

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

Nº 283

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

<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.

APRESENTAÇÃO

A presente proposta de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Crianças e Adolescentes pretende atualizar as recomendações sobre o assunto, conforme estabelecido no Decreto nº 7.508 de 28/06/2011, Art.26, parágrafo único

A proposta foi avaliada pela Subcomissão Técnica de Avaliação de PCDT da CONITEC e apresentada aos membros do Plenário da CONITEC, em sua 55ª Reunião Ordinária, que recomendaram favoravelmente ao texto. O Protocolo segue agora para consulta pública a fim de que se considere a visão da sociedade e se possa receber as suas valiosas contribuições, que poderão ser tanto de conteúdo científico quanto um relato de experiência. Gostaríamos de saber a sua opinião sobre a proposta como um todo, assim como se há recomendações que poderiam ser diferentes ou mesmo se algum aspecto importante deixou de ser considerado.

DELIBERAÇÃO INICIAL

Os membros da CONITEC presentes na 55ª reunião do plenário, realizada nos dias 03 e 04 de maio de 2017, deliberaram para que o tema fosse submetido à consulta pública com recomendação preliminar favorável à atualização do PCDT.

CONSULTA PÚBLICA

Relatório das Contribuições da Consulta Pública - PCDT - [Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Crianças e Adolescentes](#) do Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das IST, aids e Hepatites Virais- Ministério da Saúde

CONSULTA PÚBLICA Nº 24, DE 10 DE MAIO DE 2017 publicado no DOU em 12/05/2017

A consulta pública do PCDT de [Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Crianças e Adolescentes](#) teve 25 contribuições entre 12/05/2017 a 02/06/2017.

Em relação ao perfil dos que participaram da consulta pública 19 pessoas eram profissionais de saúde, 2 pessoas interessadas no tema e 3 pessoas eram pacientes.

A proposta do PCDT foi avaliada como muito boa em 52% das contribuições, como boa em 13% e regular 34%.

Foram 6 contribuições com parecer técnico científico (PTC) e 3 de opinião e experiência e 14 opiniões incongruentes.

As contribuições incorporadas foram:

- Fluxo do cuidado do RN banho em água corrente e depois limpeza com compressas
- Biópsia de pleura nos casos de tuberculose pleural, enfatizando os riscos do procedimento e seus objetivos, ou seja, diagnosticar a tuberculose causada pelo *Mycobacterium tuberculosis* e fazer o diagnóstico diferencial com micobacterioses atípicas (*M. Kansasii/ M.avium/M.bovis*) pois o tratamento difere entre ambas.
- Foi incorporado um sub-item no capítulo de coinfeções sobre a doença de Chagas, seu comportamento mediante a coinfeção com HIV/aids, diagnóstico e tratamento.
- Foi corrigido o erro de digitação no capítulo de diagnóstico sobre o período e total de coletas de Carga viral do HIV para diagnóstico em menores de 18 meses.

Não houve contribuições de pessoas jurídicas.

A maioria das pessoas que contribuíram concordaram com o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Crianças e Adolescentes e não houve nenhuma contribuição discordando das recomendações.

DELIBERAÇÃO FINAL

Os membros da CONITEC presentes na 56ª reunião do plenário realizada nos dias 07/06/2017 e 08/06/2017 deliberaram por unanimidade recomendar a atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para manejo da Infecção pelo HIV em Crianças e Adolescentes, foi assinado o Registro de Deliberação nº 265/2017.

DECISÃO

PORTARIA Nº - 31, DE 1º DE SETEMBRO DE 2017

Torna pública a decisão de atualizar o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas atualizado do Manejo da Infecção pelo HIV em crianças e adolescentes, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais e com base nos termos dos art. 20 e art. 23 do Decreto 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Fica atualizado o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Manejo da Infecção pelo HIV em crianças e adolescentes no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

Art. 2º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: <http://conitec.gov.br/>.

Art. 3º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

MARCO ANTONIO DE ARAUJO FIREMAN

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

Ficha Técnica

Organização e Elaboração

Adele Benzaken

Alexsana Sposito Tresse

Fernanda Moreira Rick

Helena Barroso Bernal

João Paulo Toledo

Marcelo Freitas

Robério Alves Carneiro Júnior

Comitê Técnico Assessor

Aroldo Prohmann de Carvalho

Carmem Lúcia Oliveira da Silva

Rodrigo Pierre Freitas- Representante da Sociedade Civil

Daisy Maria Machado

Dóris Sztutman Bergmann

Flávia Jacqueline Almeida

Heloísa Helena de Sousa Marques

Jorge Andrade Pinto

Márcia Maria Ferrairo Dal Fabbro

Marcos Tadeu Nolasco da Silva

Maria Letícia Santos Cruz

Marinella Della Negra- Representante da Sociedade Brasileira de Infectologia - SBI

Norma de Paula Motta Rubini

Sandra Fagundes Moreira da Silva

Solange Dourado de Andrade

Colaboradores Técnicos

Ana Flávia Nacif P. Coelho Pires

Ana Izabel Costa de Menezes

Cynthia Júlia Braga Batista

Denise Arakaki

Diego Agostinho Callisto
Eduardo Malheiros
Ernesto Isaac Montenegro Renoier
Fernanda Fernandes Fonseca
Filipe de Barros Perini
Francisca Lidiane Sampaio Freitas
Gerson Fernando Mendes Pereira
Gilvane Casimiro Silva
Gláucio Mosimann Júnior
Igor Massaki Kohiyama
Itana Miranda dos Santos
Maria Cássia Jacintho Mendes Correa
Melina Érica Santos
Nazle Véras
Paula Emília Adamy
Regina Célia Mendes dos Santos Silva
Regina Vianna Brizolara
Sirlene de Fatima Pereira
Tatianna Meireles Dantas de Alencar

Lista de Siglas

3TC lamivudina

ABC abacavir

AINES anti-inflamatórios não-esteroidais

ALT alanina transaminase

ANVISA Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Ministério da Saúde

ARV antirretroviral

AST aspartato transaminase

ATV/r atazanavir com reforço de ritonavir

AZT zidovudina

BCG bacilo Calmette-Guérin

BK bacilo de Kock

CCR5 correceptor de quimiocina R5

CDC “Centers for Disease Control and Prevention” - Estados Unidos

CMV citomegalovírus

CRIE Centro de Referência para Imunobiológicos Especiais

CT colesterol total

CV carga viral

d4T estavudina

DC doença de Chagas

ddl Didanosina

DFC dose fixa combinada

DRV/r darunavir com reforço de ritonavir

dT vacina dupla adulto

DTP vacina difteria, tétano e coqueluche de células inteiras

ECA Estatuto da Criança e do Adolescente

EFZ efavirenz

ELISA “enzyme-linked immunosorbent assay “

ENF enfuvirtida

FA fosfatase alcalina

FDA “ Food and Drug Administration” - Estados Unidos

FPV/r fosamprenavir com reforço de ritonavir

GGT gama glutamil transpeptidase
HAV “Hepatitis A Virus”
HAART “highly active antiretroviral therapy”
HBV “Hepatitis B Virus”
HBIG imunoglobulina específica anti-Hepatite B
HiB *Haemophilus influenzae b*
HCV “Hepatitis C Virus”
HDV “Hepatitis D Virus”
HIV “Human Immunodeficiency Virus”
HLA “human leukocyte antigen”
HPV “Human Papilloma Virus”
HTLV “Human T-linfotropic Virus”
IFA “indirect fluorescent-antibody technique”
IGRA “interferon gamma release assay”
ILTBT infecção latente da tuberculose
IM intramuscular
IMC índice de massa corporea
IVIG imunoglobulina hiperimune intra venosa
INF- interferon gama
INH isoniazida
IO infecção oportunista
IP/r inibidor de protease com reforço de ritonavir
ISRS inibidores da recaptção de serotonina
ITRN inibidor da transcriptase reversa análogo de nucleosídeo
ITRNN inibidor da transcriptase reversa não análogo de nucleosídeo
IV intravenoso
IVIG imunoglobulina hiperimune intra-venosa
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
MVQ maraviroque

NFV nelfinavir
NVP nevirapina
OMS Organização Mundial da Saúde
PACTG “Pediatric AIDS Clinical Trials Group of the National Institute of Child Health and Human Development” - Estados Unidos
PCDT protocolo clínico e diretrizes terapêuticas
PCR “Polymerase Chain Reaction”
PEP “Post-Exposure Prophylaxis”
PNCT Programa Nacional de Controle da Tuberculose - Ministério da Saúde
PNI Programa Nacional de Imunizações - Ministério da Saúde
PT prova tuberculínica
PVHIV Pessoas Vivendo com HIV
QBC “Quantitative Buffy Coat”
RAL raltegravir
RENAGENO Rede Nacional de Genotipagem
RIP rifampicina+isoniazida+pirazinamida
RN recém-nascido
RX radiografia
SAE Serviço de Assistência Especializada
SIR síndrome da inflamatória da reconstituição imune
SL síndrome lipodistrófica
SMX-TMP sulfametoxazol+trimetoprima
SNC sistema nervoso central
SUS Sistema Único de Saúde
TAM “ thymidine analogue mutations”
TARV terapia antirretroviral
TB tuberculose
TC tomografia computadorizada
TDF tenofovir
TDO terapia diretamente observada
TG triglicérides
TORCHS toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus, vírus herpes simples, sífilis
TPV/r tipranavir com reforço de ritonavir
UF Unidade Federativa

VDRL “Venereal Disease Research Laboratory

VHS velocidade de hemossedimentação

VIP vacina inativada contra poliomielite

VO via oral

VZIG imunoglobulina específica anti-Varicela zoster

WB “western-blot”

Sumário

1. Introdução.....	12
2. Importância da vigilância epidemiológica da infecção pelo HIV-aids das crianças e adolescentes no Brasil.....	14
3. Prevenção Combinada do HIV.....	16
4. Diagnóstico da infecção pelo HIV em crianças.....	19
4.1 Quando o pediatra deve suspeitar de infecção pelo HIV em crianças.....	19
4.2 Diagnóstico laboratorial.....	20
4.2.1 Crianças com idade inferior ou igual a 18 meses	21
4.2.2 Crianças com idade superior a 18 meses	24
4.3 Notificação da criança exposta, da infecção pelo HIV em criança e da criança com aids	25
5. Manejo de crianças expostas ao HIV.....	27
5.1 Orientações para o atendimento dos cuidados imediatos com o RN.....	28
5.2 Exposição do recém-nascido ao vírus HIV após o nascimento.....	29
5.3 Profilaxia antirretroviral no recém-nascido exposto ao HIV.....	30
5.4 Profilaxia primária para a pneumonia por <i>Pneumocystis jiroveci</i>	32
5.5 Rotina de acompanhamento clínico e laboratorial da criança exposta ao HIV.....	33
5.5.1 Anamnese	34
5.5.2 Exame físico detalhado	34
5.5.3 Consultas com outros especialistas	35
5.5.4 Roteiro para acompanhamento laboratorial de crianças expostas verticalmente ao HIV	35
5.5.5 Efeitos adversos associados ao tratamento antirretroviral materno no feto, no recém-nascido e no lactente	36
6. Revelação do diagnóstico de infecção pelo HIV em crianças.....	39
6.1 Aspectos gerais.....	39
6.2 Particularidades da revelação diagnóstica na adolescência.....	44
6.3 Revelação diagnóstica a terceiros na adolescência.....	45
7. Adesão ao tratamento antirretroviral.....	47
7.1 Fatores que influenciam na adesão.....	47
7.2 Antes do início da TARV.....	50
7.3 Medidas de avaliação de adesão.....	50
7.4 Estratégias de adesão.....	52
8. Terapia antirretroviral em crianças e adolescentes vivendo com HIV/aids.....	53
8.1 Objetivos da Terapia Antirretroviral.....	53
8.2 Quando iniciar.....	55
8.3 Considerações sobre os parâmetros laboratoriais.....	56
8.4 Como iniciar.....	57
8.5 Interpretação e manejo da resposta terapêutica aos antirretrovirais.....	61
8.6 Monitoramento da resposta terapêutica aos antirretrovirais.....	61
8.7 Síndrome inflamatória da reconstituição imune.....	63
8.8 Troca de ARV (Switch).....	64
9. Falha terapêutica em crianças e adolescentes vivendo com HIV/aids.	65

9.1 Falha terapêutica.....	65
9.1.1 Falha virológica	66
9.1.2 Resposta incompleta ao TARV	67
9.1.3 Rebote virológico	67
9.1.4 Falha imunológica	67
9.1.5 Resposta imunológica incompleta	68
9.1.6 Deterioração imunológica	68
9.1.7 Falha clínica	68
9.1.8 Discordância entre respostas virológica, imunológica e clínica	69
9.1.9 Respostas clínica e imunológica apesar de resposta virológica incompleta	69
9.1.10 Falha imunológica com resposta virológica adequada	69
9.1.11 Falha clínica com resposta virológica e imunológica adequadas	70
9.2 Avaliação do Paciente em Falha Terapêutica.....	70
9.3 Teste de genotipagem.....	75
9.4 Manejo da Falha Terapêutica.....	76
9.5 Viremia persistente na ausência de resistência identificada.....	79
9.6 Carga viral detectável e persistente com resistência ao esquema atual.....	79
9.7 Viremia persistente com multirresistência aos antirretrovirais em pacientes com poucas opções terapêuticas.....	81
9.8 Pacientes com problemas de adesão como causa de falha virológica.....	84
10. Manejo clínico e farmacológico de eventos adversos associados a terapia antirretroviral em crianças e adolescentes.....	84
10.1 Princípios.....	85
10.2 Inibidores Não Nucleosídeos da Transcriptase Reversa (ITRNN).....	87
10.3 Inibidores de protease (IP).....	88
10.4 Inibidores Nucleosídeos da Transcriptase Reversa análogos de nucleosídeos (ITRN).....	88
10.5 Inibidores de Integrase.....	90
10.6 Inibidores de fusão e de entrada.....	91
10.7 Dislipidemia.....	91
10.7.1 Orientações Alimentares	92
10.7.2 Atividade física	92
10.8 Síndrome lipodistrófica.....	94
10.9 Alterações no metabolismo da glicose.....	95
10.9.1 Diabetes mellitus	95
10.10.....Alterações no metabolismo ósseo	96
10.10.1 Avaliação da densidade mineral óssea	96
10.10.2 Tratamento da perda da densidade mineral óssea	97
10.11.....Toxicidade renal	97
10.11 Toxicidade Hepática.....	98
11. Coinfecções.....	115
11.1 Coinfecção com tuberculose em crianças e adolescentes vivendo com HIV/aids.....	115
11.1.1 Transmissão e patogenia	115
11.1.2 Manifestações clínicas da Tuberculose Pulmonar	116

11.1.3	Diagnóstico	116
11.1.4	Manifestações clínicas e diagnóstico da Tuberculose extrapulmonar	121
11.1.5	TARV em crianças e adolescentes infectados pelo HIV coinfectados com TB	122
11.1.6	Tratamento para TB em crianças e adolescentes infectados pelo HIV	126
11.1.7	Controle dos contatos e tratamento da Infecção Latente da Tuberculose (ILTb)	130
11.2	Coinfecção com Hepatites Virais em crianças e adolescentes vivendo com HIV/aids.	133
11.2.1	Pesquisa laboratorial das hepatites virais (HV) em crianças e adolescentes vivendo com HIV/aids	133
11.2.2	Coinfecção pelo HBV em crianças e adolescentes vivendo com HIV/aids	134
11.2.3	Coinfecção pelo HCV em crianças e adolescentes vivendo com HIV/aids	136
11.2.4	Investigação clínica em casos de crianças e adolescentes com alterações persistentes de enzimas hepáticas	138
11.3	Coinfecção de Sífilis em crianças e adolescentes vivendo com HIV/aids.....	138
12.	Infecções oportunistas em crianças e adolescentes vivendo com HIV/aids.....	144
12.1	Profilaxia das infecções oportunistas.....	144
13.	Imunizações em crianças e adolescentes com HIV/aids.....	158
14.	Profilaxia Antirretroviral Pós-Exposição (PEP) de Risco à Infecção pelo HIV e Profilaxia Pré-Exposição (PrEP) de Risco à Infecção pelo HIV.....	170
14.1	PEP.....	170
14.2	PrEP.....	171
15.	Anexos.....	172
15.1	Antirretrovirais para uso em crianças e adolescentes.....	172
15.2	Classificação de Tanner.....	178
15.3	Quadro 47 - Categorias imunológicas da classificação da infecção pelo HIV em crianças e adolescentes menores de 13 anos. (Adaptado CDC).....	180
15.4	Classificação CDC para HIV/aids.....	180
15.5	Fórmula para cálculo da superfície corpórea em pediatria.....	182
16.	Referências.....	183

1 Introdução

As recomendações do Ministério da Saúde contidas neste Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para o Manejo da Infecção pelo HIV em Crianças e Adolescentes, inovam a terapia ARV desincorporando medicamentos mais tóxicos e incorporando os Inibidores de Integrase para início de tratamento em crianças maiores de 2 anos, para além de outras alterações nos esquemas, tornando a TARV mais tolerável, o que é um grande ganho para a população pediátrica que tem apresentações de medicamentos mais limitadas.

Além da indicação medicamentosa e laboratorial, este protocolo amplia o cuidado trazendo a abordagem da prevenção combinada como estratégia de prevenção do HIV que aborda o conjunto de intervenções biomédicas, comportamentais e estruturais, para oferecer aos indivíduos e seus parceiros dos grupos sociais a que pertencem ou na sociedade em que estão inseridos. Ações e informações que levem em consideração as necessidades e especificidades desses indivíduos e as variadas formas de transmissão do vírus.

Tal abordagem é muito importante principalmente para os adolescentes e jovens, faixa etária que apresenta aumento significativo na incidência da infecção pelo HIV. Assim, as informações sobre o início da atividade sexual, transmissibilidade do vírus, sexo seguro, prevenção da gravidez indesejada é imprescindível para fortalecer a autoconfiança, melhorar a autoestima dos adolescentes e jovens que vivem com HIV e suas parcerias sexuais, bem como prevenir novos casos.

Este PCDT foi estruturado, sistematizando o conteúdo também em fluxogramas, quadros e destaque de texto, com objetivo de facilitar o acesso as principais informações. Os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas para: Manejo da infecção pelo HIV em Adultos, Prevenção da Transmissão Vertical do HIV, Sífilis e Hepatites Virais, PEP, PrEP e IST estão alinhados e os respectivos conteúdos são referenciados entre os documentos. O conteúdo dos referidos PCDTs estão disponíveis em aplicativos para download gratuito nas plataformas Android e iOS, para smartphones e tablets, e também podem ser acessados na página www.aids.gov.br/pcdt

Considerando a importância da assistência integral as crianças e adolescentes, este documento destina-se a toda a equipe multiprofissional envolvida no atendimento as PVHIV.

2 Importância da vigilância epidemiológica da infecção pelo HIV-aids das crianças e adolescentes no Brasil

Atualmente, a infecção pelo HIV e a aids, em todas faixas etárias, inclusive criança exposta, são de notificação compulsória, sendo que a notificação de infecção pelo HIV passou a fazer parte desta lista em 2014. **Todos os casos de HIV ou de aids e crianças expostas podem ser notificados por todos os profissionais de saúde ou responsáveis pelos estabelecimentos de saúde, públicos ou privados.**

Entretanto, a subnotificação de casos no Sinan traz importantes implicações para a resposta ao HIV/aids nesta população, posto que permanecem desconhecidas informações importantes, tais como número de gestantes diagnosticadas com HIV e que receberam tratamento, número total de casos de crianças expostas e de crianças diagnosticadas com HIV, comportamentos e vulnerabilidades.

Além disso, a ausência de registro de notificação reflete negativamente na programação orçamentária, comprometendo a racionalização do sistema para o fornecimento contínuo de medicamentos, serviços de laboratório e assistenciais dentre outras ações de vigilância.

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.

O Boletim Epidemiológico do DIAHV da SVS/ MS tem como objetivo descrever o cenário epidemiológico do HIV/aids, segundo regiões, estados e capitais brasileiras, e encontra-se disponível em <http://www.aids.gov.br/pagina/publicacoes> (1).

Além das informações do Boletim Epidemiológico, foi desenvolvida uma funcionalidade online, com indicadores que mostram dados dos 5.570 municípios brasileiros que podem ser visualizados por meio do endereço eletrônico: <http://www.aids.gov.br/indicadores> (2).

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. Algumas variáveis são exclusivas do SINAN, como escolaridade, categoria de exposição e raça/cor da pele e apresentam um elevado percentual de registros ignorados enfatizando a necessidade de se notificar nesse sistema.

Atualmente existe um alerta no Siclom, com o objetivo de informar aos profissionais de saúde sobre PVHIV que 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 as PVHIV.** A notificação deve ser feita em qualquer fase da vida da criança no diagnóstico ou retroativamente assim que identificada a falta de notificação.

3 Prevenção Combinada do HIV

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 (m) 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.

Prevenção Combinada é um conjunto de estratégias de prevenção do HIV que incluem 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 aos 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

Mandala de Prevenção Combinada



Fonte: DIAHV/SVS/MS

Prevenção em Crianças e Adolescentes

O 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 vertical 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.

4 Diagnóstico da infecção pelo HIV em crianças

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

Devidas ações de profilaxia para prevenção da transmissão vertical do HIV espera-se mais o cuidado de crianças expostas ao HIV e não infectadas, do que de crianças infectadas. Porém, o risco da transmissão vertical persiste, inclusive, com possibilidade de infecção do HIV através do aleitamento materno. A transmissão por aleitamento materno pode se dar através da mãe, com resultado não reagente para HIV no pré-natal e no momento do parto, mas que se infectou durante a lactação; também há possibilidade de se infectar através de amamentação cruzada (que também não é recomendada).

O profissional que realiza o acompanhamento da criança exposta deve estar atento quanto ao risco de transmissão vertical do HIV após o nascimento, mesmo em crianças e adolescentes. Após o parto a criança e o adolescente também podem se infectar pelo HIV através do aleitamento, por via sexual (consentida ou não) ou materiais perfuro-cortantes infectados.

Diante da suspeita clínica, o profissional de saúde deve sempre proceder com a investigação clínico- laboratorial completa para infecção pelo HIV.

Principais sinais de infecção pelo HIV crianças e adolescentes

- 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.

Os profissionais responsáveis pelo cuidado das crianças e adolescentes, devem manter elevado grau de suspeita clínica e investigar a possibilidade de infecção pelo HIV quando apresentar quaisquer das manifestações clínicas acima.

Há 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 é chamado de “progressão normal”, é mais lento e abrange a maioria (70% a 80%) dos casos. Nesses usuários o desenvolvimento dos sintomas pode se iniciar na idade escolar ou mesmo na adolescência, com tempo médio de sobrevivência de 9 a 10 anos. (3)

O terceiro padrão ocorre em uma porcentagem pequena (<5%) das crianças e é chamado de “progressão lenta”. São crianças que apresentam progressão mínima ou nula da doença com contagens normais de LT-CD4+.

4.2 Diagnóstico laboratorial

A identificação precoce do RN e criança infectada verticalmente é essencial para indicar o início da TARV, da profilaxia das infecções oportunistas e para fazer 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 que detectam o material genético do vírus, como a quantificação da CV.

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

4.2.1 Crianças com idade inferior ou igual a 18 meses

A profilaxia para infecção pelo HIV com ARV deve ser realizada imediatamente após o nascimento em todas as crianças nascidas de mães com HIV/aids.

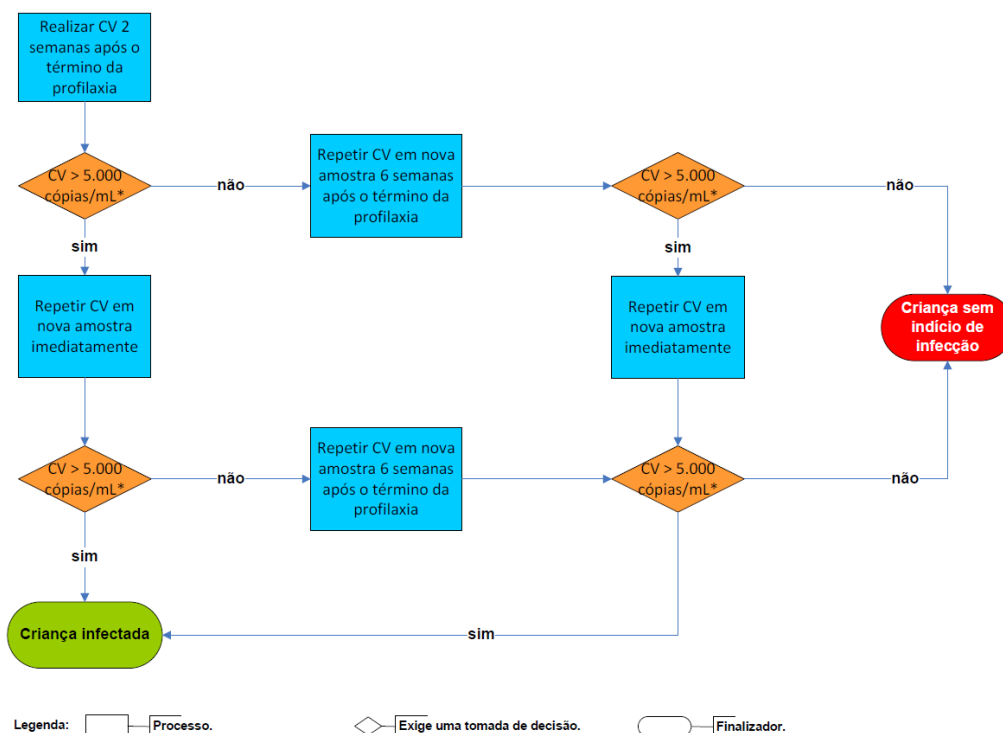
A CV é um teste que quantifica as partículas virais circulantes na corrente sanguínea. Quando disponível, o teste qualitativo para detecção material genético do vírus poderá ser realizado (DNA pró-viral). Sempre que o DNA pró-viral for solicitado, a CV também deverá ser realizada.

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.

Para o diagnóstico é fundamental realizar pelo menos **2 exames de CV**. A **primeira CV** deverá ser coletada **2 semanas após o término da profilaxia** com antirretrovirais e a segunda CV deve ser coletada pelo menos **6 semanas após o término da profilaxia**. Se a primeira CV tiver um resultado acima de 5.000 cópias/mL, esta deve ser repetida imediatamente para confirmação. Caso o resultado da primeira CV seja abaixo de 5.000 cópias/mL, realizar nova coleta em 4 semanas da primeira coleta. Se os resultados entre a primeira e a segunda CV forem discordantes uma terceira amostra deverá ser coletada imediatamente (Fig. 1).

A criança será considerada infectada pelo HIV caso haja dois resultados consecutivos de CV acima de 5.000 cópias/mL. Considera-se a criança sem indício de infecção quando houver dois resultados de CV de até 5.000 cópias/mL (Fig. 1).

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 18 meses para documentar o resultado da sorologia.

