

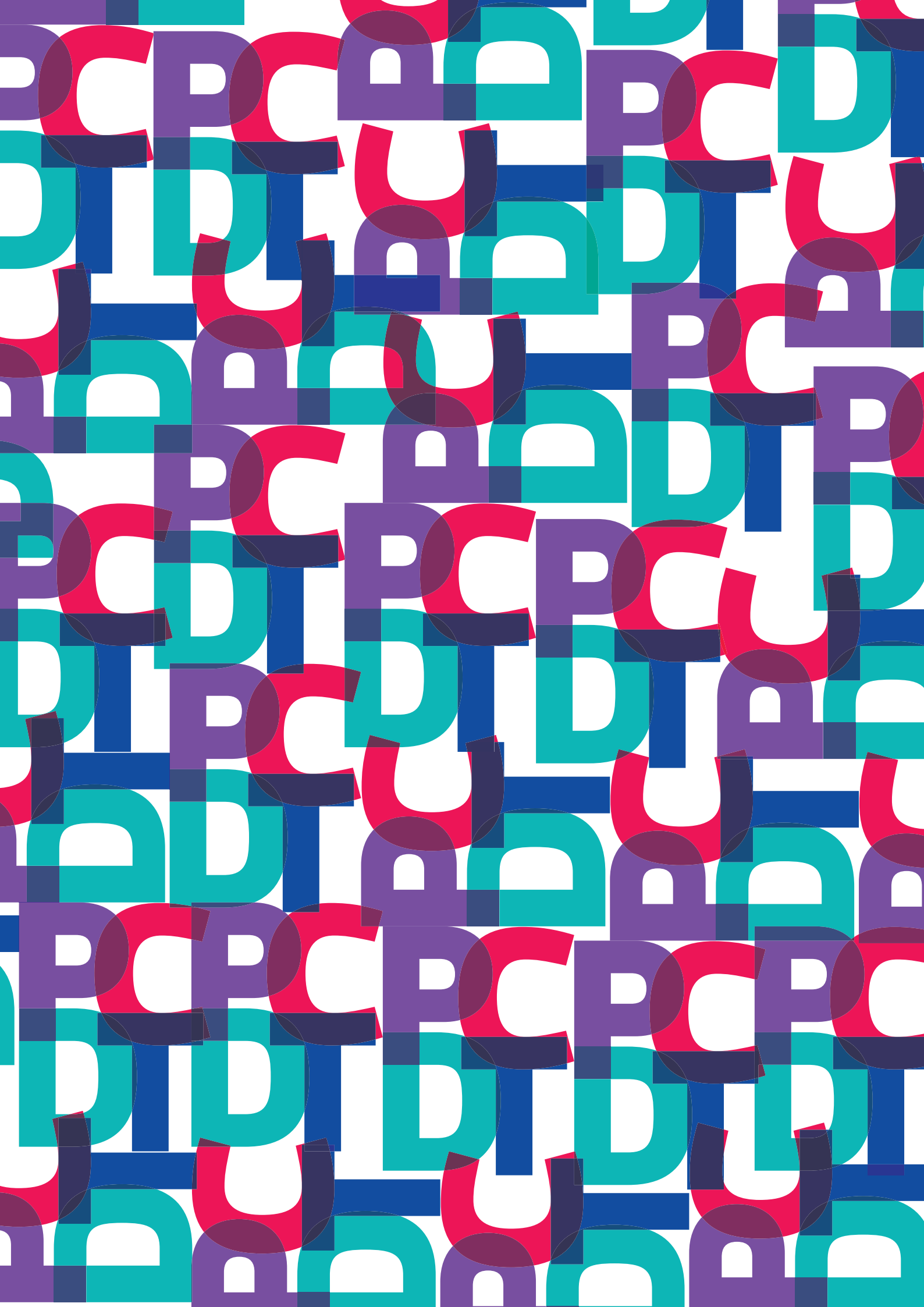
2017

MINISTÉRIO DA SAÚDE

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

Brasília – DF
2017





MINISTÉRIO DA SAÚDE
Secretaria de Vigilância em Saúde
Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções
Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais

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



Brasília – DF
2017

2017 Ministério da Saúde.



Esta obra é disponibilizada nos termos da Licença Creative Commons – Atribuição – Não Comercial – Compartilhamento pela mesma licença 4.0 Internacional. É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte. A coleção institucional do Ministério da Saúde pode ser acessada, na íntegra, na Biblioteca Virtual em Saúde do Ministério da Saúde: <www.saude.gov.br/bvs>.

Tiragem: 1ª edição – 2017 – 5.000 exemplares

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE
Secretaria de Vigilância em Saúde
Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais
SRTVN, Quadra 701, lote D, Edifício PO700, 5º andar
CEP: 70719-040 – Brasília/DF
Site: www.aids.gov.br
E-mail: aids@aims.gov.br

Edição:

Assessoria de Comunicação (ASCOM)
Alexandre Magno de Aguiar Amorim
Nágila Rodrigues Paiva

Revisão:

Angela Gasperin Martinazzo

Projeto Gráfico:

Milena Hernández Bendicho

Organização e Elaboração:

Adele Benzaken
Alexsana Sposito Tresse
Fernanda Moreira Rick
Helena Barroso Bernal
João Paulo Toledo
Marcelo Freitas
Robério Alves Carneiro Júnior

Normalização:

Editora MS/CGDI

Comitê 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

Equipe Técnica:

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 Vêras
Paula Emília Adamy
Regina Célia Mendes dos Santos Silva
Regina Vianna Brizolara
Sirlene de Fatima Pereira
Tatianna Meireles Dantas de Alencar

Impresso no Brasil / Printed in Brazil

Ficha Catalográfica

Catálogo na fonte – Coordenação-Geral de Documentação e Informação – Editora MS – OS 2015/0542

Título para indexação:

Clinical Protocol and Therapeutic Guidelines for Handling HIV infection in children and adolescents

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Mandala de Prevenção Combinada do HIV	31
Figura 2 – Algoritmo para utilização de testes para quantificação de RNA viral – CV-HIV em crianças entre um e 18 meses, após uso de profilaxia com ARV para a criança	36
Figura 3 – Algoritmo para realização de testes para definição do diagnóstico em crianças sem indício de infecção (com duas CV<5.000 cópias/mL)	38
Figura 4 – Troca de esquemas após falha, por faixa etária	88
Figura 5 – Fluxo de investigação de infecção latente da TB nos contatos de pessoas vivendo com HIV/aids menores de dez anos	141
Figura 6 – Fluxograma de prevenção da infecção tuberculosa em RN	142

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Critérios de definição de caso de aids em menores de 13 anos	40
Quadro 2 – Critério excepcional/óbito	40
Quadro 3 – Cuidados imediatos com o RN exposto ao HIV	44
Quadro 4 – Indicação de ARV para a profilaxia da transmissão vertical do HIV	46
Quadro 5 – Esquemas de AZT injetável (indicado na impossibilidade de administração por VO)	47
Quadro 6 – Recomendações para profilaxia primária de <i>P. jiroveci</i> em crianças nascidas de mães infectadas pelo HIV	49

Quadro 7 –	Recomendações das doses para profilaxia primária de <i>P. jiroveci</i> em crianças nascidas de mães infectadas pelo HIV	48
Quadro 8 –	Roteiro para acompanhamento laboratorial de crianças expostas verticalmente ao HIV	50
Quadro 9 –	Sumário dos principais pontos a serem avaliados no processo de revelação diagnóstica	57
Quadro 10 –	Estratégias de revelação do diagnóstico do HIV de acordo com faixa etária	59
Quadro 11 –	Métodos para a avaliação da adesão	66
Quadro 12 –	Esquemas preferenciais e alternativos indicados para início de tratamento	74
Quadro 13 –	Fatores associados à falha terapêutica	82
Quadro 14 –	Avaliação das causas da falha virológica e respectiva intervenção	86
Quadro 15 –	ARV disponíveis para troca de esquema após falha terapêutica, de acordo com a faixa etária e ordem de preferência do IP	87
Quadro 16 –	Considerações para uso adequado do teste de genotipagem para detecção de resistência aos ARV	91
Quadro 17 –	Escala de penetração dos ARV no SNC	93
Quadro 18 –	Critérios gerais de indicação de ARV de uso restrito	94
Quadro 19 –	Critérios de indicação e algumas características de cada ARV de de uso restrito	94
Quadro 20 –	Critérios para substituição da T20/ENF por RAL	95
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.	102
Quadro 22 –	Medicações hipolipemiantes para crianças e adolescentes com infecção pelo HIV155	104

Quadro 23 – Efeitos da TARV associados ao sistema nervoso central e respectivo manejo	108
Quadro 24 – Efeitos metabólicos da TARV e respectivo manejo	110
Quadro 25 – Efeitos da TARV associados ao sistema gastrointestinal e respectivo manejo	111
Quadro 26 – Efeitos da TARV associados ao sistema hematológico e respectivo manejo	112
Quadro 27 – Efeitos da TARV associados ao fígado e respectivo manejo	114
Quadro 28 – Efeitos da TARV associados à resistência à insulina, hiperglicemia assintomática, diabetes mellitus e respectivo manejo	116
Quadro 29 – Efeitos da TARV associados à acidose láctica e respectivo manejo	117
Quadro 30 – Efeitos da TARV associados à lipodistrofia e respectivo manejo	118
Quadro 31 – Efeitos da TARV associados à nefrotoxicidade e respectivo manejo	119
Quadro 32 – Efeitos da TARV associados a osteopenia, osteoporose e respectivo manejo	120
Quadro 33 – Efeitos da TARV associados a neuropatia periférica e respectivo manejo	121
Quadro 34 – Efeitos da TARV associados a exantema, reação de hipersensibilidade e respectivo manejo	122
Quadro 35 – Escore clínico-epidemiológico para o diagnóstico de crianças menores de dez anos e adolescentes com baciloscopia negativa, infectados ou não com HIV	130
Quadro 36 – TB extrapulmonar na criança. Aspectos clínicos e diagnósticos	133
Quadro 37 – Recomendação do momento do início da TARV e esquemas sugeridos de TARV em crianças em tratamento de TB com esquema contendo rifampicina	134

