade (195).

#### **9.4. Manifestações clínicas e diagnóstico da Tuberculose extrapulmonar**

As manifestações extrapulmonares da tuberculose mais frequentes, são: gânglios periféricos (67%), envolvimento do sistema nervoso central (13%), pleura (6%), miliar (5%) e ossos (4%), do aparelho digestivo, pericardite, gênito-urinária e cutânea são mais raras. Em geral a positividade bacteriológica da TB extrapulmonar é ainda mais baixa do que na forma pulmonar. Crianças infectadas pelo HIV têm risco maior tanto de apresentações pulmonares atípicas quanto de manifestações extrapulmonares.

No Quadro 35 está a descrição de alguns aspectos que podem auxiliar no diagnóstico da TB extrapulmonar.



### Quadro 35 – Tuberculose Extrapulmonar na criança. Aspectos clínicos e diagnósticos.

Forma	Manifestações clínicas	Imagenologia/ Rx	Diagnóstico *
Meningoencefalite	Vômitos, irritabilidade, febre, inapetência, fontanela abaulada, convulsões, rigidez de nuca, envolvimento dos nervos cranianos, sinais de localização, coma.	Radiologia pulmonar alterada em 50 a 70% dos casos: padrão miliar ou outro. TAC de crânio: dilatação ventricular, realce na base, áreas de infarto, tuberculomas	Líquor: pleocitose moderada (até 500 células/ mm <sup>3</sup> ), predomínio de mononucleares, proteínas aumentadas, glicose reduzida. Solicitar baciloscopia e cultura. ADA > 9 U/L.
Ganglionar	Adenomegalia cervical unilateral volumosa, com ou sem fistulização escrófula	O ultrassom pode demonstrar a presença de gânglios com conteúdo caseoso	A biópsia ou estudo AP dos gânglios revela: granulomas com necrose caseosa, baciloscopia positiva.
Pleural	Tosse, dor pleural, dificuldade respiratória, decúbito antálgico	Derrame pleural, unilateral	Líquido pleural de aspecto amarelo citrino, predomínio linfocitário, proteínas aumentadas. ADA > 40 U/L.

Forma	Manifestações clínicas	Imagenologia/ Rx	Diagnóstico *
Ósteo-articular	Choro persistente, dificuldade para deambular, presença de giba, tumoração na coluna. Artralgia ou artrite, impotência funcional.	Na radiografia de coluna: destruição de vértebras (Mal de Pott). A RNM de coluna revela além da destruição de vértebras também abscessos paravertebrais.	Em geral os dados clínicos e de imagem são suficientes para o diagnóstico. Se realizar a biópsia dos abscessos paravertebrais - solicitar baciloscopia e cultura.

Notas: \* Solicitar nas amostras a realização de baciloscopia e cultura e sempre que disponível a reação de polimerase em cadeia (PCR) para TB e/ou métodos imunoenzimáticos.

Abreviaturas: AP- anatomopatológico; TAC- tomografia axial computadorizada; RNM- ressonância nuclear magnética; ADA- dosagem de adenosina deaminase

#### 9.5. Tratamento de TB em crianças e adolescentes infectados pelo HIV

O manejo do tratamento nas pessoas coinfectadas tuberculose-HIV é complexo devido a reações adversas e interações de fármacos, particularmente entre a rifampicina e os ITRNN e os IP's. A coadministração pode resultar em níveis subterapêuticos dos antirretrovirais.

Se o paciente já estiver recebendo TARV, a mesma não deve ser interrompida, mas dependendo do esquema em uso, serão necessários ajustes de doses quando o esquema de tuberculose incluir a rifampicina. Sabe-se que o uso de rifampicina deve sempre ser prioritário, porém quando for necessário associar ou manter inibidor de protease associado ao ritonavir (IP/r) no esquema antirretroviral, em adolescentes (com mais de 10 anos de idade) e adultos recomenda-se a utilização da rifabutina.

Em 2014 a OMS publicou novas diretrizes para a gestão de programas e o tratamento em crianças com TB, que inclui várias recomendações para crianças com coinfeção TB-HIV (196-198).

Crianças com diagnóstico recente e/ou simultâneo de TB e HIV:

- Qualquer criança com diagnóstico de TB-doença deve iniciar o tratamento de TB imediatamente e iniciar a TARV logo após, entre 2 e 8 semanas do início do tratamento de TB, independentemente da contagem de LT-CD4+ e classificação clínica. Em pacientes com LT-CD4+ < 200 cels/mm<sup>3</sup> a TARV deve ser iniciada na 2ª semana após o início do tratamento para TB. Se o LT-CD4+ >200 cels/mm<sup>3</sup>, a TARV deve ser iniciada após a fase intensiva (8ª semana) de tratamento para TB.



Crianças infectadas pelo HIV que desenvolvem TB e já estão sob TARV:

- O tratamento de TB deve ser iniciado imediatamente, continuar a TARV, realizar ajustes do esquema ARV para diminuir o risco potencial de toxicidade devido às interações dos fármacos.

Nos quadros a seguir são apresentados detalhes do tratamento da coinfeção com TB em crianças infectadas pelo HIV, adaptados para o cenário nacional.

Quadro 36. Recomendação do momento do início da TARV e esquemas sugeridos de TARV em crianças sob tratamento de tuberculose com esquema contendo rifampicina (Quadro 36), e recomendações para o tratamento da TB em crianças que já estejam recebendo TARV (Quadro 37). (199,200).

**Quadro 36 – Recomendação do momento do início da TARV e esquemas sugeridos de TARV em crianças sob o tratamento de tuberculose com esquema contendo rifampicina.**

Estágio Clínico da criança com tuberculose	Momento do início de TARV seguindo ao início do tratamento de TB	Esquema de TARV recomendado
Qualquer contagem de LT-CD4+ e qualquer estágio clínico de HIV em lactentes e crianças	Iniciar TARV entre 2 a 8 semanas após início do tratamento de TB	Em crianças menores de 3 anos: Regime preferido: 2ITRN + NVP a (Exceto se < 2 anos e previamente exposta a NVP) Ou Esquema com 3ITRN (AZT+3TC+ABC) <sup>b</sup>  Em crianças maiores de 3 anos: Regime preferido: 2ITRN +EFVc (Exceto previamente exposta a NVP) Ou Esquema com 3ITRN (AZT+3TC+ABC) <sup>b</sup>

Notas: a) Não se deve usar dose escalonada da NVP no início. Recomenda-se dose próxima ao máximo de 200mg/m<sup>2</sup> e cuidadosa monitorização clínico laboratorial.

b) Se esse esquema foi indicado em virtude do tratamento de coinfeção TB/HIV, assim que terminar o tratamento de TB, trocar para o esquema de escolha segundo indicação vigente.

c) Não há estudos que definam com precisão a dose de EFV para crianças menores de 3 anos. Continua a recomendação de cuidado na prescrição para adolescentes sexualmente ativas e gestantes.



**Quadro 37 – Recomendação para tratamento de TB em crianças que já estejam recebendo TARV.**

Época do diagnóstico de TB em relação ao esquema de TARV em uso	Causa de base da TB	Considerações acerca da TARV quando o tratamento da TB incluir a rifampicina	TARV
Crianças que estejam recebendo primeiro esquema de TARV composto por 2 ITRN + ITRNN quando é feito o diagnóstico de TB	TB devido à infecção primária	Continuar com a TARV e avaliar a necessidade de modificações, seguindo a evolução clínica e resposta ao tratamento de TB.	Continuar com o mesmo esquema de primeira linha; Se estiver recebendo NVP e a criança for > 3 anos, avaliar a modificação para EFV; Se a criança for < 3 anos, manter a NVP mas ajustar a dose de NVP para a dose máxima possível Ou Modificar o regime com 3 ITRN (AZT+3TC+ABC)
	TB como manifestação de SIR (considerar nos primeiros 6 meses de TARV) TB como sinal de falha terapêutica e progressão da doença ao primeiro esquema de TARV (considerar somente depois de 24 semanas do início do tratamento)	Avaliar a necessidade de modificação do regime, iniciar o tratamento de TB – a resposta ao tratamento de TB e a evolução clínica podem ser usados para decidir se o esquema de TARV deve ser mantido ou modificado.	Nessas circunstâncias a modificação para um esquema com IP deve ser considerada, avaliar a possibilidade segundo as informações da situação descrita abaixo nesse quadro.
Crianças recebendo esquema com IP (2 ITRN+ LPV/r) quando é feito o diagnóstico de TB	TB devido à infecção primária		Manter o esquema, e considerar aumentar a dose de RTV para alcançar a dose máxima terapêutica possível (aumentar a dose de RTV para a mesma dose de LPV em mg, na proporção de 1:1). Caso a criança nunca tenha recebido regime com ITRNN, considerar na troca o uso de EFV para as > 3 anos e NVP para as < 3 anos (lembrar de usar dose máxima possível de NVP). A mudança e outras opções de drogas ARV devem ser avaliadas segundo resultado de genotipagem.
	TB como sinal de falha terapêutica ao esquema de TARV e progressão da doença (considerar somente depois de 24 semanas do início do tratamento)	Continuar com a TARV e avaliar a necessidade de modificações, seguindo a evolução clínica e resposta ao tratamento de TB.	

**9.5.1. Algumas considerações acerca do uso de ARV em crianças coinfectadas TB-HIV**

O regime com dose ajustada de LPV/r (LPV/r na proporção de 1:1) alcançou níveis adequados de concentração mínima na maioria das crianças coinfectadas recebendo regime de TB contendo rifampicina. McIlleron et al em 2011 avaliaram a dose dobrada de LPV/r a cada 12 horas em crianças sob tratamento de TB com rifampicina e demonstraram que essa alternativa não deve ser usada em crianças pequenas porque as concentrações de lopinavir não alcançaram o mínimo recomendado. Em seguida o mesmo grupo avaliou um modelo



farmacocinético em um pequeno grupo de crianças recebendo Lopinavir/r sob tratamento para TB com rifampicina e concluíram pela viabilidade da utilização de doses a cada 8 horas LPV/r visto que no modelo mais de 95% das crianças com pesos variando entre 3Kg a 19,9 Kg alcançaria concentrações de lopinavir em níveis terapêuticos (>1mg/l de LPV). Essas informações podem ser úteis para o manejo do esquema de TARV especialmente para as crianças que não tolerarem o uso da dose ajustada de LPV/r na proporção de 1:1.

Estudo recém-publicado, em janeiro de 2013, avaliou a efetividade de esquema contendo Efavirenz (EFV) em crianças pequenas, menores de 3 anos de idade, sob tratamento para TB. O esquema de TARV era composto por dois ITRN e EFV, esse último em uma dose fixa de 300mg para crianças com peso variando entre 4kg e 20kg. Os autores concluíram que a evolução clínica foi satisfatória e comparável a de crianças recebendo NVP (a maioria dessas não eram coinfectadas TB-HIV), e que apesar do risco de convulsão ter sido superior no grupo que recebeu EFV ( $p= 0,04$ ), consideram que o regime com EFV pode ser uma alternativa para crianças pequenas coinfectadas por TB-HIV em países com recursos limitados. Destaca-se que o Efavirenz ainda não tem registro no Brasil para crianças com menos de 3 anos de idade (201-203).

#### **9.6. Esquemas de tratamento para TB**

Os esquemas de tratamento de TB para crianças até os 10 anos, estão descritos nos Quadros 38 e 39.

Para as crianças até 10 anos de idade o a recomendação é o esquema básico com três fármacos.

Em virtude das crianças infectadas pelo HIV poderem apresentar quadro e curso clínico mais grave de tuberculose, deve-se avaliar cuidadosamente a resposta ao tratamento e iniciar esquema com etambutol sempre que indicado.

A OMS e outros órgãos internacionais destacam que crianças com TB podem receber um quarto fármaco, o etambutol (E) que é considerado seguro na dose indicada de 20 mg/kg (15–25 mg/kg) para crianças de todas as idades durante os dois meses iniciais de fase intensiva do tratamento de TB.

A tolerância dos esquemas é muito boa na infância. Pode haver ocorrência de efeitos adversos leves, como diarreia e vômitos que podem ser contornados com a suspensão por dois ou três dias do esquema terapêutico. Quando este é reiniciado, geralmente os efeitos não tornam a aparecer. Os efeitos adversos graves, como icterícia acompanhada de elevação acentuada de transaminases, obrigam à suspensão dos medicamentos por alguns dias até que haja melhora clínica. A seguir, os fármacos podem ser reiniciados um a um, começando-se pela pirazinamida, seguida pela isoniazida e por último a rifampicina.



**Quadro 38 - Esquema básico para o tratamento da TB em crianças (<10 anos).**

Fases do tratamento	Fármacos	Peso do paciente						
		Até 20Kg	≥21Kg a 25Kg	≥26Kg a 30Kg	≥31Kg a 35Kg	≥36Kg a 40Kg	≥40Kg a 45Kg	≥45Kg
		mg/Kg/di a	mg/di a	mg/di a	mg/di a	mg/di a	mg/di a	mg/di a
<b>2RHZ</b>	Rifampicina	15 (10-20)	300	450	500	600	600	600
	Isoniazida	10 (7-15)	200	300	300	300	300	300
	Pirazinamida	35 (30-40)	750	1000	1000	1500	1500	2000
<b>4RH</b>	Rifampicina	15 (10-20)	300	450	500	600	600	600
	Isoniazida	10 (7-15)	200	300	300	300	300	300

Fonte: Tabela adaptada da OMS. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children, 2014.

**Quadro 39 - Fases do esquema para tuberculose meningoencefálica e óssea em Crianças (<10 anos).**

Fases do tratamento	Fármacos	Peso do paciente						
		Até 20Kg	≥21Kg a 25Kg	≥26Kg a 30Kg	≥31Kg a 35Kg	≥36Kg a 40Kg	≥40Kg a 45Kg	≥45Kg
		mg/Kg/di a	mg/di a	mg/di a	mg/di a	mg/di a	mg/di a	mg/di a
<b>2RHZ</b>	Rifampicina	15 (10-20)	300	450	500	600	600	600
	Isoniazida	10 (7-15)	200	300	300	300	300	300
	Pirazinamida	35 (30-40)	750	1000	1000	1500	1500	2000
<b>10RH</b>	Rifampicina	15 (10-20)	300	450	500	600	600	600
	Isoniazida	10 (7-15)	200	300	300	300	300	300

Fonte: Tabela adaptada da OMS. Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children, 2014.



Observações:

- 1) Nos casos de concomitância entre TB meningoencefálica e qualquer outra localização, usar esquema específico com 2ª fase de 7 meses
- 2) Na meningoencefalite tuberculosa deve ser associado corticosteróide ao esquema anti-TB: prednisona oral (1 -2 mg/kg /dia) por quatro semanas ou dexametasona intravenoso nos casos graves (0,3 a 0,4 mg /kg /dia), por 4-8 semanas, com redução gradual da dose nas quatro semanas subsequentes.
- 3) A fisioterapia na tuberculose meningoencefálica deverá ser iniciada o mais cedo possível.

Observações:

- 1) Nos casos de concomitância entre TB meningoencefálica ou osteoarticular e qualquer outra localização, usar esquema para TB meningoencefálica (10 meses de 2ª fase);
- 2) Na meningite meningoencefalite tuberculosa deve ser associado corticosteróide ao esquema antiTB: prednisona oral (1-2 mg/kg/dia) por quatro semanas ou dexametasona intravenosa nos casos graves (0,3 a 0,4 mg/kg/dia), por quatro a oito semanas, com redução gradual da dose nas quatro semanas subsequentes.
- 3) A fisioterapia na TB meningoencefálica deverá ser iniciada o mais cedo possível.

A partir dos 10 anos (em adolescentes) o esquema de tratamento é semelhante ao dos adultos com a utilização do etambutol. O tratamento se dá por meio de comprimidos em dose fixa combinada (DFC), ou o 4 em 1 (RHZE) e 2 em 1 (RH), que visa melhorar a adesão dos pacientes. Assim, o início de tratamento em adolescentes preconizado deve ser feito com rifampicina (R), isoniazida (H), pirazinamida (Z) e etambutol (E) (Quadros 40 e 41) (204-206).

**Quadro 40 – Esquema básico para o tratamento de tuberculose para adultos e adolescentes (< 10 anos de idade).**

Regime	Fármacos	Faixa de peso	Unidade/dose	Meses
2 RHZE Fase intensiva	RHZE	20 kg a 35 kg	2 comprimidos	2
	150/75/400/275 comprimido em dose fixa combinada	36 kg a 50 kg	3 comprimidos	
		>50 kg	4 comprimidos	
4 RH Fase de manutenção	RH comprimidos de 150/75 mg	20 a 35 kg	2 comprimidos de 150/75	4
		36 kg a 50 kg	3 comprimidos de 150/75	
		>50 kg	4 comprimidos de 150/75	

R = rifampicina, H = isoniazida, Z = pirazinamida, E = etambutol



**Quadro 41 – Esquema para a forma meningoencefálica da tuberculose em adultos e adolescentes (> 10 anos de idade).**

Regime	Fármacos	Faixa de peso	Unidade/dose	Meses	
2 RHZE	RHZE	20 kg a 35 kg	2 comprimidos	2	
Fase intensiva	150/75/400/275 comprimido em dose fixa combinada	36 kg a 50 kg	3 comprimidos		
		>50 kg	4 comprimidos		
7 RH	RH	20 a 35 kg	2 comprimidos de 150/75	7	
		Fase de manutenção	36 kg a 50 kg		3 comprimidos de 150/75
			>50 kg		4 comprimidos de 150/75

Nos casos de concomitância entre tuberculose meningoencefálica e qualquer outra localização, usar o esquema para a forma meníngea. A TB ósteoarticular poderá ser tratada com esquema de 12 meses, semelhante à forma meningoencefálica, a critério clínico.

O PNCT propõe, ainda, que os pacientes que apresentarem baciloscopia positiva no final do segundo mês de tratamento realizem cultura com identificação da micobactéria e teste de sensibilidade pela possibilidade de TB resistente (207-210).

### 9.6.1. Esquema de tratamento da tuberculose com a rifabutin

A rifabutin está recomendada quando é necessário associar ou manter o inibidor de protease associado ao ritonavir (IP/r) no esquema antirretroviral, o que em geral ocorre nas situações de intolerância, resistência ou contraindicação aos ITRNN. A dose de rifabutin recomendada nesta situação é de 150 mg/dia.

A rifabutin é geralmente bem tolerada, porém seus efeitos adversos mais frequentes são exantema (4%), intolerância gastrointestinal (3%) e neutropenia (2%).

Quando a rifabutin fizer parte do esquema antituberculose, será necessário incluir as formulações dos demais medicamentos em separado: etambutol, isoniazida e pirazinamida. (211,212)

**Quadro 42 – Esquema básico com rifabutin para tratamento da tuberculose em adultos e adolescentes (> 10 anos de idade).**

Meses	Fármaco	Doses por Faixa Etária de Peso		
		20 kg-35 kg	36 kg-50 kg	>50 kg
Fase intensiva (2 meses)	Rifabutin 150 mg	1 cápsula	1 cápsula	1 cápsula
	Isoniazida 100 mg*	2 comprimidos	2 a 3 comprimidos	3 comprimidos
	Pirazinamida 500 mg*	2 comprimidos	2 a 3 comprimidos	3 comprimidos
	Etambutol 400 mg*	1 a 2 comprimidos	2 a 3 comprimidos	3 comprimidos
Fase de manutenção (4 meses)	Rifabutin 150 mg	1 cápsula	1 cápsula	1 cápsula
	Isoniazida 100 mg*	2 comprimidos	2 a 3 comprimidos	3 comprimidos

\*Isoniazida – 10 mg/kg/dia, dose máxima de 300 mg/dia; pirazinamida – 35 mg/kg/dia, dose máxima de 1.500 mg/dia; etambutol – 25 mg/kg/dia, dose máxima de 1.200 mg/dia.





### 9.6.2. Esquema para tratamento de TB multirresistente

Define-se tuberculose multirresistente (TB MDR) como a infecção em que se detecta resistência do *Mycobacterium tuberculosis* ao menos à rifampicina e à isoniazida.