Criança que **não recebeu a profilaxia**, recomenda-se que a CV seja realizada imediatamente após a identificação desse caso. Caso o resultado seja acima de 5.000 cópias/mL, repete-se o exame imediatamente e se o resultado do segundo exame se mantiver 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 CV deve ser repetida com intervalo mínimo de 4 semanas e, caso o resultado seja de até 5.000 cópias/mL, considera-se a criança sem indício de infecção. (5)

Em recém-nascidos sintomáticos, a CV pode ser colhida a qualquer momento.

É importante que nas consultas o profissional de saúde confirme que a criança não foi amamentada. Para as crianças que foram amamentadas, deverá ser orientada a interrupção da amamentação imediatamente e realizar o exame de carga viral imediatamente, iniciar a PEP simultaneamente à investigação diagnóstica. Recomenda-se realização imediata da CV em 2 semanas após o início da PEP e repetir o exame com 6 semanas após início da PEP.

Caso o resultado seja acima de 5.000 cópias/ml, repete-se o exame imediatamente e se o resultado do segundo exame se mantiver 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 4 semanas e, caso o resultado seja de até 5.000 cópias/ml, considera-se a criança sem indício de infecção.

Para maiores informações sobre PEP, consultar Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Profilaxia pós Exposição de Risco à Infecção pelo HIV, IST e Hepatites Virais, disponível em www.aids.gov.br/pcdt.

A amamentação é **contraindicada** para mulheres infectadas pelo HIV

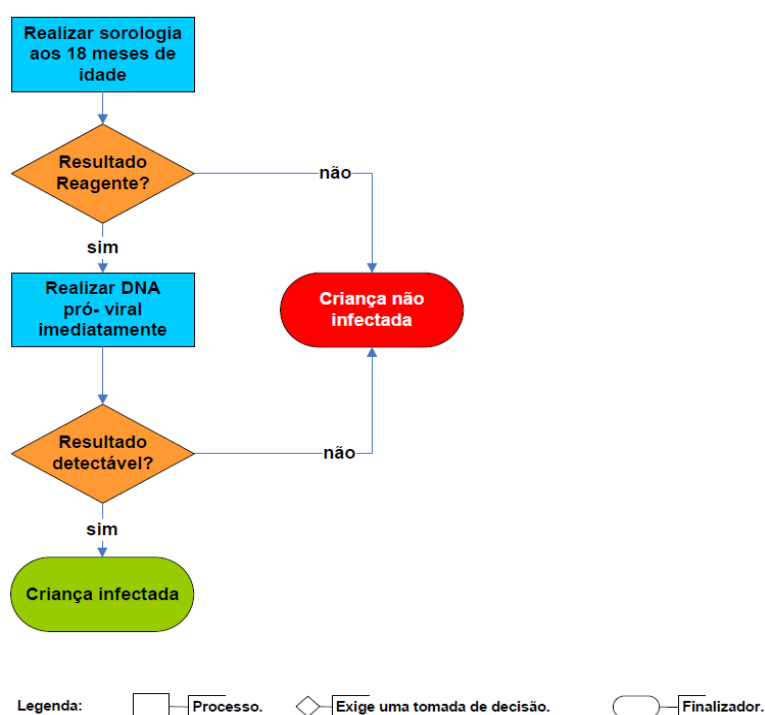
Exames com carga viral abaixo de 5.000 cópias/mL devem ser cuidadosamente analisados por causa da possibilidade de um resultado falso-positivo (Figura 1).

As crianças expostas que apresentarem duas CV abaixo de 5.000 cópias/mL e sorologia anti-HIV reagente (que não sororeverteram) aos 18 meses devem realizar exame qualitativo para detecção material genético do vírus (DNA pró-viral) imediatamente, caso reagente considerar **criança infectada** (Figura 2).

Todas as crianças expostas e possivelmente não infectadas pelo HIV devem realizar sorologia após **18 meses** de idade para documentar que houve sororeversão. Quando resultado não reagente da sorologia, fechar a notificação da criança exposta como **não infectada**. (Figura 2)

A sorologia poderá ser solicitada também após 18 meses no seguimento da criança não infectada ou por suspeita clínica.

Figura 2: Algoritmo para realização de testes para definição do diagnóstico em crianças sem indício de infecção (com duas CV < 5.000 cópias/mL).



Para confirmação do diagnóstico através do teste de DNA pró-viral, o serviço deverá entrar em contato pelo e-mail <clab@aims.gov.br> para definição da data da coleta e o procedimento de recolhimento da amostra para o Laboratório de Referência Nacional.

4.2.2 Crianças com idade superior a 18 meses

Em crianças acima de 18 meses de idade, segue-se o mesmo fluxo laboratorial 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 (5)

Segundo o mesmo manual, a documentação da sororeversão da criança não infectada pelo HIV deve ser realizada com uma sorologia anti-HIV não reagente após 18 meses.

4.3 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”. Não há necessidade de aguardar o resultado sorologia para notificação. Notifica-se como criança exposta e encerra-se o caso quando o resultado da sorologia estiver disponível após os 18 meses. É importante para fins de vigilância epidemiológica documentar os casos de crianças expostas, independente da conclusão da investigação.

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.

A notificação da criança e do adolescente com HIV, deve ser feita após o diagnóstico da infecção. A notificação da criança e do adolescente com **aids** deve conter **também os critérios descritos no Quadro 1**.

Quadro 1 – Critérios de definição de caso de aids em menores de 13 anos.
Evidência laboratorial de infecção pelo HIV em crianças para fim de vigilância

Quadro 1 – Critérios de definição de caso de aids em menores de 13 anos.

epidemiológica **mais** evidência de imunodeficiência:

- Presença de pelo menos duas doenças indicativas de aids de caráter leve
e/ou;
- Presença 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

Os critérios de notificação para os casos de óbito com diagnóstico principal aids, seguem descritos no Quadro 2.

Quadro 2 – Critério excepcional/óbito

- Menção de aids (ou termos correlatos) na declaração de óbito;
e/ou
- Investigação epidemiológica inconclusiva ou menção de infecção pelo HIV (ou termos correlatos) na declaração de óbito;
e/ou
- Doença (s) associada (s) mais investigação epidemiológica inconclusiva;

As fichas de notificação de caso de infecção pelo HIV e de notificação/investigação de aids, devem ser solicitadas para a vigilância local.

5 Manejo de crianças expostas ao HIV

Crianças expostas ao HIV, 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 crianças e adolescentes que tiverem diagnóstico confirmado, permanecem no cuidado compartilhado, ao passo que as expostas ao HIV e não infectadas poderão ser acompanhadas apenas na atenção básica.

Recomenda-se que as crianças expostas ao HIV e não infectadas, realizem acompanhamento periódico anual com especialista até o final da adolescência (pela exposição ao HIV, e aos ARV). As crianças expostas ao HIV e não infectadas tendem apresentar mais infecções bacterianas e quadros mais graves, se comparados a crianças não expostas ao HIV. A diminuição dos níveis de anticorpos maternos transferidos via placentária e o não aleitamento por mães com HIV/Aids, mostra ser a diferença entre esses 2 grupos.

5.1 Orientações para o atendimento dos cuidados imediatos com o RN

As recomendações a seguir dependem das condições do nascimento do recém-nascido (RN). (Quadro 3)

Quadro 3: Cuidados imediatos com o RN exposto ao HIV

Cuidados na sala de parto e pós-parto imediato
1. Sempre que possível, realizar o parto empêlico, com a retirada do neonato mantendo as membranas corioamnióticas íntegras.
2. Clampear imediatamente o cordão após o nascimento, sem qualquer ordenha.
3. Imediatamente após o nascimento (ainda na sala de parto), realizar o banho, preferencialmente com chuveirinho, torneira ou outra fonte de água corrente. Limpar com compressas macias todo sangue e secreções visíveis no RN

<p>A compressa deve ser utilizada de forma delicada, com cuidado ao limpar as secreções para não lesar a pele delicada da criança e evitar uma possível contaminação.</p>
<p>4. Aspirar delicadamente as vias aéreas do RN (se necessário), evitando traumatismos em mucosas</p>
<p>5. Aspirar delicadamente o conteúdo gástrico de líquido amniótico (se necessário), com sonda oral e evitando traumatismos. Se presença de sangue, realizar lavagem gástrica com soro fisiológico.</p>
<p>6. Colocar o RN junto a mãe o mais breve possível.</p>
<p>7. 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</p> <p>Não há evidências científicas que comprovem a eficácia da profilaxia quando iniciada após 48 horas do nascimento (Quadro 4).</p>
<p>8. Quando indicado, administrar a NVP o mais precoce possível, antes das primeiras 48 horas de vida (Quadro 4).</p>
<p>9. Orientar a não amamentação e inibir a lactação com medicamento (cabergolina).</p> <p>Substituir o leite materno por fórmula láctea após orientações até completar 6 meses de idade.</p> <p>O aleitamento misto também é contraindicado.</p> <p>Pode-se usar leite humano pasteurizado proveniente de banco de leite credenciado pelo MS (p. ex., recém-nascido pré-termo ou de baixo peso).</p> <p>Se em algum momento do seguimento, a prática de aleitamento for identificada, suspender o aleitamento e solitar exame de CV para o RN (ver capítulo diagnóstico laboratorial).</p>
<p>Maternidade: cuidados antes da alta</p>
<p>10. É recomendado o alojamento conjunto em período integral, com o intuito de fortalecer o vínculo mãe-filho.</p>
<p>11. 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 eventos adversos aos ARV utilizados pela mãe (ver detalhes no quadro 8).</p>
<p>12. São terminantemente contraindicados o aleitamento cruzado (amamentação da criança por outra nutriz) e uso de leite humano com pasteurização domiciliar. Orientar a mãe para substituir o leite materno por fórmula láctea até a criança completar 6 meses de idade.</p>
<p>13. Anotar no resumo de alta do RN 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 NVP para o RN, dose utilizada, periodicidade e data de término, além das mensurações antropométricas, o tipo de alimento fornecido à criança e outras informações importantes relativas ao parto.</p> <p>Essas informações deverão ser disponibilizadas para o serviço de assistência especializada (SAE) e unidade básica de saúde que acompanhará a criança e a puérpera.</p>
<p>14. A alta da maternidade é acompanhada de consulta agendada em serviço especializado para seguimento de crianças expostas ao HIV.</p> <p>O comparecimento a esta consulta necessita ser monitorado e, em caso de não comparecimento, contactar a puérpera. A data da primeira consulta não deve ser</p>

superior a 15 dias a contar do nascimento, idealmente na primeira semana de vida.

15. Preencher as fichas de notificação da “Criança exposta ao HIV”, (ver capítulo 2) e enviá-las ao núcleo de vigilância epidemiológica competente.

16. Observar as anotações feitas na carteira do RN referente a dados que remetam à exposição ao HIV (comprometendo o sigilo), uma vez que é um documento comumente manuseado pela família e algumas vezes requerido no trabalho dos progenitores para liberação do salário família e para frequência à creche.

5.2 Exposição do recém-nascido ao vírus HIV após o nascimento

A transmissão do HIV pode ocorrer pela ingestão de leite humano contaminado com HIV (leite materno ou pela amamentação cruzada).

A amamentação é **contraindicada** para mulheres infectadas pelo HIV

Considerando-se que esta transmissão contribui substancialmente para a transmissão vertical do HIV, é conveniente realizar o teste na mulher no período da lactação, mesmo com os resultados não reagente para HIV durante o pré-natal e 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 da mulher durante a amamentação.

Se a infecção materna for aguda, durante a lactação, o risco de infecção da criança é maior pelo rápido aumento da CV e queda na contagem de LT-CD4+. A mãe deve ser orientada para a interrupção da amamentação assim que o diagnóstico for realizado e a inibição da lactação deve ser feita com cabergolina. (22)

A inibição farmacológica da lactação deve ser realizada **imediatamente após o parto**, utilizando-se **cabergolina 1,0 mg via oral, em dose única** (dois comprimidos de 0,5 mg por via oral), e deve ser **administrada antes da alta hospitalar**.

A inibição da lactação deve ser realizada na mãe infectada pelo HIV e reforçada a contra-indicação de amamentação cruzada em qualquer circunstância.

É importante a orientação sobre o uso do preservativo durante a lactação para as puérperas com resultado não reagente para HIV no pré-natal e/ou parto. Em caso de suspeita de infecção materna aguda cujo risco de transmissão para o lactente é alto, orienta-se a interrupção da amamentação imediatamente, realizar CV e PEP no lactente. Fazer o acompanhamento da criança exposta até definição do caso (consultar capítulo 4).

5.3 Profilaxia antirretroviral no recém-nascido exposto ao HIV

Todos os RN expostos ao HIV devem receber profilaxia com ARV. O AZT deverá ser administrado, imediatamente após o nascimento (nas 4 primeiras horas de vida) e a indicação de NVP será conforme os cenários descritos no Quadro 4. Para eficácia da profilaxia, esta deve ser iniciada o mais precoce possível, até 48 horas do nascimento. A indicação após 48 horas do nascimento deve ser avaliada individualizando o caso. (23)

quadro 4 – Indicação de ARV para a profilaxia da transmissão vertical do HIV.

Cenários	Uso de ARV-Gestante no pré-natal	Indicação de ARV-RN	Posologia de ARV para RN	Duração da profilaxia com ARV para RN
Uso de ARV durante a gestação	- Uso de ARV no pré-natal e peri-parto, com CV documentada < 1000 cópias/mL no 3º trimestre	AZT (VO)	- RN com 35 semanas ou mais de idade gestacional: 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 < de 30 semanas de idade gestacional: 2mg/kg/dose, 12 em 12h	4 semanas
Sem uso de	-Sem utilização de ARV durante a gestação, independente do uso de AZT peri-parto; ou - Uso de ARV na gestação, mas CV desconhecida ou acima de 1.000	AZT (VO)	- RN nascido com 35 semanas ou mais de idade gestacional: 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	4 semanas

ARV durante a gestação	cópias/mL no 3º trimestre; ou - Histórico de má adesão, mesmo com CV < 1000 cópias/mL no 3º trimestre; ou - Mãe com IST, especialmente sífilis; ou - Parturiente com resultado reagente no momento do parto.	Associado com NVP (VO)	3mg/kg/dose de 12/12h a partir do 15º dia. - RN < 30 semanas de idade gestacional: 2mg/kg/dose, 12 em 12h	
			- 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.

Um dos fatores de maior risco de transmissão vertical do HIV é a CV materna detectável próximo ao parto. Estudos apontam maior eficácia da profilaxia com esquemas combinados para a criança exposta de mães que não receberam ARV na gestação e/ou que não tiverem comprovação de CV abaixo de 1.000 cópias/mL no último trimestre de gestação. O AZT deve ser prescrito de 12/12 horas, por 4 semanas. Essa posologia mostrou-se efetiva, além de reduzir eventos adversos hematológicos conforme quadro 4.

Excepcionalmente, quando a criança não tiver condições de receber o medicamento por VO, pode ser utilizado o AZT injetável, nas seguintes doses descritas no Quadro 5:

Quadro 5: Esquemas de AZT injetável (indicado na impossibilidade de se administrar por VO).

Idade gestacional ao Nascimento	Dose	Duração
35 semanas ou mais	3mg/kg IV 12/12h	4 semanas
Entre 30 e 35 semanas	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	4 semanas
Menos de 30 semanas	1,5mg/kg IV 12/12h	4 semanas

Nos casos de impossibilidade de deglutição e se houver indicação da NVP, deveser avaliada administração por sonda nasoesférica, pois este medicamento só está disponível em solução oral.

5.4 Profilaxia primária para a pneumonia por *Pneumocystis jiroveci*

A pneumonia por *Pneumocystis jiroveci* é a mais frequente IO em crianças infectadas pelo HIV. A faixa de maior risco é a do primeiro ano de vida. A doença pode manifestar-se rapidamente, causando insuficiência respiratória com alta letalidade, justificando a indicação de profilaxia primária. Em crianças menores de 12 meses, a contagem de LT-CD4+ não é marcadora do risco de doença.

Recomenda-se que todas as crianças expostas ao HIV recebam profilaxia com sulfametoxazol-trimetoprima (SMX-TMP) a partir de 4 semanas de idade, até que tenham duas CV indetectáveis. Essa profilaxia é mantida somente para as crianças infectadas, até 1 ano de idade, independente de LT-CD4+.

Após um ano de idade, a indicação deste medicamento será orientada pela contagem de LT-CD4+ conforme descrito no quadro 6. (27,28,29).

Quadro 6 – 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 definição do diagnóstico
4 meses a 12 meses: - Criança não infectada	Não indicar ou suspender
- Criança infectada pelo HIV ou infecção indeterminada	Manter profilaxia
Após os 12 meses: - Criança infectada	Indicar se a contagem de LT-CD4+ for menor que 200 cels/mm ³ ou LT-CD4<25%

As doses recomendadas para a profilaxia primária de *Pneumocystis jiroveci* varia conforme idade da criança e segue descrita no quadro 7.

Quadro 7 – Recomendações das doses para profilaxia primária de *P. jiroveci* para crianças nascidas de mães infectadas pelo HIV.

Idade da Criança	Dose de Sulfametoxazol-Trimetoprima (SMX/TMP)	Frequência
Menores de 6 meses	100 mg = 2,5 ml/dia 1x dia ou dividido em duas tomadas	3x/semana em dias alternados, ou às 2as, 4as e 6as feiras
6 -12 meses:	200 mg = 5 ml/dia 1x dia ou dividido em duas tomadas	3x/semana em dias alternados, ou às 2as, 4as e 6as feiras
Maiores de 12 meses	200 mg = 5 ml/dia 1x dia ou dividido em duas tomadas	3x/semana em dias alternados, ou às 2as, 4as e 6as feiras

Para cálculo de dose por m²: SMX-TMP, 750 mg de SMX/m²/dia, ou dividir em duas tomadas, 3x/semana em dias alternados, ou às 2^{as}, 4^{as} e 6^{as} feiras

5.5 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 1º ano de vida. Em todas as consultas deve-se registrar o peso, o comprimento e o perímetro cefálico. A avaliação do crescimento e desenvolvimento é extremamente importante, visto que as crianças infectadas podem, já nos primeiros meses de vida, apresentar déficits. Os gráficos de crescimento e a tabela de desenvolvimento constam na Caderneta de Saúde da Criança do MS.

As crianças nascidas de mães infectadas pelo HIV também podem ter maior risco de exposição a outros agentes infecciosos. Destaca-se o *Treponema pallidum*, vírus das hepatites B e C, vírus HTLV-1/2, vírus do herpes simples, citomegalovírus, *Toxoplasma gondii* e *Mycobacterium tuberculosis*.

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

reconhecimento precoce e o tratamento de possíveis coinfeções devem ser considerados prioritários no atendimento dessas crianças. 30, 31,32

5.5.1 Anamnese

A anamnese deve ser completa. Explorar a presença de sinais e sintomas sugestivos de toxicidade mitocondrial, que pode se apresentar como manifestações neurológicas, incluindo encefalopatia, convulsões e retardo do desenvolvimento, sintomas cardíacos devido a miocardiopatia e disfunção de ventrículo esquerdo, sintomas gastro intestinais atribuíveis à hepatite (esteatose hepática), miopatia, retinopatia, pancreatite e acidose láctica. 33

5.5.2 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, sinais clínicos de má formação congênita associada ao uso de antirretrovirais.

5.5.3 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, se disponível.34,35

5.5.4 Roteiro para acompanhamento laboratorial de crianças expostas verticalmente ao HIV

Segue roteiro de exames laboratoriais para o acompanhamento de crianças expostas descritas no 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. (36,37, 38,39,40)

Quadro 8 – 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	NA	NA	X
Glicemia	X	X	X	NA	X
Sorologia HIV ¹	NA	NA	NA	NA	X ²
Carga Viral ³	NA	X	X	NA	NA
TORCH ⁴	X	NA	NA	NA	NA
Sífilis (VDRL, RPR)	X	NA	NA	NA	NA
Anti-HBs ⁵	NA	NA	NA	X	NA
Sorologia anti-H CV	NA	NA	NA	NA	X
Sorologia para HTLV 1/2 ⁶	NA	NA	NA	NA	X
Sorologia para doença de Chagas ⁷	NA	NA	NA	NA	X

Notas: NA: Não aplicável

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

2 Caso o resultado da sorologia seja positivo ou indeterminado, recomenda-se repetir exame (ver capítulo diagnóstico).

3 Em caso de carga viral detectável, repetir imediatamente o exame (ver capítulo diagnóstico).

4 Sorologias para toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus e herpes simples.

5 Coletar AntiHBS para verificar soroconversão 30-60 dias após término de esquema de vacinação com 3 doses, crianças expostas ao HIV devem realizar esquema vacinal para hepatite B-.

6 Para as crianças cujas mães tem exame reagente para o HTLV. Caso reagente, repetir aos 12 e 18 meses.

7 Indicado para locais onde Doença de Chagas é endêmica, ou em casos que a mãe seja portadora.

Principais indicações para exames

Hemograma completo:

O efeito adverso hematológico mais comum é a anemia relacionada com o uso da AZT. 41

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 medicamentos (AZT e 3 doses da NVP).

Acompanhamento da criança exposta 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.

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

Apesar de ser inquestionável o benefício da profilaxia da transmissão vertical com o uso de ARV, contribuindo para a prevenção da infecção pelo HIV na criança e evitando que essa venha a usar TARV ao longo da vida, alguns efeitos adversos atribuídos ao uso de ARV, seja materno durante a gestação ou na profilaxia ao nascer, têm sido relatados. Sendo assim, o acompanhamento da criança exposta é importante, mesmo das crianças não infectadas, por causa da exposição aos ARV. O uso de medicamentos ao longo da gravidez deve ser muito criterioso e deve sempre ser acompanhado.

Aspectos como os efeitos dos ARV sobre o feto, incluindo o potencial de teratogenicidade e carcinogênese, além da farmacocinética e da toxicidade fetal, devem ser considerados.

- Risco de prematuridade:

Observa-se maior taxa de partos prematuros em gestantes que estiveram sob uso de TARV.(49)

- Toxicidade mitocondrial:

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

Apesar de a disfunção mitocondrial ser considerada uma questão controversa, recomenda-se, devido à sua gravidade, o seguimento em longo prazo das crianças expostas aos antirretrovirais.

- 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 alterações cardíacas relacionadas a exposição aos ARV variam desde miocardiopatia assintomática até quadros de grave insuficiência cardíaca. As crianças expostas a esses medicamentos 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. 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. 43),.

Desse modo, independentemente da exposição aos medicamentos, recomenda-se o acompanhamento em longo prazo das crianças não infectadas.

- Redução dos níveis séricos de insulina no RN:

Estudos em recém-nascidos expostos à TARV 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. O uso dos inibidores de protease tem sido relacionado com o surgimento de intolerância à glicose e casos de diabetes.

6 Revelação do diagnóstico de infecção pelo HIV em crianças

6.1 Aspectos gerais

A revelação diagnóstica é um momento de especial importância no cuidado da criança e adolescente vivendo com HIV e requer o envolvimento de todos, cuidadores e profissionais, que participam de seu cuidado.

A comunicação do diagnóstico deve ser individualizada, considerando as particularidades de cada usuário, como também do cuidador, seu nível de compreensão, estágio de desenvolvimento, contexto social e familiar. É importante ressaltar que o cuidador é considerado qualquer responsável pelo cuidado, que se responsabilize pela criança ou adolescente, trazendo-a as consultas, auxiliando na tomada de medicamentos, sendo parente ou não, tutor, profissional de abrigo onde mora a criança, amigo etc.

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 na primeira infância que as crianças não têm discernimento para 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. (6;7;8)

Os cuidadores devem consentir e participar ativamente do planejamento e construção de estratégias para a revelação diagnóstica. Muitos responsáveis evitam revelar a doença porque temem que elas sejam rejeitadas e sujeitas a preconceitos e isolamento social, com medo da criança não guardar segredo, especialmente entre os amigos e crianças da escola e assim serem expostas a cenários de estigmas e preconceitos.

No entanto, o silêncio ou a mentira dos adultos, podem trazer prejuízos e enigmas no psiquismo infantil. No caso dos adolescentes que desconhecem sua condição sorológica, a ausência de um diálogo honesto e aberto pode gerar estados de depressão, retraimento e desconfiança que podem assumir um papel patogênico na construção de sua identidade de adulto.

Por vezes os cuidadores solicitam ao profissional de saúde, que o diagnóstico seja revelado. Dessa forma, há necessidade de abordar os pontos sugeridos que incluem o conhecimento das preocupações da criança e do adolescente e do cuidador, bem como informações claras sobre os riscos da não revelação e suas consequências (Quadro 9).

Destaque especial deve ser direcionado ao acompanhamento pós-revelação. Para a criança, a compreensão acerca dos mecanismos de ação da infecção pelo HIV é contínua e, portanto, seu entendimento também ocorre de forma lenta e gradual. Ressalta-se 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, forma de contágio). Diálogo com os cuidadores 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;)

A revelação diagnóstica traz também benefícios para criança, adolescente, cuidador e para o serviço de saúde bem como os profissionais que trabalham nele. A criança e adolescente que conhecem e compreendem a razão de suas visitas médicas e necessidade de tomarem os medicamentos, têm melhor aderência, desenvolvimento psico social e biológico pois participa de seu próprio cuidado. Há melhora da noção de responsabilidade e da conscientização da promoção da saúde. Para os cuidadores, a revelação diagnóstica fortalece o relacionamento e interação entre cuidador e criança ou adolescente, melhora aspectos psicológicos como diminuição do sentimento de culpa, depressão e auto-confiança. No serviço de saúde, a criança ou adolescente que tem seu diagnóstico revelado, tendem a comparecer mais às consultas e grupos de apoio pois se interessam mais pelo próprio cuidado e conforme mencionado anteriormente, apresentam melhor adesão a TARV.

Vale ressaltar que o processo de revelação envolve uma equipe multidisciplinar com médicos, enfermeiros, psicólogos, agentes de saúde e quem mais estiver envolvido no atendimento como dispensadores de medicamentos, farmacêuticos, técnicos de laboratório. Caso algum profissional não se sinta apto a participar desse processo deve identificar-se para equipe e deixar que outros profissionais sejam envolvidos. É fundamental que o profissional de saúde com o qual a criança ou adolescente mais se identifique seja envolvido no processo de revelação.

Quadro 9. Sumário dos principais pontos a serem avaliados no processo de revelação diagnóstica.