Quadro 38 – Recomendação para tratamento de TB em crianças que já estejam recebendo TARV	135
Quadro 39 – Esquema para a forma meningoencefálica da TB em maiores de dez anos de idade	138
Quadro 40 – Esquema básico com rifabutina para tratamento da TB para pessoas acima de dez anos de idade	139
Quadro 41 – Resumo dos esquemas terapêuticos para sífilis e seguimento	148
Quadro 42 – Tratamento na reativação da doença de Chagas	164
Quadro 43 – Calendário de vacinação indicado para as crianças e adolescentes vivendo com HIV (adaptado do calendário de vacinação do PNI)	169
Quadro 44 – Recomendações para vacinação contra febre amarela em crianças menores de 13 anos de idade, infectadas pelo HIV, de acordo com a classificação imunológica, em área com recomendação de vacina	175
Quadro 45 – 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	176

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Categorias imunológicas da classificação da infecção pelo HIV em crianças e adolescentes menores de 13 anos (Adaptado do CDC)	72
Tabela 2 – Esquema básico para o tratamento da TB em crianças menores de 10 anos	137
Tabela 3 – Fases do esquema para TB meningoencefálica e óssea em crianças em menores de 10 anos	137

LISTA DE SIGLAS

3TC	lamivudina
ABC	abacavir
ADA	enzima adenosina deaminase
Aids	síndrome da imunodeficiência adquirida
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
CCR5	coreceptor de quimiocina R5
CDC	Centers for Disease Control and Prevention – Estados Unidos
CID	Classificação Internacional de Doenças
CK	creatinino–quinase
CMV	citomegalovírus
COBI	cobicistato
Crie	Centro de Referência para Imunobiológicos Especiais
CT	colesterol total
CV	carga viral
CYP	citocromo
d4T	estavudina
DC	doença de Chagas
ddl	didanosina
DIAHV	Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais
DFC	dose fixa combinada
DM	diabetes mellitus
DRESS	exantema medicamentoso com eosinofilia e sintomas sistêmicos
DRV/r	darunavir com reforço de ritonavir
dT	vacina dupla adulto
DTG	dolutegravir

DTP	vacina difteria, tétano e coqueluche de células inteiras
EBV	vírus Epstein-Barr
ECA	Estatuto da Criança e do Adolescente
EEG	eletroencefalograma
EFZ	efavirenz
ELISA	<i>enzyme-linked immunosorbent assay</i>
EM	eritema multiforme
ENF	enfuvirtida
ETR	etravirina
FA	fosfatase alcalina
FPV/r	fosamprenavir com reforço de ritonavir
FTC	entricitabina
G6PD	glicose 6 fosfato desidrogenase
GGT	gama glutamil transpeptidase
GP	glicoproteína
HAV	vírus da hepatite A
HAART	<i>highly active antiretroviral therapy</i>
Hb	hemoglobina
HBV	vírus da hepatite B
IGHAHB	imunoglobulina humana anti-hepatite B
Hib	<i>Haemophilus influenzae b</i>
HCV	vírus da hepatite C
HDL	lipoproteína de alta densidade
HDV	vírus da hepatite D
HIV	vírus da imunodeficiência humana
HLA	antígeno leucocitário humano
HPV	papilomavírus humano
Ht	hematócrito
HTLV	vírus T linfotrópico humano
IDV	indinavir
ILTB	infecção latente da tuberculose
IRIS	síndrome inflamatória da reconstituição imune
IM	intramuscular

IMC	índice de massa corpórea
INI	inibidor de integrase
IO	infecção oportunista
IV	intravenoso
IVIG	imunoglobulina hiperimune intravenosa
IP	inibidor de protease
IP/r	inibidor de protease com reforço de ritonavir
ITRN	inibidor da transcriptase reversa análogo de nucleosídeo
ITRNN	inibidor da transcriptase reversa não análogo de nucleosídeo
IV	intravenoso
IVIG	imunoglobulina hiperimune intravenosa
LDL	lipoproteína de baixa densidade
LPV/r	lopinavir com reforço de ritonavir
LT-CD4+	linfócito T CD4+
MAC	<i>Mycobacterium avium</i>
MDR	multidroga resistente
MS	Ministério da Saúde
MVC	maraviroque
NET	necrólise epidérmica tóxica
NFV	nelfinavir
NVP	nevirapina
OMS	Organização Mundial da Saúde
PCDT	protocolo clínico e diretrizes terapêuticas
PCR	reação em cadeia da polimerase (<i>polymerase chain reaction</i>)
PEP	profilaxia pós-exposição (Post-Exposure Prophylaxis)
PrEP	profilaxia pré-exposição (Pre-Exposure Prophylaxis)
PNCT	Programa Nacional de Controle da Tuberculose – Ministério da Saúde
PNI	Programa Nacional de Imunizações – Ministério da Saúde
PT	prova tuberculínica
PVHIV	pessoa vivendo com HIV
QBC	<i>quantitative buffy coat</i>
QP	quimioprofilaxia primária
RAL	raltegravir
Renageno	Rede Nacional de Genotipagem
RIP	rifampicina + isoniazida + pirazinamida

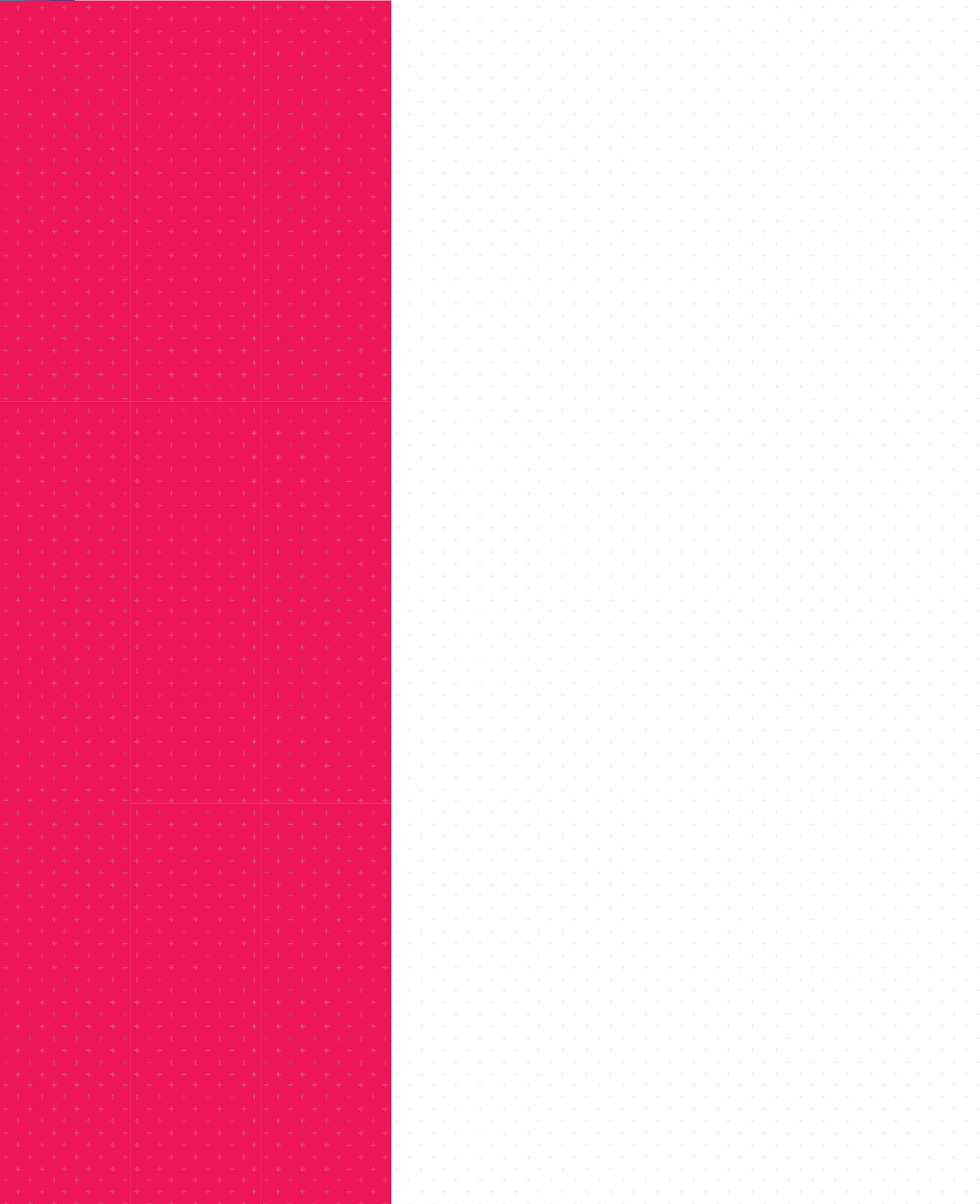
RN	recém-nascido
RPV	rilpivirina
RHS	reação de hipersensibilidade
Rx	radiografia
SAE	Serviço de Assistência Especializada
SEJ	síndrome de Stevens–Johnson
Sinan	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
Siclom	Sistema de Controle Logístico de Medicamentos
SIM	Sistema de Informações sobre Mortalidade Sistema de Informações sobre Mortalidade
Siscel	Sistema de Informação de Exames Laboratoriais
SIR	síndrome inflamatória da reconstituição imune
SL	síndrome lipodistrófica
SMX	sulfametoxazol
SNC	sistema nervoso central
SQV/r	saquinavir com reforço de ritonavir
SUS	Sistema Único de Saúde
SVS	Secretaria de Vigilância em Saúde
T20	enfuvirtida
TAM	mutações para os análogos de timidina
TARV	terapia antirretroviral
TB	tuberculose
TC	tomografia computadorizada
TDF	tenofovir
TDO	terapia diretamente observada
TG	triglicerídeos
TMP	trimetoprima
TORCH	toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus, herpes simples
TPV/r	tipranavir com reforço de ritonavir
TR	teste rápido
TRM	teste rápido molecular
TS	teste de sensibilidade
UBS	Unidade Básica de Saúde
UF	Unidade Federativa
UGT	uridinaglucorononil–difosfato–transferase
VCM	volume corpuscular médio
VDRL	<i>Venereal Disease Research Laboratory</i>