Em crianças é importante avertar a essa possibilidade no caso de contato de familiar com TB MDR, o esquema de tratamento poderá ser direcionado por meio do resultado do teste de sensibilidade do caso índice. O tratamento é composto por cinco medicamentos: capreomicina (Cm), etambutol (E), levofloxacina (Lfx), pirazinamida (Z) e terizidona (T). O tratamento deverá ser supervisionado e acompanhado em unidade de referência terciária. O Quadro 43, a seguir, resume os esquemas sugeridos para o tratamento da tuberculose multirresistente e no Quadro 44 a tabela posológica dos medicamentos. (213,214)

**Quadro 43 - Esquema de tratamento para TB MDR**

Multirresistência	Esquema
R + H (+/- S)	8 Cm <sub>3</sub> EZLfxTrd / 10 ELfxTrd
R + H + E (+/- S)	8 Cm <sub>3</sub> EtZLfxTrd / 10 EtLfxTrd
R + H + Z (+/-S)	8 Cm <sub>3</sub> EZLfxEtTrd / 10 ELfxEtTrd
R + H + E + Z (+/-S)	8 Cm <sub>3</sub> EtZLfxTrd / 10 EtLfxTrd

Nota: O primeiro número indica o tempo de tratamento (em meses), o segundo número indica a quantidade de dias durante a semana. Quando não há descrição, considera-se sete dias na semana. Cm- Capreomicina; E- Etambutol; Et- Etionamida; H- Isoniazida; Lfx- Levofloxacina R- Rifampicina; S- Estreptomicina; Trd- Terizidona;

**Quadro 44 – Tabela posológica dos medicamentos**

Medicamentos	Dose				
	Até 30 Kg mg/Kg/dia	31 a 45Kg mg/dia	46 a 55 Kg mg/dia	56 a 70 Kg mg/dia	+ de 71 Kg
Amicacina	15 a 20	500	750	1000	1000
Capreomicina	15 a 20	500	750	1000	1000
Estreptomicina	15 a 20	500	750	1000	1000
Etambutol	15 a 25	800	1200	1200	1200
Etionamida	15 a 20	500	750	750	750
Isoniazida	5 a 10	300	300	300	300
Levofloxacino	10 a 15	500	750	1000	1000
Pirazinamida	20 a 30	1000	1500	1500	2000
Terizidona	10 a 20	500	500	750	750



**Quadro 45 – Esquema para tratamento de TB MDR.**

Regime	Fármacos	Doses por faixa de peso				Meses
		Até 20kg	21kg a 35kg	36kg a 50kg	>50kg	
2 S5ELZT Fase Intensiva 1ª etapa	Estreptomicina	20mg/kg/dia	500mg/dia	750mg a 1.000mg/dia	1.000mg/dia	2
	Etambutol	25mg/kg/dia	400mg a 800mg/dia	800mg a 1.200mg/dia	1.200mg/dia	
	Levofloxacina	10mg/kg/dia	250mg a 500mg/dia	500mg a 750mg/dia	750mg/dia	
	Pirazinamida	35mg/kg/dia	1.000mg/dia	1.500mg/dia	1.500mg/dia	
	Terizidona	20mg/kg/dia	500mg/dia	750mg a 1.000mg/dia	1.000mg/dia	
4 S3ELZT Fase Intensiva 2ª etapa	Estreptomicina	20mg/kg/dia	500mg/dia	750mg a 1.000mg/dia	1.000mg/dia	4
	Etambutol	25mg/kg/dia	400mg a 800mg/dia	800mg a 1.200mg/dia	1.200mg/dia	
	Levofloxacina	10mg/kg/dia	250mg a 500mg/dia	500mg a 750mg/dia	750mg/dia	
	Pirazinamida	35mg/kg/dia	1.000mg/dia	1.500mg/dia	1.500mg/dia	
	Terizidona	20mg/kg/dia	500mg/dia	750mg a 1.000mg/dia	1.000mg/dia	
12 ELT Fase de manutenção	Etambutol	25mg/kg/dia	400mg a 800mg/dia	800mg a 1.200mg/dia	1.200mg/dia	12
	Levofloxacina	10mg/kg/dia	250mg a 500mg/dia	500mg a 750mg/dia	750mg/dia	
	Terizidona	20mg/kg/dia	500mg/dia	750mg a 1.000mg/dia	750mg a 1.000mg/dia	

Notas: 1) S: estreptomicina, E: etambutol, O: ofloxacina, Z: pirazinamida, T: terizidona; 2) O número antecedendo a sigla indica o número de meses de tratamento; o número após a letra na sigla indica o número de dias da semana em que o medicamento será administrado.

**Quadro 46 – Dose dos medicamentos para TB MDR em crianças.**

Medicamento	Dose (Kg/dia)	Frequência
Estreptomicina	15 a 20mg	Dose única diária
Amicacina	15 a 20mg	Dose única diária
Ofloxacina	15mg	Uma ou duas vezes ao dia
Levofloxacina	10mg	Dose única diária
Etambutol	15 a 20mg	Dose única diária
Terizidona	15mg	Uma ou duas vezes ao dia
Pirazinamida	25 a 35mg	Dose única diária

### 9.7. Controle dos contatos e tratamento da Infecção Latente da Tuberculose (ILT)

Toda criança infectada pelo HIV deve realizar a prova tuberculínica (PT), que deve ser repetida anualmente enquanto o paciente apresentar PT <5mm. Sendo verificada induração ≥5mm, indica-se o uso de isoniazida (H), 10mg/kg/dia VO 1x/dia (dose máxima: 300mg/dia), por 6 meses. O tratamento por 9 meses protege mais do que por 6 meses em pessoas que vivem com HIV e a quantidade de doses tomadas é mais importante do que o tempo de tratamento, assim recomenda-se tomar 180 doses por 6 a 9 meses, ou 270 doses por 9 a 12 meses, com



isoniazida (H), 10mg/kg/dia, VO, 1x/dia (dose máxima: 300mg/dia), nas seguintes situações) Radiografia de tórax normal e:

- PT  $\geq$ 5mm;
- Contatos HIV positivos intradomiciliares ou institucionais de pacientes bacilíferos, assintomáticos, independentemente da PT;
- PT <5mm, com registro documental anterior de PT  $\geq$ 5 mm, assintomáticos, sem tratamento ou quimioprofilaxia na ocasião.

b). Radiografia de tórax com presença de cicatriz radiológica de TB, sem tratamento anterior para TB (afastada a possibilidade de TB ativa mediante exames de escarro, radiografias anteriores e se necessário, TC de tórax), independentemente do resultado da PT.

Se a induração for <5mm, repetir o teste após seis meses do início do tratamento (ou quando for evidenciada reconstituição imune, em pacientes cujo tratamento se inicie na categoria imunológica 3/severa), e passar a realizá-lo anualmente. Após viragem tuberculínica, não é necessária a repetição anual da prova.

Importante salientar que em contatos de TB MDR não se recomenda o tratamento da ILTB, esse contato deverá ser acompanhado periodicamente pelo serviço local por pelo menos 2 anos.

#### **9.7.1. Definições para proceder ao controle de contatos**

Caso índice – Todo paciente com TB pulmonar ativa, com baciloscopia positiva.

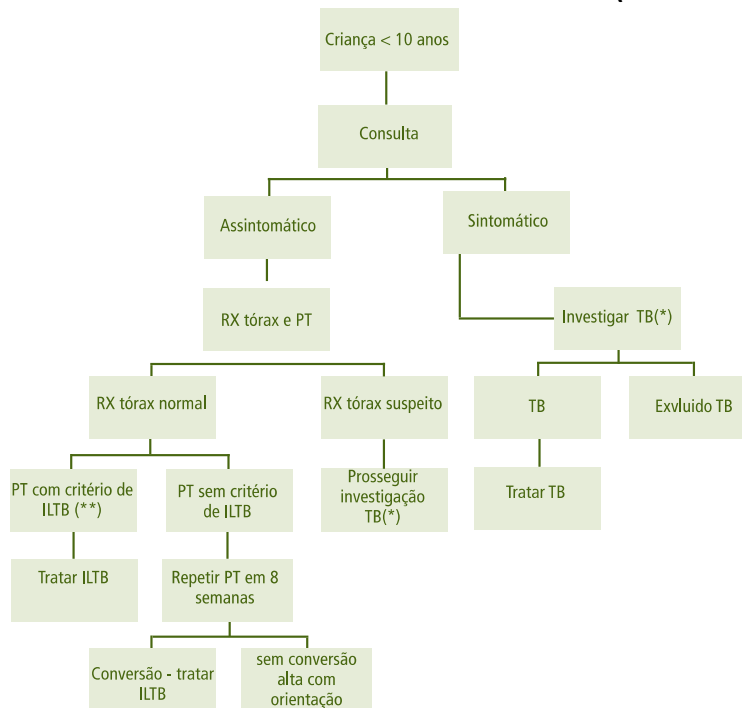
Contato – É definido como toda pessoa que convive no mesmo ambiente com o caso índice no momento do diagnóstico da TB. Esse convívio pode ocorrer em casa e/ou em ambientes de trabalho e instituições. O grau de exposição do contato deve ser individualizado considerando-se a forma da doença, o ambiente e o tempo de exposição.

Os contatos de menores de 5 anos, pessoas vivendo com HIV/aids e portadores de condições de alto risco devem ser considerados prioritários no processo de avaliação e tratamento de ILTB. Figura 4.

Contatos infectados pelo HIV deverão tratar ILTB independentemente do resultado da PT.



**Figura 4: Controle de contatos de tuberculose na infância (<10 anos não portadores de HIV).**



(\*) Empregar o Quadro 2. Pontuação diagnóstico TB  
(\*\*) PT  $\geq$  5mm (em crianças não vacinadas com BCG, crianças vacinadas há mais de 2 anos ou portadora de qualquer condição imunossupressora), crianças indígenas independente da vacinação por BCG; ou  $\geq$  10 mm em crianças vacinadas com BCG há menos de 2 anos.

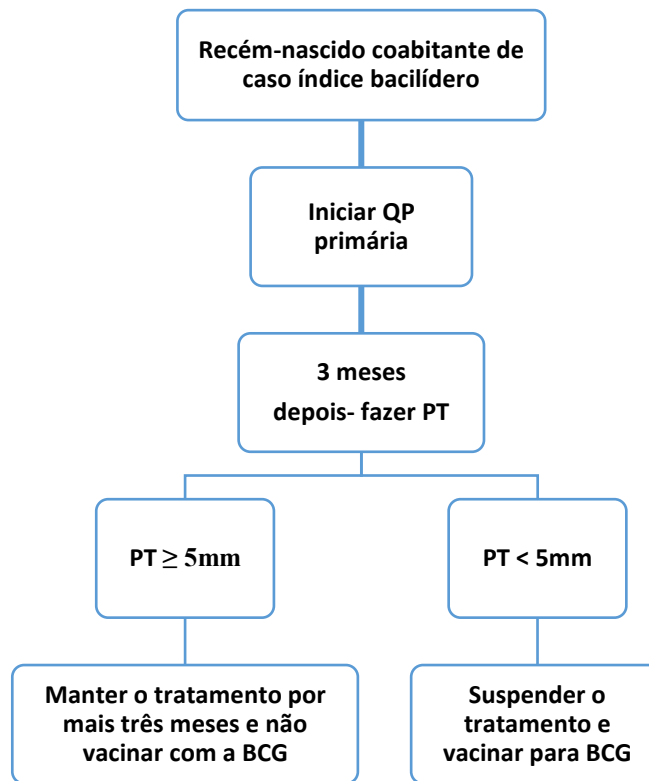
Notas: ILTB- infecção latente da tuberculose, PT- prova tuberculínica, TB- tuberculose

Fonte: Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil, 2011

A prevenção da ILTB em RN coabitantes de caso índice bacilífero. Nestes casos, o RN não deverá receber BCG ao nascer. A quimioprofilaxia primária [QP] com isoniazida deve ser administrada por três meses e, após esse período, faz-se a PT. Se a PT for  $\geq$  5 mm, a (QP deve ser mantida por mais três meses; caso contrário, interrompe-se o uso da isoniazida e pode ser considerada a vacinação com BCG. Lembrar que, se a criança for infectada pelo HIV, é recomendável que seja avaliado seu estado imune, e esta vacina somente deverá ser indicada na ausência de imunodepressão. Ver Figura 5.



Figura 5: Fluxograma prevenção da infecção tuberculosa em recém-nascidos.



## 10. INFECÇÕES OPORTUNISTAS EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES VIVENDO COM HIV/AIDS

### Profilaxia das infecções oportunistas

A imunodeficiência relacionada ao HIV é o maior fator de risco para as infecções oportunistas, e a prevenção ou a recuperação da imunodeficiência relacionada ao HIV com a TARV associada a prática de imunização é de suma importância. Foi realizada uma atualização de conteúdo para o manejo do tratamento e prevenção das infecções oportunistas nas crianças que estão se preparando para início da TARV e nas que necessitem de tal abordagem.

O meio mais comum de uma criança adquirir infecções oportunistas é através das mães infectadas. Mulheres vivendo com HIV/Aids têm uma maior probabilidade de adquirirem infecções oportunistas (ex.: tuberculose), e mais comumente transmitirem as infecções oportunistas para outros membros familiares como crianças vivendo e convivendo com HIV/Aids. Além disso os anticorpos que passam pela placenta e que protegem as crianças contra algumas infecções sérias podem ser menos efetivos ou estar em menor quantidade do que aqueles de mulheres não infectadas.

A contagem absoluta de linfócitos T CD4+ (CD4) e a porcentagem de CD4, são ferramentas bem estabelecidas para a aferição do status imune. A classificação da doença causada pelo HIV- e o risco de doenças oportunistas- apoia-se na contagem absoluta e percentual de CD4. (215,216)



Mesmo com a melhoria na assistência à saúde as infecções oportunistas e co-infecções podem ocorrer devido à vários fatores, dentre estes, as interrupções na TARV e aparecimento de resistência viral.

A profilaxia primária geralmente deve ser instituída quando a situação imunológica do paciente o torna vulnerável para a aquisição de infecções. Por vezes esta profilaxia é indicada após a exposição a situações epidemiológicas de risco.

A profilaxia secundária deve ser indicada após a resolução de um processo infeccioso oportunista ou em presença de infecção latente para diminuir a chance de re-incidência ou re-infecção.

Para a interrupção da profilaxia utilizam-se critérios de reconstituição imune e/ou critério de tempo, em caso de profilaxia primária.

A síndrome inflamatória da reconstituição imune também tem sido observada em pacientes pediátricos e pode complicar o tratamento das infecções oportunistas, quando uma resposta adequada a TARV é estabelecida.

#### **Quadro 47 - Categorias imunológicas da classificação da infecção pelo HIV em crianças e adolescentes menores de 13 anos.**

Alteração Imunológica	Idade na data do Teste de CD4					
	< 1 ano	%	1 a < 6 anos	%	≥ 6 anos	%
	Célls/ $\mu$ L		Célls/ $\mu$ L		Célls/ $\mu$ L	
<b>1/ausente</b>	$\geq 1.500$	$\geq 25$	$\geq 1.000$	$\geq 25$	$\geq 500$	$\geq 25$
<b>2/moderada</b>	750-1.499	15-24	500-999	15-24	200-499	15-24
<b>3/grave</b>	<750	<15	<500	<15	<200	<15

#### ***Pneumocistis jirovecci***

A pneumocistose continua sendo uma importante doença definidora de AIDS entre as crianças HIV infectadas. A maior incidência ocorre no primeiro ano de vida, com picos de incidência entre os 3 meses aos 6 meses de idade (215,216). É uma doença de alta mortalidade, porém de tratamento eficaz e seu manejo deve ser realizado em tempo.

#### **Profilaxia primária**

Indicação: Instituir terapia em crianças entre 4 -6 semanas até 12 meses de idade, com infecção comprovada ou indeterminada, nas crianças entre 1-5 anos de idade com CD4 < 500 cels/ $\mu$ l ou < 15% e nas crianças  $\geq 6$  anos de idade com infecção comprovada e CD4 < 200 cels/ $\mu$ l ou < 15%.

#### **Primeira escolha:**

Sulfametoxazol (SMX) 750mg/m<sup>2</sup> /dia ou 25 mg/Kg/ dia + Trimetoprim (TMP) 150mg/m<sup>2</sup> /dia ou 5 mg/Kg/ dia, via oral, dividido em 2 doses ao dia, 3 vezes /semana, em dias consecutivos, podendo ser utilizado nas mesmas doses acima em 1 dose diária, 3 vezes/semana em dias consecutivos, dividida em 2 doses ao dia, 7 dias da semana ou dividida em 2 doses ao dia, em dias alternados, caso necessário.

#### **Alternativo:**

A dapsona é indicada para crianças  $\geq 1$  mês de idade na dosagem de 2mg/kg/dia no máx. 100mg ou 4mg/kg, 1vez/semana no máx. 200mg ao dia;



Pentamidina aerossol para crianças  $\geq 5$  anos de idade no máximo 300mg, via inalatória, 1 vez/mês;

Atovaquona:

Crianças de 1 a 3 meses e  $> 24$  meses a 12 anos de idade: 30mg/kg/dia, máximo de 1.500mg, via oral, 1 vez/dia;

Crianças de 4 a 24 meses de idade: 45mg/kg no máximo de 1.500mg, via oral, 1 vez/dia;

Crianças  $> 12$  anos de idade: 1.500mg, via oral, 1 vez/dia.

Profilaxia secundária

Indicação

Pneumocistose prévia

Primeira escolha

SMX-TMP 750mg SMX/m<sup>2</sup> /dia 2 doses, 3x semana, em dias consecutivos Alternativas: dose total 1x/ dia, em dias consecutivos; 2 doses, 3x semana, em dias alternados; ou 2 doses, todos os dias da semana, por tempo indeterminado.

Alternativo

Dapsona, 2mg/kg/dia (máx. 100mg) ou 4mg/kg, 1x/ semana (máx. 200mg).

Crianças  $\geq 5$  anos: pentamidina aerossol 300mg, 1x/ mês.

Atovaquona: crianças com 1-3 meses e acima de 24 meses: 30mg/kg, VO, 1x/ dia; 4-24 meses: 45mg/kg, VO, 1x/dia. (217)

### ***Micobacterium tuberculosis***

Uma vez infectadas, crianças com idade inferior a 5 anos e aquelas com o HIV, apresentam maior susceptibilidade de desenvolver tuberculose, com o maior pico ocorrendo nos 12 meses após a primo-infecção. Geralmente as características clínicas entre as crianças infectadas pelo HIV e as não infectadas são similares, apresentando sinais sistêmicos como atraso no crescimento, tosse, febre intermitente, porém a progressão para doença pode ser mais severa em crianças imuno comprometidas. A apresentação clássica pode ocorrer com o envolvimento pulmonar característico, adenopatia hilar ou mediastinal, o que leva a compressão aérea.

Nas crianças imunocomprometidas, também pode ocorrer achados atípicos, como infiltrados multilobulares e doenças intersticial difusa. Ocorre doença progressiva, inclusive meningite e sepsis micobacteriana, sendo mais comuns em crianças mais novas e com comprometimento imunológico mais severo. (218,219)

Profilaxia primária

A profilaxia primária está indicada quando houver radiografia de tórax normal e PT  $\geq 5$ mm, nos contatos íntimos de pacientes bacilíferos, independentemente da PT;

Naqueles com PT  $< 5$ mm com histórico registrado em prontuário de ter tido PT  $\geq 5$ mm e não ter sido submetido a tratamento ou quimio profilaxia.

Radiografia de tórax com presença de imagem radiológica sugestiva de TB, sem tratamento anterior, independentemente do resultado da PT.

Profilaxia primária

Primeira escolha

Isoniazida (INH) 5 a 10mg/ kg/dia (máx. 300mg), mínimo de 6 meses.

Nos casos de re-exposição, repetir ciclo de INH.

Não apresenta regime alternativo para profilaxia;

### ***Varicella zoster***

Tratamento

A profilaxia primária está indicada quando houver exposição em crianças não vacinadas com duas doses da vacina ou histórico negativo para varicela; ou Exposição, mesmo para crianças



com história de varicela prévia ou que receberam 2 doses da vacina, desde que se encontrem de moderada à grave imunossupressão.

Primeira escolha

VZIG : 125 unidades (1 frasco)/ 10kg (máximo 625 unidades – 5 frascos), IM, em até 10 dias do contágio, melhor nas primeiras 48 horas, se possível.

Alternativo

Aciclovir 20mg/kg/dose (máximo de 3.200mg), via oral, 6/6h,

IVIG : 400mg/kg até 96 horas após a exposição.

Não há indicação de profilaxia secundária.

### **Sarampo**

A profilaxia está indicada para paciente suscetível, ou exposição de paciente, independentemente de sua história vacinal, em situação de grave imunossupressão. Lactentes e menores de 12 meses: com  $CD4 < 750 \text{cels}/\mu\text{l}$  ou 15%, crianças entre 1 até 5 anos com  $CD4 < 500 \text{cels}/\mu\text{l}$  ou <15%, crianças entre 6 a 12 anos com  $CD4 < 200 \text{cels}/\mu\text{l}$  ou <15% e crianças acima de 13 anos de idade com  $CD4 < 200 \text{cels}/\mu\text{l}$  ou <14%.

Indicação

Primeira escolha

IMIG: 0,5ml/kg, IM, máximo de 15 ml, até 6 dias do contato, ou 0,25ml/kg, IM, máximo de 15 ml, até 6 dias do contato, para crianças assintomáticas e sem imunossupressão grave.

Alternativo

IVIG: 400mg/kg até 96 horas após a exposição. Obs.: Crianças que receberam IVIG dentro de 2 semanas da exposição não requerem imunização passiva adicional.

### **Toxoplasma gondii**

Tratamento

O principal modo de transmissão da infecção por *Toxoplasma gondii* para crianças é a via congênita, ocorrendo quase exclusivamente em recém-nascidos, nascidos de mães que adquiriram a infecção durante a gestação. Crianças mais velhas, adolescentes e adultos jovens tipicamente adquirem a infecção via oral, através de alimentação ou ingestão acidental dos oocistos em solo ou água contaminados. O risco estimado de transmissão materno-fetal em mulheres não infectadas pelo HIV durante a gestação é de 29% variando em relação ao período gestacional em que a infecção ocorre. A taxa geral de transmissão materno infantil do *Toxoplasma* em mulheres infectadas pelo HIV não é conhecida, entretanto alguns poucos casos e transmissão materno infantil em mulheres HIV infectadas e gestantes são relatados. (220)

A sorologia deve ser realizada em todas as mulheres com HIV durante seu pré-natal. Pois devido a sua imunossupressão mesmo em casos de infecção crônica a reativação pode ocorrer levando a transmissão para o feto. (219)

A profilaxia primária está indicada quando o paciente tiver sorologia positiva (IgG) para toxoplasmose e grave imunodepressão, quando o  $CD4 < 15\%$  em crianças com menos de 6 anos de idade ou  $CD4 < 100 \text{cels}/\mu\text{l}$  para crianças com mais de 6 anos.