Motivos da Revelação	Avaliação biopsico-social da criança, adolescente	Avaliação biopsico-social do cuidador
----------------------	---	---------------------------------------

	Pré- Revelação	Pré- Revelação
<p>Solicitada pelo cuidador ou pela criança ou adolescente</p> <p>(exemplos de situações que podem ter despertado o interesse na revelação: criança ouviu algo sobre o tema em casa, escola ou no serviço de saúde, leu a bula do medicamento, leu uma prescrição)</p> <p>Criança é incapaz de guardar segredo, e revela o diagnóstico a terceiros, expondo-a a situações de estigma e preconceito.</p> <p>Criança e adolescente desenvolvem distúrbios psicológicos e psiquiátricos diante da incompreensão do seu estado de saúde física ("Porque preciso vir ao médico?" "O que tenho?" "Porque preciso tomar remédio?")</p> <p>Adolescente que inicia atividade sexual ou engravida</p>	<p>Avaliação psicológica: observar comportamento da criança diante das consultas e necessidade de coletar exames e tomar medicamentos. Observar qual a aceitação da sua situação, se há rejeição, fantasias, agressividade, depressão, capacidade de compreensão do tema, maturidade psicológica.</p> <p>Avaliação social: horário da escola, desempenho escolar, rede de cuidadores, apoiadores, amigos, cotidiano, local de residência, adesão ao tratamento</p> <p>Avaliação biológica: avaliar distúrbio neuro-psiquiátrico, supressão viral, estado nutricional, desenvolvimento neuropsicomotor e maturação sexual biológica</p>	<p>Avaliação psicológica: observar a capacidade de compreensão do tema, e do cuidado (horário da toma dos medicamentos, data das consultas etc). Avaliar se existe sentimento de culpa do cuidador em relação ao status da criança, se há estigma ou tabu na família.</p> <p>Avaliação social: estrutura familiar do cuidador e da criança, qual a relação do cuidador com a criança ou adolescente, condições de moradia, renda, horário do trabalho, tempo de convívio com a criança.</p> <p>Avaliação biológica: avaliar status sorológico para HIV, o cuidador é PVHIV? Está em uso de TARV? Tem CV HIV suprimida?</p> <p>Avaliar estado de saúde do cuidador</p>

A revelação diagnóstica deve respeitar o crescimento e desenvolvimento da criança e do adolescente. Sendo assim as estratégias de revelação irão diferir quanto ao conteúdo na abordagem do tema, metodologia utilizada de acordo com seu grau de desenvolvimento (Quadro 10).

Em todas as etapas o cuidador desempenha um papel fundamental dando suporte e apoio a criança e adolescente quanto ao entendimento da sua condição de saúde, adesão a TARV, diminuição do estigma e tabu. Vários ambientes podem ser utilizados para revelação além do consultório médico, outros ambientes podem facilitar o processo como brinquedotecas, salas de grupo de apoio, locais lúdicos com jardins ou áreas externas, no caso dessas últimas, deve-se assegurar a proteção e preservação da exposição da criança e adolescente.

Quadro 10. Estratégias de revelação do diagnóstico do HIV de acordo com faixa etária.

Idade da PVHIV	Recomendação da revelação do diagnóstico de HIV	Conteúdo do tema a ser abordado na revelação	Métodos	Papel do Cuidador
Menores de 6 anos	Não recomendado	<p>Conheça sua criança: pergunte sobre seu cotidiano, amigos, jogos favoritos etc</p> <p>Conceitos gerais de higiene e infecção</p> <p>Ex. lavar as mãos, escovar os dentes</p>	<p>Diálogos, brincadeiras, desenhos, vídeos</p>	<p>Suporte e preparo para revelação no futuro</p> <p>Suporte para administração e toma de medicamentos</p>
6-8 anos	<p>Introdução do tema</p> <p>Evitar nomear HIV</p>	<p>Ressaltar o conceito de promoção de saúde</p> <p>Explicar que: 1.tem germe ou vírus que está "adormecido", "controlado"</p> <p>2.tomar os medicamentos mantém o germe sob controle ou adormecido para que não fique doente.</p> <p>3. deve coletar sangue para verificar que o germe ou vírus está controlado ou adormecido</p>	<p>Diálogos, brincadeiras, desenhos, vídeos</p> <p>Pedagogia problematizadora.</p> <p>Acompanhamento pós revelação</p> <p>Grupos de apoio</p>	<p>Suporte e apoio, identificar as barreiras e construção de estratégias em conjunto, desconstrução de tabus</p> <p>Suporte para administração e toma de medicamentos</p>
8-10 anos	<p>Aprofundar o tema</p> <p>Nomear HIV: o "germe ou vírus dormente chama-se HIV";</p>	<p>Explicar que o vírus ou germe adormecido ou controlado chama-se HIV.</p> <p>Orientar a criança quanto a revelação a outros</p> <p>Explicar a transmissão do HIV</p> <p>Reforçar a importância do uso da medicação para a manutenção da saúde</p> <p>Incluir a criança nas discussões sobre sua saúde e resultados de exames</p> <p>Discutir sobre conceito de doença crônica, processo saúde /doença</p>	<p>Diálogos, brincadeiras, desenhos, vídeos;</p> <p>Pedagogia problematizadora.</p> <p>Acompanhamento pós revelação,</p> <p>Grupos de apoio</p>	<p>Suporte e apoio, identificar as barreiras e construção de estratégias em conjunto, desconstrução de tabus;</p> <p>Suporte para administração e toma de medicamentos</p>
10-14 anos	<p>Acompanhamento pós revelação</p> <p>Nomeação do hospedeiro; mecanismos de infecção; introdução sobre saúde e educação sexual/ sobre uso de preservativos e práticas de sexo seguro</p>	<p>Nomeação, reforço do conceito de promoção de saúde,</p> <p>encorajar o adolescente a manter discussões, questionamentos</p> <p>Encorajar a independência gradual, tomada independente de medicamentos e do cuidado</p>	<p>Diálogos, vídeos</p> <p>Pedagogia problematizadora.</p> <p>Acompanhamento pós revelação,</p>	<p>Suporte e apoio, identificar as barreiras e construção de estratégias em conjunto para quebra de tabus;</p> <p>Suporte para administração e toma de medicamentos</p>

		Reforçar a adesão Incluir o adolescente nas discussões sobre sua saúde Discutir sexualidade e práticas de sexo seguro	Grupos de apoio	
Acima de 14 anos	Acompanhamento pós revelação/ Nomeação do hospedeiro /mecanismos de infecção/ introdução sobre saúde sexual/ educação uso de preservativos/ Preparação para suporte nos relacionamentos	Nomeação, Pedagogia problematizadora, reforços de conceito saúde/doença/ doença crônica/ hospedeiro/ parasita/ aprofundamento dos temas Identificação de praticas sexuais	Diálogos, vídeos, internet, aplicativos Pedagogia problematizadora. Acompanhamento pós revelação, Grupos de apoio	

6.2 Particularidades da revelação diagnóstica na adolescência

É fundamental que os adolescentes estejam plenamente informados de sua condição sorológica.

Na adolescência, as explicações devem ser mais detalhadas, sobre conceito de contágio da infecção, transmissão, ciclo de vida e replicação viral, mecanismos de ação dos ARV, resistência, interações medicamentosas e prevenção de infecções sexualmente transmissíveis.

Mecanismos de negação são comumente encontrados. 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 durante a adolescência. (10;11)

Os adolescentes que adquiriram o HIV por transmissão sexual apresentam particularidades que precisam ser reconhecidas pelos profissionais e contempladas na abordagem da revelação. É necessário avaliar os vínculos com os serviços de saúde, e se apresentam situações de alta vulnerabilidade social.

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 (acima de 12 anos e menor de 18), nos serviços de saúde, independentemente da anuência de seus responsáveis. Este é um 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 devem 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 do exame, a testagem poderá ser realizada mesmo sem a presença dos responsáveis legais.

6.3 Revelação diagnóstica a terceiros na adolescência

A inquietação do adolescente vivendo com HIV é conseguir saber 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. (12-20)

A importância do trabalho da equipe multiprofissional possibilitará a compreensão do significado e das funções do segredo para cada sujeito, 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.

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

7 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 as características da criança, do cuidador e da família, do regime terapêutico, além de aspectos sócio-culturais.

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; palatibilidade e efeitos adversos dos medicamentos; preconceito nos grupos de socialização (escola, amigos); e atitudes oposicionistas e de revolta, frente uma revelação de diagnóstico inadequada ou o desconhecimento do diagnóstico (44,45). Estes resultados ilustram a dificuldade de manter níveis adequados de adesão e ressaltam a necessidade de trabalhar em parceria com os cuidadores para garantir que a educação, apoio e avaliação sejam constantes do atendimento de crianças e adolescentes (46,47).

7.1 Fatores que influenciam na adesão

Cuidadores:

São eles quem administram as tomadas de medicamento às crianças mais novas. Embora este papel diminua à medida que a criança cresça, a necessidade do cuidador e apoio familiar permanece crítica em todas as idades.

Para tanto, precisam aprender como administrar a medicação, entender o funcionamento do tratamento e assumir a responsabilidade neste cuidado. No início da TARV deve ser considerado, principalmente, a preparação e orientação dos cuidadores.

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, no entanto, os 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 misturando-os com alimentos, mascarado com de xarope de aroma, pasta de amendoim, etc. (48,49).

Adolescência:

Na 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 na relação entre o profissional e o adolescente com escuta e sugestões de soluções em conjunto, para a superação das barreiras.

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

Para apoiar na adesão dos adolescentes aos ARV, os profissionais devem manter uma atitude de não julgamento, estabelecer confiança com os usuários/cuidadores e identificar e pactuar objetivos mutuamente aceitáveis para o cuidado.^{50,51}

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, pode ser um fator de promoção da adesão. A equipe deve ser constituída, preferencialmente, por profissionais das áreas médica, de enfermagem, do serviço social, psicologia, farmácia, nutrição, terapia ocupacional e saúde bucal, entre outros. 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, favorece 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 pode ser

entendida como uma característica das pessoas, mas sim como um processo em que a pessoa não “é aderente”, mas “está aderente”. O acompanhamento da adesão cabe a todos os envolvidos, e tendo como 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 tratamento. (52.53).

7.2 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.

7.3 Medidas de avaliação de adesão

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

A grande dificuldade quando se fala em adesão insuficiente é sua identificação correta. Estudos utilizando métodos diretos e indiretos para avaliação da adesão são encontrados na literatura. Os métodos diretos utilizam

dosagem de medicamentos ativo ou de seus metabólitos no sangue, fluidos e cabelos, porém, são caras de difícil execução em nosso meio. Os métodos indiretos são mais utilizados e incluem: informação por parte do usuário, informação por parte do cuidador, comparecimento às consultas, frequência de retirada na farmácia; contagem de pílulas dos frascos retornados à farmácia, observação direta da terapia (algumas vezes durante hospitalização), impacto da terapia na CV e na contagem de LT-CD4+.54

Quadro 11 – Métodos para a avaliação da adesão.

MÉTODO	INTERVENÇÃO
Entrevistar a criança e o cuidador	Identificar os membros da família que podem ajudar. Estabelecer a rotina dos medicamentos. Explicar os nomes e mostrar as medicações.
Reavaliar os últimos dias:	
Quem oferece os medicamentos	
Horários fornecidos	
Nomear as medicações	
Onde são guardados	
Checar a retirada da medicação na farmácia	Contato com o usuário caso não retirem as medicações no período previsto
Observar a tomada da medicação	Simplificar esquemas e horários, usar alarmes, lembretes para os horários de tomada
Avaliação psicológica	Avaliar as dificuldades, aceitação, revelação diagnóstica

7.4 Estratégias de adesão

Várias estratégias de adesão são descritas e a combinação delas tendem a apresentar maior efeito na prática clínica (55)

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.



8 Terapia antirretroviral em crianças e adolescentes vivendo com HIV/aids

A introdução da terapia antirretroviral combinada com três medicamentos reduziu substancialmente a mortalidade e morbidade de crianças, adolescentes e adultos infectados pelo HIV. Considerando que nesta população as opções de medicamentos são restritas pela falta de formulações específicas. Por isso, sendo a infecção pelo HIV uma doença crônica, uma abordagem racional para o início da terapia antirretroviral, bem como para a escolha dos esquemas antirretrovirais iniciais e subsequentes devem ser ponderadas.

56,57,58,59,60,61,62

8.1 Objetivos da Terapia Antirretroviral

Objetivos do tratamento antirretroviral em crianças e adolescentes:

- Reduzir a morbimortalidade e melhorar a qualidade de vida;
- Propiciar crescimento e desenvolvimento 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

Antes de se iniciar ou trocar a TARV, a equipe de saúde deve estar atenta a fatores importantes que influenciam a adesão e tolerabilidade aos medicamentos.

Fatores a serem avaliados antes do início ou troca de TARV:

- 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 da PVHIV, 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, cuidadores ou demais pessoas envolvidas no tratamento.

A TARV deve ser indicada para todas as crianças e adolescentes vivendo com HIV, independentemente de fatores clínicos, da contagem de LT-CD4+ e da carga viral

8.2 Quando iniciar

O estudo START demonstrou forte evidência dos benefícios na redução de morbimortalidade quando se institui a TARV preconcebimento, ou seja, para indivíduos com altas contagens de LT-CD4+ (maior que 500 céls/mm³) e assintomáticos. O estudo “CHER” (Tratamento Antirretroviral Precoce), também demonstrou claramente o benefício do tratamento imediato para crianças menores de 1 ano de idade, com redução de 75% na mortalidade.

Estudos recentes indicam que a replicação viral mantida pode acarretar inflamação persistente e desenvolvimento de doença cardiovascular, renal, hepática e malignidades, sendo necessário o controle da replicação viral mais precocemente. (63). Além disso, pode preservar o sistema imune e prevenir a progressão para a doença (64).

A progressão da infecção pelo HIV é mais rápida em crianças do que em adultos e os parâmetros laboratoriais (LT-CD4+ e CV) parecem menos

sensíveis para prever o risco de progressão, o benefício evidente do início imediato da TARV, ocorre tanto em relação a desfechos clínicos quanto para a redução do processo inflamatório e dos reservatórios virais (65,66,)

Genotipagem pré-tratamento

A maioria das crianças com aquisição vertical da infecção pelo HIV tem histórico de exposição aos ARV's na vida intrauterina, perinatal e/ou pós-natal com altas taxas de resistência transmitida, principalmente para AZT e NVP. A genotipagem pré tratamento está recomendada todas as crianças e adolescentes, para definição de um esquema eficaz.

8.3 Considerações sobre os parâmetros laboratoriais

Contagem de linfócitos LT-CD4+:

Para crianças menores de 6 anos de idade, deve ser considerado os valores **percentuais** de LT-CD4+ conforme quadro abaixo, pois são parâmetros mais confiáveis que variações na contagem absoluta.

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. Desta forma, recomenda-se repetir o exame de LT-CD4+ com pelo menos uma semana de intervalo para confirmação dos valores. Caso a criança tenha apresentado infecção ou tenha sido vacinada, o exame de LT- CD4+ deve ser repetido após um mês pela possibilidade de ativação trans heteróloga.

Vale enfatizar que o início da TARV não deve ser postergado, aguardando-se resultado de exames, em nenhuma hipótese. 67,68

Classificação da condição imunológica do usuário, deve-se seguir o quadro 12:

Quadro 12: 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	
	Céls/mm ³	%	Céls/mm ³	%	Céls/mm ³	%
1/ausente	≥1.500	≥34	≥1.000	≥30	≥500	≥26
2/moderada	750-1.490	26-33	500-999	22-29	200-499	14-25
3/severa¹	<750	<26	<500	<22	<200	<14

Nota: ¹Independentemente do resultado da contagem LT-CD4+ na presença de uma infecção oportunista, a classificação 3/severa é estabelecida.

Intervalo de coleta de LT-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 LT-CD4+ acima de 25% coleta deve ser semestral até os seis anos de idade
- Após seis anos de idade coleta anual

diferente da observada no adulto. A criança apresenta CV elevada (acima de 100.000 cópias/mL) no início da vida e seu sistema imune é relativamente imaturo. O pico da CV ocorre por volta dos 2 meses de idade e frequentemente atinge valores superiores a 1.000.000 cópias/mL, 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 CV declina lentamente 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.

Intervalo de coleta de carga viral:

- Seis semanas após o início ou troca de TARV.
- Se não houver queda maior que 1log da CV basal, solicitar nova CV em 4 semanas
- Se CV indetectável e contagem de LT-CD4+ normal, e pacientes aderentes por no mínimo dois anos, pode-se monitorar a CV a cada 6 meses. por no mínimo 2 anos (104,105).

8.4 Como iniciar

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.

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 medicamentos 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 ou sem alimentos e preparação;
- ✓ Potencial de interação com outros medicamentos.

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 usuário, como discutido neste capítulo.

Quadro 13: Esquemas indicados para início de tratamento, preferencial e alternativo:

Faixa etária	Início de tratamento	
	Preferencial	Alternativo

	ITRN	3º ARV	ITRN	3º ARV
14 dias-3 meses	AZT+3TC	LPV/r	AZT+3TC	NVP
3 meses-2 anos	ABC ¹ +3TC	LPV/r	AZT+3TC	NVP
2 anos-3 anos	ABC ¹ +3TC	RAL	AZT+3TC	NVP
3 anos-12 anos	ABC ¹ +3TC	RAL	AZT+3TC TDF ² +3TC	EFZ
Acima de 12anos ³	TDF ² +3TC	DTG	ABC ¹ +3TC AZT+3TC	EFZ

Nota: ¹ Indicar ABC após resultado de exame de HLA*B5701, a indisponibilidade do resultado do exame não deve postergar o início da TARV, podendo iniciar com esquema alternativo;

² A partir 35kg;

³ para maiores informações, consultar PCDT HIV-adulto (www.aids.gov.br/pcdt);

Composição do esquema com dois ITRN + Terceiro ARV:

Dupla de ITRN

A dupla de ITRN é considerada a melhor escolha para compor a espinha dorsal “backbone” do esquema ARV devido sua barreira genética, segurança e eficácia. A maior experiência em pediatria é com AZT + 3TC, com dados de segurança bem documentados. A associação preferencial de ITRN inclui AZT + 3TC, ABC + 3TC ou TDF+3TC conforme faixa etária detalhada no quadro 13.

A associação ABC + 3TC tem se mostrado tão ou até mais potente do que AZT + 3TC. Deve ser realizado o exame HLA-B*5701 para avaliar a predisposição genética a reação de hipersensibilidade ao ABC.⁶⁹

Destaca-se que em casos graves não se deve postergar a terapia na indisponibilidade ou atraso no resultado do exame. Neste caso introduzir outro ITRN alternativo e caso possível fazer troca para o ABC posteriormente.

Terceiro ARV

A escolha do terceiro antirretroviral para a composição do esquema antirretroviral inicial está descrita no quadro 13.

Esquema inicial preferencial

Dependendo da faixa etária o esquema inicial pode mudar, por exemplo ITRN + INTRNN + IP OU ITRN + INI.

Os IP's têm eficácia clínica, virológica e imunológica bem documentada, elevada barreira genética. Na faixa etária de 14 dias a 24 meses, o LPV/r é o único indicado e disponível pela sua segurança, eficácia.

A recomendação dos inibidores de integrase em crianças está baseada em estudos em adolescentes que demonstram superioridade com melhor eficácia, tolerabilidade e interação com outras medicações. Esta é recomendada na faixa etária a partir de 2 anos com RAL e acima de 12 anos com DTG.

Esquema alternativo

As características da classe dos ITRNN são: baixa barreira genética, em que uma única mutação pode conferir resistência, resistência cruzada entre NVP e EFV podendo comprometer a Etravirina; risco raro de reações adversas graves: Síndrome de Stevens-Johnson e hepatotoxicidade (maior com a NVP), potencial interação com medicamentos de metabolismo hepático.

A NVP é indicada para crianças menores de 3 anos de idade pois o EFV não tem indicação nesta faixa etária. Nos primeiros 14 dias se faz a posologia de 200mg/m² dose única diária, para reduzir o risco de toxicidade e, a seguir, 200mg/m² 12/12 h (dose máx. 200mg 12/12h).

Em crianças com histórico de exposição intraútero ou perinatal à NVP ou situações em que o uso de efavirenz e nevirapina esteja impossibilitado, deve-se proceder à sua substituição por um LPV/r

8.5 Interpretação e manejo da resposta terapêutica aos antirretrovirais

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

- ✓ 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 e efeitos adversos, imediatos e mediatos;
- ✓ Uso prévio de ARV com falha e resistência viral;
- ✓ Altos níveis de CV e baixa contagem de LT-CD4+ pré tratamento;
- ✓ Presença de comorbidades que limitem o uso de ARV;
- ✓ Níveis séricos inadequados devido a aspectos de farmacocinética, mudanças metabólicas (idade) e alterações relacionadas à necessidade de administração com ou sem alimentos.

8.6 Monitoramento da resposta terapêutica aos antirretrovirais

A resposta terapêutica aos ARV deve ser monitorada desde seu início e ao longo de todo uso, tendo em vista que os fatores limitantes acima descritos podem modificar-se com o tempo e a idade dos usuários. (ver capítulo 7).

Os objetivos do monitoramento são: avaliar a adesão, tolerabilidade, efeitos adversos, afecções associadas à síndrome de recuperação imunológica e eficácia da TARV.

Inicialmente, de acordo com as características de cada usuário e cuidador, a periodicidade para avaliação clínica e laboratorial irá requerer visitas com agendamento a intervalos menores e com maior frequência.

Na visita pré introdução da TARV , devem ser registrados os dados clínicos dos usuários e todas as alterações encontradas. Estas informações serão muito importantes na avaliação da resposta à TARV nas visitas subsequentes.

Recomenda-se fortemente que avaliações basais sejam realizadas antes do início do uso dos ARV ou nas trocas:

Exames recomendados na avaliação pré- TARV:

- Proteínas Totais e frações pré-tratamento;
- CV 6 semanas após início da terapia, e a cada 6 meses depois da indetecção viral;
- 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, função 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 posteriormente, 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 das primeiras visitas, e quando identificados, devem ser valorizados como reforço positivo associado à efetividade e adesão ao tratamento.

Naqueles usuários aderentes, com CV indetectável e com CD4 normal para idade por no mínimo 2 anos, o monitoramento do CD4 e Carga viral poderá ser feito a cada 6 meses (70)

8.7 Síndrome inflamatória da reconstituição imune

A síndrome inflamatória da reconstituição imune (SIR) ocorre em pessoas com infecção pelo HIV que iniciaram terapia 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. 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% das pessoas com retinite por CMV, em 19,5% das pessoas com meningite por *Criptococcus sp* e 15,7% das pessoas com tuberculose). Em crianças as causas mais comuns de SIR são infecção por micobactéria, i.e., tuberculose, micobactériose atípica e vacina 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. Na SIR as pessoas apresentam piora clínica apesar do controle viral e elevação da contagem de LT-CD4+. Podem apresentar infecções paradoxais ou processo inflamatório na vigência de recuperação imunológica.

A 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. Pode apresentar-se com: adenomegalias, febre, perda de peso, piora de sintomas respiratórios e radiológicos.

Fatores de risco são CV elevada e LT-CD4+ baixo no início do tratamento. Inclui a ocorrência de resposta virológica e deteriorização clínica por condição infecciosa ou inflamatória, associado a sintomas que não possam ser explicados por outra infecção, neoplasia, falha de tratamento para infecção oportunista, reação adversa aos medicamentos, falta de adesão ou tratamento para tuberculose.

Seu manejo dependerá da sua apresentação. 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. Para diminuir a ocorrência deste tipo de SIR a triagem para infecções oportunistas, especialmente para tuberculose deve ser realizada.

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 até ressecção cirúrgica (71-75).

8.8 Troca de ARV (SWITCH)

As trocas de TARV devem ser feitas de forma a não causar nenhum prejuízo terapêutico ou clínico para os usuários. Dessa forma recomenda-se:

✓ Verificar a aderência do usuário antes da troca. Pessoas com histórico de má adesão, e/ou CV detectável nos últimos 2 anos e/ ou manifestação clínica de falha imunológica- não devem ter seu esquema terapêutico trocado para RAL imediatamente. Tais pessoas devem ser acompanhadas até resolução do quadro impeditivo de troca.

✓ Pessoas que apresentem CV detectável, em falha virológica, devem realizar exame de genotipagem para escolha do melhor esquema terapêutico, não devendo realizar a substituição de esquemas, sem a realização desse exame.

✓ Pessoas com CV indetectável nos últimos 6 meses, com boa aderência e sem manifestação clínica de falha imunológica devem realizar a troca de esquema para RAL com segurança.

Incorporação

Este PCDT incorpora na relação de medicamentos para PVHIV, o RAL na apresentação de comprimido 100 mg para crianças de 2 a 12 anos.

É um medicamento da classe dos inibidores de integrase que apresenta melhor eficácia, alta barreira genética, melhor posologia, menor toxicidade e menos interações medicamentosas, fatores essenciais no manejo da população pediátrica.

Recomenda-se que todas as crianças **já em TARV, de 2 a 12 anos** que estão no primeiro esquema ARV troquem o 3^o ARV por Raltegravir.(ver **Quadro 13**).

A partir de 12 anos de idade os(as) adolescentes em uso de RAL devem fazer troca (switch) para DTG.

9 Falha terapêutica em crianças e adolescentes vivendo com HIV/aids

9.1 Falha terapêutica

Conceitua-se falha terapêutica uma resposta subótima ou falta de resposta sustentada à TARV, sob critérios **virológicos, imunológicos e/ou clínicos**. Em geral, a falha virológica pode ocorrer antes da falha clínica e imunológica (74-76).

9.1.1 Falha virológica

Conceitua-se falha virológica a não supressão viral (CV > 50 cópias/mL). Pode ocorrer como uma resposta incompleta a TARV ou um rebote virológico após a supressão viral ter sido alcançada. **Nas crianças pode-se demorar mais tempo para alcançar CV indetectável, especialmente lactentes que apresentam elevadas cargas virais pré tratamento.** A ocorrência de infecções transitórias e/ou imunizações, eventos muito comuns na faixa etária pediátrica, pode provocar aumentos temporários da CV, não relacionados à falha virológica (Quadro 14).

Assim, a falha deve ser confirmada por dois testes de CV, com intervalo mínimo de 4 semanas de coleta entre eles (77).

As principais causas relacionadas a falha terapêutica estão listadas no quadro abaixo:

Quadro 14. Fatores associados à falha terapêutica

Baixa adesão ao tratamento

Considerada uma das causas mais frequentes de falha virológica, a baixa adesão à TARV relaciona-se, sobretudo, ao esquecimento ou a não tomada dos ARV, à complexidade posológica ou à ocorrência de efeitos adversos, devendo ser abordada em todas as PVHIV e

seus cuidadores em falha. Destaca-se que a supressão viral pode ser obtida, mesmo sem alteração da TARV, nos casos de falha associada à má adesão, precocemente identificados.

Potência virológica insuficiente

A utilização de esquemas subótimos, tais como terapia tripla contendo apenas ITRN ou número insuficiente de medicamentos ativos, pode levar à supressão viral incompleta.

Fatores farmacológicos

Deve-se pesquisar a possibilidade de administração incorreta dos ARV, tais como quebra ou maceração de comprimidos, interações medicamentosas ou erros de prescrição, além de outros fatores que resultam em má absorção ou eliminação acelerada dos medicamentos.

Resistência viral

A resistência genotípica do HIV aos antirretrovirais pode ser identificada no momento da falha em até 90% dos casos, podendo ser tanto causa como consequência daquela.

9.1.2 Resposta incompleta ao TARV

Considera-se resposta incompleta ao TARV qualquer das seguintes situações:

- ✓ Diminuição $< 1 \log_{10}$ do número de cópias/mL de RNA-HIV após 8 a 12 semanas de TARV;
- ✓ Carga viral > 50 cópias/mL após 6 meses de tratamento.

9.1.3 Rebote virológico

Considera-se rebote virológico quando, após a resposta ao tratamento com indetecção de CV, ocorre detecção repetida de CV no plasma.