VHS	velocidade de hemossedimentação
VIP	vacina inativada contra poliomielite
VO	via oral
VZIG	imunoglobulina específica antivaricela zoster
WB	western blot

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	21
2	IMPORTÂNCIA DA VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA DA INFECÇÃO PELO HIV NAS CRIANÇAS E ADOLESCENTES NO BRASIL	25
3	PREVENÇÃO COMBINADA DO HIV	29
4	DIAGNÓSTICO DA INFECÇÃO PELO HIV EM CRIANÇAS	33
4.1	Quando o pediatra deve suspeitar de infecção pelo HIV em crianças	33
4.2	Diagnóstico laboratorial	35
4.2.1	Crianças com idade inferior ou igual a 18 meses	35
4.2.2	Crianças com idade superior a 18 meses	39
4.3	Notificação da criança exposta, da infecção pelo HIV em criança e da criança com aids	39
5	MANEJO DE CRIANÇAS EXPOSTAS AO HIV	43
5.1	Orientações para os cuidados imediatos com o RN	43
5.2	Exposição do RN ao HIV após o nascimento	45

8	TERAPIA ANTIRRETROVIRAL EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES VIVENDO COM HIV	69
8.1	Objetivos da terapia antirretroviral	70
8.2	Quando iniciar	71
8.3	Considerações sobre os parâmetros laboratoriais	72
8.4	Como iniciar	73
8.5	Interpretação e manejo da resposta terapêutica aos antirretrovirais	75
8.6	Monitoramento da resposta terapêutica aos antirretrovirais	76
8.7	Síndrome inflamatória da reconstituição imune	77
8.8	Troca de ARV (<i>switch</i>)	78
9	FALHA TERAPÊUTICA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES VIVENDO COM HIV	81
9.1	Falha terapêutica	81
9.1.1	Falha virológica	81
9.1.2	Resposta incompleta à TARV	82
9.1.3	Rebote virológico	82
9.1.4	Falha imunológica	83
9.1.5	Resposta imunológica incompleta	83
9.1.6	Deterioração imunológica	83
9.1.7	Falha clínica	83
9.1.8	Discordância entre respostas virológica, imunológica e clínica	84
9.1.9	Respostas clínica e imunológica apesar de resposta virológica incompleta	84
9.1.10	Falha imunológica com resposta virológica adequada	85





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 antirretroviral (TARV), desincorporando medicamentos mais tóxicos e incorporando os inibidores da integrase para início de tratamento em crianças maiores de dois anos. Também introduz outras alterações nos esquemas visando tornar a TARV mais tolerável, o que é um grande ganho para a população pediátrica, que conta com apresentações de medicamentos mais limitadas.

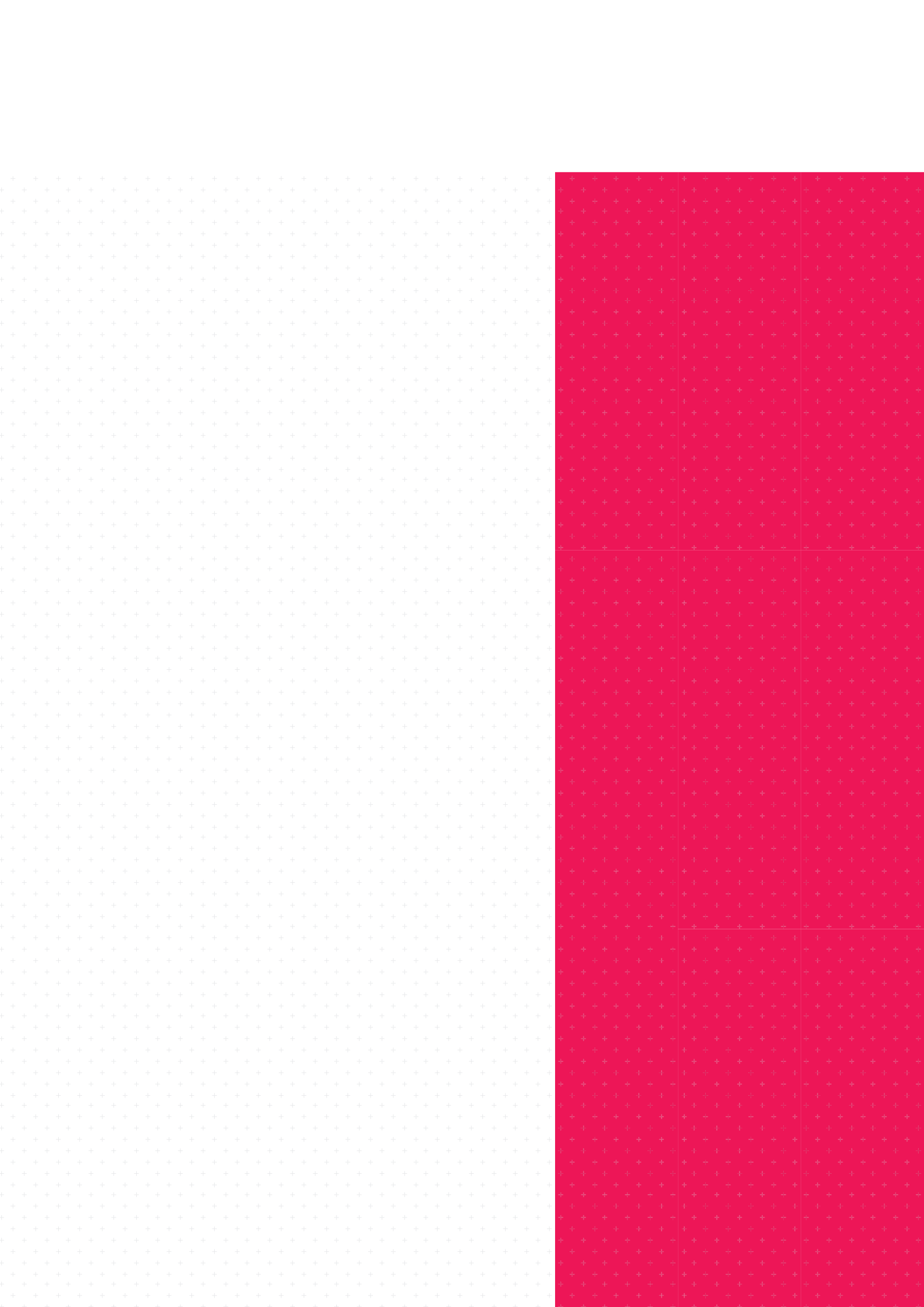
Além das indicações medicamentosas e laboratoriais, este protocolo amplia os aspectos ligados ao cuidado, trazendo a abordagem da prevenção combinada como estratégia de prevenção ao HIV, que aborda um conjunto de intervenções biomédicas, comportamentais e estruturais a serem oferecidas aos indivíduos e seus parceiros nos grupos sociais a que pertencem ou na sociedade em que estão inseridos. Trata-se de ações e informações que levem em consideração as necessidades e especificidades desses indivíduos e as variadas formas de transmissão do vírus.