Primeira escolha

Sulfametoxazol (SMX) 750mg/m<sup>2</sup> /dia ou 25mg/Kg/ dia + Trimetoprim (TMP) 150mg/m<sup>2</sup> /dia ou 5mg/ Kg/dia, via oral, 12/12h, diariamente. Os outros esquemas se compõem conforme a necessidade. Mesmas doses acima para 1 vez ao dia, 3 vezes/ semana em dias consecutivos ou dividida em 2 doses ao dia, 7 dias da semana e ainda dividida em 2 doses ao dia, em dias alternados.





Alternativo

Sulfadiazina 75mg/kg/dia, via oral, 2 vezes/dia + Pirimetamina 1mg/kg/dia, 1 vez/ dia + Ácido folínico 5-10mg/dia, 3 vezes/semana

Dapsona, 2mg/kg/dia, 1 vez/dia (máximo 25mg) + Pirimetamina 1mg/kg/dia, 1 vez/ dia (máximo 25mg) + Ácido folínico 5-10mg/dia, 3 vezes na semana.

Profilaxia secundária

Está indicado na encefalite por toxoplasma prévia.

Primeira escolha

Sulfadiazina 85-120mg/kg/dia, 12/12h  
+ pirimetamina 1mg/kg/dia (máx. 25mg) + ácido folínico 5mg/dia, a cada 3 dias

Alternativo

Clindamicina 20-30mg/kg/ dia, 4 doses + pirimetamina 1mg/kg/dia (máx. 25mg) + ácido folínico 5mg/dia, a cada 3 dias

Atovaquona: crianças com 1-3 meses e acima de 24meses: 30mg/kg/ VO 1x/ dia; 4-24 meses: 45mg/kg, VO, 1x/dia, + pirimetamina, 1mg/kg/dia (máx. 25mg), por tempo indeterminado associado ao ácido folínico 5mg/dia, a cada 3 dias.

### **Micobacteriose atípica**

O complexo *Mycobacterium avium* (MAC) refere-se as múltiplas espécies relacionadas como micobacterias não tuberculoas (ex., *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium intracellulare*, e *Mycobacterium paratuberculosis*) que são agentes ubíquotos.

A MAC foi a segunda maior causa de infecção oportunista em crianças HIV infectadas, nos Estados Unidos antes da era da TARV.

Presume-se que a MAC seja adquirida por exposições rotineiras, através das vias inalatória, inoculatória e ingestória.

A colonização do trato respiratório e gastrointestinal pode levar a disseminação da doença, A MAC pode se apresentar como linfadenite tanto nas crianças HIV infectadas como naquelas não infectadas. (222,223)

Profilaxia primária: crianças com menos de 12 meses cujo CD4 <750cels./µl, para crianças entre 1-2 anos com CD4<500cels./µl, para crianças entre 2-5 anos comCD4 <75cels./µl e para aquelas ≥6 anos com CD4 <50cels./µl e tem uso por tempo indeterminado.

Primeira escolha

Claritromicina 15mg/kg/dia, 2 vezes/dia; ou Azitromicina 20mg/kg/dia, 1vez/semana

Alternativo

Azitromicina, 5mg/kg (máx. 250mg), via oral, diariamente

Profilaxia secundaria está indicada em caso de doença prévia.

Primeira escolha

Claritromicina 15mg/kg/dia 12/12h + etambutol 15- 25mg/kg/dia.

Alternativo

Azitromicina, 5mg/kg/dia, VO (máx: 250mg) + etambutol, 15mg/kg/dia, VO (máx. 900mg).

### ***Cryptococcus neoformans***

A maioria dos casos de criptococose em pacientes infectados pelo HIV são causadas pelo *Cryptococcus neoformans*;



*Cryptococcus gattii* (*Cryptococcus neoformans* variedade *gattii*) ocorre primeiramente em regiões subtropicais e tropicais. A criptococose ocorre menos frequentemente em crianças do que em adultos. Antes da era de terapia combinada ocorria naquelas entre 6 a 12 anos de idade e naqueles com contagem de CD4 indicando imunossupressão severa.

Profilaxia somente secundária

Indicação na presença de doença prévia

A medicação de primeira escolha é o fluconazol na dose de 6mg/kg/dia, a medicação alternativa é o Itraconazol na dose de 5mg/kg/dia 3x/semana e Anfotericina B 1mg/kg, IV, 3x/semana.

### **Histoplasmose**

Profilaxia, somente secundária e a indicação é histórico de doença prévia, sendo a primeira escolha o Itraconazol 5mg/kg/dia, a cada 24-48h e a terapia alternativa o fluconazol, 3-6mg/kg/dia (máx. 200mg) ou Anfotericina B, 1mg/kg, IV, 3x/semana

### **Citomegalovirose**

Tratamento de profilaxia somente secundária, sendo indicado para doença prévia.

Primeira escolha Ganciclovir 6mg/kg/dia, IV, 5x/semana; ou 10mg/kg/dia, IV, 3x/semana.

Alternativo não há;

### **Leishmaniose visceral**

A leishmaniose é considerada oportunista em casos de imunossupressão severa e ou de acometimento epidemiológico, devendo ser abordada prontamente posto a severidade e gravidade observada em muitos pacientes. (224-228). Sendo de fácil manejo e necessitando de monitoramento clínico e laboratorial. Ocorrendo em maior número em regiões endêmicas, não podendo ser desconsiderada em outras visto a dinâmica populacional e a imunossupressão causada pelo HIV.

Profilaxia somente secundária

Indicação quando histórico de doença prévia

Primeira escolha Antimoniato N-metil glucamina, 810mg/Sbv, uma vez ao mês, OU Anfotericina B desoxicolato, 1mg/kg, a cada duas ou quatro semanas, OU, Anfotericina B lipossomal, 3mg/kg a cada duas ou quatro semanas.

Alternativo

Isotionato de pentamidina 4mg/kg/dia do sal a cada duas ou quatro semanas.

### **Doença bacteriana invasiva**

Antes do advento da terapia combinada para o HIV, infecções bacterianas sérias eram as doenças oportunistas mais comumente encontradas em crianças HIV infectadas, com uma taxa de incidência de 15 casos para cada 100 crianças ano. A pneumonia era a infecção bacteriana mais comum, seguido por bacteremia e infecção do trato urinário. Outras infecções sérias como osteomielite, meningite, otite média e sinusite eram muito comuns naquelas crianças sem tratamento para o HIV.(221)

Profilaxia primária

Indicação

Hipogamaglobulinemia ou déficit funcional de produção de anticorpos

Primeira escolha

IVIG 400mg/kg/mês



Alternativo

Sulfametoxazol (SMX) 750mg/ m<sup>2</sup>/dia ou 25 mg/Kg/dia + Trimetoprim (TMP) 150mg/m<sup>2</sup> /dia ou 5mg/Kg/dia, via oral, 12/12h, diariamente.

IVIG 400mg/kg/mês

Profilaxia secundária

Indicação de profilaxia nas infecções bacterianas graves recorrentes. A IVIG é indicada para crianças com infecções bacterianas graves, definidas nas categorias B e C da Classificação CDC/94 (meningite, pneumonia, septicemia, infecções ósseas ou articulares) (mais que 2 episódios/ano). (229)

Primeira escolha é a IVIG 400mg/kg/mês

Alternativo SMX-TMP 750mg SMX/ m<sup>2</sup>/dia, duas doses diárias

### **Candidíase**

A infecção fúngica mais comum em crianças infectadas com HIV são causadas pela Candida spp. Doença localizada causada por Candida, são caracterizadas por invasão tecidual limitadas a pele e mucosas, como exemplo doença oral e esofageana, vulvovaginite e dermatite. Uma vez o agente ultrapasse a superfície e ocorra disseminação hematogênica a candidíase invasiva se instala. Isto leva a candidemia, meningite, endocardite, doença renal, endoftalmite e doenças hepato-esplênica.

Profilaxia secundária

Indicação para as formas recorrentes e graves

Primeira escolha Fluconazol, 3-6mg/kg/dia (máx. 200mg)

Alternativo Cetoconazol, 5mg/kg/dia (máx. 200mg)

### **Herpes vírus**

O aciclovir é a medicação de escolha para o tratamento de Herpes local ou disseminando em crianças independentemente da classificação da infecção pelo HIV. No período neonatal o tratamento deve ser com altas doses de aciclovir (20 mg/Kg/dia) por 21 dias em caso de acometimento do SNC e doença disseminada e por 14 dias para cometimento cutâneo, olhos e boca.

O tratamento para profilaxia secundaria tem que ser introduzido quando o paciente apresentar episódios recorrentes e graves.

Profilaxia secundária

Indicação para herpes recorrente ou grave.

Primeira escolha Aciclovir, 80mg/kg/dia, VO, 4 doses/dia (2b, B)

Aciclovir 400mg, VO, 3x/dia, por 5 dias; ou

Valaciclovir, 1g, VO, 2x/dia, por 5 dias

Alternativo não há. (229)

### **Coinfecções pelo HBV e HCV**

- O não tratamento da infecção pelo HIV aumenta a progressão de doença hepática na coinfeção pelos vírus HBV e HCV.
- As coinfeções pelo HBV e HCV aumentam o risco de hepatotoxicidade pelos ARV's, (especialmente NVP- nevirapina).
- Fármacos usados para o tratamento do HBV podem selecionar cepas mutantes do HIV e vice-versa.



- Doença hepática em crianças coinfectadas pelo HBV e HCV podem ser manejadas em conjunto com pediatras e experts em hepatite viral.
- A coinfeção pelo HCV é uma indicação de início de terapia antiretroviral.
- Na coinfeção pelo HBV, caso o tratamento do HIV não seja recomendado, e não haja evidências de doença hepática, o tratamento do HIV poderá ser considerado e pode ser postergado.

### **Pesquisa das hepatites virais**

#### No início do acompanhamento:

Todas crianças com infecção pelo HIV devem realizar exame de pesquisa de hepatites virais no início do seu acompanhamento.

A pesquisa deve incluir:

(a) Testagem sorológica para checar coinfeção presente ou progressa, checar a imunidade contra HBV com os seguintes marcadores:

HBV: Antígeno de superfície (HBsAg), anticorpo anti core (HBcAb) e anticorpo contra o antígeno de superfície (HBsAb).

Crianças diagnosticadas com a coinfeção pelo HBV devem realizar exame de pesquisa para o vírus da hepatite delta HDV com IgM, IgG e PCR-RNA para HDV, quando disponíveis.

(b) Testagem para coinfeção do HCV. Este deve incluir anticorpo anti HCV e PCR-RNA para o HCV.

Como existem taxas variando entre 3-13% de soronegatividade para o HCV que têm sido relatadas em coortes de adultos e crianças infetados pelo HIV, O antígeno do HCV pode ser usado por alguns laboratórios nos algoritmos de triagem. Como dados do uso destes marcadores na população pediátrica não são suficientes, a pesquisa do PCR-RNA para o HCV atualmente é preferível. (230-232). Destacando-se que no Brasil a preferência é para a sorologia e pesquisa de PCR-RNA.

(c) Testagem da imunidade para a hepatite A teste IgG contra HAV.

A vacinação para hepatite A e B nas crianças soronegativas devem ser recomendadas e caso uma criança não apresente níveis adequados de anticorpos contra HBV, estes níveis devem ser pesquisados regularmente e vacinação de reforço devem ser recomendadas bem como ciclos repetidos de vacinação podem ser necessários. (233)

A pesquisa anual para o HCV deve ser realizada em crianças e adolescentes com presença de fatores de risco tais como uso de fármacos recreativas e exposição sexual.

#### **A triagem de crianças expostas ao HBV e HCV:**

Quando a mãe é coinfectada com HBV a triagem da criança exposta deve incluir Antígeno de superfície (HBsAg), anticorpo anti core (HBcAb) e anticorpo contra o antígeno de superfície (HBsAb) em dois a três meses após o término da última dose da vacina contra o HBV.

Crianças nascidas de mães coinfectadas pelo HCV devem ser pesquisadas para diagnóstico de HCV. Em muitos locais esta pesquisa deve ser uma combinação de PCR-RNA-HCV bem como anticorpos anti HCV por volta de 12- 18 meses, quando é esperado o clareamento de anticorpos maternos. Resultados positivos para PCR-RNA-HCV não equivalem à infecção crônica pelo HCV, sendo requerido um seguimento pois uma pequena proporção de crianças monoinfectadas pelo HCV apresentará cura espontânea num período de 3-5 anos de vida. (234-235)

Dados publicados sobre as taxas de clareamento espontâneo da infecção pelo HCV em crianças com HIV são esparsos.



### **Investigação em casos de testes hepáticos alterados:**

Nos casos de alterações da função hepática inexplicáveis ou doença hepática, qualquer hepatite viral deve ser considerada incluindo HAV, HBV, HCV CMV e Epstein-Barr vírus (EBV).

A triagem idealmente deveria incluir: HAV IgM e IgG, HBsAg, anti-HBc, HBV DNA, HCV RNA, HEV IgM e

IgG, HEV RNA, CMV IgM- e IgG, e sorologia para EBV.

Diagnóstico alternativo de elevação persistente de transaminases tais como doença hepática gordurosa não alcoólica, hepatite autoimune, doença de Wilson, deficiência de alfa1 anti tripsina, doença celíaca e distrofia muscular devem ser consideradas.

A coinfeção por HBV ou HCV é um fator de risco para carcinoma hepatocelular. O carcinoma hepatocelular em crianças é raro e maiores dados são necessários para uma melhor abordagem e para o monitoramento desta complicação.

Os consensos em adultos recomendam o Monitoramento para o carcinoma hepatocelular a cada 6-12 meses com a realização de Ultra-som e dosagem sérica de alfa fetoproteína. E em todos os coinfectados com HBV, HCV e cirrose. (236-237)

Na ausência de métodos de Monitoramento mais adequados extrapola-se estas recomendações para crianças e adolescentes.

### **Coinfecção pelo HBV**

Em adultos existe dados bem documentados sobre a interação entre a Infecção pelo HIV e HBV, com aumento de taxas de doença hepática. Dados de seguimento de longo prazo em crianças são escassos, porém há consenso de que existe um risco aumentado de progressão de doença na vida adulta, a TARV deve ser considerada para todos os pacientes independentemente do estágio da doença e níveis de CD4.

O 3TC, FTC e TDF tem atividade contra o HIV e HBV. Desta maneira estes fármacos devem ser administrados como parte da TARV altamente ativa com o objetivo de não selecionar cepas de HIV resistentes. Somado a isto o tratamento com 3TC ou Entricitabina sem Tenofovir pode rapidamente selecionar cepas HBV resistentes além de reduzir a sensibilidade ao entecavir, comprometendo desta maneira opções terapêuticas futuras para o HBV (238).

Combinações do TDF com 3TC ou FTC tem demonstrado um aumento no clearance do vírus HBV em adultos coinfectados (27). Recomenda-se que duas fármacos ativas contra o HBV (TDF/3TC ou TDF/FTC) devam ser oferecidas salvo haja cepas resistentes do HBV devido a pré tratamento. Em crianças maiores de 2 anos de idade recomenda-se o início de terapia com TDF/3TC ou TDF/FTC. Ressaltamos que a entricitabina não está disponível para tratamento no momento no Brasil.

Em crianças menores de dois anos de idade onde o TDF não está liberado para uso, existem duas opções em outros países: 3TC/FTC ou TARV contendo TDF mesmo sem licença com indicação fora de bula –“offlabel”, levando-se em consideração uma monitorização criteriosa de densidade óssea e função renal. Criança com histórico de infecção pregressa pelo HBV (HBsAg negativo e Anti-HBc positivo) estão sob risco de reativação e idealmente a TARV deve incluir um fármaco contra o HBV. As implicações clínicas de um raro fenômeno, a hepatite B oculta, HBsAg negativo, com baixa replicação no fígado e no plasma; usualmente com HBV DNA bem abaixo de 1000 UI/ml, não estão claras e estes pacientes também devem ser tratados com TARV onde se contenha um fármaco ativo contra o HBV.

Alguns fármacos contra o HBV (entecavir e telbivudina) possuem atividade parcial contra o HIV, o que não é suficiente para suprimir totalmente o HIV, porém é suficiente para selecionar cepas resistentes.

Estes fármacos não devem ser usados para o tratamento do HBV em pacientes coinfectados sem a associação de TARV efetiva. Em crianças sob TARV que desenvolvem toxicidade ou intolerância pelo TDF as opções são muito limitadas. Extrapolando as recomendações para adultos (27), o entecavir seria um fármaco adicional a TARV efetiva para crianças mais velhas



com intolerância ou toxicidade ao TDF. Crianças coinfectadas pelo HBV que descontinuam os antivirais contra o HBV estão sob risco de reativação da infecção pelo HBV e necessitam ser monitorados com avaliações clínicas e laboratoriais. É indicado suporte de expert para um manejo apropriado da criança coinfectada pelo HBV.

### **Coinfecção pelo HCV**

A coinfecção pelo HCV também eleva o risco de doença hepática, porém dados de seguimento a longo prazo são esparsos.

Nenhum fármaco anti HIV tem eficácia contra o HCV. Em crianças mais velhas e adultos, a coinfecção pelo HCV está associada com uma maior progressão do HCV (239-240) e também podem ter um efeito adverso na progressão do HIV e desta maneira a terapia precoce do HIV nestes casos é recomendada.

Atualmente em crianças somente o tratamento combinado com interferon peguilado (PEG-INF) e ribavirina pode ser usado para o tratamento da infecção pelo HCV. Novos fármacos antivirais de ação direta contra o HCV foram aprovados para o tratamento da doença em adultos e muitos outros compostos estão em andamento - Fase III de ensaios clínicos. Tem-se antecipado que no futuro próximo existirão regimes livres de PEG-INF, particularmente para infecções causadas pelos genótipos 1 e 4. Em crianças coinfectadas pelo HCV os debates continuam se o tratamento seja imediato ou esperar a disponibilidade de melhores opções terapêuticas.

Alguns experts preferem começar o tratamento precocemente devido a uma melhor reposta terapêutica e tolerabilidade do PEG-INF e Ribavirina em crianças comparados aos adultos. (241-242). Isto pode ter uma grande relevância para pacientes infectados pelos genótipos 2 e 3, nos quais a resposta virológica sustentada com o PEG-INF e Ribavirina acima de 24 semanas é muito melhor do que para o genótipo 1 (resposta virológica sustentada em crianças monoinfectadas pelo HCV entre 89-93% (243-244). Embora o PEG-INF tenha um efeito adverso sob o crescimento das crianças e o risco benefício deva ser considerado durante os períodos de estirão. (245)

Algumas considerações específicas sobre as interações incluem:

- ribavirina aumenta a fosforilização do ddl; acidose láctica fatal tem sido descrita sendo assim o ddl deve ser evitado.

Ribavirina e AZT podem causar anemia.

ABC pode reduzir a eficácia da ribavirina.

D4t pode causar toxicidade mitocondrial hepática.

ATV pode aumentar a hiperbilirrubinemia, porém não há evidências claras que isto seja pior em crianças coinfectadas pelo HCV.

Seguir as orientações de expert para o manejo apropriados de pacientes coinfectados pelo HCV. (246-251).

## **11. IMUNIZAÇÕES EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM HIV/AIDS**

O capítulo 11 apresenta o calendário de vacinação indicado pelo Programa Nacional de Imunizações (PNI) e pactuado com o Departamento de DST-Aids-Hepatites Virais para as crianças e adolescentes infectados pelo HIV. Os imunobiológicos recomendados estão disponíveis nas salas de vacinação na rotina dos serviços de saúde e nos Centros de Referência de Imunobiológicos Especiais (CRIE), conforme indicação. Este calendário poderá ser modificado em situações de incorporação ou substituição de imunobiológicos pelo PNI.

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



### CALENDÁRIO VACINAL DE CRIANÇAS EXPOSTAS OU INFECTADAS PELO HIV

Idade	BCG	HEPATITE B	PENTA	VIP	HIB	PNEUMO 10	Rotavírus	MENINGO C	INFLUENZA	FEBRE AMARELA	TRIPLICE VIRAL	VARICELA	HEPATITE A	PNEUMO 23	HPV <sup>14</sup>	dT
Até ao nascer	Dose única	Dose ao Nascer														
2 meses			1ª dose	1ª dose		1ª dose	1ª dose									
3 meses								1ª dose								
4 meses			2ª dose	2ª dose		2ª dose	2ª dose									
5 meses								2ª dose								
6 meses			3ª dose	3ª dose		3ª dose			1ª dose							
7 meses									2ª dose							
9 meses										Dose inicial						
12 meses						Reforço					1ª dose	1ª dose	1ª dose			
15 meses			1ª reforço	1ª reforço				Reforço				2ª dose (com tetra viral)				
18 meses													2ª dose			
2 anos														1ª dose		
4 anos			2ª reforço (com DTP)	2ª reforço												
6 anos								2ª dose						2ª dose		
10 a 19 anos		4 doses <sup>1</sup>			2 doses <sup>1</sup>			2 doses <sup>11</sup>		1 dose a cada 10 anos	2 doses <sup>14</sup>	2 doses <sup>15</sup>				Reforço a cada 10 anos
9 a 26 anos																3 doses (0, 2 e 6 meses)

<sup>1</sup> Se não tiver recebido o esquema completo na infância

<sup>11</sup> Para mais informações consultar o item 3.15

#### Observações importantes:

- Este calendário deve ser adaptado às circunstâncias operacionais e epidemiológicas quando necessárias.