Episódios isolados de detecção de CV baixas (entre 50 e 499 cópias/mL), denominados “blips”, seguidos de indetecção, são relativamente comuns e não refletem necessariamente falha virológica. Por outro lado, CV repetidamente detectadas (≥ 500 cópias/mL) geralmente representam rebote e falha virológica.

9.1.4 Falha imunológica

A falha imunológica é definida como uma resposta imunológica incompleta à TARV ou deterioração imunológica durante a terapia. Em crianças menores de 6 anos, a contagem absoluta de LT-CD4+ normalmente diminui com a idade e esse fator deve ser considerado na sua avaliação. Abaixo dessa idade, as variações percentuais devem ser mais valorizadas, e em maiores de 6 anos podem-se utilizar as variações na contagem absoluta de LT-CD4+ (78).

9.1.5 Resposta imunológica incompleta

Ocorre quando não há um aumento $\geq 5\%$ do percentual de LT-CD4+ basal em crianças menores de 6 anos de idade com imunossupressão grave (LT-CD4+ < 15%), ou um aumento de 50 céls/mm³ em maiores de 6 anos com imunossupressão grave (LT-CD4+ < 200 céls/mm³), após 12 meses de tratamento. (79)

9.1.6 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 6 anos de idade.⁸⁰

9.1.7 Falha clínica

A falha clínica é a ocorrência IO e/ou outra evidência clínica de progressão da doença após início da TARV. Representa a categoria mais urgente e mais preocupante de falha terapêutica e necessita de uma avaliação imediata. A ocorrência de IO ou outras afecções em pessoas em tratamento com parâmetros virológicos e imunológicos estáveis pode não refletir uma falha clínica, e sim uma disfunção imune ou síndrome da reconstituição imunológica. Eventos clínicos que ocorrem nos primeiros meses do início da TARV também

não indicam, necessariamente, falha terapêutica. (81). Por outro lado, a ocorrência de alguns eventos clínicos significantes são forte indícios de falha terapêutica.

Eventos Clínicos sugestivos de Falha Terapêutica:

- Deterioração neurológica progressiva.
- Presença de dois ou mais dos seguintes achados 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).

9.1.8 Discordância entre respostas virológica, imunológica e clínica

Em geral, a TARV que propicia 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, algumas pessoas podem apresentar uma discordância, com falência em apenas uma das categorias, com boa resposta nas outras. É essencial considerar causas potenciais de respostas discordantes antes de se concluir a ocorrência de falha terapêutica.

9.1.9 Respostas clínica e imunológica apesar de resposta virológica incompleta

Algumas pessoas em TARV podem apresentar respostas clínica e imunológica por até 3 anos, e manter CV persistentemente detectável. Uma possível explicação para este tipo de resposta seria a manutenção de CV baixa ou a seleção de cepas de HIV com mutações de resistência que apresentam menor “fitness”(capacidade de replicação viral). (82). Recomenda-se realizar exame de genotipagem nestes casos o mais breve possível.

9.1.10 Falha imunológica com resposta virológica adequada

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

Outra consideração laboratorial é o fato de que alguns métodos laboratoriais de CV não amplificam todos os grupos de HIV. Com a confirmação dos resultados laboratoriais, deve-se avaliar a possibilidade de eventos adversos dos medicamentos, afecções associadas ou 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.

O AZT pode comprometer a elevação do LT-CD4+, mas não a porcentagem, talvez pelo seu efeito mielotóxico. Alguns medicamentos (corticosteróides, quimioterápicos) e algumas condições clínicas (hepatite C, tuberculose, desnutrição, síndrome de Sjögren, sarcoidose) são associadas com menores valores de LT-CD4+.

É comum que pessoas com imunossupressão grave no início da TARV alcancem supressão virológica semanas a meses antes da resposta imunológica (recuperação imunológica). 83

9.1.11 Falha clínica com resposta virológica e imunológica adequadas

Pessoas que apresentam progressão da doença com resposta virológica e imunológicas favoráveis, devem ser avaliados cuidadosamente, pois a maioria dos casos não representa falência dos ARV. Uma das principais razões

para ocorrência de IO nesta situação, dentro dos primeiros meses do início da TARV, é a SIR. (84-85).

9.2 Avaliação da PVHIV em Falha Terapêutica

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

Deve-se primeiramente fazer uma avaliação cuidadosa para entender a causa da falha e determinar a conduta mais adequada. Esta avaliação deve incluir a pesquisa criteriosa da adesão, intolerância, farmacocinética e resistência viral (Quadro 15).

Crianças que sofreram lesões pulmonares irreversíveis (bronquiectasias), neurológicas ou em outros órgãos, especialmente em vigência de imunossupressão grave, podem continuar apresentando infecções e sintomas recorrentes, mesmo com a recuperação imunológica. Estes casos também não representam falha terapêutica e não há indicação de mudança de TARV.

Ocasionalmente, alguns usuários podem apresentar doenças oportunistas (como pneumonia por *Pneumocystis jiroveci* ou candidíase esofágica) 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, sugerem que o aumento do LT-CD4+ não necessariamente representou o retorno completo da função imunológica (86).

Quadro 15 – Avaliação e intervenção das causas da falha virológica.

Possível Causa da Falha	Ação	Intervenção
Adesão	Rever com o usuário e cuidador administração e toma de	Ajuste de doses se necessário; Suspender ou trocar

	medicamentos.	medicamentos com interações medicamentosas; Oferecer apoio ao cuidador
Farmacocinética e dose	Ajustar doses com peso da criança; Interações medicamentosas; Horário de toma e posologia	
Resistência a TARV	Solicitar teste de Genotipagem após 2 CV >500cp/mL consecutivas com 4 semanas de intervalo	Na ausência de mutações de resistência, reforçar adesão e rever administração dos medicamentos. Caso seja detectada mutações de resistência, ajustar medicamentos se resistência de acordo com orientações do MRG

Quando 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 a CV se torne 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 a CV persistentemente detectável leva ao acúmulo progressivo de mutações de resistência, limitando opções terapêuticas futuras. A probabilidade de alcançar e manter a CV indetectável depende do grau de resistência, do número e das classes de ARV ativos e fundamentalmente da adesão ao novo esquema.⁸⁷

Opções de ARV para esquemas de resgate:

Opções terapêuticas para crianças menores de 6 anos de idade são bastante limitadas; e o início do uso dos ARV's antes dos 12 de idade deve ser monitorado para pesquisa de efeitos colaterais, resistência transmitida ou adquirida precocemente.⁸⁸

A partir de 6 anos de idade, existem mais opções terapêuticas em formulações pediátricas, permitindo aplicar a estratégia de uso sequencial de TARV. As opções disponíveis, em ordem preferencial, são: **INI**, **IP/r**, **IP/r** de resgate **DRV/r** e **TPV/r**, inibidor de fusão **ENFUVIRTIDA** e de co-receptor **MVQ**.

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 pessoas sem outras opções que permitam estruturar esquemas de resgate^{91, 92, 93}(Quadro 16).

Quadro 16: Antirretrovirais disponíveis para troca de esquema após falha terapêutica, de acordo com a faixa etária e ordem de preferência do IP.

Faixa etária	ITRNN	IP	Inibidor de Integrase	Inibidor de fusão	Inibidor do CCR5
14 dias até 2 anos	NVP	LPV/r	NA	NA	NA
2 a 6 anos	NVP EFV > 3 anos	LPV/r FPV/r TPV/r	RAL	NA	NA
> 6 anos	NVP EFV ETR	LPV/r FPV/r TPV/r DRV/r ATV/r	RAL	ENF	MVQ

Nota: NA: não se aplica

Orientações para troca de TARV após confirmação de falha terapêutica:

O esquema inicial com **2 ITRN + 1 IP** permite abordar a primeira falha com a troca por **2 ITRN + 1 INI** ou **1 ITRNN**, dependendo da faixa etária.

Se o esquema inicial for composto por **2 ITRN + 1 INI**, a troca pode ser para **2 ITRN + 1 IP** ou **1 ITRNN**, de acordo com a faixa etária.

Nas crianças expostas à NVP no período neonatal, que receberam esquema inicial com **2 ITRN + 1 IP/r**, deve-se trocar para **2 ITRN + 1 INI**. Se não for possível utilizar **INI**, 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.

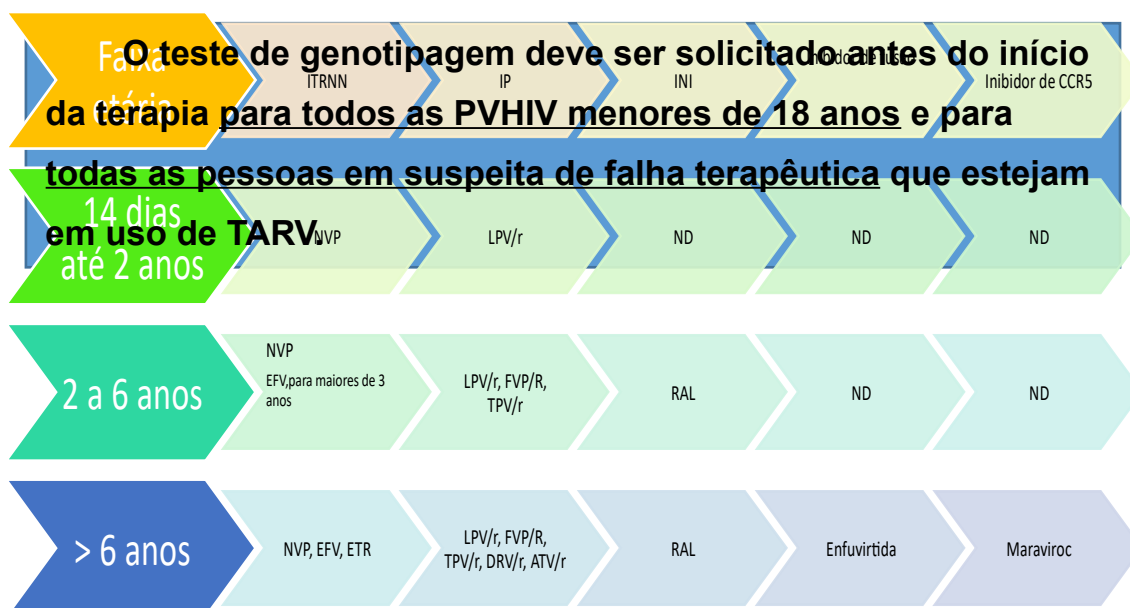
Orientações para troca de ARV em esquemas e resgate:

O esquema inicial com **2 ITRN + 1 IP** permite abordar a primeira falha com a troca por **2 ITRN + 1 INI** ou **1 ITRNN**, dependendo da faixa etária.

Se o esquema inicial for composto por **2 ITRN + 1 INI**, a troca pode ser para **2 ITRN + 1 IP** ou **1 ITRNN**, de acordo com a faixa etária.

Nas crianças expostas à NVP no período neonatal, que receberam esquema inicial com **2 ITRN + 1 IP/r**, deve-se trocar para **2 ITRN + 1 INI**. Se não for possível utilizar **INI**, 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. (Figura 3).

Figura 3 - Figura esquemática dos esquemas de troca após falha por faixa etária



Nota: ND; não disponível Fonte: DIAHV/SVS/MS

Monitoramento da eficácia do novo esquema de TARV (após troca)

A reavaliação da CV dentro de 6 semanas da troca é fundamental e se não houver resposta virológica, se não houver queda de 1 log da CV, repete-se CV . Se CV estabilizada sem queda, solicitar nova genotipagem.(89,90).

9.3 Teste de genotipagem

O benefício potencial dos testes de genotipagem na prática clínica:

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

Considerações para o uso adequado do teste de genotipagem:

Critérios para a solicitação do teste de genotipagem em crianças e adolescentes

- Para início de terapia antirretroviral (pré-tratamento): Indicada para TODAS as crianças e adolescentes
- Para avaliar TARV de resgate em falha virológica confirmada: solicitar genotipagem após duas CV detectáveis (sendo o último acima de 500 cópias/mL) com intervalo superior a 4 semanas entre elas e em pacientes em TARV há pelo menos seis meses.

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 T20 e/ou RAL, 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 progressiva com esquemas estruturados com RAL.

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

Teste de genotropismo: indicado para pacientes, que a supressão viral a níveis indetectáveis seja considerada baixa sendo considerado o uso de **MVQ**. Para os antagonistas do CCR5 o alvo é a alça V3 da gp120 (assinalar no formulário de solicitação de genotipagem) (147).

9.4 Manejo da Falha Terapêutica

Há diferentes situações de falha terapêutica. A escolha de uma nova TARV depende dos resultados de exames e da avaliação da adesão do paciente.

9.5 Viremia persistente na ausência de resistência identificada

A presença de CV na ausência de resistência do HIV aos ARV em uso sugere falta de exposição do vírus aos medicamentos. Em geral, isto é **resultado de total falta de 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 genotipagem deve ser realizado em vigência da TARV, uma vez que os vírus selvagens substituem rapidamente os vírus mutantes no plasma, na ausência da pressão seletiva.

Há situações em que uma criança ou adolescente apresenta CV detectável (viremia) persistente em vigência de um esquema antirretroviral e, em seguida, por algum motivo (mais comumente por abandono), venham 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 CV e genotipagem após 6 semanas de uso contínuo, pois, na presença da TARV, as variantes resistentes irão prevalecer após esse período.**⁹⁴

9.6 Carga viral detectável e persistente com resistência ao esquema atual

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 isso, torna-se necessário a utilização de um esquema com dois medicamentos completamente ativos.

A escolha do novo esquema terapêutico, baseia-se na contagem de LT-CD4+, na CV, genotipagem atual e prévia, histórico dos ARV's utilizados, toxicidades e disponibilidade de novos ARV.

Pela possibilidade de resistência cruzada entre alguns antirretrovirais de uma mesma classe, a utilização de um novo medicamento de uma classe já utilizada não garante de que o mesmo seja plenamente ativo; em especial, para os ITRNN.

Aqueles ARV 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.

95

Quadro 17 – Orientações sobre escolha de esquema ARV de resgate:

- Objetivo é sempre carga viral indetectável.
- Utilizar dois medicamentos plenamente ativos e de classes diferentes. Não devem ser considerados como medicamentos ativos 3TC, NVP, EFV e ENF, se já houve falha virológica prévia com o uso desses ARV, mesmo que sensíveis no teste de genotipagem.
- Escolha deve ser guiada por genotipagem (análise dos testes anteriores), história terapêutica (esquemas prévios e atuais).

Quadro 18 – Escala de penetração dos antirretrovirais no Sistema Nervoso Central (96)

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)	Atazanavir (ATV)	Atazanavir/r (ATV/r)
Dolutegravir (DTG)		Lopinavir/r (LPV/r)
Raltegravir (RAL)		

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

Na impossibilidade de compor um esquema com duas ou mais medicamentos totalmente ativos, o foco volta a ser não tanto a indetecção da CV, mas a manutenção da função imune e prevenção da progressão da doença e aparecimento de infecções oportunistas. A estratégia muitas vezes utilizada é usar um esquema não supressor como “esquema de espera”, até 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 principais classes de antirretrovirais (ITRN, ITRNN, II e IP), deve-se utilizar uma nova classe, sempre que possível (antagonista de coreceptor/inibidor de entrada).

O uso contínuo de IP/r, na presença de CV persistente, pode levar ao acúmulo de mutações adicionais, comprometendo a ação de novos IP/r. Tal acúmulo é lento e gradativo, especialmente se a CV não for muito alta. A presença de tais mutações podem 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 CV, redução do LT-CD4+ e maior risco de falha clínica (97-100).

Em casos de piora clínica ou imunológica, pode ser necessário o uso de novos medicamentos em investigação para crianças, já aprovadas para maiores de 16-anos, como um segundo medicamento ativo 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. (101-102)

A indicação de medicamentos de resgate, está recomendada para pacientes que preencham TODOS os critérios apontados no quadro 19.

Quadro 19– 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 quadro 20 mostra os ARV de uso restrito e suas características. E no quadro 21 as indicações de substituição de ENF por RAL.

Quadro 20 – Critérios de indicação e algumas características de cada ARV de uso restrito

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:

- ✓ 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:

- ✓ 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.

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

Ressalta-se que a genotipagem pode subestimar a resistência à ETR e que este ARV apresenta interações medicamentosas frequentes, sendo incompatível com TPV e ATV. No Brasil, este medicamento só está aprovado para maiores de 18 anos. (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.

Quadro 20 – Critérios de indicação e algumas características de cada ARV de uso restrito

- 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 21 – 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 CV realizada no máximo há 60 dias.

Os antirretrovirais de uso restrito são de uso exclusivo em situações de falha virológica e necessitam de avaliação da câmara técnica, após preenchimento e envio de formulário específico com o laudo do teste de genotipagem recente.

9.8 Pacientes com problemas de adesão como causa de falha virológica

Quando houver evidência de má adesão à TARV, deve-se iniciar uma abordagem para promoção de adesão antes da troca do esquema (ver capítulo 6). Dependendo do tempo desse processo (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, solicitar CV e seguir o manejo orientado na Figura 4 .

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.

10 Manejo clínico e farmacológico de eventos adversos associados a terapia antirretroviral em crianças e adolescentes

10.1 Princípios

A morbimortalidade relacionada à infecção pelo HIV foi significativamente reduzida com o uso da 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 um antirretroviral e de interações medicamentosas com outros fármacos de uso clínico em geral.

A monitorização laboratorial não é condicionante para iniciar a TARV. A monitorização laboratorial guiada pelo sintoma para avaliação de segurança e toxicidade pode ser realizada em pessoas em uso TARV a qualquer momento.

A supressão viral é importante e deve ser considerada para troca de um ARV por toxicidade. As interações medicamentosas sempre devem ser analisadas quando iniciado quaisquer novos medicamentos. Em caso de dúvidas sobre interações medicamentosas, recomenda-se consultar: <http://www.hivdruginteractions.org> .

A toxicidade dos ARV é um grande obstáculo para o uso de TARV e um dos principais propósitos dos antirretrovirais atuais é a redução dos efeitos colaterais que podem ser agudos (nos primeiros dias ou semanas após o início da terapia), ou tardios. A adesão pode ser prejudicada devido aos efeitos colaterais que causam alterações na rotina diária.

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

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. As orientações corretas dos sintomas para as PVHIV sobre adaptação ao ARV são muito importantes para a adesão ao tratamento.

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, aumento da glicemia ou resistência periférica à insulina.

Fatores de risco associados incluem doença avançada pelo HIV, uso de d4T, uso ITRNN, IPs e uso de ARV 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 (ex.: Hipertensão portal não cirrótica causada pelo ddI).

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, com o uso de IPs e ABC. Vários mecanismos têm sido propostos, incluindo distúrbios metabólicos e dos lipídios, resistência à insulina, dano vascular direto e aumento da inflamação.

Em crianças observa-se aumento em marcadores de riscos cardiovasculares e 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 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 danos do que a suspensão das medicações.

10.2 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 observados em crianças com mais de 3 anos e de difícil avaliação em crianças menores. Deve-se ter isto em mente quando considerar qual medicação usar em criança com distúrbio neuropsiquiátricos. Outras complicações associadas ao EFV são a dislipidemia, redistribuição da gordura corporal e ginecomastia.

Nevirapina:

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 e 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.

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.¹⁰³

Etravirina:

Os sintomas mais relacionados são náuseas, diarreia, Síndrome de Stevens-Johnson, hipersensibilidade com exantema, sintomas constitucionais, fadiga, mialgia, artralgia, lesões orais, conjuntivite, edema facial, hepatite, eosinofilia, disfunção orgânica incluindo falência hepática, neuropatia periférica e eritema multiforme. Em caso de reação severa a medicação deve ser suspensa. Histórico de exantema severo com uso de NVP e EFV não podem usar ETR.

10.3 Inibidores de protease (IP)

Os Inibidores de Protease estão associados com dislipidemia e lipodistrofia (104-107), entretanto os medicamentos de uso uma vez ao dia como o ATV/r e DRV/r, em adultos tendem a causar menos anormalidades (108-110). 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. Devido aos efeitos colaterais e a interação medicamentosa com os ARV, deve ser usado preferencialmente após a consulta com especialistas.

O ATV provoca hiperbilirrubinemia, relatada em 47% de crianças (110). Não está associado com elevação das enzimas hepáticas e frequentemente melhora com o tempo. Quando a hiperbilirrubinemia é significativa com icterícia clínica, considerar sua substituição.

10.4 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. Nestes casos, a reação pode ser fatal caso ABC seja utilizado. Recomenda-se realizar o teste para presença de HLAB*5701 antes de se iniciar ABC, a fim de se evitar seu uso em usuários positivos para o exame.. Nenhuma ligação do ABC e toxicidade cardíaca foi encontrada nas crianças. (111)

Uma revisão sistemática conduzida pela OMS (112) 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 relacionadas (3,3%), e nenhuma delas foi relacionada ao ABC.

O TDF está associado com alteração óssea e renal, impedindo seu uso preferencial de um ITRN em crianças abaixo de 6 anos ou abaixo de 35 KG. Estudos de toxicidade óssea associada ao TDF em crianças já experimentadas encontraram resultados conflitantes (113). Perda mineral óssea significativa foi observada em crianças menores e pré-púberes e naquelas com alta exposição às altas doses ou uso concomitante de IP (114-115). Na maioria das crianças com ARV contendo TDF, o z-Score de a densidade mineral óssea após uma queda tende a se estabilizar.

O atraso da mineralização óssea em crianças e a demora de se atingir o pico de massa óssea podem ser preocupantes, pois poderiam resultar no aumento de fraturas na vida adulta. O acompanhamento do crescimento é altamente recomendado enquanto crianças e adolescentes estiverem usando o TDF (116). Dados pediátricos da toxicidade renal na infância mostram resultados conflitantes desde nenhuma perda da função renal até taxas elevadas de proteinúria e hipofosfatemia(117). Estudos em adultos

mostram que a disfunção renal está associada com aumentos de níveis plasmáticos de TDF e uso de IP.(118). O monitoramento de disfunção renal em crianças, especialmente naquelas em uso concomitante de IP são de suma importância.

Recomendações para o monitoramento clínico de pacientes em uso de TDF:

- ✓ Aferições da pressão arterial de rotina devem ser realizados;
- ✓ A taxa de filtração glomerular pré-tratamento deve ser realizada antes de se iniciar o TDF e não deve ser indicado se a taxa de filtração glomerular for menor que 50 mL/min, na hipertensão descontrolada, diabetes ou falência renal;
- ✓ **Deve-se monitorar o crescimento das crianças em uso de TDF**

O uso de ITRN, em particular d4T, ddl e em menor grau AZT, está associado com lipoatrofia, neuropatia periférica, acidose láctica e toxicidade mitocondrial;

Hipertensão portal não cirrótica é uma complicação rara à exposição atual ou prévia do ddl em adultos (119-121) e crianças (122-123), podendo estar associada com pré-disposição genética.

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, podendo afetar na recuperação dos níveis de LT-CD4+. O 3TC geralmente é bem tolerado, entretanto eles podem causar reações alérgicas e sintomas constitucionais.

10.5 Inibidores de Integrase

Os novos INI têm demonstrado um perfil de segurança favorável e um baixo potencial de interações medicamentosas (124-126). O perfil de toxicidade do RAL em crianças e adolescentes de 2 a 18 anos de idade é comparável aos observados em adultos (128). Os dados são limitados no uso INI em gestantes e lactentes. Raltegravir e DTG 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 cefaléia), 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.

O DTG não está recomendado para menores de 12 anos seu uso pode estar associado a alterações de enzimas hepáticas, principalmente nas co-infecções HIV-HBV, HIV-HCV e reações de hipersensibilidade severa. Pode ocorrer aumento da creatinina sérica em torno de 10%, porém sem alteração na taxa de filtração glomerular. Não houve descontinuação do DTG devido a toxicidade renal ou tubulopatia (127).

10.6 Inibidores de fusão e de entrada

Enfurvutida –T20:

Associado com reações no local de aplicação e é de certa maneira bem tolerado quando apresenta sintomas constitucionais moderados.

10.7 Dislipidemia

As crianças devem realizar exames no momento inicial, assim que um novo medicamento seja introduzido e pelo menos a cada 6 meses.

Na ocorrência de dislipidemia, realizar orientação de dietas especiais e um programa de atividade física e exercícios. Sem melhora em seis a 12 meses, indica-se agentes hipolipemiantes ou mudanças nos ARV. Quadro 20

Quadro 21 – 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

10.7.1 Orientações Alimentares

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

Após 2 anos de idade, os pacientes com dislipidemia devem receber orientação alimentar, o que pode determinar a diminuição dos níveis de colesterol sérico.

10.7.2 Atividade física

A prática esportiva, à semelhança das recomendações para adultos, é indicada tanto na prevenção quanto no tratamento coadjuvante. Recomenda-se uma hora por dia de atividade física moderada a intensa, com redução de atividades sedentárias.

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

A 1ª Diretriz Brasileira de Prevenção da Aterosclerose na Infância e na Adolescência recomenda o tratamento medicamentoso das dislipidemias nas crianças e adolescentes com infecção pelo HIV. Nessas circunstâncias e frente a níveis de LDL-C acima de 160mg/dL, podem ser utilizados hipolipemiantes em crianças. Os mais utilizados são:

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

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

A pravastatina apresenta menor interação medicamentosa. 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 quadro geralmente é leve, assintomático e reversível. Pode também ocorrer rabdomiólise.

* As estatinas são teratogênicas e não devem ser utilizadas em adolescentes com potencial de engravidar. Os fibratos são indicados quando há níveis persistentes de triglicérides acima de 350mg/dL ou acima de 700mg/dL isoladamente. Os fibratos podem causar mielotoxicidade, miosite, sintomas gastrointestinais e risco aumentado de colelitíase.

A combinação dos fibratos com as estatinas pode resultar em miopatia e rabdomiólise, devendo ser evitada. Ezetimiba pode ser coadjuvante das estatinas.

Quadro 22 – Medicamentos hipolipemiantes para crianças e adolescentes com infecção pelo HIV.

Medicamentos	Dose	Comentários
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

10.8 Síndrome lipodistrófica

É uma síndrome caracterizada pela alteração da distribuição da gordura corporal e ou distúrbios metabólicos. Existe pouco conhecimento sobre lipodistrofia em crianças e adolescentes do que nos adultos pois muitos dos estudos são transversais e /ou têm tamanho limitado.

A investigação da lipodistrofia em crianças e sua relação com os antirretrovirais têm ganhado uma importância crescente devido à grande incidência e prevalência do HIV na população pediátrica mundial, o crescente uso dos ARV e a mortalidade reduzida neste grupo. Ressalta-se que o impacto na patogênese da lipodistrofia é desconhecida (129).

O diagnóstico continua sendo principalmente clínico, exames auxiliares como densitometria, medida de pregas cutâneas e ressonância podem auxiliar, porém não foram incorporados na prática diária. O manejo consiste basicamente na troca do ARV mais relacionado à lipodistrofia, e a utilização de medicamentos não está ainda estabelecida. Mais estudos nesta população são necessários para definição diagnóstica e manejo. A prática de exercícios físicos, dieta e diagnóstico precoce são fundamentais. Cirurgia plástica, e

preenchimento facial são utilizados em alguns casos, levando-se em consideração a maturidade sexual (nos que estejam em Tanner III e IV).