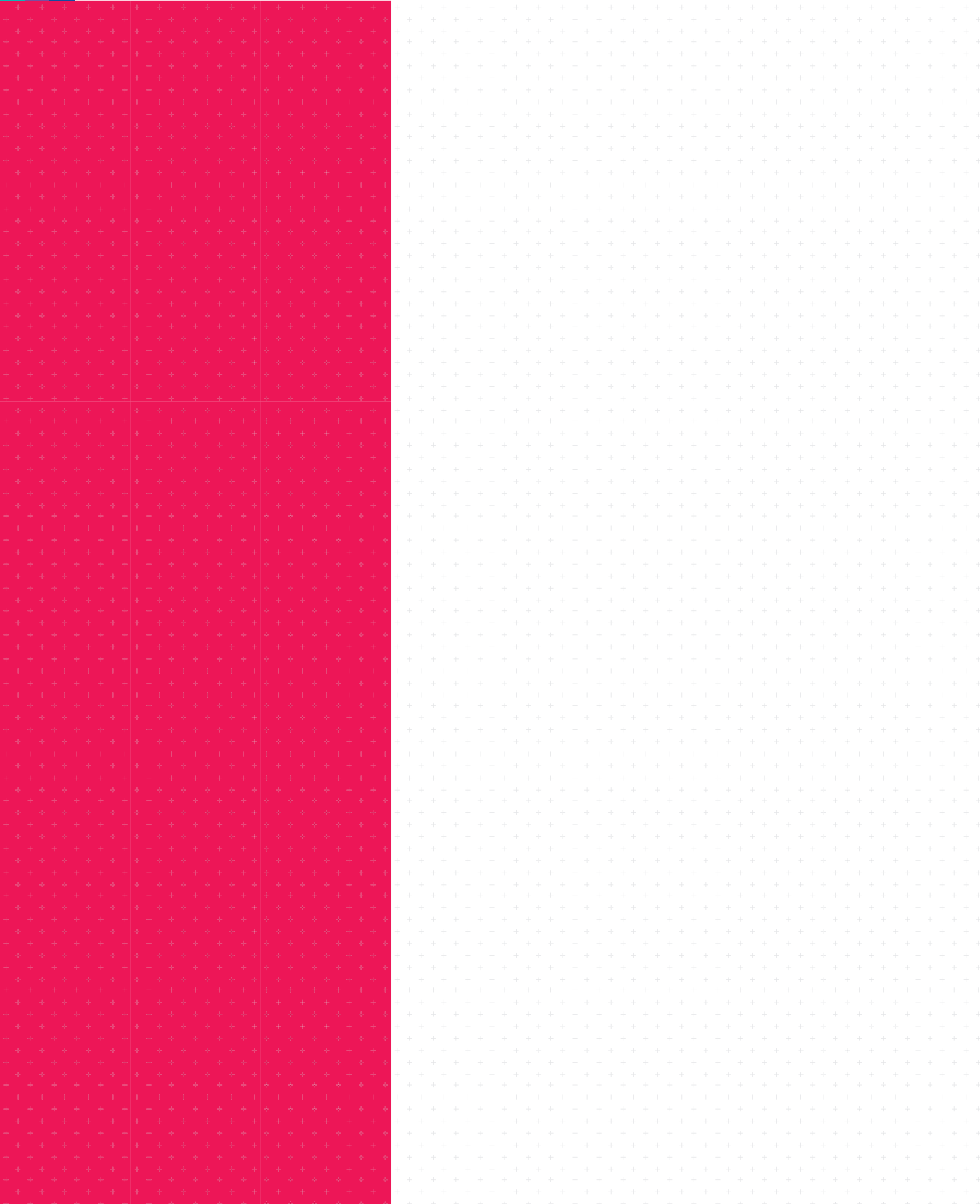
Tal abordagem é muito importante, principalmente, em relação aos adolescentes e jovens, faixa etária que apresenta aumento significativo na incidência da infecção pelo HIV. Assim, as informações sobre o início da atividade sexual, transmissibilidade do vírus, sexo seguro e prevenção da gravidez indesejada,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

Este PCDT foi estruturado a partir da sistematização do conteúdo também em fluxogramas, quadros e destaques de texto, com o objetivo de facilitar o acesso às 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. Os citados PCDT estão disponíveis em aplicativos com download gratuito nas plataformas Android e iOS, para *smartphones* e *tablets*, e também podem ser acessados na página: <<http://www.aids.gov.br/pcdt>>.

Considerando a importância da assistência integral a crianças e adolescentes, este documento destina-se a toda a equipe multiprofissional envolvida no atendimento às pessoas vivendo com HIV (PVHIV).





2

IMPORTÂNCIA DA VIGILÂNCIA EPIDEMIOLÓGICA DA INFECÇÃO PELO HIV NAS 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 dessa 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 (Sistema de Informação de Agravos de Notificação) traz importantes implicações para a resposta ao HIV/aids na população de crianças e adolescentes, vez que permanecem desconhecidas informações 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, entre outras.

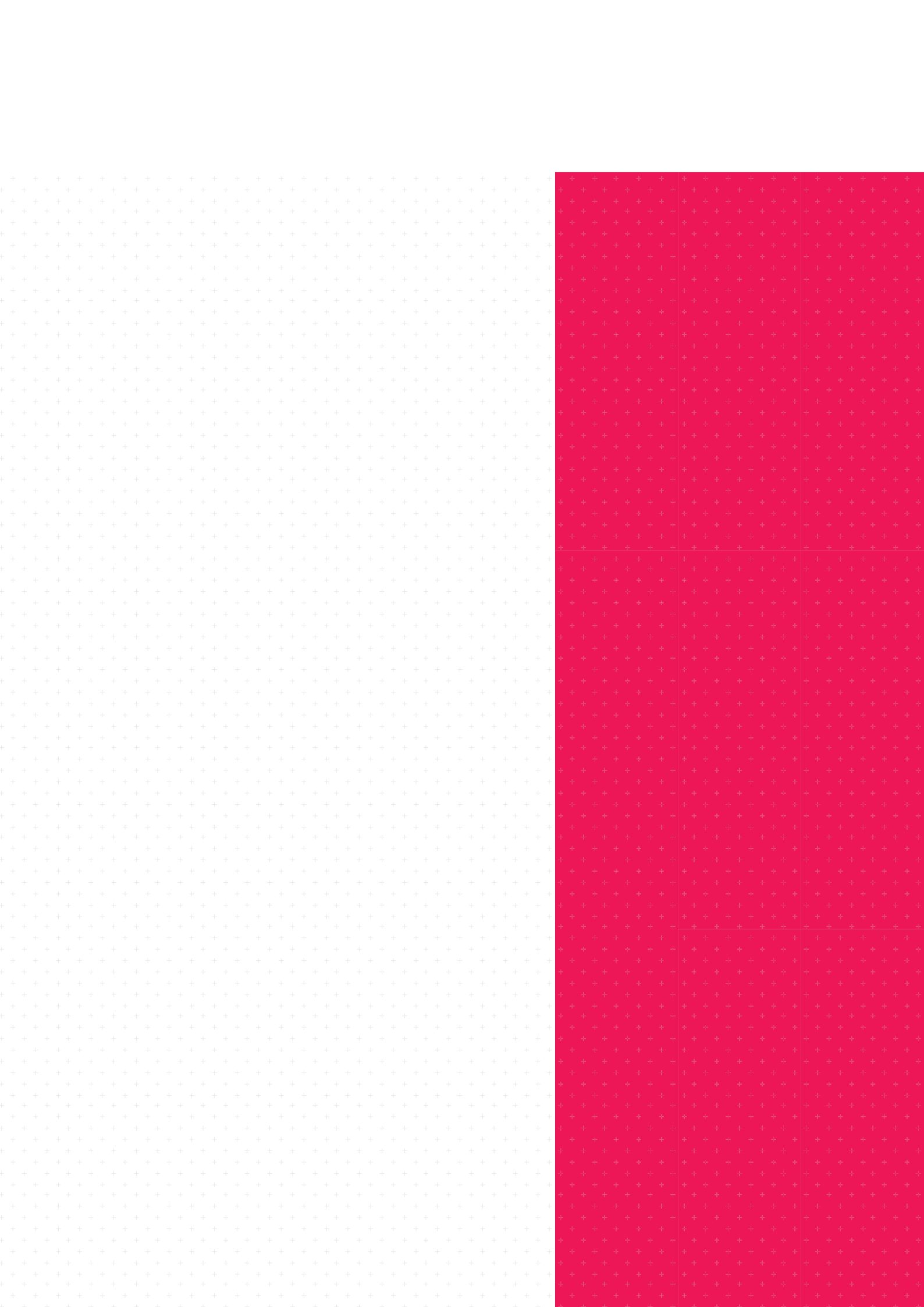
Além disso, a ausência de registro de notificação reflete negativamente na programação orçamentária, comprometendo a racionalização do sistema para o fornecimento contínuo de medicamentos, serviços de laboratório e assistência, dentre outras ações de vigilância.

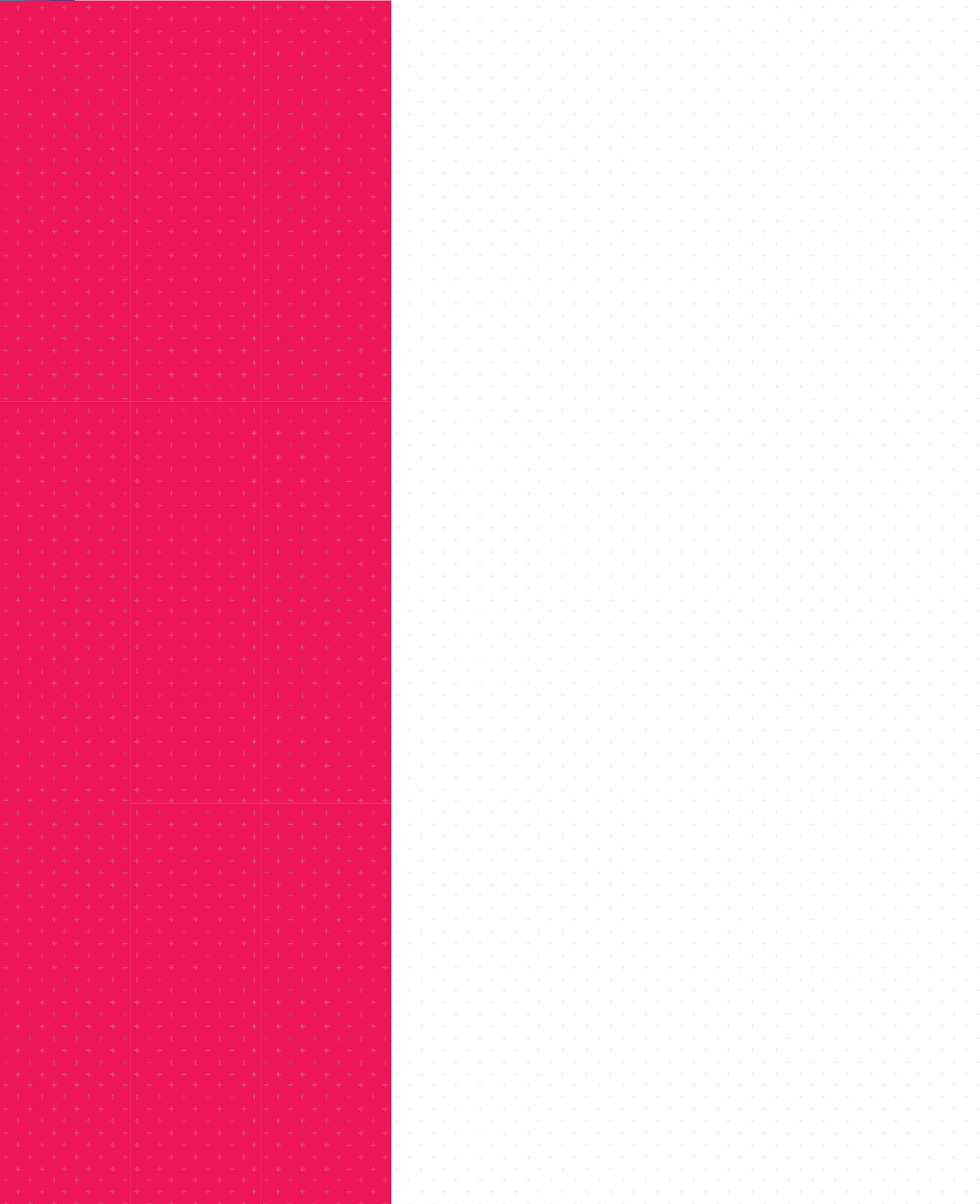
O Boletim Epidemiológico HIV/Aids do Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais (DIAHV), da Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS), do Ministério da Saúde (MS), publicado anualmente, descreve o cenário epidemiológico da infecção, apresentando 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 encontra-se disponível em <<http://www.aids.gov.br/biblioteca>>.