É aplicado em sua totalidade às crianças comprovadamente infectadas pelo HIV;

- As crianças expostas verticalmente ao HIV devem receber as vacinas indicadas nesta tabela até 18 meses de idade. Após essa idade, **se** a mesma se **mantiver** negativa para o HIV deverá seguir o esquema básico vacinal da criança, recomendado pelo PNI, à exceção de algumas vacinas, como:

- varicela, deve ser aplicada nas crianças susceptíveis não infectadas, em 2 doses, para a proteção de seus contatos domiciliares com imunodeficiência
- Pólio inativada, durante todo esquema, que deve ser utilizada nas crianças que convivem com pessoas imunodeficientes.

- Crianças não vacinadas deverão iniciar vacinação de acordo com a idade seguindo calendário preconizado pelo PNI e Programa Nacional de DST – Aids.

#### 11.2. Vacina BCG - BCG

Vacina com bactéria viva atenuada

- Deve-se administrar ao nascimento ou o mais precocemente possível.
- Criança que chega ao serviço, ainda não vacinada, após os 18 meses de idade poderá receber BCG se assintomática e sem sinais de imunodepressão e com prescrição médica.
- Não se indica a revacinação.

#### 11.3. Vacina hepatite B (recombinante) – Hepatite B

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

- Deve ser administrada a primeira dose ao nascer, preferencialmente nas primeiras 12 horas.



- Conforme as normas vigentes do PNI, o esquema deve seguir com vacina combinada penta (difteria, tétano, coqueluche, **Haemophilus influenzae B** e hepatite B - DTP/Hib/Hep B), aplicada aos 2, 4 e 6 meses de idade.
- Se a mãe for HbsAg positiva: Aplicar simultaneamente, em local diferente da vacina, a imunoglobulina anti-hepatite B (IGAHB) (nas primeiras 12 horas de vida ou o mais rápido possível) de preferência até o 7º dia de vida.

**Reforços:**

- Aplicar uma dose de reforço aos 15 meses: vacina penta (DTP/Hib/Hep B).

**Pós vacinação:**

- Dosar anti-Hbs das crianças comprovadamente infectadas pelo HIV, 30 a 60 dias após a última dose do esquema básico. Caso anti-HBs <10 mUI/ mL, repetir esquema com 0, 2 e 6 meses, usando dose dobrada de HepB monovalente. Recomenda-se que a criança (em risco de infecção pelo vírus da Hepatite B ) tenha anti – Hbs testado anualmente e sempre que <10mUImL , receba uma dose dobrada de vacina monovalente contra Hepatite B.

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

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

- Vacina penta, utilizar de acordo com o esquema básico de rotina do PNI. Doses aos 2, 4 e 6 meses.

**Reforços:**

- Aplicar uma dose de reforço aos 15 meses com vacina penta (DTP/Hib/Hep B) e um 2º (segundo) reforço com vacina DTP aos 4 anos de idade.

**11.5. Vacina Haemophilus influenza B - Hib**

Vacina com polissacarídeo da bactéria conjugado à proteína

- Pode ser aplicada combinada com a DTP/hepB/Hib (Penta) ou nas indicações de substituição de penta por DTP/DTPa + hepatite B + Hib ou isoladamente. Doses aos 2, 4 e 6 meses.

**Reforços:**

- Aplicar um reforço aos 15 meses com a penta.

**Nota:** Crianças maiores de 12 meses e menores de 19 anos, nunca vacinados com vacina Hib devem receber duas doses com intervalo de dois meses.

**11.6. Vacina poliomielite 1, 2 e 3 (inativada) - VIP**

Vacina com vírus inativado

- Deve-se utilizar a vacina inativada (VIP), três doses com intervalo de dois meses, iniciando aos dois meses de idade.

**Reforços:**

- São necessários dois reforços: um aos 15 meses de idade e outro reforço entre 4 e 6 anos de idade.

**11.7. Vacina rotavírus humano G1P1[8] (atenuada) - Rotavírus**

Vacina com vírus vivo atenuado

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





## **11.8. Vacina pneumocócica 10-valente (conjugada) e vacina pneumocócica 23-valente (polissacarídica)**

### **11.8.1. Vacina pneumocócica 10-valente – Pneumo 10:**

- Vacina com polissacarídeo da bactéria conjugado à proteína
- Indicada para todas as crianças de dois meses até menores de 5 anos de idade. Devem receber 3 doses no primeiro ano de vida, intervalo de dois meses entre as doses, aos 2, 4 e 6 meses de idade

#### **Reforços:**

- Aos 12 meses de idade.

**Nota:** Crianças entre 12 e 59 meses, não vacinadas anteriormente, estão indicadas duas doses com intervalo de dois meses.

### **11.8.2. Vacina pneumocócica 23-valente polissacarídica – Pneumo 23:**

Vacina com polissacarídeo da bactéria

- Indicada para crianças de dois anos ou mais de idade, comprovadamente infectadas pelo HIV.
- As crianças maiores de dois anos devem receber duas doses da vacina polissacarídica, independente de terem recebido a vacina conjugada. Para a primeira dose, deve-se respeitar o intervalo de 2 meses após a última dose de Pneumo 10. Aplicar uma segunda dose de Pneumo 23, após 5 anos da primeira dose.
- Não se deve aplicar mais de duas doses da Pneumo 23;

## **11.9. Vacina meningocócica C – Meningo C**

Vacina com polissacarídeo da bactéria conjugado à proteína

- Aplicada aos 3 e 5 meses

#### **Reforços:**

- São recomendados dois reforços: um aos 15 meses de idade e outro após 5 anos da última dose recebida.

**Nota:** A partir de 12 meses de idade, para os não vacinados anteriormente ou com esquema incompleto, estão indicadas duas doses com intervalo de dois meses .

## **11.10. Vacina influenza (inativada)**

Vacina fragmentada com vírus inativado

- Aplicar a partir dos 6 meses de idade. Crianças com menos de 9 anos de idade, ao receberem a vacina pela primeira vez, requerem duas doses com intervalo de 4 a 6 semanas.

#### **Reforços:**

- Vacinar, em dose única, anualmente, devido às mudanças das características dos vírus influenza decorrentes da diversidade antigênica e genômica a cada ano.

## **11.11. Vacina sarampo, caxumba, rubéola – Tríplice viral**

Vacina com vírus vivo atenuado

- Para as crianças expostas ao HIV ou infectadas assintomáticas: com LT-CD4+ >15% em ≤ 5 anos de idade e nos > 5 anos, com LT-CD4+ >200 cels/mcL, por pelo menos 6 meses, a vacina deve ser aplicada aos 12 meses de idade. Indica-se uma dose adicional aos 15 meses com vacina tetraviral (SCRV), respeitando o intervalo mínimo de 4 semanas entre as doses.
- Não deve ser administrada nas crianças com imunodepressão grave (que apresentem LT-CD4+ <15% em ≤ 5 anos e nos > 5 anos com LT-CD4+ <200 cels/mcL, por pelo menos 6 meses) ou sintomatologia grave (Categoria C).



### 11.12. Vacina varicela (atenuada) - Varicela

Vacina com vírus vivo atenuado

- Deve ser aplicada aos 12 meses de idade para crianças e adolescentes suscetíveis e infectados pelo HIV, nas categorias clínicas N, A e B com LT-CD4+ acima de 15% (ou > 200 cels nos maiores de 5 anos). Recomenda-se uma segunda dose, com intervalo de três meses.
- Crianças com HIV não devem fazer uso da vacina tetraviral.

### 11.13. Vacina adsorvida hepatite A - Hepatite A

Vacina com vírus inativado

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

### 11.14. Vacina adsorvida difteria e tétano adulto - dT

Vacina com toxóide tetânico e diftérico purificado

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

#### Reforços:

- Doses de reforço indicadas a cada 10 anos.

### 11.15. Vacina febre amarela (atenuada) – Febre Amarela

Vacina com vírus vivo atenuado

- Deve ser aplicada aos 9 meses, levando-se em consideração as restrições mencionadas abaixo. Uma segunda dose deve ser aplicada aos 4 anos de idade.
- Crianças não vacinadas e maiores de 5 anos, devem receber duas doses com intervalo de 10 anos entre as doses.
- Não deve ser administrada no mesmo dia em que se aplica a vacina tríplice viral nos primovacinação, menores de 2 anos.
- Atenção: A eficácia e segurança da vacina contra febre amarela para os pacientes portadores do HIV não são estabelecidas. Portanto, para ser recomendada é necessário levar em consideração a condição imunológica do paciente e a situação epidemiológica local, conforme orientação do Ministério da Saúde. (Quadros 48 e 49).

#### Quadro 48 (quadro 1 abaixo).

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

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



#### Quadro 49 (quadro 2 abaixo).

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

Contagem de LT-CD4+ em células/mm <sup>3</sup>	Área com recomendação de vacina
> 350	Indicar vacinação
200 a 349	Oferecer vacinação
<200	Não vacinar

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

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

#### **11.16. Vacina papilomavírus humano (HPV)**

Vacina quadrivalente recombinante (HPV4)

- A vacinação de pessoas vivendo pelo HIV/aids está indicada a partir de 9 anos de idade até 26 anos independente da contagem de LT-CD4+, com esquema de três doses, em intervalos de zero, dois e seis meses.
- A ampliação da faixa etária para imunização contra o HPV justifica-se pelo maior risco da infecção pelo HPV em evoluir para câncer de colo de útero nas PVHA. O esquema convencional de vacinação para o HPV em indivíduos imunossuprimidos proporciona maior imunogenicidade nessa população.
- A vacina que está disponível no SUS é a quadrivalente HPV4, que confere proteção contra os subtipos 6,11, 16 e 18.
- Meninas e meninos com idade entre 11 e 13 anos que já tenham recebido as duas primeiras doses (zero e seis meses), deverão receber a terceira dose no prazo de três a seis meses após a última dose.

#### **11.17. Outras vacinas combinadas**

- Pode-se utilizar vacinas combinadas como a DTP/Hib, DTP/Hib/ HepB, DTPa / Hib /VIP e DTPa /Hib /VIP/ HepB, com indicação potencial em casos de discrasias sanguíneas como plaquetopenia.
- Meninas gestantes de 11 a 13 anos de idade administrar a vacina dTpa no período de 27 a 36 semanas de gravidez, até 20 dias antes do parto.



## 12. PROFILAXIA PÓS EXPOSIÇÃO PEP PARA CRIANÇAS E ADOLESCENTES POTENCIALMENTE EXPOSTOS AOS VÍRUS DE TRANSMISSÃO SEXUAL OU SANGUÍNEA E PREVENÇÃO COMBINADA DO HIV

### Profilaxia pós exposição PEP

#### Objetivos:

Após exposição aos vírus de transmissão sexual ou sanguínea, deve-se ter em mente que o risco de infecção é maior para Hepatite B (HBV), então Hepatite C (HCV) e HIV. Este capítulo terá como foco o HIV, sendo importante considerar o risco de gravidez e doenças sexualmente transmissíveis após exposição sexual de alto risco e as medidas de proteção legais.

#### Introdução:

A população pediátrica 0-18 anos quando exposta ao HBV, HCV e HIV, tem uma chance de transmissão do HIV muito baixa em relação aos demais. Crianças e adolescentes podem estar sob risco de contrair o HIV através de uma variedade de exposições: material perfuro cortante, abuso sexual ou atividade sexual consentida na adolescência. (252)

A sorologia da fonte é frequentemente desconhecida e difícil de se estabelecer. O HIV pode ser transmitido pelo sangue, leite materno, sêmen ou qualquer fluido com sangue visível. (253). Os fluidos infectados pelo HIV não têm a capacidade de penetração na pele intacta. O abuso sexual representa um risco em particular devido a possibilidade de exposições múltiplas, trauma de mucosa, ectopia cervical e espessura menor do epitélio vaginal das crianças. (254)

A epidemia do HIV tem se concentrado nos adolescentes e adultos jovens e a incidência maior está na faixa etária entre 15-29 anos. Lembrando que são sexualmente ativos, porém podem apresentar uma percepção do risco de infecção muito baixa, não usando proteção durante as práticas sexuais. Alcançando a vida adulta e tendo práticas sexuais com suas parcerias HIV negativas, estas podem necessitar de PEP. Porém cabe salientar que não está indicada, para relações sexuais vaginais consentidas e sem proteção, quando a parceria apresenta terapia efetiva e tem a Carga Viral indetectável.

O risco estimado de transmissão de acordo com o tipo de exposição de uma fonte com carga viral presente conhecida (255) está abaixo:

Tipo de exposição ao HIV	Risco de transmissão
Acidente pérfuro cortante com Transpassação cutânea	0.3% ou 1 em 333
Sexo anal receptivo sem proteção	1.11% ou 1 em 90
Sexo vaginal receptivo sem proteção	0.1 ou 1 em 1000

Logo após a exposição ao HIV uma janela imunológica ocorre durante o qual a terapia antirretroviral pode ajudar a diminuir ou acabar com a replicação viral. São poucas as evidências sobre o uso de PEP, especialmente nas crianças. Os dados têm sido extrapolados de estudos em adultos que demonstraram um efeito protetor com uso de zidovudina por 28 dias após exposição ocupacional. (256,257,258).

Para referência quanto a conduta no manejo e prescrição da Pep, acessar o endereço eletrônico: <http://www.aids.gov.br/pcdt>.



## Prevenção Combinada do HIV

### Considerações

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

Devem-se ofertar às pessoas que procuram os serviços de saúde estratégias abrangentes de prevenção a fim de garantir a maior diversidade de opções que orientem suas decisões. A pessoa deve escolher o(s) método(s) que melhor se adequem às condições e circunstâncias de sua vida, tendo como princípios norteadores a garantia de direitos humanos e respeito à autonomia do indivíduo.

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

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

O Ministério da Saúde, a partir dessas duas perspectivas, define “Prevenção combinada do HIV” como:

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

As intervenções biomédicas referem-se àquelas em que o foco da intervenção está na redução do risco à exposição dos indivíduos ao HIV, a partir de estratégias que impeçam sua transmissão mediante a interação entre uma ou mais pessoas que tenham o vírus e demais pessoas que não o possuam. Por sua vez, as intervenções comportamentais referem-se àquelas cujo foco da intervenção está no comportamento dos indivíduos, como forma de reduzir situações de risco. O objetivo dessas intervenções é oferecer a indivíduos um conjunto amplo de informações e conhecimentos que contemplem várias abordagens de prevenção, para que possam melhorar sua capacidade de gerir os diferentes graus de riscos a que estão expostos. Por fim, às intervenções estruturais remetem àquelas estratégias voltadas a tratar dos aspectos e características sociais, culturais, políticas e econômicas que criam ou potencializam vulnerabilidades dos indivíduos ou segmentos sociais em relação ao HIV.

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



**Figura 1: Mandala de Prevenção Combinada do HIV**



Fonte: DIAHV/SVS/MS

### **Prevenção em Crianças e Adolescentes**

O Estatuto da Criança e do Adolescente (ECA) considera criança a pessoa até doze anos de idade incompletos e adolescente aquela entre 12 a 18 anos de idade. As crianças podem adquirir o HIV através da transmissão perinatal e os (as) adolescentes à medida que se tornam sexualmente ativos ou são expostos ao HIV através de suas práticas.

Os(as) adolescentes podem ter acesso a estratégias de prevenção em uma variedade de possibilidades, incluindo serviços pediátricos e pré-natais, bem como serviços que também atendem adultos, uma vez que existem poucos serviços de saúde específicos para adolescentes e essa população demanda um trabalho singular em relação à informação, autonomia e acesso a estratégias de prevenção e cuidados em saúde.

Em geral, neste cenário, as recomendações de estratégias de prevenção para adultos se aplicam aos (as) adolescentes. Contudo é importante reconhecer que adolescentes necessitam de orientações específicas sobre prevenção, testagem e aconselhamento, bem como os cuidados em saúde para adolescentes vivendo com HIV devem considerar as especificidades desta etapa geracional.

A PrEP faz parte das estratégias de prevenção combinada do HIV. Dentro do conjunto de ferramentas da prevenção combinada, inserem-se também:

1. Testagem para o HIV;
2. Profilaxia pós-exposição ao HIV (PEP);
3. Uso consistente de preservativos;
4. Diagnóstico oportuno e tratamento adequado das IST's;
5. Redução de danos;
6. Gerenciamento de vulnerabilidades;
7. Supressão da replicação viral pelo tratamento antirretroviral
8. Imunizações



## 13 ANEXOS

### Antirretrovirais para uso em crianças e adolescentes

Medicamento	Dose recomendada, efeitos adversos e contraindicações	Apresentações e conservação	Comentários
<b>Inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeo/nucleotídeo (ITRN/ITRNT):</b>			
Abacavir (ABC)	<p>≥3 meses: 8mg/kg 12/12h (dose máx. 300mg 12/12 h). Pacientes estáveis (CV indetectável e CD4 estável): 16mg/kg 1 vez ao dia (dose máx. 600mg 1 vez/dia) ≥12 anos: 300mg 12/12h. Pacientes estáveis: 600mg 1 vez/dia.</p> <p>O abacavir comprimido de 300mg (quando sulcado) também pode ser prescrito da seguinte forma:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• 14–21kg: meio comprimido (150 mg) de manhã e meio comprimido (150 mg) à noite (dose diária de 300mg);</li><li>• 22–29kg: meio comprimido (150 mg) de manhã e 1 comprimido (300 mg) à noite (dose diária de 450mg);</li><li>• ≥30kg: 1 comprimido (300 mg) de manhã e 1 comprimido (300 mg) à noite (dose diária de 600mg);</li></ul> <p>Reações de hipersensibilidade potencialmente graves: náusea, febre, cefaleia, diarreia, exantema, fadiga, sintomas respiratórios, mais comuns nas primeiras 6 semanas de uso. Não reintroduzir ABC após reação grave.</p> <p>Pacientes com genótipo HLA-B*5701 não devem receber ABC.</p>	Comprimido 300mg: manter entre 15°C a 25°C.  Solução oral 20mg/mL: refrigerar após aberto o frasco (NÃO congelar).	Pode ser administrado com alimentos.
AZT + 3TC	Criança: doses individuais de AZT e 3TC 12/12h (até dose máx. de adulto). Adulto: 300mg AZT e 150mg 3TC (1 comprimido) 12/12h.	Comprimido 300/150mg - Manter entre 15°C a 30°C.	Pode ser administrado com alimentos.



Medicamento	Dose recomendada, efeitos adversos e contraindicações	Apresentações e conservação	Comentários
	Neuropatia periférica, pancreatite, hepatite, distúrbios gastrointestinais, cefaleia, exantema. Ocorrência de lipodistrofia, acidose láctica e pancreatite potencializada se associado a ddl.		excepcionais. Não pode ser associado à zidovudina. Pode ser administrado com alimentos.
Lamivudina (3TC)	Neonato (<30 dias): 2mg/kg 12/12h. Criança: 4mg/kg 12/12h (dose máx. 150mg 12/12h). ≥12 anos: 150mg 12/12h ou 300mg dose única diária.	Comprimido 150mg: manter entre 15°C a 30°C.  Solução oral 10mg/mL: manter entre 15°C a 30°C.	Pode ser administrado com alimentos.
Tenofovir (TDF)	Dose pediátrica (2 a 12 anos): 8mg/kg/dose, 1 vez ao dia. (ainda sem registro no Brasil para crianças) Adolescentes a partir de 12 anos e peso ≥35 kg: 300mg dose única diária (registro no Brasil apenas para adultos). >18 anos: 300mg dose única diária.	Comprimido 300mg: manter entre 15°C a 30°C. Pó para solução oral e outros comprimidos não disponíveis no Brasil.	Pode ser administrado com alimentos. Requer ajuste de dose em caso de insuficiência renal.
Zidovudina (AZT)	Cefaleia, náusea, vômitos, disfunção tubular renal, desmineralização óssea, exacerbação de hepatite B se interrompido. Importante: requer monitoramento da função renal (sangue e urina).	Cápsula 100mg: manter entre 15°C a 30°C.  Solução oral 10mg/mL: manter entre 15°C a 30°C. Frasco-ampola 10mg/mL: após reconstituída: - se refrigerar (2°C a 8°C), utilizar até 24h após sua preparação; - se mantiver entre 15°C a 30°C, utilizar até 8h após sua preparação.	Pode ser administrado com alimentos.