10.9 Alterações no metabolismo da glicose

As consequências no metabolismo da glicose relacionadas aos ARV 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 dieta. 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 130. Os fatores associados, são as alterações fisiológicas da resistência à insulina e alterações corporais que aparecem com a maturação sexual, fatores virais.

A resistência periférica à insulina está associada à lipodistrofia, obesidade e uso de corticóides. Esses medicamentos devem ser utilizados com cautela pelo risco de desenvolvimento de diabetes.

10.9.1 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 inicial 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 higieno dietéticas que não se mostrem efetivas. Abordagem medicamentosa pode ser realizada mediante avaliação da especialidade.

10.10 Alterações no metabolismo ósseo

Os osteoblastos são suscetíveis à infecção pelo HIV prejudicando a homeostase óssea.

A puberdade é uma fase importante na aquisição da massa óssea. A dieta rica em cálcio, vitamina D, associados à atividade física, juntamente com os hormônios e os fatores genéticos contribuem para a mineralização óssea adequada.

A densidade mineral óssea é fator preditor de risco de fratura. A diminuição da densidade mineral óssea em portadores do HIV é multifatorial, relacionada ao próprio HIV, ao seu tratamento, comorbidades e outros fatores não ligados à infecção pelo HIV. Nas crianças com HIV, 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, esteróides, presença de lipodistrofia e uso de TDF.

Estudos em adultos e crianças encontraram evidências de diminuição da formação óssea e aumento da reabsorção, principalmente entre pacientes em uso de IP. Acredita-se que o uso dessa classe de medicamentos esteja associado à diminuição da densidade mineral 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 TDF ou D4T em associação com 3TC e EFV, podem apresentar alteração da densidade mineral óssea.

10.10.1 Avaliação da densidade mineral óssea

É realizada pelo exame de densitometria óssea. 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 para garantir-lhes

melhor saúde óssea na idade adulta. Nessa situação, a realização de densitometria óssea está indicada em todo adolescente vivendo com HIV, principalmente naqueles que apresentem baixo índice de massa corpórea, história de perda de peso, uso prévio de esteroides, presença de lipodistrofia, uso de tenofovir e fraturas patológicas.

10.10.2 Tratamento da perda da densidade mineral óssea

Não há dados sobre a duração do efeito terapêutico a longo prazo, principalmente após sua suspensão. Porém, recomenda-se o uso de Cálcio 1.000mg e vitamina D 200UI/dia.

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

10.11 Toxicidade renal

As principais manifestações 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, ddl e inibidores da integrase), toxicidade tubular, reações alérgicas e precipitações de cristais na luz tubular. Os ARV apresentam comprovadamente ação nefrotóxica: ATV, TDF e ddl. Cerca de 8% do ATV 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 do medicamento 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 hipofosfatemia e 25% tem proteinúria. O monitoramento de pacientes em uso de TDF deve ser realizado com exames de função renal cada 6 meses. O manejo desta intercorrência é a descontinuação do TDF.

10.11 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 SIR com reação de hipersensibilidade à NVP, ABC e RAL. Pacientes em uso de ITRN podem apresentar esteatose hepática associada à acidose láctica. A apresentação vai desde elevação assintomática de ALT e AST até hepatite aguda. O monitoramento deve ser feito a cada 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 acompanhamento mais frequente. Pacientes sintomáticos devem ter os medicamentos descontinuados. O uso do ATV pode se acompanhar de hiperbilirrubinemia indireta com dosagens normais de bilirrubina direta até icterícia clínica.¹³¹

Os principais efeitos adverso associados aos ARV estão listados no quadros 23-34.

Quadro 23 – Efeitos do Sistema Nervoso Central associados a TARV e manejo, adaptado de Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection(132)

EFEITO COLATERAL	ARV ASSOCIADO	MANIFESTAÇÃO CLÍNICA	FREQUÊNCIA ESTIMADA	FATORES DE RISCO	MONITORAMENTO/PREVENÇÃO	MANEJO
Depressão Global do SNC	LPV/r 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 manifestações do SNC	EFV	1-2 Dias após início da terapia Podem se manter ou 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	Variável dependendo da idade, sintoma e 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	Insônia Presença de e polimorfismos da CYP450 que diminui o metabolismo História prévia de doença psiquiátrica ou uso de medicações psicoativas	Administração com estômago vazio, preferencialmente 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	Em outro contexto dosagem sérica da medicação, 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

Quadro 23 – Efeitos do Sistema Nervoso Central associados a TARV e manejo, adaptado de Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection(132)

EFEITO COLATERAL	ARV ASSOCIADO	MANIFESTAÇÃO CLÍNICA	FREQUÊNCIA ESTIMADA	FATORES DE RISCO	MONITORAMENTO/PREVENÇÃO	MANEJO
	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 início da medicação, tremor, dismetria, ataxia	Dois casos em adultos no período pós aprovação da medicação	Desconhecido, mecanismos especulados são tratamento concomitante com ATV inibição residual da enzima UGT1A1 e aumento dos níveis séricos de RAL	Uso com cautela com ATV ou outros medicamentos que causam inibição da enzima UGT1A1	Considerar a 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=uridinaglucononil-difosfato-transferase.

Quadro 24 - Efeitos metabólicos associados a TARV e manejo, adaptado de Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection(13)

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 a cada 3-4 meses no primeiro ano e a cada 6 meses a partir de então (ou a qualquer momento caso haja indicação) Repetir a função hepática após 4 semanas de aumento da dose dos hipolipemiantes	Pesquisa de fatores de doença cardiovascular deve ser realizado em todos pacientes com HIV são considerados ter risco moderado para doença cardio vascular. 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 mudanças 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 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 O objetivo mínimo da terapia deve ser a redução e manutenção do LDL-C menor que 130 mg/dL Iniciar terapia hipolipemiante prontamente naqueles com TG de jejum acima de 500 mg/dL Estatinas como a pravastatina, artovastatina e rosuvastatina. Ezetimiba como medicação adicional. As toxicidades relatadas incluem elevação de enzimas hepáticas e miopatia, o risco pode ser elevado com o uso concomitante de TARV principalmente IPs. Pesar o risco benefício. 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

Quadro 25 –Efeitos da TARV associados ao Sistema Gastro Intestinal e manejo, adaptado de Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection(132)

EFETO 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 diminuem 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 –CaCo3- com DTG, - somente 2 horas antes ou 6 horas após refeições, agentes anti motilidade podem ajudar
Pancreatite	ddl, d4T (especialmente em uso concomitante com TDF e IP/r) Relatos raros, porém, relacionados com a maioria dos ARVs	Aparecimento A qualquer momento, usualmente após meses de terapia Apresentação Vômitos, dor abdominal, elevação de lipase e amilase	< 2% em série recente A frequência era maior no passado com altas doses de ddl	Uso concomitante com outros medicamentos associados com pancreatite. Hipertriglicidemia, doença avançada, pancreatite prévia	Evitar o uso em pacientes com histórico de pancreatite	Descontinuar a medicação, não reintroduzir Manejo sintomático dos episódios agudo Se associado com hipertriglicidemia, considerar intervenções para redução dos níveis de TG

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

Quadro 26 – Efeitos da TARV associados ao Sistema Hematológico e manejo, adaptado de Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection(132)

EFETO 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 que contenham zidovudina.	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 infectada Hemoglobinopatia de base (anemia falciforme, deficiência de G6PD)	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 semanas de profilaxia HIV infectadas em uso de 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 eritropoietina caso seja essencial a continuação do AZT

Quadro 26 – Efeitos da TARV associados ao Sistema Hematológico e manejo, adaptado de Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection(132)

EFEITO COLATERAL	ARV ASSOCIADO	MANIFESTAÇÃO CLÍNICA	FREQUÊNCIA ESTIMADA	FATORES DE RISCO	MONITORAMENTO/PREVENÇÃO	MANEJO
				Medicamentos mielotóxicos (SMX-TMP, rifabutina) Deficiência de ferro Doença pelo HIV avançada ou sem controle Desnutrição		
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
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 dependendo 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 Medicações mielossupressoras (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 ³ , ou descontinuação da profilaxia do ARV com o término das 4-6 semanas Infectados Descontinuar todos medicamentos mielotóxicos, se possível Tratamento de todas Infecções oportunistas e malignidades Para a neutropenia associada 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 fosfatos desidrogenase; VCM=volume corpuscular médio; ITRN=inibidor de transcriptase reversa não nucleosídeo; SMX-TMP=sulfametoxazol trimetopim; AZT=zidovudina

Quadro 27 – Efeitos da TARV associados ao Fígado e manejo, adaptado de Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection(132)

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 início da terapia Pacientes co-infectados pelo HBV podem sofrer exacerbação severa com a iniciação, suspensão ou aparecimento	Incomum em crianças A frequência varia com diferentes agentes e interação medicamentosa	Co-infecção HBV ou HCV AST e ALT elevados pré tratamento Medicações hepatotóxicas Uso de álcool Doença hepática	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 Monitoramento ARVs, menos NVP	Paciente assintomáticos com elevação de AST e ALT devem ser avaliados para descartar outras causas e monitorados rigorosamente (inclusive 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 possivelmente associado aos ARVs, estes devem ser descontinuados. Em pacientes sintomáticos, descontinuar todos os

Quadro 27 – Efeitos da TARV associados ao Fígado e manejo, adaptado de Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection(132)

EFEITO COLATERAL	ARV ASSOCIADO	MANIFESTAÇÃO CLÍNICA	FREQUÊNCIA ESTIMADA	FATORES DE RISCO	MONITORAMENTO/ PREVENÇÃO	MANEJO
	Hipersensibilidade. O DTG pode alterar a função hepática. ITRNS (especialmente AZT, ddl, d4T) são associados com acidose láctica e esteatose hepática	de resistência a 3TC, FTC ou TDF (especialmente 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 componente da reação de hipersensibilidade, com exantema, acidose láctica e esteatose hepática		subjacente Gravidez	AST, ALT pré tratamento e após a cada 3-4 meses, ou mais frequentemente em pacientes sob risco (coinfectedos 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	ARVs e todos os outros medicamentos potencialmente hepatotóxicos, e evitar a reintrodução do medicamento suspeito. 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 ddl Considerar causas virais: HAV, HBV, HCV, EBV e CMV
Hiperbilirrubinemia Indireta	IDV, ATV ou ATV/r.	Aparecimento: Primeiros meses de terapia Apresentação Elevação de Bilirrubina com níveis normais de AST e ALT Icterícia	Crianças Em estudo de seguimento de longo prazo 9% 1% tinham pelo menos elevação do nível de bilirrubina em 5 vezes acima do valor limite para a normalidade e 1,4% apresentaram icterícia	Não se aplica	Não há monitoramento específico	Não necessariamente descontinuar o agente, 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 hiperesplenismo Biópsia hepática pode revelar vários achados, hiperplasia nodular regenerativa ou esclerose hepato-portal	Raro provavelmente menos de 1%	Exposição prolongada aos ARVs especialmente ddl e em combinação DDI e d4T	Não há monitoramento específico	Manejo das complicações: varizes de esôfago e sangramento do Trato Gastro intestinal Descontinuar, trocar a terapia

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; ddl = didanosina; EBV = Epstein-Barr virus; EFV = efavirenz; FTC = emtricitabina; GI = gastrointestinal; HAV = Vírus da hepatite A; HBV =vírus da hepatite B; HCV =vírus da hepatite C; HLA = Antígeno leucocitário humano; IDV = indinavir; IRIS =síndrome inflamatória da reconstrução 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

Quadro 28 – 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(132)

EFEITO COLATERAL	ARV ASSOCIADO	MANIFESTAÇÃO CLÍNICA	FREQUÊNCIA ESTIMADA	FATORES DE RISCO	MONITORAMENTO/PREVENÇÃO	MANEJO
Resistência à Insulina, Hiperglicemia assintomática, Diabetes Melitus	Vários ITRN Vários IPs	Aparecimento Semanas a meses após o início da terapia ARV. Apresentação Hiperglicemia de jejum (no contexto da lipodistrofia) síndrome metabólica ou atraso no crescimento Possível: Diabetes melitus franca polidipsia, poliúria, polifagia, fadiga, hipertrigliceridemia	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 2 a quatro vezes a mais do que em adultos sem o HIV	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,

Nota: ABC = abacavir; ARV = antiretroviral; ATV = atazanavir; ATV/r = atazanavir com reforço de ritonavir; IMC=índice de massa corpórea; d4T = estavudine; ddi = 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

Quadro 29 – Efeitos da TARV –Acidose Lática e manejo, adaptado de Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection(132)

EFEITO COLATERAL	ARV ASSOCIADO	MANIFESTAÇÃO CLÍNICA	FREQUÊNCIA ESTIMADA	FATORES DE RISCO	MONITORAMENTO/PREVENÇÃO	MANEJO
Acidose láctica	ITRN em particular d4T e ddi	Aparecimento 1-20 meses após o início da terapia 9 em média 4 meses) Apresentação Insidiosa, combinação de sinais e sintomas Fadiga, fraqueza, mialgias Dor abdominal vaga, perda ponderal, náuseas e vômitos inexplicáveis, dispneia, neuropatia	Crônica, assintomática hiperlactatemia moderada (2,1-5,0 mmol/L) Crianças 29%-32% Adultos 15%-35% Hiperlactatemia 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	Crianças pré termo Exposição ao propileno glicol (contido no LPV/r em solução) Adultos Sexo feminino IMC elevado Afrodescendente Uso prolongado de ITRN Coadministração com d4T, TDF, RBV e tetraciclina Coadministração de TDF e metformina Overdose de propilenoglicol	Prevenção Evitar d4T e ddi Uso de LPV/R (solução contém propileno glicol) em crianças prematuras e no período pós-natal imediato Vigilância clínica de acidose láctica e ajuste terapêutico apropriado Monitoramento: A coleta regular de lactato não é recomendada Se apresentar sinais e sintomas clínicos consistentes de acidose láctica, realizar	Lactato 2,1-5,0 mmol/L (confirmado em segunda coleta) Considerar mudança de ARV Se necessária suspensão temporária 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)

		periférica Nota: falência múltipla de órgãos	A incidência aumenta no uso de d4T e ddl, com alta taxa de fatalidade 33%-58%	CD4 < 350 cel/mm ³ Deficiência de riboflavina e tiamina Possibilidade de gravidez	coleta de lactato sérico, com bicarbonato, ânion gap, gasometria venosa, amilase, lipase, albumina sérica e transaminases hepáticas	
--	--	---	---	--	---	--

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

Quadro 30 – Efeitos da TARV – Lipodistrofia e manejo, adaptado de Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection(132)

EFEITO COLATERAL	ARV ASSOCIADO	MANIFESTAÇÃO CLÍNICA	FREQUÊNCIA ESTIMADA	FATORES DE RISCO	MONITORAMENTO/PREVENÇÃO	MANEJO
Lipodistrofia (Má distribuição da gordura corpórea)	Veja abaixo para associações específicas	Aparecimento Aumento de gordura em tronco e membros nos primeiros meses de tratamento, atrofia gordurosa periférica aparece após 12-24 meses de início da TARV	Varia de acordo com o 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%	Predisposição genética Puberdade Inflamação associada ao HIV Idade avançada Longo tempo de uso da TARV Biótipo	Veja abaixo	Embora mais associados com certos ARVs, a mudança da terapia deve ser considerada, quando presente Prática de exercícios, alimentação equilibrada.
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, Esteróides anabólicos, Lipoaspiração
Lipoatrofia facial e periférica	Mais associados com análogos de timidina. ddl, D4T	Apresentação Diminuição do coxim adiposo em face, nádegas e extremidades, medidos pela prega cutânea ou densitometria	Crianças Acima de 47% Baixo risco em crianças não tratadas com AZT e d4T	Peso abaixo do normal pré tratamento	Prevenção Evitar uso de AZT e d4T Monitoramento: Os métodos mais sensíveis são o auto relato e exame físico	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

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

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;

Quadro 32 – 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/PREVENÇÃO	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 óssea 24%-32% de adolescentes Brasileiros e Tailandeses apresentaram 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

Quadro 33 - Efeitos da TARV –Neuropatia periférica adaptado de Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection(132)

EFEITO COLATERAL	ARV ASSOCIADO	MANIFESTAÇÃO CLÍNICA	FREQUÊNCIA ESTIMADA	FATORES DE RISCO	MONITORAMENTO/PREVENÇÃO	MANEJO
Neuropatia pelo ARV	D4T, ddl IPs	<p>Aparecimento Variável, semanas a meses após início de ITRN</p> <p>Apresentação Sensibilidade diminuída Sensação de dor, queimação, Dormência dolorosa Hiperalgesia Alodinia</p> <p>Diminuição ou abolição dos reflexos tendinosos do tornozelo Distribuição Região plantar bilateral, ou pé ascendente para pernas e pontas dos dedos</p>	<p>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 !0% de crianças Indianas em uso de d4T apresentavam exame de condução nervosa normais Adultos em uso de d4T Prevalência acima de 57%</p>	<p>Adultos Neuropatia pré-existente Hipertriglicidemia Idade avançada Má nutrição Uso concomitante de outras medicações neurotóxicas</p>	<p>Limitar o uso de d4T e ddl Monitoramento clínico rotineiro para os sinais e sintomas de neuropatia periférica</p>	<p>Descontinuação do ARV Dor persistente pode ser difícil de manejar Inter consulta com neurologista Dados insuficientes para o manejo em crianças com: Antidepressivos tricíclicos Gabapentina Pregabalina Lamotrigina Acupuntura e outros tratamentos complementares</p>

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

Quadro 34 – Efeitos da TARV –Exantema e reação de hipersensibilidade e manejo, adaptado de Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection(132)

EFEITO COLATERAL	ARV ASSOCIADO	MANIFESTAÇÃO CLÍNICA	FREQUÊNCIA ESTIMADA	FATORES DE RISCO	MONITORAMENTO /PREVENÇÃO	MANEJO
Exantema	Qualquer ARV pode causar exantema	<p>Aparecimento</p> <p>Primeiros dias a semanas do início da terapia</p> <p>Apresentação</p> <p>A maioria dos exantemas são leve a moderados, erupções maculopapulares difusas</p> <p>Comum > 10% adultos ou crianças</p> <p>NVP, EFV, ETR, FPV, FTC</p> <p>Menos comum 5% a 10 %</p> <p>ABC, DRV, TPV, TDF</p> <p>Raro 2%-4%</p> <p>LPV/r, RAL, MVC, RPV</p>	<p>Comum > 10% adultos ou crianças</p> <p>NVP, EFV, ETR, FPV, FTC</p> <p>Menos comum 5% a 10 %</p> <p>ABC, DRV, TPV, TDF</p> <p>Raro 2%-4%</p> <p>LPV/r, RAL, MVC, RPV</p>	<p>Alergia à sulfá é um fator de risco para IPs com moléculas sulfonamídicas (FSP,DRV E TPV)</p> <p>Possível associação com polimorfismos no CYP2B6 e múltiplos loci de HLA nos exantemas pela NVP</p>	<p>Quando começar a NVP começar com meia dose diariamente por 14 dias, dose plena após este período. Este esquema está associado com menos exantemas.</p> <p>Evitar o uso de corticosteroides sistêmicos no período de progressão da medicação</p> <p>Avaliação do paciente para graduar a severidade do exantema;</p> <p>Considerar medicações concomitantes e outras doenças exantemáticas</p>	<p>Exantema máculo papular moderado sem envolvimento sistêmico ou de mucosa</p> <p>A maioria resolve sem intervenção, os ARVs manter os ARVs e monitoramento clínico</p> <p>Anti-histamínicos podem proporcionar alívio dos sintomas</p> <p>Exantema severo (vesícula, bolha, úlceras, necrose epidérmica) e ou exantema acompanhado de sintomas sistêmicos (febre, artralgia) e ou exantema acompanhado de envolvimento de mucosas</p> <p>Manejo para SEJ/NET/EM</p> <p>Exantemas em pacientes usando NVP</p> <p>Risco elevado para reação de hipersensibilidade, dosagem de enzimas hepáticas, se houver elevação</p> <p>descontinuar NVP e não a reintroduzir mais</p> <p>Pode ser necessário o uso de anti-histamínicos, corticoides.</p>
Exantema	ENF	<p>Aparecimento</p> <p>Primeiros dias a semanas do início da terapia</p> <p>Apresentação</p> <p>Local da injeção: dor, eritema, induração, nódulos e cistos, prurido, equimose. É frequente reações múltiplas ao mesmo tempo</p>	<p>Adultos e crianças</p> <p>> 90%</p>	Desconhecidos	<p>Investigação rotineira dos pacientes para pesquisa de reações locais</p> <p>Rodízio de aplicação</p> <p>Massagem local pós injeção</p>	<p>Manter a terapia o quanto possível mediante a tolerabilidade do paciente</p> <p>Investigação se o paciente está realizando as aplicações conforme orientado</p> <p>Rodízio dos locais de aplicação</p>
SEJ/NET/EM	Muitos ARVs, especialmente ITRNN	<p>Aparecimento</p> <p>Primeiros dias a semanas de pois do início de terapia</p> <p>Apresentação</p> <p>O exantema inicialmente pode ser leve, tornando-se doloroso, com aparecimento de vesículas e bolhas e necrose em casos</p>	<p>NVP: 0,3%</p> <p>EFV 0,1%</p> <p>ETR < 0,1%</p> <p>Relatos</p> <p>FPV, ABC,DRV, AZT, ddi, IDV, LPV/r, ATV, RAL</p>	<p>Adultos</p> <p>Sexo feminino</p> <p>Negros, Asiáticos e Hispânicos</p>	<p>Quando começar a NVP</p> <p>Meia dose diariamente por 14 dias, dose plena após este período. Este esquema está associado com menos exantemas.</p> <p>Aconselhamento dos cuidadores e pacientes para relatarem os sintomas tão logo eles apareçam</p>	<p>Descontinuar todos os ARVs e outros agentes causais (SMX-TMP)</p> <p>Providenciar suporte clínico, hidratação endovenosa, cuidado intensivo, manejo da dor, antipirético, nutrição parenteral e antibióticos se necessário</p> <p>Corticosteróides</p>

Quadro 34 – Efeitos da TARV –Exantema e reação de hipersensibilidade e manejo, adaptado de Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection(132)

EFEITO COLATERAL	ARV ASSOCIADO	MANIFESTAÇÃO CLÍNICA	FREQUÊNCIA ESTIMADA	FATORES DE RISCO	MONITORAMENTO /PREVENÇÃO	MANEJO
		severos, envolvendo as mucosas e conjuntivite. Sintomas sistêmicos com febre, taquicardia, mal-estar, mialgia e artralgia				Não reintroduzir o agente e 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/D RV	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, artralgia, diarreia, vômitos, dores abdominais, faringite, sintomas respiratórios Os sintomas pioram e avançam para hipotensão e colapso vascular na continuação do medicamento. Na reintrodução mimetizam a reação anafilática	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>negros ou asiáticos	Realizar teste de HLA B*5701 o que contraindica a prescrição do ABC Registrar Quando iniciar o ABC informar aos cuidadores e pacientes sobre os sinais e sintomas da RHS e caso presente informar prontamente	
	NVP	Aparecimento Nas primeiras semanas, mas pode ocorrer até 18 semanas da introdução	4% (2,5% a 11%)	Crianças: 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>=15% comparado	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. Aconselhamento do responsável legal e paciente sobre os sinais e sintomas de RHS Coleta de função hepática e renal pré tratamento, antes do aumento da dose, 2 semanas após o aumento da dose então em	Descontinuar todos ARVs Considerar outras causas de hepatite e descontinuar todas medicações hepatotóxicas Suporte e monitoramento clínico Não reintroduzir NVP, alguns especialistas não utilizam outros medicamentos ITRNN quando reiniciam o tratamento

Quadro 34 – Efeitos da TARV –Exantema e reação de hipersensibilidade e manejo, adaptado de Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection(132)

EFEITO COLATERAL	ARV ASSOCIADO	MANIFESTAÇÃO CLÍNICA	FREQUÊNCIA ESTIMADA	FATORES DE RISCO	MONITORAMENTO /PREVENÇÃO	MANEJO
				com crianças com CD4< 15%, tinham um risco 2,65 vezes maior	intervalos de 3 meses	
	ENF/ETR	Aparecimento a qualquer momento durante a terapia Exantema, achados constitucionais, disfunção orgânica, inclusive falência hepática	Raro	Desconhecido	Avaliação da hipersensibilidade se o paciente estiver sintomático	Descontinuação dos ARVs Reintrodução com EFZ ou ETR não é 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 ; ddl = didanosina; DRESS =exantema relacionado ao medicamentos 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

11 Coinfecções

11.1 Coinfecção com tuberculose em crianças e adolescentes vivendo com HIV/aids

A infecção pelo HIV aumenta a susceptibilidade à infecção pelo *Mycobacterium tuberculosis*, micobactéria responsável pela Tuberculose (TB). O diagnóstico da TB em crianças é um desafio. Os sintomas costumam ser inespecíficos e é difícil a obtenção de amostras válida de escarro, o que torna a confirmação bacteriológica difícil. A OMS estima que a prevalência de HIV entre crianças com tuberculose, em países de moderada a alta prevalência, varia entre 10 a 60%

Após uma infecção latente (primo infecção), em crianças, há o risco de rápida progressão para TB ativa, assim como há risco aumentado de reativação da tuberculose-latente.

11.1.1 Transmissão e patogenia

A doença é transmitida por via aérea, por meio de aerossóis ou núcleo os secos de partículas contendo o *M. tuberculosis* 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% (180,181).

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

Na infância podem ser distinguidos, três estágios para o desenvolvimento da TB: a exposição, a infecção e, finalmente, a doença. O risco de desenvolvimento da doença é diretamente relacionado à idade da criança. Estima-se que, sem tratamento, cerca de 30% a 40% das crianças menores de um ano; 5% a 20% das crianças entre um e cinco anos; e 10% a 20% dos jovens entre 10 a 15 anos, progridam para doença pulmonar ativa nos primeiros dois anos após a infecção primária. As formas mais graves como meningoencefalite e tuberculose miliar são mais frequentes, cerca de 2% a 20%, nas crianças com menos de dois anos de idade.

11.1.2 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 podem ser mais exuberantes.

Cerca de metade das crianças com alterações radiológicas consideráveis são assintomáticas ou então oligossintomáticas. As queixas mais comuns são a tosse seca, febre baixa, irritabilidade, falta de apetite, perda ou redução do ganho pondero-estatural e ocasionalmente sudorese vespertina. Por outro lado, as crianças menores podem ter sintomas mais importantes como tosse intensa, febre elevada, sibilância, anorexia e emagrecimento.

Os sintomas nas crianças tendem a ser pouco específicos, manter um alto nível de suspeição clínica é fundamental para realizar o diagnóstico de tuberculose nessa população.

Nas crianças com 10 anos ou mais se encontram manifestações clínicas semelhantes às dos adultos, com uma frequência maior de sintomas respiratórios.