Além das informações do Boletim Epidemiológico, foi desenvolvida uma funcionalidade on-line com indicadores que mostram dados de HIV/aids dos 5.570 municípios brasileiros, os quais podem ser visualizados por meio do endereço eletrônico: <<http://www.aids.gov.br/indicadores>>.

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); do Sistema de Informação de Exames Laboratoriais (Siscel); e do 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 realizar a notificação nesse sistema.

Atualmente, existe um alerta no Siclom com o objetivo de informar os 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 o bloqueio de entrega dos ARV às PVHIV.** A notificação deve ser feita em qualquer fase da vida da criança quando do 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 sua decisão. A pessoa deve escolher o(s) método(s) que melhor se adequem às condições e circunstâncias de sua vida, tendo como princípios norteadores a garantia dos direitos humanos e do respeito à autonomia do indivíduo.

O termo “prevenção combinada do HIV” remete à ideia de conjugação de diferentes ações de prevenção, tanto em relação ao HIV quanto aos fatores associados à infecção. Assim, sua definição parte do pressuposto de que diferentes intervenções devam ser conciliadas em uma estratégia conjunta, mediante a combinação das três intervenções possíveis na formulação de estratégias de prevenção ao HIV: a biomédica, a comportamental e a 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 ao 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 são aquelas que enfocam a 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 outras pessoas que não o tenham. Por sua vez, as intervenções comportamentais são aquelas cujo foco está no comportamento dos indivíduos, buscando formas de reduzir situações de risco. O objetivo dessas intervenções é oferecer um conjunto amplo de informações e conhecimentos que contemplem várias abordagens de prevenção, para que os indivíduos possam melhorar sua capacidade de gerir os diferentes graus de riscos a que estão expostos. Por fim, as intervenções estruturais são aquelas voltadas a abordar os 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 (Figura 1, a seguir) representa a combinação de algumas das diferentes estratégias de prevenção (biomédicas, comportamentais e estruturais), pois confere a ideia de movimento em relação às possibilidades de prevenção, tendo as intervenções estruturais (marcos legais) como base dessa conjugação.

Figura 1 – Mandala de Prevenção Combinada do HIV



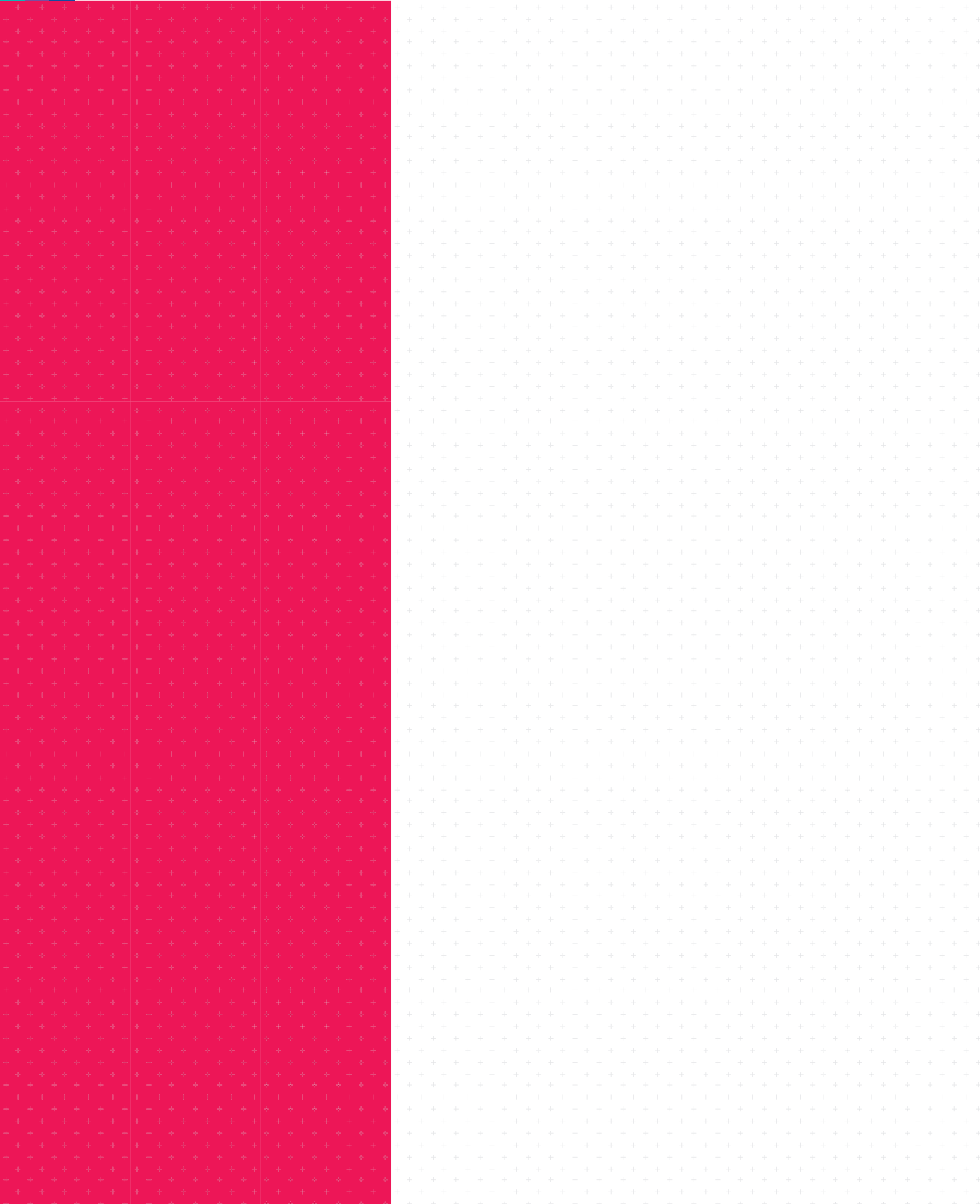
Fonte: DIAHV/SVS/MS.

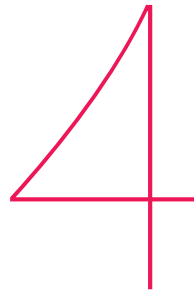
Prevenção em crianças e adolescentes

O ECA (Estatuto da Criança e do Adolescente) considera criança a pessoa até 12 anos de idade incompletos e adolescente aquela entre 12 e 18 anos de idade. As crianças podem adquirir o HIV por meio da transmissão vertical, e os(as) adolescentes, à medida que se tornam sexualmente ativos ou são expostos(as) ao HIV, por meio 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 à prevenção e cuidados em saúde.

Em geral, nesse cenário, as recomendações de estratégias de prevenção para adultos se aplicam a adolescentes. Contudo, é importante reconhecer que adolescentes necessitam de orientações específicas sobre prevenção, testagem e aconselhamento; além disso, os cuidados em saúde para adolescentes vivendo com HIV devem considerar as especificidades dessa etapa geracional.





DIAGNÓSTICO DA INFECÇÃO PELO HIV EM CRIANÇAS

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

Devido às 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 pelo HIV mediante o aleitamento materno. A transmissão por aleitamento materno pode se dar pela mãe com resultado não reagente para HIV no pré-natal e no momento do parto, mas que se infectou durante a lactação; também há a possibilidade de a criança se infectar por meio de amamentação cruzada (igualmente não 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, crianças e adolescentes também podem se infectar pelo HIV pelo aleitamento, por via sexual (consentida ou não) ou por materiais perfurocortantes infectados.

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

PRINCIPAIS SINAIS DA 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;*
- > *Diarreia 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 se apresentarem quaisquer das manifestações clínicas acima.

Descrevem-se três padrões distintos da infecção em crianças. O primeiro é denominado de "progressão rápida" e 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 segundo padrão é chamado "progressão normal", mais lento, que abrange a maioria (70% a 80%) dos casos. Nesses indivíduos, o desenvolvimento dos sintomas pode se iniciar na idade escolar ou mesmo na adolescência, com tempo médio de sobrevida de nove a dez anos¹.

O terceiro padrão ocorre em uma porcentagem pequena (<5%) das crianças, sendo denominado de "progressão lenta". São crianças que apresentam progressão mínima ou nula da infecção, com contagens normais de LT-CD4+.