Medicamento	Dose recomendada, efeitos adversos e contraindicações	Apresentações e conservação	Comentários
<b>Inibidores da transcriptase reversa não-análogos de nucleosídeos (ITRNN):</b>			
Nevirapina (NVP)	Neonato (dose para quimioprofilaxia da transmissão vertical): ver capítulo 2, item 2.3 Criança (>14 dias a 8 anos): 200mg/m <sup>2</sup> dose única diária por 14 dias e, a seguir, 200mg/m <sup>2</sup> 12/12 h (dose máx. 200mg 12/12h). ≥ 8 anos: 120 a 150mg/m <sup>2</sup> 12/12 h (dose máx. 200mg 12/12h). Adolescente: 200mg dose única diária por 14 dias e, a seguir, 200mg 12/12h na ausência de exantema ou alteração da função hepática.  Pode ocorrer exantema, hepatite e síndrome de Steven-Johnson geralmente nas primeiras 12 semanas. Monitorar função hepática nas 2, 4 e 8 semanas iniciais de tratamento.	Comprimido 200mg: manter entre 15°C a 30°C.  Suspensão oral 10mg/mL: manter entre 15°C a 30°C	Pode ser administrado com alimentos.
Efavirenz (EFV)	Dose para criança (≥3 meses e ≥3,5kg): 3,5 a <5kg: 100mg, 5 a <7,5kg: 150mg, 7,5 a <15kg: 200mg, 15 a <20kg: 250mg, 20 a <25kg: 300mg, 25 a <32,5kg: 350mg, 32,5 a <40kg: 400mg, ≥40kg: 600mg, dose única diária. No Brasil só há registro para crianças com 3 anos ou mais.  Podem ocorrer alterações de humor e sonhos vívidos nas primeiras 2-4 semanas, hipercolesterolemia, exantema, potencial teratogênico (evitar uso em gestantes).	Comprimido ou cápsula 200mg: manter entre 15°C a 30°C.  Comprimido 600mg: manter entre 15°C a 30°C.  Solução oral 30mg/mL: manter entre 15°C a 30°C.	Administrar de estômago vazio, preferencialmente à noite. Evitar alimentos gordurosos.





Medicamento	Dose recomendada, efeitos adversos e contra-indicações	Apresentações e conservação	Comentários
Etravirina (ETR)	Dose pediátrica (6 a 18 anos, com pelo menos 16kg): 16kg a <20kg: 100 mg 12/12h, 20 kg a <25kg: 125mg 12/12h, 25kg a <30kg: 150mg 12/12h, ≥30kg: 200mg 12/12h (ainda sem registro no Brasil para crianças) Adultos: 200mg (2 comprimidos) 12/12h.	Comprimido 100mg: manter entre 15°C a 30°C.  Comprimido pediátrico ainda não disponível no Brasil.	Administrar após refeição leve que contenha gordura. Pode ser dissolvido na água. Não deve ser coadministrado com: tipranavir/r, fosamprenavir/r, ritonavir na sua dose plena (1.200mg ao dia), IP sem ritonavir, além de outros ITRNN. Coadministrar com lopinavir/r com cautela.
<b>Inibidores da protease (IP):</b>			
Atazanavir (ATV)	Dose pediátrica (6 a 18 anos, com pelo menos 15kg): 15 a <20kg: ATV 150mg + RTV 100mg, 20 a <32kg: ATV 200mg + RTV 100mg, 32 a <40kg: ATV 250mg + RTV 100mg, ≥40 kg: ATV 300mg + RTV 100mg. Uso adulto: 400mg 1x/dia (dose somente para virgens de terapia) ou associado a RTV: ATZ 300mg + RTV 100mg 1x/dia.	Cápsulas 200mg e 300mg: manter entre 15°C a 30°C.	Administrar com alimento. Contraindicado o uso de omeprazol e outros inibidores de bomba de prótons.
Darunavir (DRV)	Crianças a partir de 6 anos: 15 a <30kg: 375mg + RTV 0,6mL (80mg/mL) 12/12h, 30 a <40kg: 450mg + RTV 0,8mL 12/12h, ≥40kg: 600mg + RTV 100mg 12/12h. Abaixo de 6 anos (ainda sem registro no Brasil): 10 a <11kg: 200mg + RTV 0,4mL 12/12h, 11 a <12kg: 220mg + RTV 0,4mL 12/12h, 12 a <13kg: 240mg + RTV 0,5mL 12/12h, 13 a <14kg: 260mg + RTV 0,5mL 12/12h, 14 a <15kg: 280mg + RTV 0,6mL 12/12h. ≥18 anos: 600mg + RTV 100mg 12/12h.	Comprimidos 75mg, 150mg e 300mg: manter entre 15°C a 30°C.  Solução oral ainda sem registro no Brasil.	Administrar com alimento ou após as refeições.
Lopinavir/r (LPV/r)	Neonato/lactente (≥14 dias e <12 meses): 300mg/75mg/m <sup>2</sup> 12/12h. Criança (≥1 ano): 230mg/57,5mg/m <sup>2</sup> 12/12h. Opção de prescrição da apresentação baby dose (100mg/25mg): 10 – 13,9kg: 2 comp. de manhã e 1 à noite; 14 – 19,9kg: 2 comp. de manhã e 2 à noite; 20 – 24,5kg: 3 comp. de manhã e 2 à noite; 25 – 29,5kg: 3 comp. de manhã e 3 à noite; >35kg: 400mg/100mg 12/12h Doses para uso concomitante com NVP, EFV, FPV ou nelfinavir: crianças de 12 meses a 18 anos: 300mg/75mg/m <sup>2</sup> 12/12h. Adultos: 500mg/125mg 12/12h. Neste caso, não usar posologia 1 vez ao dia.	Comprimidos 200/50mg e 100/25mg – baby dose - (LPV/RTV): manter entre 15°C a 30°C.  Solução oral 80/20mg (LPV/RTV): refrigerar (2°C a 8°C).	Administrar com alimento ou após as refeições.
Ritonavir (RTV)	Criança: para uso em associação com outros IP. Não utilizar como IP único. A dose varia de acordo com o IP associado.	Cápsula 100mg: refrigerar (2°C a 8°C). Solução oral: 80mg/mL: manter entre 20°C a 25°C (NÃO refrigerar).	Administrar com alimento ou após as refeições. A solução oral tem validade de apenas 6 meses.
	Podem ocorrer diarreia, cefaleia, náusea, vômitos. Cuidado na insuficiência hepática.		
	Podem ocorrer exantema, náusea, diarreia, cefaleia. Verificar antecedentes de hipersensibilidade às sulfonamidas.		
	Podem ocorrer parestesia perioral, náusea, diarreia, exantema.		



Medicamento	Dose recomendada, efeitos adversos e contraindicações	Apresentações e conservação	Comentários
Tipranavir (TPV)	Crianças (2-18 anos): 14mg/kg TPV + 6mg/kg RTV (ou 375mg/m <sup>2</sup> TPV + 150mg/m <sup>2</sup> RTV) 12/12h (não excedendo a concentração indicada para adultos = 500mg TPV + 200mg RTV 12/12h).	Cápsula gelatinosa mole 250mg: manter entre 15°C a 30°C.  Solução oral 100mg/mL: manter entre 15°C a 30°C.	Administrar com ou sem alimentos, mas preferencialmente com alimento, por causa do ritonavir. A cápsula não pode ser partida ou mastigada. Crianças a partir de 2 anos de idade, até alcançarem o peso corporal de 35kg: tipranavir na formulação de solução oral (100mg/mL) e ritonavir em solução oral (80mg/mL) até as doses máximas de cada medicamento. Cada mL da solução oral do tipranavir contém 116UI/mL de vitamina E, o que excede a ingestão diária recomendada (adultos, 30UI; crianças, 10UI). Estes pacientes não devem ingerir suplementos com vitamina E.
<b>Inibidores de Fusão</b>			
Enfuvirtida (T-20)	Criança (6-16 anos): 2mg/kg (dose máx. 90mg) 12/12h via subcutânea (SC). >16 anos: 90mg 12/12h, via SC.	Frasco-ampola 108mg/1,1mL (90mg/mL): após reconstituída, refrigerar (2°C a 8°C) e utilizar até 24h após sua preparação.	Sítios de injeção subcutânea: braços, face anterior da coxa, abdome (alternados).
<b>Inibidores da Integrase</b>			
Raltegravir (RAL)	Dose pediátrica (2 a <12 anos): 14kg a <20kg: 100mg de 12/12h; 20kg a <28kg: 150mg de 12/12h, 28 a <40kg: 200mg de 12/12h, ≥40kg: 300mg de 12/12h. ≥12 anos: 400mg 12/12h.	Comprimido 400mg: manter entre 15°C a 30°C.  Comprimido 100mg (quando disponível)	Administrar com ou sem alimento.
Pode ocorrer toxicidade hepática, hemorragia intracraniana, exantema.			
Pode causar náusea, tonturas, insônia, exantema inclusive síndrome de Stevens-Johnson, pancreatite; elevação de ALT, AST e gama-GT.			

Medicamento	Dose recomendada, efeitos adversos e contraindicações	Apresentações e conservação	Comentários
<b>Antagonista de CCR5</b>			
Maraviroque (MVQ)	Não há dose pediátrica definida. Adultos - Depende do ARV associado: Antirretroviral associado Dose do MVQ IP, exceto TPV/r 150mg VO 12/12h TPV/r 300mg VO 12/12h NVP, TDF, AZT/3TC, sem IP 300mg VO 12/12h EFV e ETR, sem IP 600mg VO 12/12h DRV/r + ETR e EFV + IP/r (exceto TPV/r) 150 mg VO 12/12h	Comprimido de 150mg.	Administrar com ou sem alimento.
Pode estar associado a: dor abdominal, tosse, tonteira, sintomas músculo-esqueléticos, febre, exantema, infecções respiratórias altas, hepatotoxicidade e hipotensão ortostática.			

**Notas importantes:**

1. Para assegurar dosagens precisas de formulações líquidas, sempre utilizar seringas orais.
2. Sempre verificar interações medicamentosas. Ver [www.hiv-druginteractions.org](http://www.hiv-druginteractions.org)

Fórmulas para cálculo da superfície corporal em m<sup>2</sup> (SC):

$$SC = \sqrt{[\text{peso (kg)} \times \text{est. (cm)}] / 3600} \quad (\sqrt{=} \text{ raiz quadrada})$$

$$SC = [(\text{peso (kg)} \times 4) + 7] / [\text{peso (kg)} + 90]$$

Dolutegravir (DTG)	Dose (>12 anos e peso de 40 kg ou mais): 50 mg  1x ao dia comprimido de 50 mg	. Administrar com ou sem alimento
Pode causar Insonia, cefaléia, Reação de hipersensibilidade Exantema, sintomas constitucionais, Disfunção orgânica (dano hepático tem sido relatado raramente)		



## Classificação de Tanner

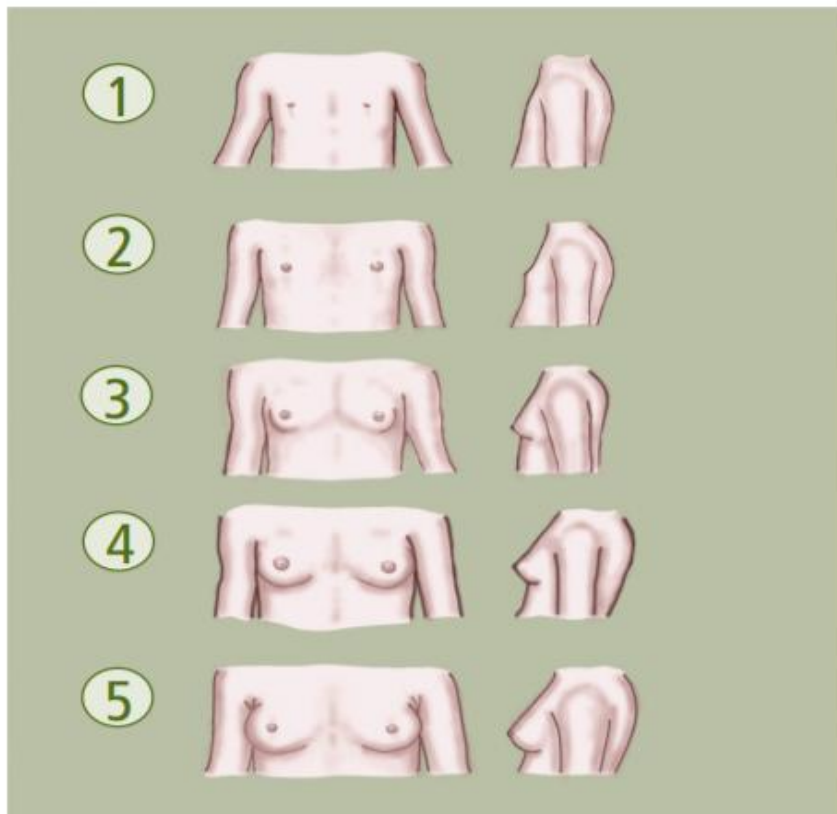
### SEXO MASCULINO (figura 2)

- P1 - fase de pré-adolescência (não há pelagem).
- P2 (11-15,5 anos) - presença de pelos longos, macios e ligeiramente pigmentados na base do pênis.
- P3 (11,5-16 anos) - pelos mais escuros e ásperos sobre o púbis.
- P4 (12-16, 5 anos) - pelagem do tipo adulto, mas a área coberta é consideravelmente menor que a do adulto.
- P5 (15-17 anos) - pelagem do tipo adulto, estendendo-se até a face interna das coxas.

### GENITÁLIA (SEXO MASCULINO)

- G1 (9,5-13,5 anos) - pré-adolescência (infantil).
- G2 (10-13,5 anos) - crescimento da bolsa escrotal e dos testículos, sem aumento do pênis.
- G3 (10,5-15 anos) - ocorre também aumento do pênis, inicialmente em toda a sua extensão.
- G4 (11,5-16 anos) - aumento do diâmetro do pênis e da glândula, crescimento dos testículos e do escroto, cuja pele escurece.
- G5 (12,5-17 anos) - tipo adulto.

Figura 1: Mamas





## ANEXO II

### Classificação de Tanner\*

#### SEXO FEMININO

##### MAMAS (figura 1)

- M1 - mama infantil.
- M2 (8-13 anos) - fase de broto mamário, com elevação da mama e aréola como pequeno montículo.
- M3 (10-14 anos) - maior aumento da mama, sem separação dos contornos.
- M4 (11-15 anos) - projeção da aréola e das papilas para formar montículo secundário por cima da mama.
- M5 (13-18 anos) - fase adulta, com saliência somente nas papilas.

##### PELOS (figura 2)

- P1 - fase de pré-adolescência (não há pelagem).
- P2 (9-14 anos) - presença de pelos longos, macios e ligeiramente pigmentados ao longo dos grandes lábios.
- P3 (10-14,5 anos) - pelos mais escuros e ásperos sobre o púbis.
- P4 (11-15 anos) - pelagem do tipo adulto, mas a área coberta é consideravelmente menor que a do adulto.
- P5 (12-16,5 anos) - pelagem do tipo adulto, cobrindo todo o púbis e a virilha.



Figura 2: Pelos pubianos nos sexos feminino e masculino



\* Meneses C, Ocampos DL, Toledo TB. Estagiamento de Tanner: um estudo de confiabilidade entre o referido e o observado. Adolesc Saude. 2008;5(3):54-56



a. Classificação CDC para HIV/aids

## ANEXO III– Classificação CDC

### Classificação da infecção pelo HIV em crianças e adolescentes menores de 13 anos.

#### Alteração imunológica - Ausente (1)

N1 Ausência de sinais e/ou sintomas clínicos

A1 Sinais e/ou sintomas clínicos leves

B1 Sinais e/ou sintomas clínicos moderados

C1 Sinais e/ou sintomas clínicos graves

#### Alteração imunológica - Moderada (2)

N2 Ausência de sinais e/ou sintomas clínicos

A2 Sinais e/ou sintomas clínicos leves

B2 Sinais e/ou sintomas clínicos moderados

C2 Sinais e/ou sintomas clínicos graves

#### Alteração imunológica - Grave (3)

N3 Ausência de sinais e/ou sintomas clínicos

A3 Sinais e/ou sintomas clínicos leves

B3 Sinais e/ou sintomas clínicos moderados

C3 Sinais e/ou sintomas clínicos graves

### Categorias clínicas

#### Categoria N – Assintomática:

Ausência de sinais e/ou sintomas ou com apenas uma das condições da categoria A.



### **Categoria A – Sinais e/ou sintomas leves:**

Presença de dois ou mais das condições abaixo, porém sem nenhuma das condições das categorias B e C:

- linfadenopatia (maior que 0,5 cm em mais de 2 cadeias diferentes);
- hepatomegalia;
- esplenomegalia;
- parotidite; e
- infecções persistentes ou recorrentes de vias aéreas superiores (otite média ou sinusite).

### **Categoria B – Sinais e/ou sintomas moderados:**

- anemia (Hb < 8g/dl), neutropenia (<1.000/mm<sup>3</sup>) ou trombocitopenia (<100.000/mm<sup>3</sup>), por mais de 30 dias;
- meningite bacteriana, pneumonia ou sepse;
- TB pulmonar (critérios CDC modificados pelo MS)
- candidíase oral persistindo por mais de 2 meses;
- miocardiopatia;
- infecção por Citomegalovírus (CMV), antes de 1 mês de vida;
- diarreia recorrente ou crônica;
- hepatite;
- estomatite pelo vírus do Herpes Simples (HSV) recorrente (mais do que 2 episódios/ano);
- pneumonite ou esofagite por HSV, com início antes de 1 mês de vida;
- herpes zoster, com 2 episódios ou mais de um dermatomo;
- pneumonia intersticial linfocítica (LIP);
- nefropatia;
- nocardiose;
- febre persistente (> 1 mês);
- toxoplasmose antes de 1 mês de vida; e
- varicela disseminada ou complicada.



### **Categoria C – Sinais e/ou sintomas graves.**

#### **Crianças com quaisquer das condições listadas abaixo:**

- Infecções bacterianas graves, múltiplas ou recorrentes (confirmadas por cultura, 2 episódios em intervalo de 1 ano): sepse, pneumonia, meningite, infecções osteoarticulares, abscessos de órgãos internos;
- candidíase esofágica ou pulmonar;
- coccidioidomicose disseminada;
- criptococose extra-pulmonar;
- criptosporidíase ou isosporíase com diarreia (> 1 mês);
- CMV em locais além do fígado, baço ou linfonodos, a partir de 1 mês de vida;
- encefalopatia pelo HIV (achados que persistem por mais de 2 meses), em razão de:
  - déficit do desenvolvimento neuropsicomotor;
  - evidência de déficit do crescimento cerebral ou microcefalia adquirida identificada por medidas de perímetro cefálico ou atrofia cortical mantida em tomografias computadorizadas ou ressonâncias magnéticas sucessivas de crânio; E
  - déficit motor simétrico com 2 ou mais dos seguintes achados: paresias, reflexos patológicos, ataxia e outros;
- infecção por HSV, úlceras mucocutâneas com duração maior do que 1 mês ou pneumonite ou esofagite (crianças > 1 mês de vida);
- histoplasmose disseminada;
- Mycobacterium tuberculosis disseminada ou extrapulmonar;
- Mycobacterium, outras espécies ou não identificadas, disseminadas;
- Mycobacterium avium ou M. kansasii disseminados;
- pneumonia por Pneumocystis jiroveci;
- salmonelose disseminada recorrente;
- toxoplasmose cerebral com início após o 1º mês de vida;
- síndrome da caquexia, manifestada por:
  - perda de peso > 10% do peso anterior; OU
  - queda de dois ou mais percentis nas tabelas de peso para a idade; OU
  - peso abaixo do percentil 5, em duas medidas sucessivas; E





- ° diarreia crônica (duração maior que 30 dias); OU
- ° febre por 30 dias ou mais, documentada.

- leucoencefalopatia multifocal progressiva;
- sarcoma de Kaposi; e
- linfoma primário do cérebro ou outros linfomas.