11.1.3 Diagnóstico

Para o diagnóstico recomenda-se seguir um **roteiro organizado de investigação de casos com suspeita de TB.**

Roteiro de investigação de casos com suspeita de TB:

- 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

O quadro de pontuação (Quadro 35) é preconizado para a abordagem inicial nos casos de suspeita clínica de TB em crianças coinfectadas ou não pelo HIV. São levados em consideração a história de contato à tuberculose, achados clínicos sugestivos de TB (como tosse prolongada, baixo ganho de peso ou perda de peso), teste tuberculínico positivo (≥ 5 mm em indivíduos com HIV), e radiografia do tórax sugestiva (WHO, UATLD).

O emprego do quadro de pontuação para apoio diagnóstico se justifica nos casos suspeitos de TB, principalmente em crianças menores de 10 anos, pois em geral estas são paucibacilíferas e podem não ser capaz de expectorar.

É possível adotar o ponto de corte de 30 pontos, a critério médico, para início de tratamento. Se a pontuação for ≤ 30 pontos, a investigação deve prosseguir, levando em conta os diagnósticos diferenciais

Quadro 35 – Escore clínico-epidemiológico para o diagnóstico de crianças menores de 10 anos e adolescentes com baciloscopia negativa, infectados ou não com HIV

Diagnóstico de tuberculose pulmonar em crianças e adolescentes negativos à baciloscopia.

	Pontuação
Teste tuberculínico e vacinação BCG	
Se vacinação há mais de 2 anos	
5-9mm	+5
10-14mm	+10
> 15mm	+15
Se vacinação há menos de 2 anos	
10-14mm	+5
> 15mm	+15
Quadro clínico-radiológico	
Radiografia de tórax apresentando condensação ou infiltrado por mais de 2 semanas	+15
Radiografia de tórax apresentando condensação ou infiltrado por menos de 2 semanas	+5
Radiografia normal	-5
Febre ou sintomas, como tosse, adinamia, expectoração, emagrecimento, sudorese > 2 semanas	+15
Assintomático ou com sintomas < 2 semanas	0
Infecção respiratória com melhora após uso de antibióticos para germes comuns ou sem antibióticos	-10
Estado nutricional	
Desnutrição grave ou peso abaixo do percentil 10 (SISVAN)	+5
Peso igual ao acima do percentil 10 (SISVAN)	0
Contato com adulto tuberculoso	
Próximo, nos últimos dois anos	+10
Ocasional ou negativo	0

Interpretação: ≥ 40 pontos (diagnóstico muito provável); 30-35 pontos (diagnóstico possível); ≤ 25 pontos (diagnóstico pouco provável).

O estabelecimento definitivo do diagnóstico em pediatria pode ser difícil, pois na maioria das crianças a tuberculose é paucibacilar. Os principais exames complementares são:

Prova tuberculínica

A positividade do teste indica contato com as micobactérias do pelo complexo *M. tuberculosis* (189-191). Uma vez positivo, esse teste permanecerá positivo por toda a vida da pessoa, e não deve ser repetido.

A PT pode ser indicativa de infecção por *M. tuberculosis*, mesmo nas crianças vacinadas com BCG, embora deva ser levado em consideração um ponto de corte maior. **Nas crianças considera-se endureção $\geq 5\text{mm}$ como prova indicativa de infecção por *M. tuberculosis*.**

Na coinfeção pelo vírus do HIV, é descrita uma alta taxa de resultados falso-negativos para a prova tuberculínica (Moyo, 2010; Hesselning, 2005).

Para informações da realização da PT consultar Manual de Recomendações para o controle da Tuberculose no Brasil disponível em: www.saude.gov.br

Radiografia de tórax

Nos adultos com TB e HIV, particularmente naqueles com imunodeficiência grave, podem existir achados atípicos nas radiografias de tórax. Nas crianças, os limitados estudos não identificaram diferenças significativas na apresentação radiológica da TB de acordo com o status do HIV. **A imagem mais sugestiva 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, derrame pleural e espessamento pleural.

Para o diagnóstico de TB pleural, deve-se realizar a biópsia de pleura para identificação de granuloma tuberculóide.

Nas formas de disseminação hematogênica, encontra-se a imagem característica denominada miliar (infiltrado intersticial reticular ou micronodular difuso). 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, pode permitir melhor identificação de adenomegalias, TB endobrônquica, pericardite e cavitações ou bronquiectasias.

A maioria dos casos em **adolescentes** tem apresentações semelhantes aos adultos: infiltrados pulmonares nos terços superiores, lesões extensas e escavadas. Em geral o tempo de evolução da doença até o diagnóstico é longo.

Diagnóstico Bacteriológico

A baciloscopia em crianças com provável TB, bem como a cultura com teste de sensibilidade (TS), **sempre devem ser solicitadas**, e os materiais podem ser coletados em amostras a partir de: **lavado gástrico**, de secreção respiratória, de escarro, urina, materiais obtidos pela broncoscopia, líquido pleural, líquor, urina, fezes, sangue, medula óssea e material de biópsia.

O **lavado gástrico**, método mais utilizado para a pesquisa em crianças, deve ser coletado por **três manhãs consecutivas**.

A **cultura** é feita tradicionalmente em meios sólidos, por 6 a 8 semanas de incubação, ou meio líquido por cinco a 10 dias de incubação.

A técnica de PCR em tempo real, denominado **Teste Rápido Molecular para tuberculose (TRM-TB)**, detecta sequências específicas do DNA do Complexo *Mycobacterium tuberculosis* e a presença do gene que pode conferir resistência à rifampicina

É recomendado a cultura com TS conjuntamente com o TRM-TB ou baciloscopia para aumentar a sensibilidade do diagnóstico, nas crianças

Outro teste complementar ao diagnóstico é a dosagem de atividade da **enzima adenosina deaminase (ADA)**, elevada em tuberculose pleural (>40 U/L), pericárdica, peritoneal e de sistema nervoso central (>9 U/L). Esse teste diagnóstico é

especialmente útil em um caso suspeito de TB extrapulmonar (pleural, peritoneal e meníngea) e, apesar de não ser método específico, apresenta boa sensibilidade (195).

11.1.4 Manifestações clínicas e diagnóstico da Tuberculose extrapulmonar

As manifestações extrapulmonares da TB mais frequentes, são: ganglionar (67%), do SNC (13%), pleural (6%), miliar (5%), óssea (4%), do aparelho digestivo, a pericardite, gênito-urinária e cutânea. Crianças coinfectadas pelo HIV têm risco maior tanto de apresentações pulmonares atípicas, quanto de manifestações extrapulmonares.

No Quadro 36 está a descrição de alguns aspectos que podem auxiliar no diagnóstico da TB extrapulmonar.

Quadro 36 – Tuberculose Extrapulmonar na criança. Aspectos clínicos e diagnósticos.

Forma	Manifestações clínicas	Exames de imagem	Diagnóstico
Meningoencefalite	Vômitos, irritabilidade, febre, inapetência, abaulamento de fontanela, convulsões, rigidez nuca, l	RX de tórax alterado em 50%-70% com padrão miliar ou outro.	LCR: pleocitose moderada (até 500 cels/mm ³ , predomínio de mononucleares, proteínas

	alteração de nervos cranianos, sinais de localização, coma	TC de crânio com dilatação ventricular, realce na base, áreas de infarto, tuberculomas	aumentadas, glicose diminuída, ADA > 9U/L. Sempre solicitar baciloscopia, cultura e teste de sensibilidade.
Ganglionar	Adenomegalias, fistulização e escrófula	US pode evidenciar glândulas com imagem sugestiva de conteúdo caseoso	Solicitar biópsia, baciloscopia, cultura e teste de sensibilidade
Pleural	Tosse, dor torácica, dificuldade respiratória, posição antálgica	Derrame pleural	Líquido pleural amarelo citrino, predomínio linfocitário, proteínas aumentadas, ADA > 40U/L. Biópsia de

			pleura
Ósteo articular	Choro persistente, dificuldade de deambulação, presença de giba, tumoração em coluna, artralgia, artrite, impotência funcional	RX de coluna com destruição de vértebras (mal de Pott). RNM destruição de ossos de coluna.	Solicitar biópsia, baciloscopia, cultura e teste de sensibilidade e Dados clínicos e de imagem são suficientes para o diagnóstico

Nota: Quando disponível solicitar PCR para reação de cadeia de polimerase (PCR)

11.1.5 TARV em crianças e adolescentes infectados pelo HIV coinfectados com TB

Os princípios gerais que norteiam o tratamento são os mesmos para crianças infectadas ou não infectadas pelo HIV. No entanto, o manejo do tratamento nas pessoas coinfectadas TB-HIV é mais complexo devido a maiores reações adversas e interações medicamentosas, particularmente entre a rifampicina e os ITRNN e/ou IP. Esses medicamentos têm vias metabólicas similares e a coadministração pode resultar em níveis subterapêuticos dos antirretrovirais.

A TARV deve ser mantida para todas as crianças e adolescentes coinfectadas, mas, a depender do esquema de ARV em uso, serão necessários ajustes de doses quando iniciado a rifampicina, prioritária na composição do esquema tuberculostático.

O uso da rifampicina é prioritário, porém quando for necessário associar ou manter IP/r no esquema antirretroviral, naquelas acima de 10 anos de idade recomenda-se a utilização da rifabutina.

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

Qualquer criança com diagnóstico de TB, doença ativa, deve iniciar o tratamento de TB imediatamente e iniciar a TARV logo após.

Os ARV deverão ser iniciados entre duas a oito semanas após o início do tratamento de TB: (WHO, Guidance for National Tuberculosis Programmes on the Management of Tuberculosis in Children, 2014):

- Em pacientes com LT-CD4+ < 50 cels/mm³ (ou LT-CD4<15%) a TARV deve ser iniciada na 2ª semana após o início do tratamento de TB.
- Se o LT-CD4+ >50 cels/mm³ (ou LT-CD4 entre 15-24%) , a TARV deve ser iniciada após a fase intensiva (8ª semana) de tratamento de TB.

No quadro a seguir são apresentados detalhes do tratamento da coinfeção TB-HIV com a recomendação do momento do início da TARV e esquemas sugeridos de ARV em crianças sob tratamento de tuberculose com esquema contendo rifampicina **(Quadro 37)**

Quadro 37 – Recomendação do momento do início da TARV e esquemas sugeridos de TARV em crianças sob o tratamento de tuberculose com esquema contendo rifampicina.

Estágio cínico da criança com tuberculose	Momento do início de TARV seguindo o 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 ^o a 8 ^o semanas após início do tratamento de TB	<p>Em crianças menores de 2 anos: Regime preferencial: 2 ITRN + LPV/r Ou Regimes Alternativos: 3 ITRN (AZT + 3TC + ABC¹) Ou 2 ITRN +NVP² (200mg/m²)</p> <p>Em crianças maiores de 24 meses: Regime preferido: 2 ITRN + RAL 2 ITRN + EFV³ (exceto previamente exposta a NVP) Ou Esquema com 3 ITRN (AZT + 3TC + ABC)¹</p>

Notas: ¹Esquema menos potente, 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; ² manter caso esteja em uso, fazer monitoramento função hepática; ³ Não há estudos que definam com precisão a dose de EFV para crianças menores de 3 anos.

Crianças infectadas pelo HIV, em TARV, que desenvolvem TB:

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.

O quadro abaixo traz as recomendações para o tratamento da TB em crianças que já estejam recebendo TARV. (**Quadro 38**)

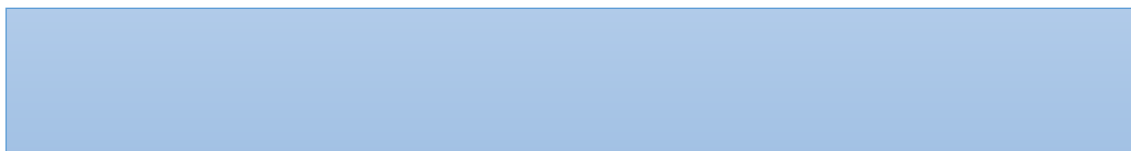
Quadro 38 – Recomendação para tratamento de TB em crianças que já estejam recebendo TARV.

Época do diagnóstico de TB em relação ao esquema de TARV em uso	Causa de base de 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 tiver mais de 2 anos trocar 3º ARV para RAL

			Se a criança for menor de 2 anos, e estiver em uso da NVP trocar para LPV/r
	<p>TB como manifestação de SIR (considerar nos primeiros 6 meses de TARV)</p> <p>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)</p>	<p>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</p>	<p>Nessas circunstâncias, a modificação para um esquema com RAL ou IP deve ser considerada, avaliar a possibilidade segundo as informações da situação descrita abaixo neste quadro</p>
<p>Crianças recebendo esquema com IP (2 ITRN + LPV/r) quando é feito o diagnóstico de TB</p>	<p>TB devido à infecção primária</p>	<p>Continuar com a TARV e avaliar a necessidade de modificações, seguindo a evolução clínica e resposta ao tratamento de TB</p>	<p>Crianças menor de 2 anos: manter o esquema e considerar aumentar a dose de RTV para alcançar a dose máxima terapêutica possível (aumentar a</p>

			dose de RTV para a mesma dose de LPV em mg, na proporção de 1:1) Crianças maiores de 2 anos trocar para RAL
	TB como sinal de falha terapêutica ao esquema de TARV e progressão da doença (considerar somente depois de 4 semanas do início do tratamento)		A mudança e outras opções de drogas ARV devem ser guiadas segundo resultado de genotipagem

Algumas considerações acerca do uso de ARV em crianças Coinfectadas TB-HIV



O Raltegravir é um antirretroviral da classe dos inibidores da integrase e que está recomendado como esquema para primeira linha de tratamento a partir dos 2 anos de idade em crianças infectadas pelo HIV.

Não há evidências de necessidade de dose dobrada do raltegravir para o uso concomitante com a rifampicina em uso pediátrico (22)

O regime de TARV com dose ajustada de LPV/r (proporção de 1:1) alcança níveis adequados de concentração mínima na maioria das crianças recebendo esquema tuberculostático com rifampicina. Estudos demonstraram ainda que crianças em tratamento para TB, com pesos variando entre 3Kg a 19,9 Kg, quanto recebem LPV/r de 8/8h, apresentam concentrações de LPV/r >1mg/mL (201-203).

A **dose ajustada** na proporção de 1:1 **de LPV/r a cada 12 horas** associado com rifampicina **não deve ser usada em crianças < 2 anos** pois as concentrações de LPV/r não alcançaram o mínimo recomendado.

11.1.6 Tratamento para TB em crianças e adolescentes infectados pelo HIV

Para as **crianças até 10 anos** de idade a recomendação é o esquema básico com **três medicamentos**. **A partir dos 10 anos**, o 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 deve ser feito com rifampicina (R), isoniazida (H), pirazinamida (Z) e etambutol (E) (**Quadros 39 e 40**) (204-206).

A tolerância dos esquemas é muito boa na infância. Pode haver efeitos adversos leves, como diarreia e vômitos, que podem ser contornados com a suspensão do esquema terapêutico por até três dias. Na reintrodução os efeitos, geralmente, não tornam a aparecer.

Os **efeitos adversos graves** como icterícia e elevação acentuada de transaminases devem ser manejados com a suspensão dos medicamentos por alguns dias até que haja melhora clínica. A seguir, os medicamentos devem ser **reintroduzidos um a um**, começando-se pela pirazinamida, seguida pela isoniazida e por último a rifampicina.

Tabela 39 - Esquema básico para o tratamento da TB em crianças em menores de 10 anos:

Fases do tratamento	Medicamentos	Peso do paciente						
		Até 20Kg	≥21Kg a	≥26Kg a	≥31Kg a	≥36Kg a	≥40Kg a	≥45Kg
		mg/Kg/dia	mg/dia	mg/dia	mg/dia	mg/dia	mg/dia	mg/dia
2RHZ	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

4RH	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.

Tabela 40 -Fases do esquema para tuberculose meningocéfálica e óssea em Crianças em menores de 10 anos:

Fases do tratamento	Medicamentos	Peso do paciente						
		Até 20Kg	≥21Kg	≥26Kg	≥31Kg	≥36Kg	≥40Kg	≥45Kg
		mg/Kg/dia	a 25Kg mg/dia	a 30Kg mg/dia	a 35Kg mg/dia	a 40Kg mg/dia	a 45Kg mg/dia	mg/dia
2RHZ	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
10RH	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.

Nos casos de concomitância entre TB meningocéfálica ou osteoarticular e qualquer outra localização, usar esquema para TB meningocéfálica (10 meses de 2ª fase);

- 1) Na meningite meningocéfálica tuberculosa deve ser associado corticosteroide 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.
- 2) A fisioterapia na TB meningocéfálica deverá ser iniciada o mais cedo possível.

Tabela 41 – Esquema para a forma meningocéfálica da tuberculose em maiores de 10 anos de idade.

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

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

Para o seguimento da criança e adolescente em tratamento para TB é necessário o monitoramento mensal de baciloscopia para aqueles indivíduos que apresentaram testes diagnósticos com identificação do bacilo por esse método.

Os pacientes que apresentarem baciloscopia positiva no final do segundo mês de tratamento devem realizar cultura com identificação da micobactéria e teste de sensibilidade pela possibilidade de TB resistente (207-210).

Esquema de tratamento da tuberculose com a rifabutina

A rifabutina está recomendada quando necessário coadministrar ou manter o inibidor de protease associado ao ritonavir (IP/r) apenas em pacientes acima de 10 anos. Isso vai acontecer raramente quando paciente não está em uso de RAL. Geralmente ocorre nas situações de intolerância, resistência ou contraindicação aos ITRNN.

A dose de rifabutina recomendada nesta situação é de 150 mg/dia. A rifabutina é geralmente bem tolerada, porém seus efeitos adversos mais frequentes são exantema (4%), intolerância gastrointestinal (3%) e neutropenia (2%).

Quando a rifabutina fizer parte do esquema antituberculose, será necessário incluir as formulações dos demais medicamentos em separado: etambutol, isoniazida e pirazinamida. Nos casos de indicação de isoniazida ou rifabutina é indicado a prescrição de piridoxina (vitamina B1) 50 mg/dia para prevenção de neuropatia periférica. (211,212)

Tabela 42 – Esquema básico com rifabutina para tratamento da tuberculose para pessoas acima de 10 anos de idade.

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

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

Esquema para tratamento de TB multirresistente

Tuberculose multirresistente (TB MDR) é quando se detecta resistência do *M. tuberculosis* ao menos à rifampicina e à isoniazida.

No caso de contato com TB MDR, o esquema de tratamento poderá ser direcionado por meio do resultado do teste de sensibilidade do caso índice e deve ser supervisionado e acompanhado em unidade de referência. O tratamento é composto por: capreomicina (Cm), etambutol (E), levofloxacina (Lfx), pirazinamida (Z) e terizidona (T). O **Quadro 43**, a seguir, resume os esquemas sugeridos para o tratamento da TB MDR, e o **Quadro 44 e 45** traz a tabela posológica dos medicamentos (213,214).

Quadro 43 - Esquema de tratamento para TB MDR

Multirresistência	Esquema
R + H (+/- S)	8 Cm ₃ EZLfxTrd / 10 ELfxTrd
R + H + E (+/- S)	8 Cm ₃ EtZLfxTrd / 10 EtLfxTrd
R + H + Z (+/-S)	8 Cm ₃ EZLfxEtTrd / 10 ELfxEtTrd
R + H + E + Z (+/-S)	8 Cm ₃ 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. Posologia dos medicamentos para tratamento de TB MDR

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 ¹	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
Levofloxacino	10 a 15	500	750	1000	1000
Pirazinamida	20 a 30	1000	1500	1500	2000
Terizidona	10 a 20	500	500	750	750

Nota ¹: Amicacina pode ser uma opção para Capreomicina e ou estreptomicina, conforme sugerido no antibiograma.

Quadro 45 – Dose dos medicamentos paraTB MDR.

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

11.1.7 Controle dos contatos e tratamento da Infecção Latente da Tuberculose (ILTb)

Toda criança infectada pelo HIV deve realizar **anualmente a prova tuberculínica (PT)**.

A profilaxia 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).

Uma **induração maior ou igual a cinco milímetros** indica o uso de **isoniazida (H), 10mg/kg/dia VO 1x/dia** (dose máxima: 300mg/dia), **por 9 meses**.

É também recomendado o tratamento de ILTB nas situações abaixo:

a) **Radiografia de tórax normal e uma situação** abaixo:

- 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 profilaxia na ocasião.

b) **Radiografia de tórax com imagem sugestiva de cicatriz radiológica de TB**, sem tratamento anterior para TB e 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.**

Em contatos de TB MDR não se recomenda o tratamento da ILTB.
A crianças ou adolescente deverão ser acompanhados periodicamente pelo serviço local por pelo menos 2 anos.

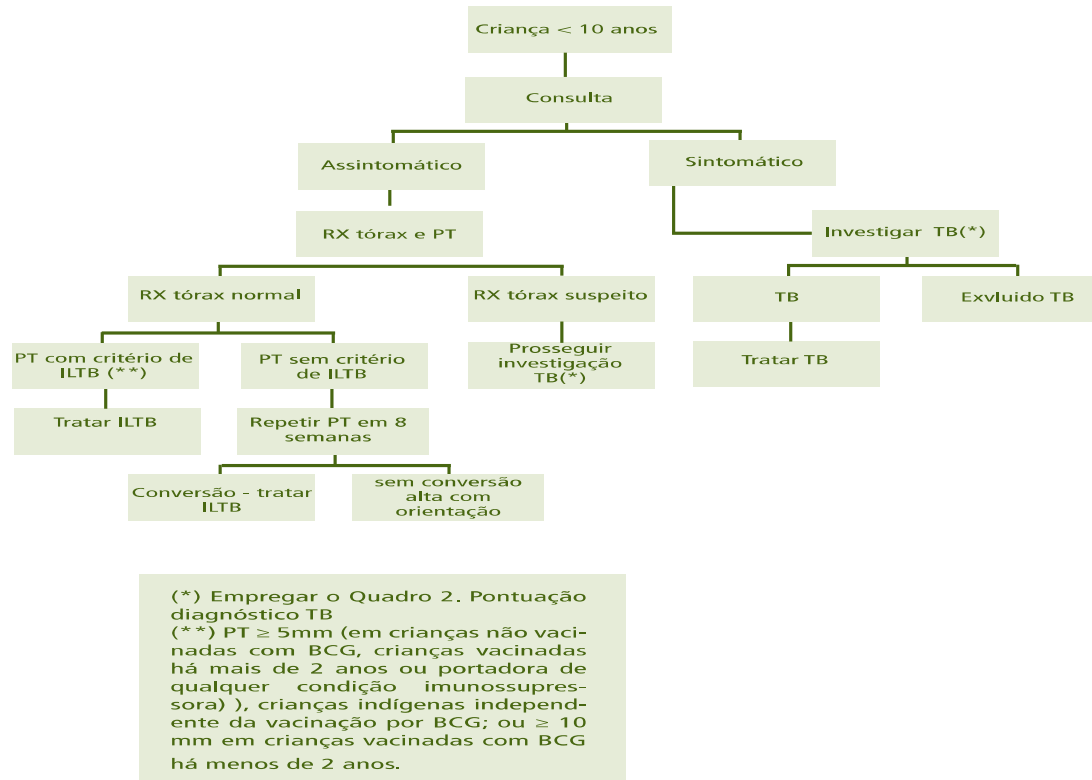
Definições para o controle de contatos

- ✓ **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.

Os contatos de pessoas vivendo com HIV/aids menores de 10 anos e portadores de condições de alto risco devem ser considerados prioritários no processo de avaliação e tratamento de ILTB **Figura 5**.

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

Figura 5: Fluxo de investigação de ILTB dos contatos de pessoas vivendo com HIV/aids menores de 10 anos



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

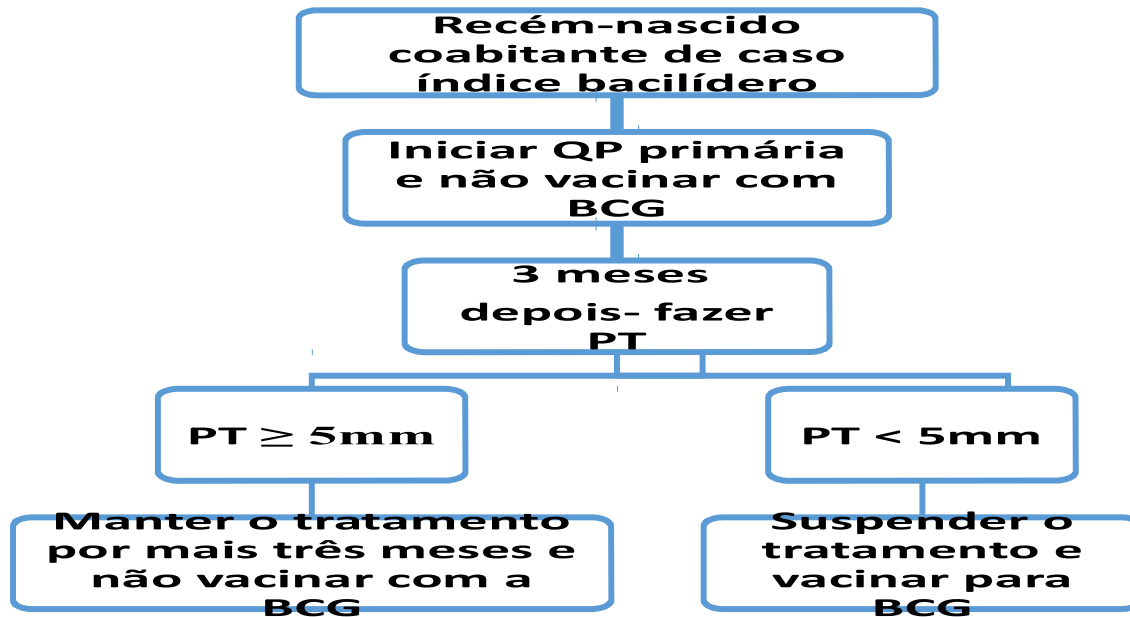
Fonte: Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil, 2011

Os RN coabitantes de caso índice bacilífero, não deverão receber BCG ao nascer.

A quimio **profilaxia primária (QP)** com isoniazida deve ser administrada por três meses e, após esse período, faz-se a PT.

Se a PT for ≥ 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. (. **Figura 6**)

Figura 6: Fluxograma prevenção da infecção tuberculosa em recém-nascidos.



11.2 Coinfecção com Hepatites Virais em crianças e adolescentes vivendo com HIV/aids

11.2.1 Pesquisa laboratorial das hepatites virais (HV) em crianças e adolescentes vivendo com HIV/aids

Todas crianças e adolescentes com infecção pelo HIV devem realizar a pesquisa de hepatites virais A, B e C no início do seu acompanhamento. A pesquisa deve incluir:

- ✓ Testagem sorológica para hepatite A, através da pesquisa de IgG-HVA.
- ✓ Testagem sorológica para checar resposta a vacina anti-hepatite B através da pesquisa de Anti-HBs
- ✓ Testagem sorológica para checar coinfeção presente ou pregressa com o HBV, **em crianças não vacinadas para hepatite B**, através da pesquisa dos seguintes marcadores: Antígeno de superfície (HBsAg), anticorpo anti core (Anti-HBc) e anticorpo contra o antígeno de superfície (Anti-HBs).
- ✓ Testagem sorológica para checar coinfeção presente ou pregressa com o HCV. Se resultado Anti- HCV reagente, solicitar CV para o HCV para confirmação diagnóstica.