4.2 Diagnóstico laboratorial

A identificação precoce do recém-nascido (RN) e da criança infectada verticalmente é essencial para indicar o início da TARV e da profilaxia das infecções oportunistas (IO), além da realização do 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 detectem o material genético do vírus, como a quantificação da carga viral (CV-HIV).

O diagnóstico da infecção pelo HIV em crianças é orientado de acordo com a faixa etária, conforme detalhado a seguir².

4.2.1 Crianças com idade inferior ou igual a 18 meses

A profilaxia da transmissão vertical do HIV com ARV deve ser realizada imediatamente após o nascimento em todas as crianças nascidas de mães com HIV/aids.

A (CV-HIV) é um teste que quantifica as partículas virais circulantes na corrente sanguínea. Quando indicado, o teste qualitativo para detecção do material genético do vírus poderá ser realizado (DNA pró-viral).

Crianças que presumivelmente 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, nesses casos, a detecção do vírus apenas será possível dias ou semanas após o parto³.

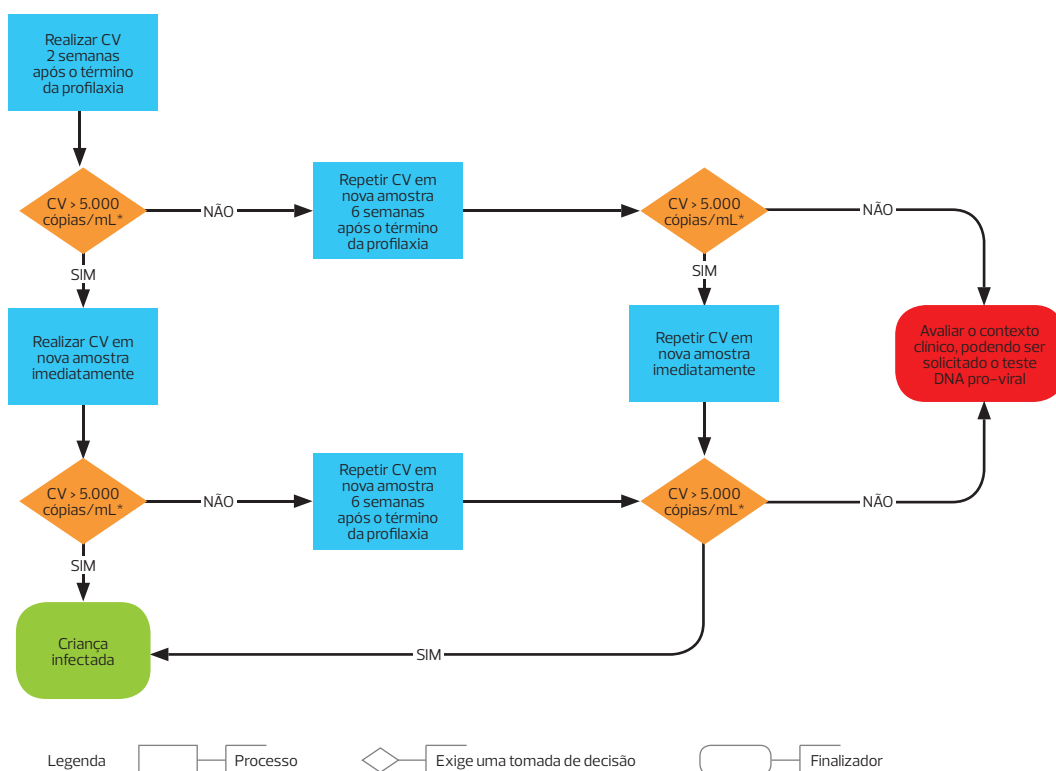
Diagnóstico por testes moleculares em crianças que receberam profilaxia

Para o diagnóstico, é fundamental realizar pelo menos **2 dois exames de CV**. A **primeira CV** deverá ser coletada **duas semanas após o término da profilaxia** com ARV e a segunda CV deve ser coletada pelo menos **seis 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 detectável até 5.000 cópias/mL, deve-se realizar nova coleta após quatro semanas da primeira coleta. Se os resultados entre a primeira e a segunda CV forem discordantes, uma terceira amostra deverá ser coletada imediatamente (Figura 2).

A criança será considerada infectada pelo HIV caso haja dois resultados consecutivos de CV-HIV acima de 5.000 cópias/mL. A criança será considerada não infectada pelo HIV caso os dois resultados consecutivos de CV sejam indetectáveis. Quando houver dois resultados consecutivos de CV de até 5.000 cópias/mL, avaliar o contexto clínico, podendo ser solicitado o teste DNA pro-viral e contagem de linfócitos TCD4+ (Figura 2).

Figura 2 – Algoritmo para utilização de testes para quantificação de RNA viral – CV-HIV em crianças entre um e 18 meses, após uso de profilaxia com ARV para a criança



***Valores até 5.000 cópias/mL sugerem resultados falso-reagentes e devem ser cuidadosamente analisados dentro do contexto clínico, demandando solicitação do teste DNA pro-viral.**

Observações:

- 1 Este algoritmo foi elaborado para o uso de testes de quantificação do RNA viral plasmático – CV-HIV.
- 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.

Fonte: DIAHV/SVS/MS.

Diagnóstico por testes moleculares em crianças que não receberam profilaxia

Em caso de criança que **não recebeu a profilaxia**, recomenda-se que a CV seja realizada imediatamente após a identificação do caso. Se o resultado for acima de 5.000 cópias/mL, repete-se o exame em seguida e, se o resultado do segundo exame se mantiver acima de 5.000 cópias/mL, considera-se a criança infectada. Caso o resultado da primeira CV seja detectável até 5.000 cópias/mL, deve-se realizar nova coleta após quatro semanas da primeira coleta. Se os resultados entre a primeira e a segunda CV forem discordantes, uma terceira amostra deverá ser coletada imediatamente⁴.

A criança será considerada infectada pelo HIV caso haja dois resultados consecutivos de CV acima de 5.000 cópias/mL. A criança será considerada não infectada pelo HIV caso os dois resultados consecutivos de CV sejam indetectáveis. Avaliar no contexto clínico uma possível infecção quando houver dois resultados de CV detectáveis até 5.000 cópias/mL*. Além disso, o teste DNA pro-viral poderá ser solicitado e contagem de linfócitos TCD4+.

**Valores até 5.000 cópias/mL sugerem resultados falso-reagentes e devem ser cuidadosamente analisados dentro do contexto clínico, demandando solicitação do teste pro-viral.*

Em RN sintomáticos, a CV pode ser colhida a qualquer momento.

Crianças que foram amamentadas

Nas consultas, é importante que o profissional de saúde confirme que a criança não foi amamentada. Para as crianças que foram amamentadas, deve-se orientar a imediata interrupção da amamentação, a realização do exame de CV-HIV e o início da profilaxia (PEP) simultaneamente à investigação diagnóstica. Também se recomenda a realização imediata da CV duas semanas após o início da PEP, repetindo-se o exame seis semanas após o início da PEP.

Caso o resultado situe-se 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 quatro semanas e, caso o resultado seja de até 5.000 cópias/mL, deve-se avaliar no contexto clínico uma possível infecção*. Além disso, o teste DNA pro-viral poderá ser solicitado e contagem de linfócitos TCD4+.

**Valores até 5.000 cópias/mL sugerem resultados falso-reagentes e devem ser cuidadosamente analisados dentro do contexto clínico, demandando solicitação do teste pro-viral.*

Para mais informações sobre PEP, consultar o “Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Profilaxia Pós-Exposição de Risco à Infecção pelo HIV, IST e Hepatites Virais”, disponível em <<http://www.aids.gov.br/pcdt>>.

A amamentação é contraindicada para mulheres infectadas pelo HIV.

Exames com resultado de CV-HIV abaixo de 5.000 cópias/mL devem ser cuidadosamente analisados, por causa da possibilidade de um resultado falso-reagente (Figura 2).

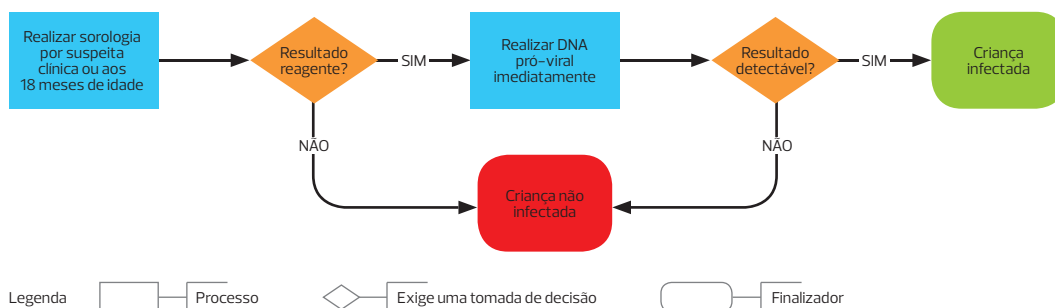
Especificidades da sororreversão

As crianças expostas que apresentarem duas CV detectáveis até 5.000 cópias/mL, e que ainda não tenham realizado o teste pró-viral, e apresentem sorologia anti-HIV reagente (que não sororverteram aos 18 meses) devem realizar exame qualitativo para detecção material genético do vírus (DNA pró-viral) **imediatamente**. Caso o DNA pró-viral for reagente, considerar a criança como **infectada** (Figura 3).

Todas as crianças expostas e com dois resultados de CV consecutivos indetectáveis devem realizar sorologia após **18 meses** de idade para documentar que houve sororreversão. Quando o resultado da sorologia for não reagente, concluir a notificação da criança exposta como **não infectada**.

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

Figura 3 – Algoritmo para realização de testes para definição do diagnóstico em crianças com duas CV detectáveis <5.000 cópias/mL



Fonte: DIAHV/SVS/MS.