### Categorias imunológicas

Baseiam-se na contagem de LT-CD4+ de acordo com a idade, conforme quadro abaixo:

**Quadro. Categorias imunológicas da classificação da infecção pelo HIV em crianças e adolescentes menores de 13 anos.**

Alteração Imunológica	Contagem de LT-CD4+		
	Idade		
	< 12 meses	1 a 5 anos	6 a 12 anos
<b>Ausente (1)</b>	> 1500 (> 25%)	≥ 1000 (≥ 25%)	≥ 500 (≥ 25%)
<b>Moderada (2)</b>	750 – 1499 (15-24%)	500-999 (15-24%)	200 - 499 (15-24%)
<b>Grave (3)</b>	< 750 (< 15%)	< 500 (< 15%)	< 200 (< 15%)



## BIBLIOGRAFIA

1. Evans C, Jones CE, Prendergast AJ. HIV-exposed, uninfected infants: new global in the era of paediatric HIV elimination. *Lancet Infectious Disease*, 2016; 16: e92-107.
2. AIDSinfo. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection, C-1 a C-11, acessado em <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines> em 08/02/2016.
3. Bamford A, Turkova A, Lyall H, Foster C, Klein N, Bastiaans D, Burger D, Bernardi S, Butler K, Chiappini E, Clayden P, Della Negra M, Giacomet V, Giaquinto C, Gibb D, Galli L, Koros M, Marques L, Nastouli E, Niehues T, Noguera-Julian A, Rojo P, Rudin C, Scherpbier HJ, Thudor-Williams G and Welch SB (PENTA Steering Committee). Paediatric European Network for Treatment of AIDS (PENTA) guidelines for treatment of paediatric HIV-1 infection 2015: optimizing health in preparation for adult life, *HIV medicine*, 2015, Penta 2015 paediatric HIV-1 treatment guidelines.
4. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Manual Técnico para o Diagnóstico da Infecção pelo HIV. Brasília: Ministério da Saúde, 2016. 3ª ed.
5. ABADÍA-BARRERO CE, LA RUSSO MD. The disclosure model versus a developmental illness experience model for children and adolescents living with HIV/AIDS in São Paulo, Brazil. *AIDS Patient Care and STDs*. 2006; 20(1), 36-43.
6. AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS. Disclosure of illness status to children and adolescents with HIV infection. *Pediatrics*. 1999; 103:164-66.
7. ATEKA, GK. HIV status disclosure and partner discordance: a public health dilemma. *Public Health*. 2006 June; 120(6): 493-496. Published online 2006 May 11. doi: 10.1016/j.puhe.2006.01.010
8. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e Aids. Guia de tratamento clínico da infecção pelo HIV em pediatria. Secretaria de Vigilância em Saúde, Programa Nacional de DST e Aids. 3ª ed. Brasília: 2009.
9. CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA (CFM). Novo Código de Ética Médica. Resolução 1.931/2009 em 17 de setembro de 2009. Publicado no Diário oficial da União (DOU) em 24 de setembro de 2009 – Seção 1, página 90. Disponível em: [http://portal.cfm.org.br/index.php?option=com\\_content&view=category&id=9&Itemid=122](http://portal.cfm.org.br/index.php?option=com_content&view=category&id=9&Itemid=122) . Acesso em: 17 dez. 2012.
10. ENHANCING CARE INITIATIVE/BRAZIL - ECI/BR. Vulnerabilidade e cuidado: a atenção psicossocial na assistência à saúde de adolescentes vivendo com HIV/aids. 2003. Disponível em: [www.eci.harvard.edu](http://www.eci.harvard.edu). Data do acesso: abril de 2011.
11. GALANO E, DE MARCO MA, SUCCI RC, SILVA MH, MACHADO DM. Interviews with family members: a fundamental tool for planning the disclosure of a diagnosis of HIV/aids for children and adolescents. *Cien Saude Colet*. 2012 Oct;17(10):2739-48.
12. HOSEK, SYBIL G., HARPER, GARY W., DOMANICO, ROCCO. Psychological and Social Difficulties of Adolescents Living With HIV: A Qualitative Analysis. *JOURNAL OF SEX EDUCATION AND THERAPY VOL*, 25, No, 4-JSET 25:269-276, 2000.
13. KADOWA, ISAAC; NUWAHA, FRED. Factors influencing disclosure of HIV positive status in Mityana, district of Uganda *African Health Sciences Vol* 9 No 1 March 2009.
14. MARQUES HHS, SILVA NG, GUTIERREZ PL, LACERDA R, AYRES JR, DELLANEGRA M, et al. A revelação do diagnóstico na perspectiva dos adolescentes vivendo com HIV/AIDS e seus pais e cuidadores. *Cad. Saúde Pública*. 2006; 22 (3): 619-29.
15. PAIVA V, AYRES JR, SEGURADO AC, LACERDA R, SILVA NG, SILVA MH, GALANO E, GUTIERREZ PL, MARQUES HH, NEGRA MD, FRANÇA-JR I. A sexualidade de Adolescentes Vivendo com HIV: direitos e desafios para o cuidado *Ciência & Saúde Coletiva*, 16(10):4199-4210, 2011.
16. SÃO PAULO (Estado). Secretaria Estadual de Saúde. Programa Estadual de DST e Aids.



- Manual para Assistência à Revelação Diagnóstica às Crianças e Jovens que Vivem com o HIV/AIDS. São Paulo, 2008. Disponível em: <[http://www.crt.saude.sp.gov.br/resources/crt\\_aids/pdfs/eliana\\_galano-\\_manual\\_revelao\\_diagnostica.pdf](http://www.crt.saude.sp.gov.br/resources/crt_aids/pdfs/eliana_galano-_manual_revelao_diagnostica.pdf)>. doi: 10.1007/s10461-011-0069-x.
17. QIAO S, LI X, STANTON B. Disclosure of parental HIV infection to children: a systematic review of global literature. *AIDS Behav.* 2013; 17(1):369-89.
  18. SEIDL EMF, ROSSI WS, VIANA KF, MENESES AKF, MEIRELES E. Crianças e adolescentes vivendo com HIV/aids e suas famílias: aspectos psicossociais e enfrentamentos. *Psicologia: Teoria e Pesquisa.* 2005; 21 (3): 279-88.
  19. SIU GE, BAKEERA-KITAKA S, KENNEDY CE, DHABANGI A, KAMBUGU A. HIV serostatus disclosure and lived experiences of adolescents at the Transition Clinic of the Infectious Diseases Clinic in Kampala, Uganda: a qualitative study. *AIDS Care.* 2012;24(5):606-11. Epub 2012 Nov 14
  20. WIENER LS, BATTLES HB, HEILMAN N, SIGELMAN CK, PIZZO PA. Factors associated with disclosure of diagnosis to children with HIV/aids. *Pediatr AIDS HIV Infect.* 1996; 7(5):310-24.
  21. BRASIL. Ministério da Saúde. Caderneta de Saúde da Criança. Brasília, DF.
  22. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e Aids. Recomendações para Profilaxia da Transmissão Vertical do HIV e Terapia Antirretroviral em Gestantes. Brasília, 2009.
  23. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e Aids. Recomendações para Profilaxia da Transmissão Vertical do HIV e Terapia Antirretroviral em Gestantes. Brasília, 2013.
  24. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e Aids. Diretrizes para o Controle da Sífilis Congênita: Manual de bolso. 2 ed. Brasília, 2006.
  25. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Guia prático de preparo de alimentos para crianças menores de 12 meses que não podem ser amamentadas. Brasília, 2006.
  26. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Manual normativo para profissionais de saúde de maternidades: referência para mulheres que não podem amamentar. Brasília, 2006.
  27. BHIVA WRITING GROUP. Neonatal management. *HIV Medicine* (2012), 13 (Suppl. 2), 126 – 133.
  28. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). Guidelines for Prevention and Treatment of Opportunistic Infections among HIV-Exposed and HIV-Infected Children. 20 jun. 2008. Disponível em: <<http://AIDSinfo.nih.gov>>.
  29. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). Public Health Service Task Force. Perinatal HIV Guidelines Working Group. Recommendations for use of antiretroviral in pregnant HIV-1 infected women for maternal health and interventions to reduce perinatal HIV-1 transmission. 8 jul. 2008, 103 p. Disponível em: <<http://aidsinfo.nih.gov/>>. Acesso em: 10 jan. 2008.
  30. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC). Public Health Service Task Force. Perinatal HIV Guidelines Working Group. Recommendations for use of antiretroviral in pregnant HIV-1 infected women for maternal health and interventions to reduce perinatal HIV-1 transmission. Disponível em: <<http://aidsinfo.nih.gov/>>. Acesso em: 7 nov. 2012.
  31. GAUR, A.H. et al. Practice of Feeding Premasticated Food to Infants: A Potencial Risk Factor for HIV Transmission. Downloaded from [pediatrics.aappublications.org](http://pediatrics.aappublications.org) by guest on October 26, 2012, p.658 – 296.



32. GERSCHENSON, M. et al. Fetal mitochondrial heart and skeletal muscle damage in Erythrocebus patas monkeys exposed in utero do 3'-azido-3'-deoxythymidine. *AIDS Res. Hum. Retroviruses*, [s.l.], v. 16, p. 635-644, 2000.
33. Heidari,S. et al. Antiretroviral Drugs for Preventing Mother-to-Child Transmission of HIV : A Review of Potencial Effects on HIV-Exposed but Uninfected Children. *Acquir Immune Defic Syndr*, Volume 57, Number 4, August 1, 2011.
34. HINO, S. et al. Breaking the cycle of HTLV-I transmission via carrier mothers' milk. *Lancet*, [s.l.] v. 2, p. 158-159, 1987.
35. HINO, S. et al. Primary prevention of HTLV-I in Japan. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr. Hum. Retrovirol.*, [s.l.], v. 13, suppl.1: S199-S203, 1996.
36. HIRATA, M. et al. The effects of breast-feeding and presence of antibody to p40tax protein of human T cell lymphotropic virus type-I on mother-to-child transmission. *Int. J. Epidem.*, [s.l.], v. 21, p. 989-994, 1992.
37. LIPSCHULTZ, S. E. et al. Absence of cardiac toxicity of zidovudine in infants. *Pediatric Pulmonary and Cardiac Complications of Vertically Transmitted HIV Infection Study Group. N. Engl. J. Med.*, [s.l.], v. 343, p. 759-766, 2000.
38. LIPSCHULTZ, S. E. et al. Cardiovascular status of infants and children of women infected with HIV-1 (P2C2HIV): A cohort study. *Lancet*, [s.l.], v. 360, p. 368-373, 2002.
39. MENENDEZ, C. et al. Prevalence and mother-to-infant transmission of hepatitis viruses B, C, and E in Southern Tanzania. *J. Med. Virol.*, [s.l.], v. 58, p. 215-20, 1999.
40. NYAMBI, P. N. et al. Mother-to-child transmission of human T-cell lymphotropic virus types I and II (HTLV-I/II) in Gabon: a prospective follow-up of 4 years. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr. Hum. Retrovirol.*, [s.l.], v. 12, n. 2, p. 187-92, 1996.
41. OARAC - Office of AIDS Research Advisory Council . Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1-Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States. Sep. 14, 2011; pp 1 – 2007. Available at <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/PerinatalIGL.pdf>
42. OARAC - Office of AIDS Research Advisory Council. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. Available at
43. <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/pediatricguidelines.pdf>. Oct. 2012.
44. TAKAHASHI, K. et al. Inhibitory effect of maternal antibody on mother-to-child transmission of human T-lymphotropic virus type I. The Mother-to-Child Transmission Study Group. *Int. J. Cancer*, [s.l.], v. 49, n. 5, p. 673-7, 1991.
45. THE BHITS Group. Late Postnatal Transmission of HIV-1 in Breast-Fed Children: An Individual Patient Data Meta-Analysis. Available at <http://jid.oxfordjournals.org/by guest> on October 25, 2012, p. 2154 – 2166.
46. WIKTOR, S. Z. et al. Mother-to-child transmission of human Tcell lymphotropic virus type I (HTLV-I) in Jamaica: association with antibodies to envelope glycoprotein (gp46) epitopes. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.*, [s.l.], v. 6, p. 1162-1167, 1993.
47. WIKTOR, S. Z. et al. Mother-to-child transmission of human T-cell lymphotropic virus type I associated with prolonged breast-feeding. *J. Hum. Virol.*, [s.l.], v. 1, n. 1, p. 37-44, 1997.
48. YOSHINAGA, M. A maternal risk factor for mother-to-child HTLV-I transmission: viral antigen-producing capacities in culture of peripheral blood and breast milk cells. *Jpn. J. Cancer Res.* [s.l.], v. 86, n. 7, p. 649-54, 1995.
49. YSUJI, Y. et al. Prevention of mother-to-child transmission of human T lymphotropic virus types I. *Pediatrics*, [s.l.], v. 86, p. 11-17, 1990.
50. [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2013/204790lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/204790lbl.pdf)
51. BALIKUDEMBE R, KAYIWA J, MUSOKE D, NTALE M, BAVEEWO S, WAAKO P, OBUA C. Plasma drug level validates self-reported adherence but predicts limited specificity for nonadherence to antiretroviral therapy. *ISRN Pharmacol.* 2012;2012:274978.



52. BANGSBERG DR, PERRY S, CHARLEBOIS ED, CLARK RA, ROBERSTON M, ZOLOPA AR, MOSS A. Non-adherence to highly active antiretroviral therapy predicts progression to AIDS. *AIDS* 2001;15(9):1181-3.
53. BRASIL, Ministério da Saúde. Diretrizes para o fortalecimento das ações de adesão ao tratamento para pessoas que vivem com HIV e Aids. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Programa Nacional de DST e Aids. – Brasília : Ministério da Saúde, 2007.
54. Brysson Y. Taking care of the caretakers to enhance antiretroviral adherence in HIV-infected children and adolescents. *J Pediatrics* 2014; 90:533-535.
55. Chaiyachati KH, Ogbuaji O, Price M, Suthar AB, Negussie EK, Bärnighausen T. Interventions to improve adherence to antiretroviral therapy: a rapid systematic review. *AIDS* 2014,28(Suppl2):S187-S204.
56. Cohan D, Natureeba P, Koss CA, Plenty A, Luwedde F, Mwesigwa J, Ades V, Charlebois ED, Gandhi M, Clark TD, Nzarubara B, Achan J, Ruel T, Kanya MR, Havlir DV. Efficacy and Safety of Lopinavir/ritonavir versus Efavirenz based Antiretroviral Therapy in HIV-infected Pregnant Ugandan Women. *AIDS* 2015; 29(2): 183–191.
57. Cruz MLS, Cardoso CA, Darmont MQ, Souza ES, Dourado S, Fabbro M, Fonseca R, Bellido JG, Monteiro SS, Bastos FI. Viral suppression and adherence among HIV-infected children and adolescents on antiretroviral Therapy: results of a multicenter study. *J Pediatrics*; 90: 563-572, 2014.
58. Cruz MLS, Bastos, FI, Darmont M, Dickstein P, Monteiro SS. The moral career of perinatally HIV-infected children: revisiting Goffman's concept. *AIDS Care* 2015; 1:6-9.
59. Cruz MLS, Cardoso CAA, Darmont MQ, Dickstein P, Bastos FI, Souza E, Andrade SD, Fabbro MD, Fonseca R, Monteiro S. Children and adolescents with perinatal HIV-1 infection: factors associated with adherence to treatment in the Brazilian context. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2016, 13, 615.
60. MBUAGBAW L, BONONO-MOMNOUGUI RC, THABANE L. Considerations in using text messages to improve adherence to highly active antiretroviral therapy: a qualitative study among clients in Yaoundé, Cameroon. *HIV/AIDS – Research and Palliative Care* 2012, 4:45-50.
61. BRASIL, Ministério da Saúde. Manual de adesão ao tratamento para pessoas vivendo com HIV e Aids / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Programa Nacional de DST e Aids. – Brasília: Ministério da Saúde, 2008.130 p.: il. – (Série A. Normas e Manuais Técnicos) (Série Manuais; n. 84).
62. FARLEY J, HINES S, MUSK A, FERRUS S, TEPPER V. Assessment of adherence to antiretroviral therapy in HIV-infected children using the Medication Event Monitoring System, pharmacy refill, provider assessment, caregiver self-report, and appointment keeping. *J Acquire Immune Defic Syndr* 2003; [s.1]33:211-218.
63. HABERER JE, COOK A, WALKER AS, NGAMBI M, FERRIER A, MULENGA V, KITYO C, THOMASON M, KABAMBA D, CHINTU C, GIBB DM, BANGSBERG DR. Excellent adherence to antiretrovirals in HIV+ Zambian children is compromised by disrupted routine, HIV nondisclosure and paradoxical income effects. *Plos One* 2011; 6(4):e 18505.
64. HOGG RS, HEATH K, BANGSBERG DR, et al. Intermittent use of triple-combination therapy is predictive of mortality at baseline and after 1 year of follow-up. *AIDS*. 2002;16:1051–1058.
65. KHAN M, SONG X, WILLIAMS K, BRIGHT K, SILL A, RAKHMANINA N. Evaluating adherence to medication in children and adolescents with HIV. *Arch Dis Child* 2009; 94(12):970-3.
66. MARTIN S, ELLIOTT-DESORBO DK, CALABRESE S, WOLTERS PL, ROBY G, BRENNAN T, et al. Departamento de DST, AIDS e Hepatites Virais, da Secretaria de Vigilância em Saúde, do Ministério da Saúde MARTIN S, ELLIOTT-DESORBO DK, WOLTERS PL, TOLEDO-TAMULA MA, ROBY G, ZEICHNER S, WOOD LV. Patient, caregiver and regimen characteristics associated



- with adherence to highly active antiretroviral therapy among HIV-infected children and adolescents. *Pediatr Infect Dis J.* 2007;26(1):61-7.
67. NACHEGA JB, HISLOP M, DOWDY D, et al. Adherence to non-nucleoside reverse transcriptase-based HIV therapy and virologic outcomes. *Ann Intern Med.* 2007;146:564–573.
  68. NACHEGA JB, HISLOP M, NGUYEN H, DOWDY DW, CHAISSON RE, REGENSBURG L, 14-14-COTTON M, MAARTENS G. Antiretroviral therapy adherence, virologic and immunologic outcomes in adolescents compared with adults in southern Africa. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2009;51(1):65-71.
  69. NIEUWKERK PT, OORT FJ. Self-reported adherence to antiretroviral therapy for HIV-1 infection and virologic treatment response: a meta-analysis. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 38:445-448, 2005.
  70. Olds PK, Kiwanuka JP, Nansera D, Huang Y, Bacchetti P, Jin C, Gandhi M, Haberer JE. Assessment of HIV antiretroviral therapy adherence by measuring drug concentrations in hair among children in rural Uganda *AIDS Care* 2015 March ; 27(3): 327–332.
  71. PATERSON DL, SWINDELLS S, MOHR J, BRESTER M, VERGIS EN, SQUIER C, WAGENER MM, SINGH N. Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. *Ann Intern Med.* 2000; 133(1):21-30.
  72. REISNER SL, MIMIAGA MJ, SKEER M, PERKOVICH B, JOHNSON CV, SAFREN SA. A review of HIV antiretroviral adherence and intervention studies among HIV-infected youth. *Top HIV Med.* 2009; 17(1):14-25.
  73. ROCHA JM, MACHADO CJ; ACURCIO FA and GUIMARÃES MDC. Monitoring adherence to antiretroviral treatment in Brazil: an urgent challenge. *Cad. Saúde Pública* [online]. 2011,27( suppl.1):s67-s78.
  74. SAHAY S, REDDY KS, DHAYARKAR S. Optimizing adherence to antiretroviral therapy. *Indian J Med Res.* 2011;134(6):835-49.
  75. SIMONI JM, AMICO KR, SMITH L, NELSON K. Antiretroviral Adherence Interventions: Translating Research Findings to the Real World Clinic. *Curr HIV/AIDS Rep* 2010; 7:44–51.
  76. THOMPSON MA, MUGAVERO MJ, AMICO KR, CARGILL VA, CHANG LW, GROSS R, ORRELL C, ALTICE FL, BANGSBERG DR, BARTLETT JG, BECKWITH CG, DOWSHEN N, GORDON CM, HORN T, KUMAR P, SCOTT JD, STIRRATT MJ, REMIEN RH, SIMONI JM, NACHEGA JB. Guidelines for Improving Entry Into and Retention in Care and Antiretroviral Adherence for Persons With HIV: Evidence-Based Recommendations From an International Association of Physicians in AIDS Care Panel. *Ann Intern Med.* 2012;156(11):817-833.
  77. VITOLINS MZ, RAND CS, RAPP SR, RIBISI PM, SEVICK MA. Measuring adherence to behavioral and medical interventions. *Control Clin Trials.* 2000;21(Suppl 5):188S–94S.
  78. VREEMAN RC, WIEHE SE, PEARCE EC, NYANDIKO WM. A systematic review of pediatric adherence to antiretroviral therapy in low- and middle-income countries. *Pediatr Infect Dis J.* 2008 Aug;27(8):686-91.
  79. WACHHOLZ NI, FERREIRA J. Adherence to antiretroviral therapy in children: a study of prevalence and associated factors. *Cad Saude Publica.* 2007; 23 Suppl 3:S424-34
  80. Giannattasio A, Albano F, Giacomet V, Guarino A. The changing pattern of adherence to antiretroviral therapy assessed at two time points, 12 months apart, in a cohort of HIV-infected children. *Expert Opin Pharmacother.* 2009;10(17):2773-2778. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19929700>.
  81. BABIKER A, CASTRO NEE GREEN H, COMPAGNUCCI A, et al. First-line antiretroviral therapy with a protease inhibitor versus non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor and switch at higher versus low viral load in HIV-infected children: an open-label, randomised phase 2/3 trial. *Lancet Infect Dis.* 2011; 11(4):273-283. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2128877>