Crianças diagnosticadas com a coinfeção pelo HBV devem realizar exame, quando disponíveis, de pesquisa para o HDV com IgM, IgG e CV para HDV, quando a criança proceder de área endêmica para hepatite delta.

Em crianças e adolescentes inicialmente soronegativas para infecção pelo HCV, que sejam particularmente vulneráveis a esta infecção (uso de substâncias psico ativas ou exposição sexual) recomenda-se repetição anual de sorologia para HCV. 234-235 Crianças com sorologia positiva para anti-HCV devem realizar e CV para o HCV para confirmação de infecção.

A vacinação para hepatite A e B (nas crianças soronegativas para estas infecções), é recomendada e caso uma criança não apresente níveis adequados de Anti- HBs (após vacinação), vacinação de reforço poderá ser recomendada (233). Para maiores informações sobre esquema vacinal para HAV, HBV, ver capítulo 13- Imunizações.

Adolescentes portadores de qualquer hepatite devem ser orientados quanto ao uso de álcool.

Para maiores informações sobre **crianças expostas aos vírus das hepatites B, Delta e C ao nascimento** consultar o PCDT de Prevenção da Transmissão Vertical de HIV, Sífilis e Hepatites Virais, disponível em www.aids.gov.br/pcdt.

11.2.2 Coinfecção pelo HBV em crianças e adolescentes vivendo com HIV/aids

A hepatite B é infecção de transmissão parenteral, sexual e **vertical (perinatal e intrauterina)**. **A transmissão perinatal, no momento do parto, é umas das vias mais importantes de transmissão para os recém-nascidos (RN)**. Nesse cenário a evolução da doença apresenta maior chance de cronificação.

O impacto de adoecimento da infecção pelo vírus da hepatite B (HBV) considera principalmente as infecções adquiridas antes dos 5 anos de idade, portanto, embora sua epidemiologia venha mudando ao longo do tempo devido a fatores como a vacinação em larga escala e políticas de testagem para a população, as ações de prevenção devem ter as gestantes e crianças como foco principal.

A coinfecção pelo HIV tem um impacto importante no curso da infecção pelo HBV. Há uma progressão mais rápida para cirrose e carcinoma hepatocelular, maior mortalidade relacionada à doença hepática e pior resposta ao tratamento em comparação com pessoas portadoras de HBV não infectadas pelo HIV.

Indivíduos infectados pelo HIV que desenvolvem hepatite aguda pelo HBV tem cinco a seis vezes mais chance de se tornarem portadores crônicos do HBV, quando comparados a indivíduos soronegativos para o HIV.

Em pacientes coinfectados, o HIV aumenta a replicação do HBV, levando à forma mais grave de doença hepática. Uma vez portador do HBV, o indivíduo tende a evoluir com menores taxas de soroconversão espontânea e apresentar altas taxas de replicação viral.

Crianças nascidas de mães infectadas pelo HBV que são positivas tanto para HBsAg quanto para o HBeAg têm maior risco para aquisição da infecção, entre 70-100%, quando comparadas aquelas nascidas de mães HBsAg positivas que perderam o HBeAg, que possuem entre 5-30% de risco de transmissão vertical (Beasley, 1977; Okada, 1976; Keane, 2016).

O monitoramento da mulher gestante com infecção pelo HBV e as ações de profilaxia para prevenção da transmissão vertical para hepatite B a partir do nascimento são as principais ferramentas para prevenção da infecção pelo HBV na infância, como imunoglobulina e vacinação ao nascer.

As indicações de tratamento para as crianças portadoras do HBV devem ser feitas de forma criteriosa e sempre sob a supervisão de especialistas seguindo-se recomendações para esta faixa etária.

Os medicamentos 3TC e TDF possuem atividade contra o HIV e HBV. Desta maneira, estes fármacos devem ser preferencialmente administrados como parte da TARV em crianças e adolescentes co-infectados HIV-HBV. No Brasil, recomenda-se o início de terapia com TDF/3TC. O TDF está disponível para crianças maiores de 35 kg ou 6 anos. É importante reforçar que a necessidade do uso combinado de 3TC a TDF, é pela possibilidade de seleção de variantes de resistência do HBV para 3TC, que tem baixa barreira genética quando utilizado em monoterapia para tratar o HBV (238).

Para maiores informações sobre o manejo de pacientes com HIV/HBV consulte o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite B e Coinfecções, disponível em: www.aids.gov.br/pcdt, para manejo de gestante e RN exposto verificar no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para a prevenção da transmissão vertical do HIV, Sífilis e Hepatites Virais disponível em: www.aids.gov.br/pcdt e para diagnóstico o Manual Técnico para o Diagnóstico das Hepatites Virais, disponível em www.aids.gov.br

11.2.3 Coinfecção pelo HCV em crianças e adolescentes vivendo com HIV/aids

A infecção pelo HCV ocorre pela via percutânea, por meio da exposição ao sangue, via sexual e por transmissão vertical. A **principal fonte de infecção de HCV em crianças é a transmissão vertical**, sendo rara a via intrauterina. A prevalência de coinfecção HCV/HIV em crianças é baixa

O curso natural da doença hepática em crianças é pouco documentado. Entre as crianças com infecção crônica, foi relatada progressão de fibrose hepática para cirrose em adolescentes, que tem curso mais rápido naquelas coinfectadas com HIV.

É recomendado que as **crianças expostas, nascidas de mães com anti-HCV reagente**, testem para anticorpos **anti-HCV a partir dos 18 meses de idade**.

Desse modo, é necessário diagnóstico e seguimento dessa população de crianças expostas ao vírus da hepatite C. Os anticorpos IgG maternos podem atravessar passivamente a barreira placentária e serem detectados na criança até os 18 meses de idade, sem necessariamente indicar infecção. Quando reagentes após 18 meses idade, os anticorpos são produzidos pela própria criança, indicando infecção.

Se a criança apresentar anti-HCV REAGENTE, deverá ser solicitada CV HCV-RNA para confirmação da infecção.

As evidências científicas sobre o manuseio clínico de crianças coinfectadas são escassas. Não há evidências suficientes sobre o papel da terapia com antirretrovirais na pediatria que demonstrem que o tratamento seja um cofator de dano hepático na coinfeção HCV/HIV.

As crianças expostas e diagnosticadas com co-infecção HIV-HCV deverão ser encaminhadas a um serviço de referência para seguimento. No entanto, a investigação diagnóstica não deve aguardar a consulta com especialista, podendo ser iniciada ainda no serviço de puericultura.

As recomendações terapêuticas para o paciente portador de coinfeção HCV/HIV, conforme genótipo e necessidade de individualização de conduta, estão apresentadas no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite C e coinfeções, disponível em: www.aids.gov.br/pcdt.

11.2.4 Investigação clínica em casos de crianças e adolescentes com alterações persistentes de enzimas hepáticas

Elevações persistentes de enzimas hepáticas devem ser sempre investigadas.

Está indicada a testagem para a presença dos vírus hepatotrópicos (HAV, HBV/D, HCV) ou não hepatotrópicos (CMV e Epstein–Barr vírus entre outros) é indicada em uma primeira etapa de abordagem diagnóstica.

A complementação diagnóstica deve também envolver a investigação de outras hepatopatias, tais como: doença hepática gordurosa não alcoólica, hepatite autoimune, doença de Wilson, deficiência de alfa1 anti tripsina. Recomenda-se o encaminhamento da criança ou adolescente a ambulatório de especialidade para prosseguimento diagnóstico caso necessário.

- ✓ Todas as crianças e adolescentes vivendo com HIV devem ser triados para infecção para HCV na primeira abordagem. Deve-se considerar maior frequência de triagem se houver risco ou exposição recente. Solicitar carga viral de HCV se anti-HCV positivo (para confirmação diagnóstica) ou suspeita de infecção aguda.
- ✓ Adolescentes coinfectados HCV/HIV devem ser informados para evitar o consumo de álcool e outras substâncias hepatotóxicas.
- ✓ Pacientes coinfectados com HCV/HIV que sejam susceptíveis à infecção pelo HAV ou pelo HBV devem ser vacinados contra estes vírus.

11.3 Coinfecção de Sífilis em crianças e adolescentes vivendo com HIV/aids

A sífilis é transmitida predominantemente por via sexual e vertical. A transmissão vertical acontece mais frequentemente intraútero, embora também possa ocorrer durante a passagem do feto pelo canal do parto. A probabilidade da infecção fetal é influenciada pelo estágio da sífilis na mãe e pela duração da exposição fetal. Dessa forma, a transmissão é maior quando a mulher apresenta sífilis primária ou secundária durante a gestação, e/ou quando o tratamento acontece apenas mais tardiamente no curso da gestação.

Sífilis Côgenita

As recomendações para manejo clínico e tratamento para o paciente portador de sífilis congênita, estão apresentadas no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Prevenção da Transmissão vertical de HIV, Sífilis e Hepatites Virais disponível em: www.aids.gov.br/pcdt.

Sífilis Adquirida

Um terço das infecções por sífilis em PVHIV são assintomáticas. As manifestações clínicas da sífilis nas PVHIV são semelhantes às das pessoas sem infecção pelo HIV. Existem alguns estudos que sugerem que a infecção pelo HIV pode afetar a apresentação clínica da sífilis. As lesões genitais atípicas são mais prevalentes e pode ser observada a progressão acelerada da doença em pessoas com imunossupressão avançada. Manifestações clínicas de neurosífilis, como uveíte ou meningite, são mais comuns em pessoas com infecção por HIV.

Diagnóstico Laboratorial

A interpretação dos testes diagnósticos é a mesma para o paciente não infectado pelo HIV. Entretanto há algumas particularidades: nas PVHIV é mais frequente a presença de altas diluições ao diagnóstico e maior frequência de resultados falso negativos. Portanto, na suspeita de sífilis e presença de testes sorológicos não reagentes ou com interpretação não clara, é importante considerar o efeito prozona ou formas alternativas de diagnóstico, como a biópsia da lesão.

Para mais informações sobre diagnóstico laboratorial da Sífilis Adquirida consulte o Manual Técnico para o diagnóstico da Sífilis, disponível em: www.aids.gov.br

Rastreamento de casos

As crianças ou adolescentes vivendo com HIV devem ser testadas para sífilis na primeira consulta, abordagem da criança exposta ao HIV ou diagnóstico do HIV. Uma triagem mais frequente pode ser apropriada com base nos comportamentos de risco individuais e na epidemiologia local.

Neurosífilis

A neurosífilis pode ocorrer em qualquer fase da sífilis com diferentes apresentações clínicas muitas vezes semelhantes às dos indivíduos que não têm infecção pelo HIV. Entretanto, quadros como uveíte ou meningite podem ser mais comuns em PVHIV.

A investigação de sinais e sintomas neurológicos deve ser realizada em todas as crianças e adolescentes coinfectadas com sífilis. Em caso de sintomas, a punção lombar é indicada. Já entre pacientes assintomáticos é importante estar atento à escassez de dados científicos de qualidade para orientar a tomada de decisões.

Indicações da punção lombar para pesquisa de neurosífilis

- ✓ **na presença de sintomas neurológicos;**
- ✓ **após falha ao tratamento clínico**

Tratamento

As PVHIV coinfectadas com sífilis devem receber tratamento clínico semelhante ao das pessoas não infectadas pelo HIV (Quadro 46). O regime posológico depende do estágio da doença, mas a Penicilina Benzatina é a droga de escolha. O tratamento precoce é importante para interrupção da cadeia de transmissão.

Regimes alternativos para penicilina não foram bem estudados em PVHIV com sífilis. Pessoas que apresentam reação alérgica grave (anafilaxia), devem ser cuidadosamente avaliadas quanto à necessidade de receber outra droga que não penicilina.

Não há particularidades para o início de TARV em pacientes coinfectados com sífilis.

Quadro 46: Resumos dos esquemas terapêuticos para sífilis e seguimento

Estadiamento	Esquema terapêutico	Esquema terapêutico
	Adultos e adolescentes com mais de 45 Kg	Crianças e adolescentes com menos de 45Kg
Sífilis primária, secundária e latente recente (com menos de um ano de evolução)	Penicilina G benzatina 2,4 milhões UI, IM, dose única (1,2 milhão UI em cada glúteo)	Penicilina G benzatina 50 mil UI/Kg, IM, dose única
Sífilis latente tardia (com mais de um ano de evolução) ou latente com duração ignorada e sífilis terciária	Penicilina G benzatina 2,4 milhões UI, IM, semanal, por 3 semanas Dose total: 7,2 milhões UI, IM	Penicilina G benzatina 50 mil UI/Kg, IM semanal, por 3 semanas Dose total: 7,2 milhões UI, IM
Neurossífilis	Penicilina cristalina 18-24 milhões UI/dia, por via endovenosa, administrada em doses de 3-4 milhões UI, a cada 4 horas ou por infusão contínua, por 14 dias	Penicilina cristalina 50 mil UI/Kg/dose, por via endovenosa, a cada 4 horas ou por infusão contínua, por 14 dias

Nota ¹ Os pacientes devem ser seguidos em intervalos mais curtos (a cada 60 dias) e as gestantes, mensalmente, para serem avaliados com teste não treponêmico, considerando a detecção de possível indicação de retratamento (quando houver elevação de títulos dos testes não treponêmicos em duas diluições (ex.: de 1:16 para 1:64, em relação ao último exame realizado), devido à possibilidade de falha terapêutica.

² Os pacientes devem ser seguidos em intervalos mais curtos (a cada 60 dias) e avaliados quanto à necessidade de retratamento, devido à possibilidade de falha terapêutica

Segurança na administração de Penicilina

A penicilina é um medicamento seguro. A possibilidade de reação anafilática à administração de Penicilina Benzatina é de 0,002%, segundo levantamento das evidências científicas constante no relatório de recomendação elaborado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologia no SUS (CONITEC) disponível em www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2015/57994/_p_relatorio_penicilina_sifilis_congenita_secreta_38035.pdf

O receio de ocorrência de reações adversas não deve ser impeditivo para a administração de penicilina benzatina nos serviços de saúde, especialmente na Atenção Básica.

Jarisch-Herxheimer é uma reação febril aguda, não alérgica, que geralmente ocorre nas primeiras 24-48h horas após tratamento para a sífilis. A febre pode ser acompanhada de dor de cabeça, mialgias, sudorese, hipotensão e piora das lesões de pele se inicialmente presentes. A reação normalmente é autolimitado e resolve-se dentro de 12-24 horas. Ocorre mais frequentemente após o tratamento da sífilis precoce. A coinfeção com HIV não altera o tipo e intensidade da reação. Não há como prevenir a reação, mas podem ser orientados cuidados sintomáticos com antipiréticos.

Seguimento clínico

O monitoramento laboratorial é realizado através dos testes imunológicos não-treponêmicos.

Recomendado acompanhamento a cada 3 meses durante o primeiro ano e, se ainda houver reatividade em diluições decrescentes, deve-se manter o acompanhamento semestral até estabilização.

Na ocorrência de diluições persistentemente elevadas, ou caso não ocorra a queda esperada, realizar a avaliação de sinais e sintomas neurológicos e possibilidade de neurosífilis, e investigar a possibilidade de reexposição.

Indivíduos tratados para neurosífilis devem ser submetidos a punção liquórica de controle após 3 meses do término do tratamento. Na persistência de alterações liquóricas, recomenda-se o retratamento e punções de controle em intervalos de 6 meses até a normalização da celularidade e VDRL não reagente.

Em 15-20% das pessoas os títulos de teste não treponêmico podem permanecer reativos por períodos prolongados, mas em um nível estável normalmente menores ou iguais a 1:8. Isso não é considerado falha de tratamento.

Particularidades no cuidado de crianças e adolescentes com diagnóstico de sífilis

As crianças com suspeita ou diagnosticadas com sífilis adquirida, devem ser avaliadas para história de sífilis congênita ou abuso sexual.

Em adolescentes com diagnóstico de sífilis é importante realizar o aconselhamento para orientação de práticas de sexo seguro, imunizações (para hepatite B, HPV). Nesses casos, como previsto no Estatuto da Criança e Adolescente (ECA), deve-se avaliar a capacidade de discernimento do adolescente.

Quando o diagnóstico for em adolescentes a avaliação e tratamento da parceria sexual também é crucial para a quebra da cadeia de transmissão.

A parceria sexual da pessoa diagnosticada com sífilis deve ser avaliada clinicamente (sorologia) e tratada presuntivamente com regimes descritos nas recomendações atuais pelo alto risco de infecção de sífilis.

Maiores informações sobre o manejo da Sífilis podem ser encontradas no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis, disponível em: <http://www.aids.gov.br/pcdt>.

As recomendações para manejo clínico e terapêuticas para criança e adolescente vítima de violência sexual, estão apresentadas no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Profilaxia Pós-Exposição de Risco à Infecção pelo HIV, IST e Hepatites virais disponível em: www.aids.gov.br/pcdt

12 Infecções oportunistas em crianças e adolescentes vivendo com HIV/aids

12.1 Profilaxia das infecções oportunistas

A imunodeficiência relacionada ao HIV é o maior fator de risco para as IO, e a prevenção ou a recuperação da imunodeficiência relacionada ao HIV com a TARV associada a prática de imunização é de suma importância para prevenção de IO.

A forma mais comum de uma criança adquirir infecções oportunistas é através das mães infectadas. Mulheres vivendo com HIV têm uma maior probabilidade de adquirirem e transmitirem (ex.: tuberculose) as IO para outros membros familiares como crianças vivendo e convivendo com HIV. 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 de LT- CD4+ e a porcentagem de LT-CD4+, são ferramentas bem estabelecidas para a avaliação da imunidade. (215,216).

As IO 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 SIR pode complicar o tratamento das IO, quando uma resposta adequada a TARV é estabelecida.

Pneumonia por *Pneumocystis jiroveci*

A pneumonia por *Pneumocystis jiroveci* (pneumocistose) continua sendo uma importante doença definidora de AIDS. 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 LT-CD4+ abaixo de 500 céls/mm³ ou menor que 15% e nas crianças acima de 6 anos de idade com infecção comprovada e LT-CD4+ abaixo de 200 céls/mm³ ou menor que 15%.

Primeira escolha:

Sulfametoxazol (SMX) 750mg/m² /dia ou 25 mg/Kg/ dia + Trimetoprim (TMP) 150mg/m² /dia ou 5 mg/Kg/ dia, via oral, dividido em 2 doses ao dia, 3 vezes /semana, em dias alternados, podendo ser utilizado nas mesmas doses acima em 1 dose diária 3

vezes/semana em dias alternados, ou dividida em 2 doses ao dia 7 dias da semana ou dividida em 2 doses ao dia, em dias alternados, 3x/semana caso necessário.

Alternativo:

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

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

Atovaquona: Crianças de um a três meses e maiores de 24 meses a 12 anos de idade: 30mg/kg/dia, máximo de 1.500mg, via oral, uma vez/dia;

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

Crianças acima de 12 anos de idade: 1.500mg, via oral, uma vez/dia.

Profilaxia secundária

Indicação: Pneumocistose prévia

Primeira escolha

SMX-TMP 750mg SMX/m² /dia duas doses, 3x/semana, em dias consecutivos Alternativas: dose total 1x/ dia, em dias consecutivos; duas doses, 3x/ semana, em dias alternados; ou duas doses, todos os dias da semana, por tempo indeterminado.

Alternativo

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

Crianças acima de 5 anos: pentamidina aerosol 300mg, uma vez/ mês.

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

Mycobacterium tuberculosis

Crianças com idade inferior a 5 anos e aquelas com o HIV, tem maior susceptibilidade de desenvolver tuberculose, com pico ocorrendo nos 12 meses após a infecção. Ocorre doença progressiva, inclusive meningite e sepsis micobacteriana, mais comuns em crianças mais novas e com comprometimento imunológico mais severo. (218,219). Para maiores detalhes consultar capítulo 11.

Varicella zoster

A profilaxia primária está indicada quando:

- ✓ Houver exposição em crianças não vacinadas com duas doses da vacina ou histórico negativo para varicela **ou**;
- ✓ Exposição a varicela mesmo para crianças com história de varicela prévia ou que receberam 2 doses da vacina, desde que se apresentem imunodepressão grave ou moderada

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.

Toxoplasma gondii

O principal modo de transmissão da infecção por *T. gondii* para crianças é a via congênita, ocorrendo quase exclusivamente em recém-nascidos de mães que adquiriram a infecção durante a gestação. Crianças mais velhas, adolescentes e adultos jovens tipicamente adquirem a infecção por 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 *T. gondii* em mulheres infectadas pelo HIV não é conhecida, entretanto alguns poucos casos e transmissão materno infantil em mulheres vivendo com HIV e gestantes são relatados. (220)

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

Profilaxia primária

A profilaxia primária está indicada quando o paciente tiver sorologia positiva (IgG) para toxoplasmose e grave imunodepressão, quando o LT-CD4+ estiver abaixo de 15% em crianças com menos de 6 anos de idade ou LT-CD4+ menor que 100 céls /mm³ para crianças com mais de 6 anos.

Primeira escolha

Sulfametoxazol (SMX) 750mg/m² /dia ou 25mg/Kg/ dia + Trimetoprim (TMP) 150mg/m² /dia ou 5mg/ Kg/dia, via oral, 12/12h, diariamente. Alternativamente pode-se também prescrever as mesmas doses acima para uma vez ao dia, 3 vezes/semana em dias alternados **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, uma vez/ dia + Ácido folínico 5-10mg/dia, 3 vezes/semana

Dapsona, 2mg/kg/dia, uma 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 relatadas como micobacterias não tuberculoas (ex., *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium intracellulare*, e *Mycobacterium paratuberculosis*).

A MAC foi a segunda maior causa de infecção oportunista em crianças HIV infectadas, antes da era da TARV. Presume-se que a MAC seja adquirida por exposições rotineiras, através das vias inalatória, inoculatória ou ingestão. A colonização do trato respiratório e gastrointestinal pode levar a disseminação da doença. A MAC pode se apresentar como linfadenite. (222,223)

Profilaxia primária:

Uso por tempo indeterminado.

Primeira escolha

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

Alternativo

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

Profilaxia secundária:

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).

Criptococose

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.

Profilaxia somente secundária

Indicação na presença de doença prévia

Primeira escolha

fluconazol na dose de 6mg/kg/dia,

Alternativo

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,

Primeira escolha

Itraconazol 5mg/kg/dia, a cada 24-48h

Alternativa

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 devendo ser abordada prontamente posto a severidade e gravidade observada em muitos pacientes. (224-228). É de fácil manejo e necessita de monitoramento clínico e laboratorial.

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 da era HAART, as infecções bacterianas graves eram as doenças oportunistas mais comumente encontradas em crianças HIV infectadas. A pneumonia era a infecção bacteriana mais comum, seguido por bacteremia e infecção do trato urinário. Outras infecções graves como osteomielite, meningite, otite média e sinusite eram muito comuns naquelas crianças sem tratamento para o HIV. (221)

Profilaxia primária

Primeira escolha:

IVIG 400mg/kg/mês

Alternativo:

Sulfametoxazol (SMX) 750mg/ m²/dia ou 25 mg/Kg/dia + Trimetoprim (TMP) 150mg/m² /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 (meningite, pneumonia, septicemia, infecções ósseas ou articulares) (mais que dois episódios/ano). (229)

Primeira escolha

IVIg 400mg/kg/mês

Alternativo

SMX-TMP 750mg SMX/ m²/dia, duas doses diárias

Candidíase

A infecção fúngica mais comum são causadas pela *Candida sp*. Doenças localizadas causadas por *Candida sp*, 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 pode levar 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 disseminado 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 acometimento cutâneo, de olhos e boca.

O tratamento para profilaxia secundária 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)

Doença de Chagas

Algumas considerações sobre a DC cabem ser ressaltadas pois o Brasil é um país endêmico para este agravo e além disso a maior prevalência da infecção pelo HIV em crianças tem ocorrido em regiões de alta endemicidade da DC.

A coinfeção pelo HIV e *Trypanosoma cruzi* foi descrita pela primeira vez na década de 90. Desde então vários casos têm sido relatados; os efeitos desta coinfeção ainda não estão esclarecidos e pouco se sabe sobre o impacto de uma infecção sobre a outra. Recomenda-se que seja feita triagem sorológica da mãe infectada pelo HIV e do RN exposto. Porém mais estudos são necessários para melhor caracterizar a associação encontrada.

A DC, ataca vários tecidos e órgãos e apresentam lesões cuja patogênese está ligada à relação hospedeiro-parasita. A expressão da resposta imune no mecanismo fisiopatogênico reflete-se em reações inflamatórias focais ou difusas, muitas vezes associadas à necrose tissular. Em pacientes adultos coinfectados, estima-se uma frequência de reativação da DC de 20%. A elevada frequência de casos de reativação pode estar relacionada à imunossupressão. Recentemente, mostrou-se relação direta entre nível de parasitemia (por PCR quantitativa) e CV HIV, relação inversa entre parasitemia e nível de LT-CD4+ ou relação CD4+/CD8+ em indivíduos coinfectados, com ou sem reativação.

Estudos prospectivos têm demonstrado a importância da parasitemia elevada (por métodos quantitativos) como fator preditivo de reativação (50% dos casos).

Grande parte dos pacientes infectados por HIV com reativação da DC evoluiu para óbito antes mesmo do diagnóstico etiológico ou durante o tratamento específico para a doença. A elevada (até 100%) letalidade registrada, particularmente na presença de meningoencefalite, ocorreu nos casos não diagnosticados ou diagnosticados e tratados tardiamente. Se o tratamento é retardado por pelo menos 30 dias do início do quadro, a mortalidade nesses casos é de 80%, mas reduz-se para 20% quando o tratamento é instituído dentro de 30 dias.

Definição diagnóstica

Recomenda-se que toda pessoa infectada pelo HIV com história epidemiológica compatível com infecção por *T. cruzi* deva ser avaliada por testes sorológicos padronizados (hemaglutinação indireta, imunofluorescência indireta e ELISA). A avaliação sorológica é o padrão-ouro para diagnóstico da DC na fase crônica, apesar de não confirmar o diagnóstico da reativação.

Na maioria dos casos, a reativação foi descrita no SNC, seguido pelo coração, e caracterizada clinicamente por sinais de doença aguda, sendo a febre a principal manifestação. O quadro clínico focal de cada órgão acometido é inespecífico, variando para o SNC desde cefaleia a sinais de hipertensão intracraniana, convulsões, localização motora e coma, gerando confusão diagnóstica, principalmente com meningoencefalite por toxoplasmose e tumores do sistema nervoso central (em especial linfomas). Entre as principais características diferenciais da meningoencefalite por *T. cruzi* em relação àquela por *Toxoplasma gondii* incluem-se: sede das lesões mais frequente na substância branca do que na cinzenta, sem descrição nos núcleos da base, hemorragia difusa das áreas necróticas, grande presença de parasitos nos tecidos, lesões mielínicas frequentes e de maior

intensidade, leptomeninges com acometimento difuso e de intensidade variável, menor frequência e intensidade de vasculite necrosante e trombose.