Para confirmação do diagnóstico por meio do teste DNA pró-viral, o serviço de saúde deverá entrar em contato com o DIAHV pelo e-mail clab@ids.gov.br para definição da data da coleta e do procedimento de recolhimento da amostra para envio ao 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 para a população geral. O diagnóstico nessas crianças pode ser feito de acordo com os algoritmos diagnósticos publicados pelo Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das IST, do HIV/Aids e das Hepatites Virais, constantes no "Manual Técnico para Diagnóstico da Infecção pelo HIV", disponível em: <http://www.ids.gov.br/publicações>.

Segundo o mesmo manual, a documentação da sororreversão 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 ao HIV, da infecção pelo HIV em criança e da criança com aids

A criança exposta ao HIV durante a gestação ou parto, ou que tenha sido amamentada por mulher infectada pelo HIV, deve ser notificada como "criança exposta". Não há necessidade de aguardar o resultado da sorologia para a notificação. Encerra-se o caso quando o resultado da sorologia estiver disponível após os 18 meses, de acordo com a

Figura 3. É importante, para fins de vigilância epidemiológica, documentar os casos de crianças expostas, independentemente 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 no 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 epidemiológica mais evidência de imunodeficiência:

- › Presença de pelo menos duas doenças indicativas de aids de caráter leve (Anexo E);
e/ou
- › Presença de pelo menos uma doença indicativa de aids de caráter moderado ou grave e/ou contagem de LT-CD4+ menor que a esperada para a idade (Anexo E).

Fonte: DIAHV/SVS/MS.

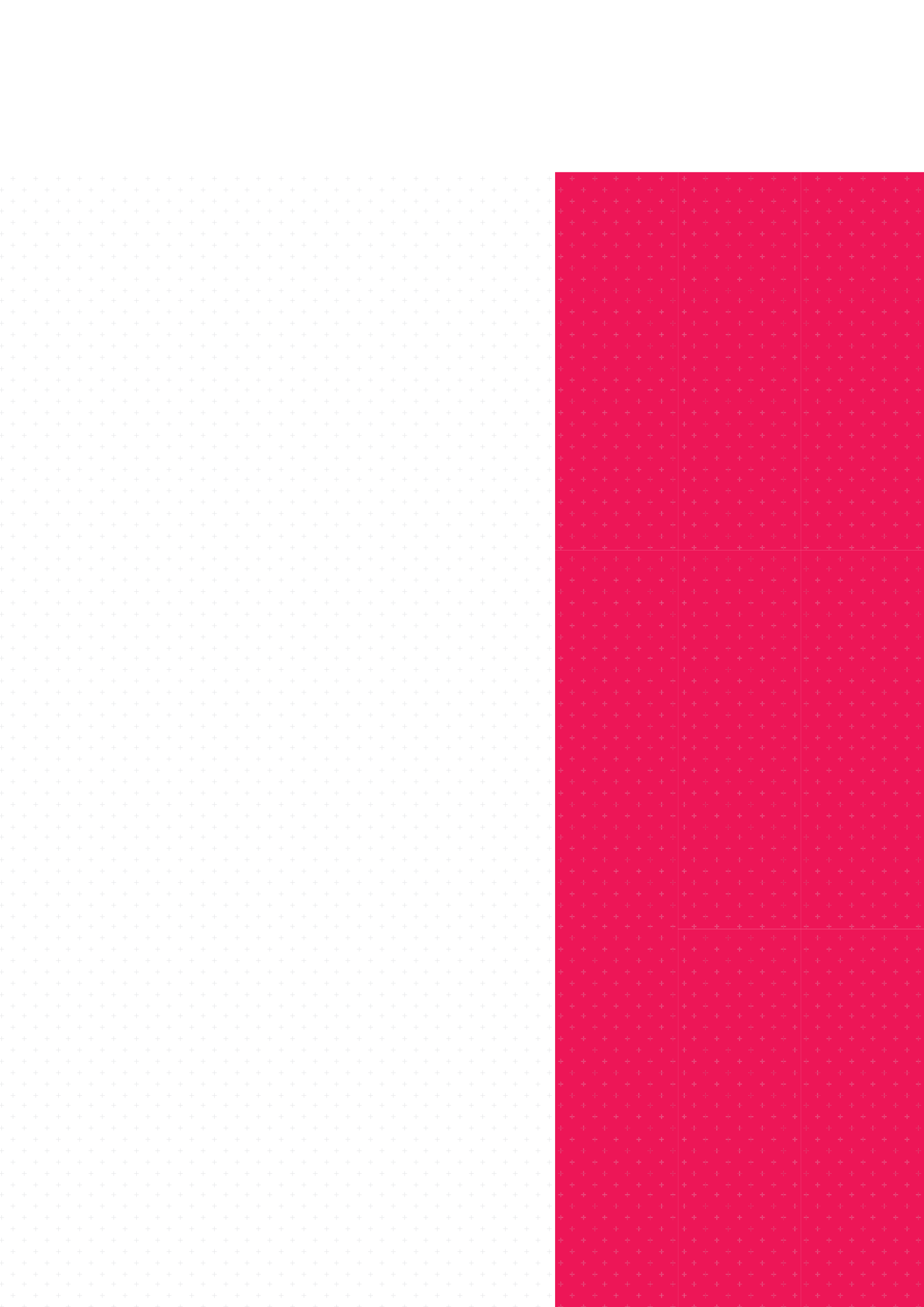
Os critérios de notificação para os casos de óbito com diagnóstico principal "aids" seguem descritos no Quadro 2.

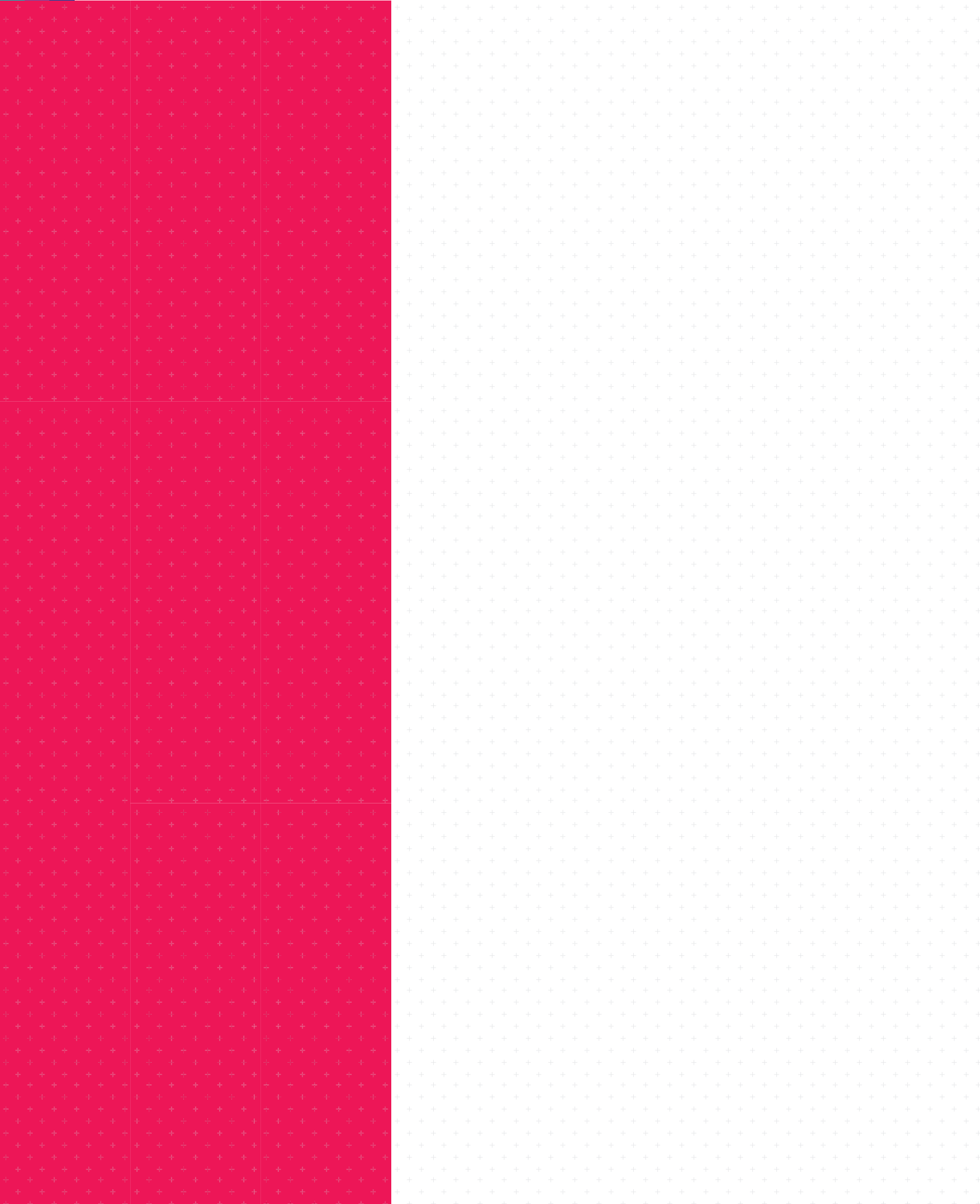
Quadro 2 – Critério excepcional/óbito

- › 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.

Fonte: DIAHV/SVS/MS.

As fichas de notificação de caso de infecção pelo HIV e de notificação/ investigação de aids devem ser solicitadas à 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 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 a apresentar mais infecções bacterianas e quadros mais graves quando comparadas às crianças não expostas ao HIV. A diminuição dos níveis de anticorpos maternos transferidos por via placentária e o não aleitamento por mães com HIV/aids mostra ser a diferença entre esses dois grupos¹⁵.