82. BOULWARE DR, CALLENS S, PAHWA S. Pediatric HIV immune reconstitution inflammatory syndrome. *Curr Opin HIV AIDS*. 2008 Jul;3(4):461-7.
83. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Boletim epidemiológico ano VIII, no. 01, 2012, 159 p
84. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Recomendações para a Terapia Antirretroviral em Adultos Infectados pelo HIV. Brasília, 2008.
85. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento DST, Aids e Hepatites. Brasília DF. Manual de Atenção Integral a Adolescentes e Jovens Vivendo com HIV/Aids. Brasília, 2013. Disponível em <http://www.aids.gov.br/publicacao/2013/recomendacoes-para-atencao-integr...>
86. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e Aids. PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS PARA MANEJO DA INFEÇÃO PELO HIV EM ADULTOS. Disponível em [www.aids.gov.br/pcdt](http://www.aids.gov.br/pcdt)
87. CHAPARRO AI, MITCHELL CD, ABITBOL CL et al. Proteinuria in children infected with the human immunodeficiency virus. *J Pediatr* 2008; 152: 844-849.
88. CHIAPPINI E, GALLI L, TOVO PA et al. Antiretroviral use in Italian children with perinatal HIV infection over a 14-years period. *Acta Paediatr* 2012; 287-295
89. CHIAPPINI E, GALLI L, TOVO PA et al. Five year follow-up of children with perinatal HIV-1 infection receiving highly active antiretroviral therapy. *BMC Infect Dis*. 2009; 26: 140-145.
90. COOVADIA A, ABRAMS EJ, STEHLAU R, et al. Reuse of nevirapine in exposed HIV-infected children after protease inhibitorbased viral suppression: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2010; 304(10):1082-1090. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20823434>.
91. DEJESUS E, HERRERA G, TEOFILLO E, et al. Abacavir versus zidovudine combined with lamivudine and efavirenz, for the treatment of antiretroviral-naive HIV-infected adults. *Clin Infect Dis*. Oct 1 2004; 39(7):1038-1046.
92. DELAUGERRE C, CHAIX ML, BLANCHE S et al; ANRS French Perinatal Cohort. Perinatal acquisition of drug resistant HIV-infection: mechanisms and long term outcome. *Retrovirology* 2009; 19: 85-98.
93. GREEN H, GIBB DM, WALKER AS, et al. Lamivudine/abacavir maintains virological superiority over zidovudine/lamivudine and zidovudine/abacavir beyond 5 years in children. *AIDS*. May 11 2007; 21(8):947-955.
94. HIV PEDIATRIC PROGNOSTIC MARKERS COLLABORATIVE STUDY GROUP. Short term risk of disease progression in HIV-1-infected children receiving no antiretroviral therapy or zidovudine monotherapy: estimates according to LT-CD4+ percent, viral load and age. *Lancet* 2003;362;:1605-11
95. KITAHATA MM, GANGE SJ, ABRAHAM AG et al. Effect of early versus deferred antiretroviral therapy for HIV on survival. *N Engl J Med* 2009; 360: 1815-1826.
96. OCKMAN S, SHAPIRO RL, SMEATON LM et al. Response to antiretroviral therapy after a single, peripartum dose of nevirapine. *N Engl J Med* 2007; 356: 135-147.
97. MACLEOD IJ, ROWLEY CF, THIOR J et al. Minor resistant variants in nevirapine exposed infants may predict virological failure on nevirapine-containing ART. *J Clin Virol* 2010; 48: 162-167.
98. MALLAL S, PHILLIPS E, CAROSI G, et al. HLA-B\*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. *N Engl J Med*. Feb 7 2008; 358(6):568-579.
99. MARTIN J, KAUL A, SCHACHT R. Acute poststreptococcal glomerulonephritis: a manifestation of immune reconstitution inflammatory syndrome. *Pediatrics*. 2012 Sep; 130(3):e710-3.
100. MÜLLER M, WANDEL S, COLEBUNDERS R, ATTIA S, FURRER H, EGGER M; IeDEA Southern and Central Africa. Immune reconstitution inflammatory syndrome in patients



- starting antiretroviral therapy for HIV infection: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2010 Apr; 10(4):251-61.
101. MURDOCH DM, VENTER WD, VAN RIE A, FELDMAN C. Immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS): review of common infectious manifestations and treatment options. *AIDS Res Ther.* 2007 May 8; 4:9.
  102. MUSIIME V, SSALI F, KAYIWA J et al. Response to nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-based therapy in HIV-infected children with perinatal exposure to single-dose nevirapine. *AIDS Res Human Retroviruses* 2009; 25: 989-996.
  103. ORIKIIRIZA J, BAKEERA-KITAKA S, MUSIIME V, MWOROZI EA, MUGYENYI P, BOULWARE DR. The clinical pattern, prevalence, and factors associated with immune reconstitution inflammatory syndrome in Ugandan children. *AIDS.* 2010 Aug 24; 24(13):2009-17.
  104. PANEL ON ANTIRETROVIRAL THERAPY AND MEDICAL MANAGEMENT OF HIV-INFECTED CHILDREN .Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. November 1, 2012; pp1-268. Disponível em <http://aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/PediatricGuidelines.pdf>. Acessado em 15 de dezembro de 2012.
  105. PERSAUD D, PALUMBO P, ZIEMNIAK C et al. Early archiving and predominance of nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor-resistant HIV-1 among recently infected born in the United States. *J Infect Dis* 2007; 195:1402-1410.
  106. PHILLIPS EJ. Genetic screening to prevent abacavir hypersensitivity reaction: are we there yet? *Clin Infect Dis.* Jul 1 2006; 43(1):103-105.
  107. PUTHANAKIT T, SAPHONN V, ANANWORANICH J, et al. Early versus deferred antiretroviral therapy for children older than 1 year infected with HIV (PREDICT): a multicentre, randomised, open-label trial. *Lancet Infect Dis.* 2012; 12(12):933- 941. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23059199>.
  108. ROSS AC, O'RIORDAN MA, STORER N et al. Heightened inflammation is linked to carotid intima-media thickness and endothelial activation in HIV-infected children. *Atherosclerosis* 2010; 211: 492-498.
  109. SHEPHERD BE , JENKINS CA, REBEIRO PF et al. Estimating the optimal LT-CD4+ count for HIV-infected persons to start antiretroviral therapy. *Epidemiology* 2010; 21: 698-705.
  110. STERNE J A, MAY M, COSTAGLIOLA D et al. Timing of initiation of antiretroviral therapy in AIDS-free HIV-1 infected patients: a collaborative analysis of 18 HIV cohort studies. *Lancet* 2009; 373: 1352-1363
  111. VIOLARI A, LINDSEY JC, HUGHES MD, et al. Nevirapine versus ritonavir-boosted lopinavir for HIV-infected children. *N Engl J Med.* 2012; 366(25):2380-2389. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22716976>.
  112. VIOLARI, A. COTTON MF, GIBB DM et al. Early antiretroviral therapy and mortality among HIV infected infants. *N. Engl. J. Med* 2008; 359: 2233-44
  113. BAXTER, J. D. et al. A randomized study of antiretroviral management based on plasma genotypic antiretroviral resistance testing in patients failing therapy. CPCRA 046 Study Team for the Terry Beinr Community Programs for Clinical Research on AIDS. *AIDS, [S.I.], v. 14, n. 9, p. F83-93, 2000.*
  114. BLANCHE, S. et al. Pharmacokinetics, safety and efficacy of darunavir/ritonavir in treatment-experienced children and adolescents. *AIDS, [S.I.], v.23, n. 15, p. 2005-13, 2009.*
  115. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Recomendações para Terapia Antirretroviral em Adultos Infectados pelo HIV - 2008, Suplemento IV: Manejo da Falha Terapêutica - Critérios de Indicação de Etravirina para Pacientes Experimentados em Terapia Antirretroviral. Brasília: Ministério da Saúde, 2010.





116. CASTAGNA, A. et al. Lamivudine monotherapy in HIV-1-infected patients harbouring a lamivudine-resistant virus: a randomized pilot study (E-184V study). *AIDS*, [S.I.], v. 20, n. 6, p. 795-803, 2006.
117. CHADWICK EG, CAPPARELLI EV, YOGEV R, et al. Pharmacokinetics, safety and efficacy of lopinavir/ritonavir in infants less than 6 months of age: 24 week results. *AIDS*. 2008;22(2):249-255.
118. CLOTET, B. et al. POWER 1 and 2 study groups. Efficacy and safety of darunavir-ritonavir at week 48 in treatment-experienced patients with HIV-1 infection in POWER 1 and 2: a pooled subgroup analysis of data from two randomised trials. *Lancet*, [S.I.], v. 369, n. 9568, p. 1169-78, 2007.
119. DE MARTINO M, GALLI L, MORIONDO M, et al. Dissociation of responses to highly active antiretroviral therapy: Notwithstanding virologic failure and virus drug resistance, both LT-CD4++ and CD8+ T lymphocytes recover in HIV-1 perinatally infected children. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2001;26(2):196-197.
120. DEEKS SG, BARBOUR JD, MARTIN JN, et al. Sustained LT-CD4++ T cell response after virologic failure of protease inhibitor-based regimens in patients with human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis*. 2000;181(3):946-953.
121. DEEKS, S. G. et al. Interruption of treatment with individual therapeutic drug classes in adults with multidrug-resistant HIV-1 infection. *J. Infect. Dis.*, [S.I.], v. 192, n. 9, p. 1537-1544, 2005.
122. FLYNN PM, RUDY BJ, DOUGLAS SD, et al. Virologic and immunologic outcomes after 24 weeks in HIV type 1-infected adolescents receiving highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis*. 2004;190(2):271-279.
123. GALAN, I. et al. Virological phenotype switches under salvage therapy with lopinavir-ritonavir in heavily pretreated HIV-1 vertically infected children. *AIDS*, [S.I.], v. 18, n. 2, p. 247-255, 2004.
124. GREGORY, M. Antiretroviral adherence, drug resistance, viral fitness and HIV disease progression: a tangled web is woven. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, [S.I.], v. 55, p. 413-416, 2005.
125. HILL, A. et al. Effects of First-Line Use of Nucleoside Analogues, Efavirenz, and Ritonavir-Boosted Protease Inhibitors on Lipid Levels. *HIV Clin. Trials*, [S.I.], v. 10, n. 1, p. 1-12, 2009.
126. HUTTNER AC, KAUFMANN GR, BATTEGAY M, et al. Treatment initiation with zidovudine-containing potent antiretroviral therapy impairs LT-CD4+ cell count recovery but not clinical efficacy. *AIDS*. 2007;21(8):939-946.
127. KOVACS A, MONTEPIEDRA G, CAREY V, et al. Immune reconstitution after receipt of highly active antiretroviral therapy in children with advanced or progressive HIV disease and complete or partial viral load response. *J Infect Dis*. 2005;192(2):296-302.
128. McKEAGE, K.; PERRY, C. M.; KEAM, S. J. Darunavir: a review of its use in the management of HIV infection in adults. *Drugs*, [S.I.], v. 69, n. 4, p. 477-503, 2009.
129. MEINTJES G, LYNEN L. Prevention and treatment of the immune reconstitution inflammatory syndrome. *Curr Opin HIV AIDS*. 2008;3(4):468-476.
130. MOORE DM, HOGG RS, CHAN K, et al. Disease progression in patients with virological suppression in response to HAART is associated with the degree of immunological response. *AIDS*. 2006;20(3):371-377.
131. MOORE RD, KERULY JC. LT-CD4+ cell count 6 years after commencement of highly active antiretroviral therapy in persons with sustained virologic suppression. *Clin Infect Dis*. 2007;44(3):441-446.
132. NAPRAVNIK, S. et al. HIV-1 drug resistance evolution among patients on potent combination antiretroviral therapy with detectable viremia. *J. Acquir. Immune. Defic. Syndr.*, [S.I.], v. 40, n. 1, p. 34-40, 2005.



133. NEGREDO E, BONJOCH A, PAREDES R, et al. Compromised immunologic recovery in treatment-experienced patients with HIV infection receiving both tenofovir disoproxil fumarate and didanosine in the TORO studies. *Clin Infect Dis*. 2005;41(6):901-905.
134. NEWELL ML, PATEL D, GOETGHEBUER T, et al. LT-CD4+ cell response to antiretroviral therapy in children with vertically acquired HIV infection: is it associated with age at initiation? *J Infect Dis*. 2006;193(7):954-962.
135. PACTG 1051; BI Study Team. Efficacy, safety and tolerability of tipranavir coadministered with ritonavir in HIV-1-infected children and adolescents. *AIDS*, [S.l.], v. 22, p. 1789-1798, 2008.
136. PALLADINO, C. Long-term efficacy and safety of fosamprenavir in human immunodeficiency virus-infected pediatric patients. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, [S.l.], v. 29, n. 6, p. 563-6, Jun. 2010.
137. PANEL on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV Infected Children. Guidelines for the use of antiretroviral agents in pediatric HIV infection. Bethesda: U.S. Department of Health and Human Services, August 11, 2011. Disponible em: <http://www.aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/pediatricguideline...>
138. Patel K, Ming X, Williams PL, et al. Impact of HAART and CNS penetrating antiretroviral regimens on HIV encephalopathy among perinatally infected children and adolescents. *AIDS*. 2009;23(14):1893-901.
139. PIKETTY C, WEISS L, THOMAS F, et al. Long-term clinical outcome of human immunodeficiency virus-infected patients with discordant immunologic and virologic responses to a protease inhibitor-containing regimen. *J Infect Dis*. 2001;183(9):1328-1335.
140. RAMOS, J. T. et al. Safety and antiviral response at 12 months of lopinavir/ritonavir therapy in human immunodeficiency virus-1-infected children experienced with three classes of antiretrovirals. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, [S.l.], v. 24, n. 10, p. 867-873, 2005.
141. RESINO S, ALVARO-MECA A, DE JOSE MI, et al. Low immunologic response to highly active antiretroviral therapy in naive vertically human immunodeficiency virus type 1-infected children with severe immunodeficiency. *Pediatr Infect Dis J*. 2006;25(4):365-368.
142. RESINO, S.; BELLON, J. M.; MUNOZ-FERNANDEZ, M. A. Antiretroviral activity and safety of lopinavir/ritonavir in protease inhibitor-experienced HIV-infected children with severe-moderate immunodeficiency. *J. Antimicrob. Chemother.*, [S.l.], v. 57, n. 3, p. 579-582, 2006.
143. RESIST investigator group. Durable efficacy of tipranavir-ritonavir in combination with an optimised background regimen of antiretroviral drugs for treatment-experienced HIV-1-infected patients at 48 weeks in the Randomized Evaluation of Strategic Intervention in multi-drug resistant patients with Tipranavir (RESIST) studies: an analysis of combined data from two randomised open-label trials. *Lancet*, [S.l.], v. 368, p. 466-75, 2006.
144. RIBAUDO HJ, LENNOX, J., CURRIER J. et al. . Virologic failure endpoint definition in clinical trials: is using HIV-1 RNA threshold <200 copies/mL better than <50 copies/mL? an analysis of ACTG Studies. Paper presented at: 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI); February 8-11, 2009. Montreal, Canada. Abstract 580.
145. RUTSTEIN RM, GEBO KA, FLYNN PM, et al. Immunologic function and virologic suppression among children with perinatally acquired HIV infection on highly active antiretroviral therapy. *Med Care*. 2005;43(9 Suppl):III15-22.
146. SAITOH A, FOCA M, VIANI RM, et al. Clinical outcomes after an unstructured treatment interruption in children and adolescents with perinatally acquired HIV infection. *Pediatrics*. 2008;121(3):e513-521.
147. SMITH DK, NEAL JJ, HOLMBERG SD. Unexplained opportunistic infections and LT-CD4++ T-lymphocytopenia without HIV infection. An investigation of cases in the United States. The Centers for Disease Control Idiopathic LT-CD4++ T-lymphocytopenia Task Force. *N Engl J Med*. 1993;328(6):373-379.



148. SMITH K, KUHN L, COOVADIA A, et al. Immune reconstitution inflammatory syndrome among HIV-infected South African infants initiating antiretroviral therapy. *AIDS*. 2009;23(9):1097-1107.
149. SOH CH, OLESKE JM, BRADY MT, et al. Long-term effects of protease-inhibitor-based combination therapy on LT-CD4+ T-cell recovery in HIV-1-infected children and adolescents. *Lancet*. 2003;362(9401):2045-2051.
150. SUFKA SA, FERRARI G, GRYSZOWKA VE, et al. Prolonged LT-CD4++ cell/virus load discordance during treatment with protease inhibitor-based highly active antiretroviral therapy: immune response and viral control. *J Infect Dis*. 2003;187(7):1027-1037.
151. TEMESGEN, Z. et al. Approach to salvage antiretroviral therapy in heavily antiretroviral-experienced HIV-positive adults. *Lancet Infect. Dis.*, [S.I.], v.6, n. 8, p. 496-507, 2006.
152. TORRES, H. A. et al. Fosamprenavir Calcium Plus Ritonavir for HIV Infection. *Expert Rev. Anti Infect. Ther.*; [S.I.], v. 5, p. 349-63, Jun. 2007.
153. Mehta U, Maartens G. Is it safe to switch between efavirenz and nevirapine in the event of toxicity? *Lancet Infect Dis* 2007; **7**: 733–738.
154. Alam N, Cortina-Borja M, Goetghebuer T et al. Body fat abnormality in HIV-infected children and adolescents living in Europe: prevalence and risk factors. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2012; **9**: 314–324
155. Barlow-Mosha L, Eckard AR, McComsey GA, Musoke PM. Metabolic complications and treatment of perinatally HIV-infected children and adolescents. *J Int AIDS Soc* 2013; **16**: 18600.
156. Arpadi S, Shiao S, Strehlau R et al. Metabolic abnormalities and body composition of HIV-infected children on Lopinavir or Nevirapine-based antiretroviral therapy. *Arch Dis Child* 2013; **98**: 258–264.
157. Rhoads MP, Lanigan J, Smith CJ, Lyall EG. Effect of specific ART drugs on lipid changes and the need for lipid management in children with HIV. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2011; **57**: 404–412.
158. PENTA 2015 paediatric HIV-1 treatment guidelines 37 © 2015 6- Souza SJ, Luzia LA, Santos SS, Rondo PH. Lipid profile of HIV-infected patients in relation to antiretroviral therapy: a review. *Rev Assoc Med Bras* 2013; **59**: 186–198.
159. Orkin C, DeJesus E, Khanlou H et al. Final 192-week efficacy and safety of once-daily darunavir/ritonavir compared with lopinavir/ritonavir in HIV-1-infected treatment-naive patients in the ARTEMIS trial. *HIV Med* 2013; **14**: 49–59.
160. Lu CL, Lin YH, Wong WW et al. Outcomes of switch to atazanavir-containing combination antiretroviral therapy in HIV-1-infected patients with hyperlipidemia. *J Microbiol Immunol Infect* 2011; **44**: 258–264.
161. European Medicines Agency. Reyataz: product information. 2014. Available at [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000494/WC500056380.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000494/WC500056380.pdf) (accessed June 2014).
162. Cruciani M, Zanichelli V, Serpelloni G et al. Abacavir use and cardiovascular disease events: a meta-analysis of published and unpublished data. *AIDS* 2011; **25**: 1993–2004.
163. Jesson J, Dahourou DL, Renaud F, Penazzato M, Leroy V. Adverse events associated with abacavir use in HIV-infected children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Lancet HIV*. 2016;3(2):e64– e75.
164. Puthanakit T, Siberry GK. Bone health in children and adolescents with perinatal HIV infection. *J Int AIDS Soc* 2013; **16**: 18575. 13-Purdy JB, Gafni RI, Reynolds JC, Zeichner S, Hazra R.
165. Decreased bone mineral density with off-label use of tenofovir in children and adolescents infected with human immunodeficiency virus. *J Pediatr* 2008; **152**: 582–584.
166. Gafni RI, Hazra R, Reynolds JC et al. Tenofovir disoproxil fumarate and an optimized background regimen of antiretroviral agents as salvage therapy: impact on bone mineral



- density in HIV-infected children. *Pediatrics* 2006; **118**: e711–e718. 15-Hall A.M. Update on tenofovir toxicity in the kidney. *Pediatr Nephrol.* 2013;28:1011–23.
167. Bhimma R, Purswani MU, Kala U. Kidney disease in children and adolescents with perinatal HIV-1 infection. *J Int AIDS Soc* 2013; **16**: 18596 17-Hall A.M. Update on tenofovir toxicity in the kidney. *Pediatr Nephrol.* 2013;28:1011–23.
168. Vispo E, Cevik M, Rockstroh JK et al. Genetic determinants of idiopathic noncirrhotic portal hypertension in HIV-infected patients. *Clin Infect Dis* 2013; **56**:1117–1122. 19-Scourfield A, Waters L, Holmes P et al. Non-cirrhotic portal hypertension in HIV-infected individuals. *Int J STD AIDS* 2011; **22**: 324–328.
169. Kovari H, Ledergerber B, Peter U et al. Association of noncirrhotic portal hypertension in HIV-infected persons and antiretroviral therapy with didanosine: a nested case-control study. *Clin Infect Dis* 2009; **49**: 626–635. 21-Giacomet V, Vigano A, Penagini F et al. Splenomegaly and variceal bleeding in a ten-year-old HIV-infected girl with noncirrhotic portal hypertension. *Pediatr Infect Dis J* 2012; **31**: 1059–1060.
170. Scherpbier HJ. Antiretroviral therapy associated liver disease in 4 HIV-1 infected adolescent girls. *EASL Monothematic Conference: HIV and the liver.* London, UK, 2012
171. GSK1349572) in combination therapy in antiretroviral-naïve adults with HIV: planned interim 48 week results from SPRING-1, a dose-ranging, randomised, phase 2b trial. *Lancet Infect Dis.* 2012;12 (2):111–18.
172. Raffi F, Rachlis A, Stellbrink HJ, Hardy WD, Torti C, Orkin C et al. Once-daily dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection: 48 week results from the randomised, double-blind, non-inferiority SPRING-2 study. *Lancet.* 2013; 381(9868):735–43.
173. Eron JJ, Clotet B, Durant J, Katlama C, Kumar P, Lazzarin A. et al. Safety and efficacy of dolutegravir in treatment-experienced subjects with raltegravir-resistant HIV type 1 infection: 24-week results of the VIKING Study. *J Infect Dis.* 2013; 207(5):740–8.
174. Cottrell ML, Hadzic T, Kashuba AD. Clinical pharmacokinetic, pharmacodynamics and drug-interaction profile of the integrase inhibitor dolutegravir. *Clin Pharmacokinet.* 2013; 52(11):981–94.
175. WHO. Systematic review to inform the World Health Organization Consolidated antiretroviral therapy guidelines: systematic literature review report – adverse reactions associated with tenofovir and integrase inhibitors, 2015. Web Supplement B.
176. Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. Available at <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/pediatricguidelines.pdf>. Accessed (07/01/2017) [K5-K46, tabelas (12a -12l)]
177. Body fat abnormality in HIV-infected children and adolescents living in Europe: prevalence and risk factors, Naufil ALAM, MSc,<sup>1,\*</sup> Mario CORTINA-BORJA, PhD,<sup>\*</sup> Tessa GOETGHEBUER, MD,<sup>\*\*</sup> Magdalena MARCZYNSKA, MD PhD,<sup>\*\*\*</sup> Alessandra VIGANO, MD,<sup>†</sup> Claire THORNE, PhD,<sup>\*</sup> and European Paediatric HIV and Lipodystrophy Study Group in EuroCoord<sup>††</sup> *J Acquir Immune Defic Syndr.* Author manuscript; available in PMC 2012 Sep 4. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2012 Mar 1; 59(3): 314–324.
178. Cardiovascular Disease in Adult and Pediatric HIV/AIDS, Cheryl L. McDonald, Jonathan R. Kaltman, *Journal of the American College of Cardiology*, 2009, Sp22; Volume 54, Issue 13, Pages 1185-1188
179. Lipodystrophy, Insulin Resistance, and Adiponectin Concentration in HIV-Infected Children and Adolescents **Authors:** Vigano, Alessandra; Vincenzo Zuccotti, Gian; Cerini, Chiara; Stucchi, Sara; Puzzovio, Maria; Giacomet, Vania; Mora, Stefano; *Current HIV Research*, Volume 9, Number 5, July 2011, pp. 321-326(6)