Para complementação diagnóstica, são indicados métodos de imagem, nos quais se verifica a presença de lesões iso ou hipodensas únicas ou múltiplas, de aspecto pseudotumoral, com ou sem reforço anelar de após contraste venoso, podendo apresentar ou não efeito de massa. Assim, em contextos epidemiológicos favoráveis para a DC, todos os casos com lesões cerebrais com efeito de massa devem ser avaliados quanto à possibilidade de infecção por *T. cruzi* reativada.

No coração, a reativação consiste em desencadeamento ou exacerbação de insuficiência cardíaca congestiva, arritmias, bloqueios atrioventricular, de ramo e fasciculares. Outros locais menos comuns de reativação são pericárdio, peritônio, pele, intestino e colo uterino.

Nos casos de reativação, o parasita é facilmente encontrado por métodos diretos no sangue periférico, no líquido e/ou em outros fluidos corporais (líquidos ascítico e pericárdico). A presença de tripomastigotas de *T. cruzi* pelo exame microscópico caracteriza, portanto, a reativação da doença. Como métodos diretos no sangue, estão disponíveis a pesquisa em creme leucocitário, o micro-hematócrito e o método QBC. No líquido, o parasita é pesquisado no precipitado de material centrifugado, podendo ser utilizado também o método QBC.

Diante da suspeita clínica, a negatividade da pesquisa direta do parasita não exclui a possibilidade de reativação da DC, devendo, nesses casos, ser realizadas pesquisas repetidas no sangue e no líquido.

A positividade do xenodiagnóstico, da hemocultura e da pesquisa de DNA do parasita por PCR não deve ser considerada como evidência de reativação, uma vez que, na fase crônica da doença em pacientes imunocompetentes, a parasitemia pode ser demonstrada por esses métodos.

Tratamento específico da reativação

A evidência de reativação parasitária deve ser abordada com internação hospitalar e instituição de tratamento específico, seguindo os esquemas apresentados no quadro a seguir.

Fármaco	Dose	Esquema	Duração
Benzonidazol, comprimidos de 100 mg	5 a 7 mg/kg/dia	8/8 horas ou 12/12 horas	60-90 dias
Benzonidazol, formulação pediátrica	7 a 10 mg/kg/dia	8/8 horas ou 12/12 horas	60-90 dias

Profilaxia

Recomenda-se a manutenção da profilaxia por longo prazo, até a reconstituição estabelecida do sistema imune, após a

TARV. A profilaxia secundária é feita com benzonidazol, de 2,5 a 5 mg/kg/dia, 3 vezes por semana. Entretanto, essa recomendação precisa ser melhor validada em estudos prospectivos, considerando a baixa frequência de recidivas em pacientes que recebem TARV.

13 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 IST-HIV/aids e Hepatites Virais para as crianças e adolescentes vivendo com HIV. Os imunobiológicos recomendados estão disponíveis nas salas de vacinação na rotina dos serviços de saúde e nos CRIE, conforme indicação. Este calendário poderá ser modificado em situações de incorporação ou substituição de imunobiológicos pelo **Programa Nacional de Imunizações (PNI)**.

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

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 **administrada** nas crianças susceptíveis não infectadas pelo HIV, em 2 doses, para a proteção de seus contatos domiciliares com imunodeficiência

- **Poliomielite** inativada, durante todo esquema, que deve ser utilizada nas crianças que convivem com pessoasportadoras de imunodeficiência.

- Crianças não vacinadas deverão iniciar vacinação de acordo com a idade seguindo calendário preconizado pelo MS.

CALENDÁRIO VACINAL DE CRIANÇAS EXPOSTAS OU INFECTADAS PELO HIV

Grupo alvo	Idade	BCG	HEPATITE B	PENTA	VIP	HIB	PNEUMO 10	MENINGO C	INFLUENZA	FEBRE AMARELA	TRIPLICE VIRAL	VARICELA	HEPATITE A	PNEUMO 23	dT
Criança	Ao nascer	Dose única	Dose ao Nascer												
	2 meses			1ª dose	1ª dose		1ª dose								
	3 meses							1ª dose							
	4 meses			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 única					
	12 meses						Reforço				1ª dose	1ª dose	1ª dose		
	15 meses			1ª reforço	1ª reforço			Reforço			2ª dose (com tetra viral)	2ª dose (com tetraviral)			
	18 meses												2ª dose		
	2 anos													1ª dose	
	4 anos			2ª reforço (com DTP)	2ª reforço										
	6 anos								2ª dose ⁽¹⁾						2ª dose
Adolescente	110 a 19 anos		4 doses ⁽¹⁾			2 doses ⁽¹⁾		2 doses ⁽¹⁾			2 doses ⁽¹⁾				Reforço a cada 10 anos

¹ Se não tiver recebido o esquema completo na infância

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.

- **A partir dos 5 anos de idade, pessoas portadoras de HIV não devem ser vacinadas, mesmo que assintomáticas e sem sinais de imunodeficiência.**
- Não se indica a revacinação.

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.

- Se a mãe for HbsAg positiva: Administrar simultaneamente, em local diferente da vacina a imunoglobulina anti-hepatite B (IGAHB) (preferencialmente nas primeiras 12 horas) podendo a imunoglobulina ser administrada no máximo até 7 (sete) 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.

- **Adolescentes de 10 a 18 anos sem comprovação de vacinação aplicar quatro doses.**

Vacina penta - *difteria, tétano, pertussis, hepatite B (recombinante) e Haemophilus influenzae B (conjugada)*:

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 e um 2º (segundo) reforço com DTP aos 4 anos de idade.
- Crianças até 6 anos 11 meses e 29 dias, sem comprovação ou com esquema vacinal incompleto, iniciar ou complementar esquema com penta.
- A vacina penta está contraindicada para crianças a partir de 7 anos de idade.

Vacina Haemophilus influenza B – HiB

Vacina com polissacarídeo da bactéria conjugado à proteína

- **Nas indicações de substituição de penta por DTP Acelular + hepatite B + HiB** ou isoladamente. Doses aos 2, 4 e 6 meses.

Reforços:

- Aplicar um reforço aos 15 meses.

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.

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.

Vacina rotavírus humano G1P1[8] (atenuada) – Rotavírus

Vacina com vírus vivo atenuado

Administrar 2 doses, aos 2 e 4 meses de idade. A primeira dose pode ser administrada a partir de 1 mês e 15 dias até 3 meses e 15 dias. A segunda dose pode ser administrada a partir de 3 meses e 15 dias até 7 meses e 29 dias. Manter intervalo mínimo de 30 dias entre as doses

- Crianças expostas e infectadas pelo HIV podem receber a vacina.

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. Administrar 3 doses aos 2, 4 e 6 meses de idade, com intervalo de 2 meses entre as doses, mínimo de um mês.

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.

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. Administrar uma segunda dose de Pneumo 23, após 5 anos da primeira dose.
- Não se deve aplicar mais de duas doses da Pneumo 23;

Vacina meningocócica C – Meningo C

Vacina com polissacarídeo da bactéria conjugado à proteína

- Administrada aos 3 e 5 meses de idade

Reforços:

- É recomendado um reforço: aos 12 meses de idade.

Nota: A partir de 12 meses de idade até menores de 19 anos de idade, para os não vacinados anteriormente ou com esquema incompleto, estão indicadas duas doses com intervalo de dois meses.

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.

Vacina sarampo, caxumba, rubéola – Tríplice viral

Vacina de vírus vivos atenuados

- 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 céls/mm³, por pelo menos 6 meses, a vacina deve ser **administrada aos 12 meses de idade. Indica-se uma dose aos 15 meses com vacina tetraviral (SCRV), respeitando o intervalo mínimo de 4 semanas entre as doses. A tetraviral corresponde à segunda dose da vacina tríplice viral e uma dose da vacina varicela.**
- 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 céls/mm³, por pelo menos 6 meses ou sintomatologia grave (Categoria C).

Vacina varicela (atenuada) – Varicela

Vacina com vírus vivo atenuado

- Deve ser aplicada aos 12 meses de idade e aos 15 meses com a tetraviral
- Crianças e adolescentes que não tiver recebido o esquema completo na infância suscetíveis e infectados pelo HIV, nas categorias clínicas N, A e B com LT-CD4+ acima de 15% (ou > 200 céls/mm³, nos maiores de 5 anos). Recomendam-se duas doses com intervalo de três meses entre as doses.

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.

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 a vacina penta ou com a vacina com esquema de DTP acelular +HiB + HB.

Reforços:

- Doses de reforço indicadas a cada 10 anos.
- **Adolescentes de 10 a 19 anos de idade sem esquema de comprovação anterior aplicar 3 doses aos 0, 2 e 4 meses com reforço a cada 10 anos.**

Vacina febre amarela (atenuada) – Febre Amarela

Vacina com vírus vivo atenuado

- **Deve ser administrada dose única aos 9 meses,**
- **Não deve ser administrada simultaneamente com a vacina tríplice viral nos primo vacinados, menores de 2 anos.**
- **Atenção:** A eficácia e segurança da vacina 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, de acordo orientação do médico assistente em conformidade com as orientações do Ministério da Saúde. **(Quadros 48 e 49).**

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

Quadro48

Quadro 49

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 ³	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. Para menores de 5 anos, valorizar preferencialmente o percentual de LT-CD4+.
- Orientar aos pacientes ou a seus responsáveis, sobre o risco/benefício de receber a vacina febre amarela, levando-se em consideração, a possibilidade de eventos adversos e de não resposta à vacina.

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 0-2-6 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 PVHIVi. 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.

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 18 anos de idade administrar a vacina dTPa a partir da 20ª semana de gestação e a cada gestação.

14 Profilaxia Antirretroviral Pós-Exposição (PEP) de Risco à Infecção pelo HIV e Profilaxia Pré-Exposição (PrEP) de Risco à Infecção pelo HIV

A PEP e a PrEP se insere no conjunto de estratégias da Prevenção Combinada, cujo principal objetivo é ampliar as formas de intervenção para evitar novas infecções pelo HIV.

14.1 PEP

A PEP consiste em uma profilaxia à infecção pelo HIV com antirretrovirais. Deve ser iniciada até 72 horas após a exposição de risco e é indicada por 28 dias.

A PEP se insere no conjunto de estratégias da Prevenção Combinada, cujo principal objetivo é ampliar as formas de intervenção para evitar novas infecções pelo HIV. Nesse sentido, reforça-se a indicação para além daquelas situações em que a PEP é classicamente indicada, como violência sexual e acidente com material perfurocortante, com vistas a ampliar o uso dessa intervenção em todas as exposições que representem risco de infecção pelo HIV. Em situações de exposições ao HIV, devem-se considerar potenciais exposições a outros agentes infecciosos, como patógenos de transmissão sexual e sanguínea (vírus das hepatites B e C) e de transmissão sexual (*Treponema pallidum*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*), além do risco de gravidez indesejada. (252)

O abuso sexual deve ser observado em crianças e adolescentes e representa um risco em particular devido a possibilidade de exposições múltiplas, trauma de mucosa vaginal e anal, ectopia cervical e espessura menor do epitélio vaginal das crianças.
(254)

A incidência de infecção do HIV teve aumento significativo nos adolescentes e jovens acima de 15 anos, que são sexualmente ativos, porém apresentam uma percepção do risco de infecção muito baixa, e podem apresentar uso irregular de proteção durante suas práticas sexuais.

Assim, orientações sobre transmissibilidade do vírus, práticas de sexo seguro, parceria sorodiferentes e PEP são muito importantes. e devem ser abordadas em cada consulta conforme maturidade e compreensão de cada criança e adolescente Para mais informações sobre conduta no manejo e prescrição da PEP, acessar o PCDT de PEP disponível em:

<http://www.aids.gov.br/pcdt>

14.2 PrEP

A profilaxia pré-exposição ao HIV (PrEP) de risco a infecção pelo HIV, consiste no uso profilático de antirretrovirais em indivíduos sob **alto risco** de infectar-se pelo HIV.

Entre os indivíduos sob maior risco de infecção, prioritários para uso desta nova estratégia de prevenção, encontram-se homens que fazem sexo com homens (HSH), pessoas transexuais, profissionais do sexo e parcerias sorodiferentes.

As recomendações atuais para o uso de PrEP são para indivíduos maiores de 18 anos e podem ser acessadas no PCDT de PrEP disponível em: <http://www.aids.gov.br/pcdt>

15 Anexos

15.1 Antirretrovirais para uso em crianças e adolescentes

Medicamento	Dose recomendada, efeitos adversos e contraindicações	Apresentação e conservação	Comentários
Inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeo/nucleotídeo (ITRN)			
Abacavir (ABC)	>= 3 meses: 8 mg/kg 12/12h (dose máx. 600	Solução oral 20mg/ml: refrigerar após aberto;	Pode ser administrado com alimentos

	<p>mg dia)</p> <p>>= 12 anos 300 mg</p> <p>12/12h</p> <p>Reações de hipersensibilidade;</p> <p>Genótipo HLA-B*5701 positivo contraindica o ABC</p>	<p>Comprimido de 300 mg,</p> <p>manter entre 15°C-25°C</p>	
Lamivudina (3TC)	<p>< 30 dias; 2 mg/kg</p> <p>12/12h</p> <p>>30 dias: 4 mg/kg</p> <p>12/12h, dose máx. 300 mg dia)</p> <p>>= 12 anos 150 mg</p> <p>12/12h</p> <p>Náusea, diarreia, cefaleia, fadiga, exacerbação de hepatite B se interrompido</p>	<p>Solução oral 10mg/ml:</p> <p>manter entre 15°C-30°C</p> <p>Comprimido de 150 mg,</p> <p>manter entre 15°C-30°C</p>	<p>Pode ser administrado com alimentos</p>
Tenofovir (TDF)	<p>2 a12 anos:</p> <p>8 mg/kg/dose ao dia;</p> <p>> 12 anos e /ou >= 35 kg:</p>	<p>Comprimido de 300 mg,</p> <p>manter entre 15°C-30°C</p>	<p>Pode ser administrado com alimentos. Ajustar dose em caso de</p>

	<p>300 mg dia 1x dia; Vômitos, náusea, cefaleia, disfunção tubular renal, desmineralização óssea, exacerbação de hepatite B se interrompido. Monitorização da função renal</p>		insuficiência renal.
Zidovudina (AZT)	<p>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 > 4 semanas < 18 anos 180-240 mg/m² 12/12 horas</p>	<p>Solução oral 10mg/ml: manter entre 15°C-30°C Frasco ampola 10 mg/ml Após reconstituição: 2°C a 8°C, até 24 horas após sua preparação Se for mantido entre 15°C a 30°C, até 8 horas após sua preparação Comprimido de 100 mg, manter entre 15°C-30°</p>	

	4kg-9kg: 12 mg/kg 12/12h; 9kg-30kg: 9 mg/kg 12/12h; ≥ 30 kg: 300 mg/12/12h		
Medicamento	Dose recomendada, efeitos adversos e contraindicações	Apresentação e conservação	Comentários
Inibidores da transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos (ITRNN)			
Nevirapina (NVP)	Tratamento: >14 dias 8 anos: 200mg/m ² 1x ao dia por 14 dias de uso, após 200mg/m ² 12/2h; > = 8 anos: 12-150 m/m ² (dose máxima 200 mg12/12h) Adolescente: 200mg 1x ao dia por 14 dias de uso, após 200mg 12/2h; Exantema, hepatite e síndrome de Steven- Johnson; Monitorar função hepática;	Solução oral 10mg/ml: manter entre 15°C-30°C Comprimido de 200 mg, manter entre 15°C-30°C	Pode ser administrado com alimentos
Efavirenz (EFV)	>= 3 meses e >3,5 kg:	Solução oral 30mg/ml:	Pode ser administrado

	<p>3,5 kg < 5 kg: 100 mg/dia 5kg < 7,5 kg: 150 mg/dia 7,5kg < 15 kg: 200 mg/dia 15 kg < 20 kg: 250 mg/dia 20 kg < 15kg: 300 mg/dia 25 kg < 32,5 kg: 250 mg/dia 32,5 kg < 40 kg: 400 mg/dia => 40 kg: 600 mg/dia</p>	<p>manter entre 15°C a 30°C</p> <p>Comprimido ou cápsula 200 mg e 600 mg: manter entre 15°C a 30°C</p>	<p>com alimentos</p>
Etravirina (ETR)	<p>6 a 18 anos >= 16 kg 16kg a 20kg: 100 mg 12/12h 20kg < 25kg: 125 mg 12/12h 25kg < 30kg: 150 mg 12/12h => 30 kg: 200 mg 12/12h</p> <p>Síndrome de Steven-Johnson, náuseas, exantema, reação de hipersensibilidade.</p>	<p>Comprimido ou cápsula 100 mg e 600 mg: manter entre 15°C a 30°, na própria embalagem</p>	<p>Administrar sempre com refeição leve que contenha gordura. Pode ser dissolvido em água. Não pode ser coadministrado com TPV/r, IP sem ritonavir ou com ITRNN. Cautela se for coadministrado com LPV/r</p>
Medicamento	<p>Dose recomendada, efeitos adversos e contraindicações</p>	<p>Apresentação e conservação</p>	<p>Comentários</p>

Inibidores de Protease (IP)			
Atazanavir/r (ATZ/r)	<p>6 a 18 anos >= 15 kg 15kg a 20kg: 150 mg 12/12h 20kg<32kg: 250 mg 12/12h 32kg<40kg: 150 mg 12/12h => 40 kg: 300 mg 12/12h Sempre associado ao RTV 100 mg 12/12h</p> <p>Náusea, cefaleia, icterícia, elevação de bilirrubina total</p>	<p>Cápsulas 200 mg e 300 mg: manter entre 15°C a 30</p>	<p>Administrar com alimentos, contraindicado o uso de inibidores de bomba de prótons</p>
Darunavir/r	<p>=>6 anos 15kg a 30kg: 375 mg +Rtv 0,6ml 12/12h 30kg<40kg: 375 mg +Rtv 0,6ml 12/12h 40kg<40kg: 450 mg +Rtv 0,8ml 12/12h => 40 kg: 600 mg +rtv 100mg 12/12h</p> <p><6 anos:</p>	<p>Comprimidos de 75 mg, 150 mg e 300 mg: manter entre 15°C a 30°C</p>	<p>Administrar com alimentos ou após as refeições</p>

	<p>10kg a 11kg: 200 mg +Rtv 0,4ml 12/12h 12kg<13kg: 240 mg +Rtv 0,5ml 12/12h 13kg<14kg: 260 mg 14kg<15kg: 280 mg +Rtv 0,6ml 12/12h rtv 0,5ml 12/12h</p> <p>Exantema, náusea, cefaléia, checar hipersensibilidade às sulfonamidas</p>		
Lopinavir/r (LPV/r)	<p><14 dias<12 meses: 300 mg/75mg m² 12/12h; >= 1 ano: 230 mg/57,5mg m² >35 kg 400 mg 12/12h + RTV 100 mg 12/12h</p> <p>Diarréia, náusea, vômitos cefaléia, checar função hepática.</p>	<p>Solução oral 80/20mg/ml Manter entre 2°C a 8°C</p>	<p>Administrar com alimento ou após as refeições</p>

Tipranavir (TPV/r)	2-18 anos: 14 mg/kg + 6 mg/kg de RTV de 12/12 h Dose máxima 500mg/200mg	Solução oral 100 mg/ml Cápsula gelatinosa 250 mg Manter entre 15°C-30°C	Administrar preferencialmente com alimento ou após as refeições. Não usar com suplementos contendo vitamina E
Inibidores de Integrase			
Medicamento	Dose recomendada, efeitos adversos e contraindicações	Apresentação e conservação	Comentários

Raltegravir (RAL)	<p>2 a < 12 anos: 14kg<20kg: 100 mg 12/12 h; 20kg<28kg: 150 mg 12/12h 28kg<40kg: 200 mg 12/12h >= 40 kg 300 mg de 12/12h => 12 anos: 400 mg 12/12h</p> <p>Náuseas, tonturas, insônia, exantema, Síndrome de Steven-Johnson, pancreatite, elevação de AST, ALT.</p>	<p>Comprimido 100 mg e 400 mg Manter entre 15°C a 30°C</p>	<p>Administrar com ou sem alimentos</p>
Dolutegravir (DTG)	<p>Dose (>12 anos e peso de 40 kg ou mais): 50 mg 1x ao dia</p>	<p>Comprimido de 50 mg Manter entre 15°C a 30°C</p>	<p>Administrar com ou sem alimento</p>
Antagonista do CCR5			
Medicamento	Dose recomendada, efeitos adversos e contraindicações	Apresentação e conservação	Comentários
Maraviroque (MVQ)	Doses quando usado com inibidores da CYP3A como IP (exceto TPV):	Comprimido de 150 mg	Administrar com ou sem alimento

	<p>10kg<20kg: 50 mg 12/12h 20kg<30kg: 75 mg 12/12h 30kg<40kg: 100 mg >40 kg: 150 mg</p> <p>Quando em uso com ITRN: 10kg<30kg: não recomendado 30kg<40kg: 300 mg 12/12h >40 kg: 300 mg12/12h ,'</p> <p>Doses quando usado com indutores da CYP3A, inclusive EFV e ETR (sem inibidor potente do CYP3A: Não recomendado</p> <p>Dor abdominal, tosse, vertigem, sintomas músculo-esqueléticos, febre exantema, IVAS, hepatotoxicidade e</p>		
--	---	--	--

	hipotensão ortostática		
Inibidores de fusão			
Medicamento	Dose recomendada, efeitos adversos e contra-indicações	Apresentação e conservação	Comentários
Enfuvirtida (T-20)	6 a 16 anos: 2 mg/kg 12/12 h (SC) >16 anos: 90 mg/kg 12/12h Reações locais são comuns. Pneumonia, bacteremia	Frasco ampola 108mg/1,1 ml (90mg/ml): após reconstituída conservar entre 2°C-8°C e utilizar até 24 horas da preparação	Administrar com ou sem alimento

15.2 Classificação de Tanner

Sexo feminino

- ✓ M1 – mama infantil.
- M2 (8-13 anos) – fase de broto mamario, com elevacao da mama e areola como pequeno monticulo.
- M3 (10-14 anos) – maior aumento da mama, sem separacao dos contornos.
- M4 (11-15 anos) – projecao da areola e das papilas para formar monticulo secundario por cima da mama.
- M5 (13-18 anos) – fase adulta, com saliencia somente nas papilas.

- P1 – fase de pre-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.

Sexo masculino

- P1 – fase de pre-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 asperos 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.
-
- G1 (9,5-13,5 anos) – pre-adolescência (infantil).
 - G2 (10-13,5 anos) – crescimento da bolsa escrotal dos testículos, sem aumento do pênis.
 - G3 (10,5-15 anos) – ocorre também aumento do pênis, inicialmente em toda a sua extensão.
 - G4 (11,5-16 anos) – aumento do diâmetro do pênis e da glândula, crescimento dos testículos e do escroto, cuja pele escurece.
 - G5 (12,5-17 anos) – tipo adulto.

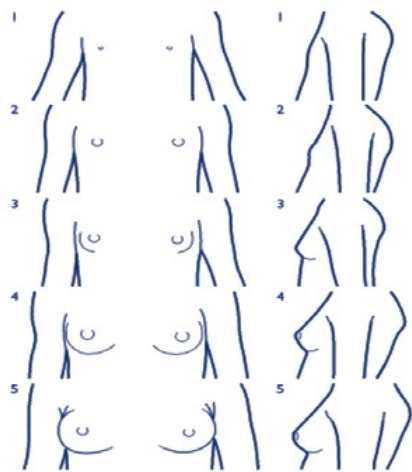


Figura 1 – Mamas

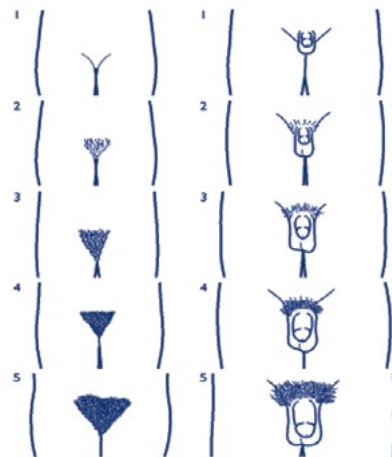


Figura 2 – Pêlos pubianos nos sexos feminino e masculino

15.3 Categorias imunológicas da classificação da infecção pelo HIV em crianças e adolescentes menores de 13 anos. (Adaptado CDC)

Alteração	Idade na data do Teste de CD4
-----------	-------------------------------

Imunológica	< 1 ano	%	1 a < 6 anos	%	≥ 6 anos	%
	céls/mm ³		céls/mm ³		céls/mm ³	
1/ausente/sem	≥1.500	≥25	≥1.000	≥25	≥500	≥25
2/moderada	750-1.499	15-24	500-999	15-24	200-499	15-24
3/grave	<750	<15	<500	<15	<200	<15

15.4 Classificação CDC para HIV/aids

Quadro 1 - Classificação proposta pelo CDC para a infecção pelo HIV em crianças (1994)				
Categorias imunológicas	Categorias clínicas / sinais ou sintomas			
	N: Ausentes	A: Leves	B: Moderados	C: Graves
1. Sem supressão	N1	A1	B1	C1
2. Moderada supressão	N2	A2	B2	C2
3. Grave supressão	N3	A3	B3	C3

15.5 Fórmula para cálculo da superfície corpórea em pediatria

$$peso(kg) \times \frac{altura(m)}{3600}$$

$$SC = \sqrt{\frac{peso \times altura}{3600}}$$

16 Referências

1. < <http://www.aids.gov.br/pagina/publicacoes>

2. < <http://www.aids.gov.br/indicadores>

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. 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. 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 CM, DELLANEGRAM, 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>. 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 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/PerinataIIGL.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 T-cell lymphotropic virus type I (HTLV-I) in Jamaica: association with antibodies to envelope glycoprotein (gp46) epitopes. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.* [s.l.], v. 6, p. 1162-1167, 1993.
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

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 Pediatría* 2014; 90:533-535.
55. Chaiyachati KH, Ogbuoji 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 Pediatría*; 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, MUSKA 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, REGENSBERG 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: na 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
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, TEOFILO 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 Bein 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.l.], 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.l.], 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.l.], 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, and 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.I.], 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.I.], 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. Disponível 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 amongperinatally 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.I.], 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 (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-naive 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, and Torti C, Orkin C et al. Once-daily dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-naive 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,^{1,*} Mario CORTINA-BORJA, PhD,^{*} Tessa GOETGHEBUER, MD,^{**} Magdalena MARCZYNSKA, MD PhD,^{***} Alessandra VIGANO, MD,[†] Claire THORNE, PhD,^{*} and European Paediatric HIV and Lipodystrophy Study Group in EuroCoord^{††} 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 [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 (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, and 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 Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância Epidemiológica. Manual de recomendações para diagnóstico, tratamento e acompanhamento de pacientes com a coinfeção Leishmania-HIV, 2011.
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**: 577–583.
237. 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.
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;337:485–90. 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. Tobin¹ and Grace M. Aldrovandi^{1,2} ¹Children’s Hospital Los Angeles, Los Angeles, CA, USA ²The Saban Research Institute, University of Southern California, Los Angeles, CA, USA