180. COMISSÃO DE TUBERCULOSE DA SBPT. Grupo de Trabalho das Diretrizes para Tuberculose da SBPT. III Consenso Brasileiro de Tuberculose: Diretrizes Brasileiras para Tuberculose 2004. *J Bras Pneumol* 2009, 35: 1018-1048.
181. WHO/HTM/TB/2007.381. A research agenda for childhood tuberculosis. Improving the management of childhood tuberculosis within national tuberculosis programmes: research priorities based on a literature review.
182. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de Controle da Tuberculose 2011. Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil. Brasília, 288 pg.
183. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de Controle da Tuberculose. Situação da Tuberculose no Brasil. Brasília, 33 pg. [www.saude.gov.br/svs](http://www.saude.gov.br/svs) [acesso abril 2011]
184. GEOGHAGEN M, FARR JA, HAMBLETON I, PIERRE R, CHRISTIE CD. Tuberculosis and hiv co-infections in jamaican children. *West Indian Med J*, 2004. 53 (5): p. 339-45.
185. LAWN SD, BECKER LG, MIDDELKOOP K, MYER L, WOOD R. Impact of hiv infection on the epidemiology of tuberculosis in a periurban community in south africa: The need for age-specific interventions. *Clin Infect Dis*, 2006. 42 (7): p. 1040-7.
186. JEENA PM, PILAY P, PILAY T, COOVADIA HM. Impact of hiv-1 co-infection on presentation and hospital-related mortality in children with culture proven pulmonary tuberculosis in durban, south africa. *Int J Tuberc Lung Dis*, 2002. 6 (8): p. 672-8.
187. RAMIREZ-CARDICH ME, KAWAI V, OBERHELMAN RA, BAUTISTA CT, CASTILLO ME, GILMAN RH. Clinical correlates of tuberculosis co-infection in hiv-infected children hospitalized in peru. *Int J Infect Dis*, 2006.
188. ALVES R, DA CUNHA AJLA, et al. Tuberculosis and HIV co-infection in children under 15 years of age in Rio de Janeiro, Brazil. *Int J Tuberc Lung Dis* 2003; 7: 198-199
189. MIRANDA AE, DIETZE R, MACIEL EL, PRADO TN, CAUS AL, SILVA MM, GOLUBJ E. Tuberculosis and AIDS Co-Morbidity in Children: Linkage of Databases from Espírito Santo State, Brazil. *J Trop Pediatrics* 2011, 57: 296-298
190. LOEFFLER AM. Pediatric tuberculosis. *Semin Respir Infect* 2003, 18: 272–291.
191. SWAMINATHAN S, REKHA B. Pediatric tuberculosis: global overview and challenges. *CID* 2010, 50: S184-104.
192. HOSKYNS W. Paediatric tuberculosis. *Postgrad Med J* 2003; 79: 272-278.
193. CRUZ AT, STARKE JR. Clinical manifestations of tuberculosis in children. *Paediatric Respiratory Reviews* 2007; 8: 107–117.
194. SANT'ANNA CC, ORFALIAIS CTS, MARCH MFPB, CONDE MB. Evaluation of a proposed diagnostic score system for pulmonary tuberculosis in Brazilian children, *Int J Tuberc Lung Dis* 2006; 10:463-65.
195. MORCILLO N. Tuberculosis in Children. In Palomino JC, Leão SC, Ritacco V (eds). *Tuberculosis 2007*, pg 525-558. [www.TuberculosisTextbook.com](http://www.TuberculosisTextbook.com) (acesso em janeiro de 2011).
196. GONÇALVES MG, FUKASAWA LO, OLIVEIRA RS, SALGADO MM, HARRISON LH, SHUTT KA, SACCHI CT. Fast test for assessing the susceptibility of Mycobacterium tuberculosis to isoniazid and rifampicin by real time PCR. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2012, 107: 903-908.
197. MENZIES D, PAI M, COMSTOCK G. Meta-analysis: new tests for the diagnosis of latent tuberculosis infection: areas of uncertainty and recommendations for research. *Ann Intern Med*. 2007;146:340-54.
198. LEWINSOHN DA, LOBATO MN, JEREB JA. Interferon-gamma release assays: new diagnostic tests for Mycobacterium tuberculosis infection, and their use in children. *Curr Opin Pediatr*. 2010; 22:71-6.
199. FERES MC, MARTINO MC, MALDIJIAN S, BATISTA F, GABRIEL JÚNIOR A, TUFIK S. Laboratorial validation of an automated assay for the determination of adenosine



- deaminase activity in pleural fluid and cerebrospinal fluid. *J Bras Pneumol.* 2008; 34:1033-9.
200. COUTINHO AB, CHEEMA D, PEREIRA PR, SOUZA FILHO JP, BURNIER MN Jr. Corneal endothelial deposits associated with rifabutin use. *J Ocul Pharmacol Ther* 2005, 21:166-9.
201. WHO. Antiretroviral therapy of HIV infection in infants and children: towards universal access: recommendations for a public health approach - 2010 revision. WHO, Geneva, 2010, 206pg.
202. REN Y, NUTTALL J, EGBERS C, ELEY BS, MEYERS TM, SMITH PJ, MAARTENS G, MCILLERON HM. Effect of Rifampicin on Lopinavir Pharmacokinetics in HIV-Infected Children With Tuberculosis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008;47:566–569.
203. MCILLERON HM, REN Y, NUTTALL J, FAIRLIE L, RABIE H, COTTON M et al. Lopinavir exposure is insufficient in children given double doses of lopinavir/ritonavir during rifampicin-based treatment for tuberculosis. *Antiviral Therapy* 2011, 16: 417-421.
204. ZHANG C, MCILLERON HM, REN Y, WALT JS, KARLSSON MO, SIMONSON U, DENTI P. Population pharmacokinetics of lopinavir and ritonavir in combination with rifampicin-based antitubercular treatment in HIV-infected children. *Antiviral Therapy* 2012, 17: 25-33.
205. VAN DIJK JH, SUTCLIFFE CG, HAMANGABA F, BOSITIS C, WATSON DC, MOSS WJ. Effectiveness of efavirenz-based regimens in young HIV-infected children treated for tuberculosis: a treatment option for resource-limited settings. *PLoS One.* 2013;8(1):e55111. doi: 10.1371/journal.pone.0055111. Epub 2013 Jan 25.
206. BAMMANN RH, ZAMARIOLI LA, PINTO VS, VÁZQUEZ CM, LITVOC MN, KLAUTAU GB, MELO FA, CAVALCANTE NJ, FERRAZOLI L. High prevalence of drug-resistant tuberculosis and other mycobacteria among HIV-infected patients in Brazil: a systematic review. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2010, 105:838-41.
207. WHO rapid advice — treatment of tuberculosis in children. Geneva: World Health Organization, 2010 (WHO/HTM/TB/2010.13).
208. PEREZ-VELEZ CM, MARAIS BJ. Tuberculosis in children. *N Engl J Med.* 2012, 367:348-61.
209. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Recomendações para Terapia Antirretroviral em crianças e adolescentes infectados pelo HIV 2009. Suplemento I. Diretrizes para o tratamento da tuberculose. Ministério da Saúde. Brasília – DF 2010, pg 55-70.
210. LUNA J A C. Guía de la Tuberculosis para médicos especialistas. Unión Internacional Contra la Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias. Paris-Francia, 2003.
211. AMERICAN THORACIC SOCIETY. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, New York, v. 161, p. S221-S247, 2000.
212. COMSTOCK, G. W. How much isoniazid is needed for prevention of tuberculosis among immunocompetent adults? *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, Paris, v. 3, n. 10, p. 847-850, 1999.
213. THOMPSON, N. J. International Union Against Tuberculosis Committee on Prophylaxis. Efficacy of various durations of isoniazid preventive therapy for tuberculosis: five years of follow-up in the IUAT trial. *Bulletin of the World Health Organization*, Geneva, v. 60, n. 4, p. 555-564, 1982.
214. WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children. 2 a. ed. Geneva, 2014
215. PROTOCOLO CLÍNICO E DIRETRIZES TERAPÊUTICAS PARA MANEJO DA INFECÇÃO PELO HIV EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES Brasília – 2014
216. DANKNER WM, LINDSEY JC, LEVIN MJ, et al. Correlates of opportunistic infections in children infected with the human immunodeficiency virus managed before highly active antiretroviral therapy. *Pediatr Infect Dis J.*2001;20:408.



217. Pneumocystis carinii pneumonia and cytomegalovirus infection in children with vertically acquired HIV infection Amanda J. Williamsa, Trinh Duongac, Lisa M. McNallya , Pat A. Tookeya , Janet Mastersa, Robert Millerb , E.G. Hermione Lyalld and Diana M. Gibbe, AIDS 2001, 15:335±339
218. Marais BJ, Ge RP, Schaaf HS, et al. The natural history of childhood intra-thoracic tuberculosis: a critical review of literature from the pre-chemotherapy era. Int J Tuberc Lung Dis. Apr 2004;8(4):392-402.
219. Dunn D, Wallon M, Peyron F, Petersen E, Peckham C, Gilbert R. Mother-to-child transmission of toxoplasmosis: risk estimates for clinical counselling.() Lancet. May 29 1999;353(9167):1829-1833
220. D'Offizi G, Topino S, Anzidei G, Frigiotti D, Narciso P. Primary Toxoplasma gondii infection in a pregnant human immunodeficiency virus-infected woman. Pediatr Infect Dis J. Oct 2002;21(10):981-982
221. Mofenson LM, Korelitz J, Pelton S, Moye J, Jr., Nugent R, Bethel J. Sinusitis in children infected with human immunodeficiency virus: clinical characteristics, risk factors, and prophylaxis. National Institute of Child Health and Human Development Intravenous Immunoglobulin Clinical Trial Study Group. Clin Infect Dis. Nov 1995;21(5):1175- 1181
222. Gona P, Van Dyke RB, Williams PL, et al. Incidence of opportunistic and other infections in HIV-infected children in the HAART era. JAMA. Jul 19 2006;296(3):292-300. Available at
223. Nesheim SR, Kapogiannis BG, Soe MM, et al. Trends in opportunistic infections in the pre- and post-highly active antiretroviral therapy eras among HIV-infected children in the Perinatal AIDS Collaborative Transmission Study, 1986-2004. Pediatrics. Jul 2007;120(1):100-109.
224. ZAR HJ. Pediatr Pulmonol. 2008 Jan;43(1):1-10.Chronic lung disease in human immunodeficiency virus (HIV) infected children. Am. J. Trop. Med. Hyg., 86(3), 2012, pp. 434–440
225. AMERICAN SOCIETY OF TROPICAL MEDICINE AND HYGIENE. Review: Leishmaniasis in the United States: Treatment in 2012
226. BRASIL. Ministério da Saude. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Manual de recomendações para diagnóstico, tratamento e acompanhamento de pacientes com a coinfeção Leishmania-HIV, 2011.
227. PELISSARI, D.M.; CECHINEL, M.P.; SOUSA-GOMES, M.L.; LIMA JÚNIOR, F.E.F. Tratamento da Leishmaniose Visceral e Leishmaniose Tegumentar Americana no Brasil. Epidemiol. Serv. Saúde, Brasília, 20(1):107-110, jan-mar 2011.
228. BRASIL. Ministério da Saúde. Manual de recomendações para diagnóstico, tratamento e acompanhamento da co-infecção leishmânia-HIV. Brasília, 2011.
229. DEENER, A. et al. Intravenous gammaglobulin treatment in HIV-1 infection. Immunol. Allergy Clin. North Am., [s.l.], v. 28, n. 4, p. 851-9, 2008.
230. KOVACS A, SCHLUCHTER M, EASLEY K, et al. Cytomegalovirus infection and HIV-1 disease progression in infants born to HIV-1-infected women. Pediatric Pulmonary and Cardiovascular Complications of Vertically Transmitted HIV Infection Study Group. N Engl J Med 1999;341:77—84.
231. STAGNO S, PASS RF, CLOUD G, et al. Primary cytomegalovirus infection in pregnancy. Incidence, transmission to fetus, and clinical outcome. JAMA 1986;256:1904--8.
232. Kimberlin DW, Lin CY, Jacobs RF, et al. Safety and efficacy of high-dose intravenous acyclovir in the management of neonatal herpes simplex virus infections. Pediatrics. Aug 2001;108(2):230-238.
233. MOSTAD SB, KREISS JK, RYNCARZ A, et al. Cervical shedding of herpes simplex virus and cytomegalovirus throughout the menstrual cycle in women infected with human immunodeficiency virus type 1. Am J Obstet Gynecol 2000;183:948--55.



234. Kimberlin DW, Lin CY, Jacobs RF, et al. Safety and efficacy of high-dose intravenous acyclovir in the management of neonatal herpes simplex virus infections. *Pediatrics*. Aug 2001;108(2):230-238
235. Abad C, Fortuny C, Almendros P et al. Progressive liver disease in patients with vertically acquired HIV/HCV co-infection in Spain. 5th International Workshop on HIV Paediatrics. Kuala Lumpur, Malaysia, 2013.
236. Chamie G, Bonacini M, Bangsberg DR et al. Factors associated with seronegative chronic hepatitis C virus infection in HIV infection. *Clin Infect Dis* 2007; **44**: 237. 577–583.
238. George SL, Gebhardt J, Klinzman D et al. Hepatitis C virus viremia in HIV-infected individuals with negative HCV antibody tests. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; **31**: 154–162
239. Menson EN, Mellado MJ, Bamford A et al. Guidance on vaccination of HIV-infected children in Europe. *HIV Med* 2012; **13**: 333–336. e331–314.
240. Farmand S, Wirth S, Loffler H et al. Spontaneous clearance of hepatitis C virus in vertically infected children. *Eur J Pediatr* 2012; **171**: 253–258.
241. Bortolotti F, Verucchi G, Camma C et al. Long-term course of chronic hepatitis C in children: from viral clearance to end-stage liver disease. *Gastroenterology* 2008; **134**: 1900–1907.
242. Department of Health and Human Services. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. 2013. Available at <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/AdultandAdolescentGL.pdf> (accessed June 2014).
243. Wilkins E, Nelson M, Agarwal K et al. British HIV Association guidelines for the management of hepatitis viruses in adults infected with HIV 2013. *HIV Med* 2013; **14** (Suppl 4): 1–71.
244. Ghany MG, Doo EC. Antiviral resistance and hepatitis B therapy. *Hepatology* 2009; **49**: S174–S184.
245. Operskalski EA, Kovacs A. HIV/HCV co-infection: pathogenesis, clinical complications, treatment, and new therapeutic technologies. *Curr HIV/AIDS Rep* 2011; **8**:12–22.
246. Claret-Teruel G, Noguera-Julian A, Esteva C et al. Impact of human immunodeficiency virus coinfection on the progression of mother-to-child transmitted hepatitis C virus infection. *Pediatr Infect Dis J* 2011; **30**: 801–804.
247. Mohan N, Gonzalez-Peralta RP, Fujisawa T et al. Chronic hepatitis C virus infection in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010; **50**: 123–131.
248. Mack CL, Gonzalez-Peralta RP, Gupta N et al. NASPGHAN practice guidelines: diagnosis and management of hepatitis C infection in infants, children, and adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012; **54**: 838–855.
249. Sokal EM, Bourgois A, Stephenne X et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in children and adolescents. *J Hepatol* 2010; **52**: 827–831.
250. Wirth S, Ribes-Koninckx C, Calzado MA et al. High sustained virologic response rates in children with chronic hepatitis C receiving peginterferon alfa-2b plus ribavirin. *J Hepatol* 2010; **52**: 501–507.
251. Wirth S. Current treatment options and response rates in children with chronic hepatitis C. *World J Gastroenterol* 2012; **18**: 99–104.
252. HIV postexposure prophylaxis for children and adolescents. Babl FE, Cooper ER, Damon B, Louie T, Kharasch S, Harris JA.
253. *Am J Emerg Med*. 2000 May;18(3):282-7.
254. [www.bashh.org/guidelines](http://www.bashh.org/guidelines).





255. Gutman L.T., Herman-Giddens M.E. et al. Pediatric acquired immunodeficiency syndrome. Barriers to recognising the role of child sexual abuse. *Am J Dis Child*. 1993; 147: 775-780.
256. Occupational risk of human immunodeficiency virus infection in healthcare workers: an overview. *Am J Med*. 1997 May 19;102(5B):9-15.
257. A case-control study of HIV seroconversion in healthcare workers after per cutaneous exposure. *N Engl J Med* 1997;337:1485–90. doi:10.1056/NEJM199711203372101
258. REF.: *Immunol Rev*. 2013 July ; 254(1): 143–169. doi:10.1111/imr.12074 Immunology of Pediatric HIV Infection Nicole H. Tobin<sup>1</sup> and Grace M. Aldrovandi<sup>1,2</sup> <sup>1</sup>Children’s Hospital Los Angeles, Los Angeles, CA, USA <sup>2</sup>The Saban Research Institute, University of Southern California, Los Angeles, CA, USA

## GLOSSÁRIO

3TC lamivudina  
ABC abacavir  
AINES antiinflamatórios não-esteroidais  
ALT ou TGP alanina transaminase ou transaminase glutâmica pirúvica sérica  
ANVISA Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Ministério da Saúde, Brasil  
ARV antirretroviral  
AST ou TGO aspartato transaminase ou ATP adenosina trifosfato  
ATV/r atazanavir com reforço de ritonavir  
AZT zidovudina  
BCG Bacillus Calmette-Guérin BK bacilo de Kock  
CCR5 correceptor de quimiocina R5  
CMV citomegalovírus  
CRIE Centro de Referência para Imunobiológicos Especiais  
Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Crianças e Adolescentes  
CT colesterol total  
CV carga viral  
DFC dose fixa combinada  
DRV/r darunavir com reforço de ritonavir dT vacina dupla adulto  
DTP vacina difteria, tétano e coqueluche de células inteiras  
EFZ efavirenz  
ELISA enzyme-linked immunosorbent assay  
ENF enfuvirtida  
FA fosfatase alcalina  
GGT gama glutamil transpeptidase  
HAART highly active antiretroviral therapy  
HBIG imunoglobulina específica anti-Hepatite B  
HiB Haemophilus infl uenzae b HIV vírus da Imunodeficiência Humana  
HLA human leukocyte antigen  
HPV papilomavírus humano  
HTLV Vírus T-linfotrópico humano  
IGRA interferon gamma release assay  
ILTb infecção latente da tuberculose  
IMC índice de massa corpora  
INF- interferon gama



INH isoniazida  
IO infecção oportunista  
IP/r inibidor de protease com reforço de ritonavir  
ITRN inibidor da transcriptase reversa análogo de nucleosídeo  
ITRNN inibidor da transcriptase reversa não análogo de nucleosídeo  
IVIG imunoglobulina intravenosa  
LBA lavado bronco-alveolar  
LDH lactato desidrogenase  
LPV/r lopinavir com reforço de ritonavir  
LT-CD4+ linfócito T CD4+  
MDR Multi-droga Resistente  
MS Ministério da Saúde do Brasil  
MVQ maraviroque  
NVP nevirapina  
OMS Organização Mundial da Saúde  
PCR Polymerase Chain Reaction PEP profilaxia pós-exposição  
PNCT Programa Nacional de Controle da Tuberculose - Ministério da Saúde, Brasil  
PNI Programa Nacional de Imunizações - Ministério da Saúde, Brasil  
PT prova tuberculínica  
RAL raltegravir  
RENAGENO Rede Nacional de Genotipagem - Ministério da Saúde, Brasil  
RNA-HIV carga viral do HIV  
RIP rifampicina+isoniazida+pirazinamida  
RN recém-nascido  
SAE Serviço de Assistência Especializada em DST/aids  
SIR síndrome da reconstituição imune  
SMX-TMP sulfametoxazol+trimetoprima (coformulação)  
SNC sistema nervoso central  
SUS Sistema Único de Saúde  
TAM mutações para os análogos de timidina  
TARV terapia antirretroviral  
TB tuberculose  
TC tomografia computadorizada  
TDF tenofovir  
TDO terapia diretamente observada  
TG triglicérides  
TORCH sorologias para toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus e herpes simples  
TPV/r tipranavir com reforço de ritonavir  
VDRL Venereal Disease Research Laboratory  
VHB vírus da Hepatite B  
VHC vírus da Hepatite C VHS velocidade de hemossedimentação  
VIP vacina inativada contra poliomielite VO via oral  
VZIG imunoglobulina específica anti- Varicela zoster  
WB western-blot.