5.1 Orientações para os cuidados imediatos com o RN

As recomendações a seguir dependem das condições do nascimento do 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 empelcado, com a retirada do neonato mantendo as membranas corioamnióticas íntegras.
2.	Clamppear 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. A compressa deve ser utilizada de forma delicada, com cuidado ao limpar as secreções, para não lesar a pele frágil da criança e evitar uma possível contaminação.
4.	Se necessário, aspirar delicadamente as vias aéreas do RN, evitando traumatismos em mucosas.
5.	Aspirar delicadamente, também, o conteúdo gástrico de líquido amniótico (se necessário) com sonda oral, evitando traumatismos. Se houver presença de sangue, realizar lavagem gástrica com soro fisiológico.
6.	Colocar o RN junto à mãe o mais brevemente possível.
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.
8.	Quando indicado, administrar a NVP o mais precocemente possível, antes das primeiras 48 horas de vida (Quadro 4).
9.	Orientar a não amamentação e inibir a lactação com medicamento (cabergolina). Orientar a mãe para substituir o leite materno por fórmula láctea até 6 meses de idade. O aleitamento misto também é contraindicado. Pode-se usar leite humano pasteurizado proveniente de banco de leite credenciado pelo MS (p. ex., RN pré-termo ou de baixo peso). Se em algum momento do seguimento a prática de aleitamento for identificada, suspender o aleitamento e solicitar exame de CV para o RN (ver Capítulo 4).
MATERNIDADE: CUIDADOS ANTES DA ALTA	
10.	É recomendado o alojamento conjunto em período integral, com o intuito de fortalecer o vínculo mãe-filho.
11.	Iniciar precocemente (ainda na maternidade ou na primeira consulta ambulatorial) o monitoramento laboratorial em todas as crianças expostas (independentemente de serem pré-termo ou não), considerando a possibilidade de eventos adversos aos ARV utilizados pela mãe (ver detalhes no Quadro 8).
12.	São terminantemente contraindicados o aleitamento cruzado (amamentação da criança por outra nutriz) e o uso de leite humano com pasteurização domiciliar. Orientar a mãe a substituir o leite materno por fórmula láctea até a criança completar 6 meses de idade.
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 momento do início do AZT xarope e da NVP no RN, dose utilizada, periodicidade e data de término, além das mensurações antropométricas, tipo de alimento fornecido à criança e outras informações importantes relativas ao parto. Essas informações deverão ser disponibilizadas ao Serviço de Assistência Especializada (SAE) e à Unidade Básica de Saúde (UBS) que acompanharão a criança e a puérpera.
14.	A alta da maternidade é acompanhada de consulta agendada em serviço especializado para seguimento de crianças expostas ao HIV. O comparecimento a essa consulta necessita ser monitorado. Em caso de não comparecimento, contatar a puérpera. A data da primeira consulta não deve ser 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.	Atentar para as anotações feitas na carteira do RN referentes a dados que remetam à exposição ao HIV (comprometendo o sigilo), uma vez que se trata de um documento comumente manuseado pela família e algumas vezes requerido no trabalho dos progenitores para liberação do salário família e para frequência à creche.

Fonte: DIAHV/SVS/MS.

5.2 Exposição do RN ao 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 essa via de transmissão contribui substancialmente para a transmissão vertical do HIV, é conveniente realizar o teste na mãe no período da lactação, mesmo com resultados não reagentes para HIV durante o pré-natal e no momento do parto. Devem-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 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), **administrada antes da alta hospitalar**.*

A mãe deve ser orientada a interromper a amamentação assim que o diagnóstico for realizado. A inibição da lactação é feita com cabergolina. Deve-se reforçar a contraindicação de amamentação cruzada em qualquer circunstância.

É importante a orientação sobre o uso do preservativo durante a lactação às 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 interromper imediatamente a amamentação e realizar CV e PEP no lactente. Fazer o acompanhamento da criança exposta até definição do caso (consultar Capítulo 4).

5.3 Profilaxia antirretroviral no RN exposto ao HIV

Todos os RN expostos ao HIV devem receber profilaxia com ARV. O AZT deverá ser administrado imediatamente após o nascimento (nas quatro primeiras horas de vida) e a indicação de NVP obedecerá aos cenários descritos no Quadro 4. Para a eficácia da profilaxia, esta deve ser iniciada o mais precocemente possível, até 48 horas do nascimento. A indicação após 48 horas do nascimento deve ser avaliada individualizando o caso⁵.

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 periparto, com CV documentada <1.000 cópias/mL no 3º trimestre	AZT (VO)	- RN com 35 semanas ou mais de idade gestacional: 4mg/kg/dose de 12/12h - RN entre 30 e 35 semanas de idade gestacional: 2mg/kg/dose de 12/12h por 14 dias e 3mg/kg/dose de 12/12h a partir do 15º dia - RN com menos de 30 semanas de idade gestacional: 2mg/kg/dose de 12/12h	4 semanas
Sem uso de ARV durante a gestação	- Sem utilização de ARV durante a gestação, independentemente do uso de AZT periparto; ou - Uso de ARV na gestação, mas CV desconhecida ou acima de 1.000 cópias/mL no 3º trimestre; ou - Histórico de má adesão, mesmo com CV < 1.000 cópias/mL no 3º trimestre; ou - Mãe com IST, especialmente sífilis; ou - Parturiente com resultado reagente no momento do parto	AZT (VO) Associado com NVP (VO)	- RN nascido com 35 semanas ou mais de idade gestacional: 4mg/kg/dose de 12/12h - RN entre 30 e 35 semanas de idade gestacional: 2mg/kg/dose de 12/12h por 14 dias e 3mg/kg/dose de 12/12h a partir do 15º dia - RN com menos de 30 semanas de idade gestacional: 2mg/kg/dose de 12/12h	4 semanas 1ª dose: até 48h de vida 2ª dose: 48h após 1ª dose 3ª dose: 96h após 2ª dose

Fonte: DIAHV/SVS/MS.

Um dos fatores de maior risco para transmissão vertical do HIV é a CV materna detectável próximo ao parto. Estudos apontam maior eficácia da profilaxia com esquemas combinados para as crianças expostas 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 em 12 horas, por quatro semanas. Essa posologia mostrou-se efetiva, além de reduzir eventos adversos hematológicos, conforme o 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 administração por VO)

IDADE GESTACIONAL AO NASCIMENTO	DOSE	DURAÇÃO
35 semanas ou mais	3mg/kg IV de 12/12h	4 semanas
Entre 30 e 35 semanas	1,5mg/kg IV de 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 de 12/12h	4 semanas

Fonte: DIAHV/SVS/MS.

Nos casos de impossibilidade de deglutição e se houver indicação da NVP, deverá ser avaliada administração por sonda nasointestinal, pois esse 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 infecção oportunista (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 e 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 SMX-TMP a partir de quatro semanas de vida, até que tenham duas CV indetectáveis. Essa profilaxia é mantida somente para as crianças infectadas, até um ano de idade, independentemente da contagem de LT-CD4+.

Após um ano de idade, a indicação desse medicamento será orientada pela contagem de LT-CD4+, conforme descrito no Quadro 6.

Quadro 6 – Recomendações para profilaxia primária de *P. jiroveci* em 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 › Criança infectada pelo HIV ou infecção indeterminada	Não indicar ou suspender profilaxia Manter profilaxia
Após os 12 meses: › Criança infectada	Indicar profilaxia se a contagem de LT-CD4+ for menor que 200 céls/mm ³ ou LT-CD4<25%

Fonte: DIAHV/SVS/MS.

As doses recomendadas para a profilaxia primária de *Pneumocystis jiroveci* variam conforme a idade da criança e seguem descritas no Quadro 7.

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

IDADE DA CRIANÇA	DOSE DE SMX-TMP	FREQUÊNCIA
Menores de 6 meses	100mg = 2,5mL/dia 1x/dia ou dividir em 2 tomadas	3x/semana em dias alternados, ou às 2 ^{as} , 4 ^{as} e 6 ^{as} feiras
6-12 meses	200mg = 5 mL/dia 1x/dia ou dividir em 2 tomadas	3x/semana em dias alternados, ou às 2 ^{as} , 4 ^{as} e 6 ^{as} feiras
Maiores de 12 meses	200mg = 5 mL/dia 1x/dia ou dividir em 2 tomadas	3x/semana em dias alternados, ou às 2 ^{as} , 4 ^{as} e 6 ^{as} feiras

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

Fonte: DIAHV/SVS/MS.

5.5 Rotina de acompanhamento clínico e laboratorial da criança exposta ao HIV

O acompanhamento deve ser mensal nos primeiros seis 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 MS⁶.

As crianças nascidas de mães infectadas pelo HIV também podem ter maior risco de exposição a outros agentes infecciosos. Entre estes, destacam-se o *Treponema pallidum*, os vírus das hepatites B e C, o HTLV-1/2, o vírus do herpes simples, o citomegalovírus, *Toxoplasma gondii* e *Mycobacterium tuberculosis*⁷.

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 crianças⁸.

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 devidos a miocardiopatia e disfunção de ventrículo esquerdo, sintomas gastrointestinais atribuíveis a hepatite (esteatose hepática), miopatia, retinopatia, pancreatite e acidose láctica⁹.

5.5.2 Exame físico detalhado

A avaliação clínica deve sempre conter o exame físico detalhado da criança, 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 e sinais clínicos de má formação congênita associada ao uso de ARV¹⁰.

5.5.3 Consultas com outros especialistas

Na 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^{11, 12}.

5.5.4 Roteiro para acompanhamento laboratorial de crianças expostas verticalmente ao HIV

No Quadro 8, a seguir, apresenta-se roteiro de exames laboratoriais para o acompanhamento de crianças expostas. A justificativa para a realização desse conjunto de exames baseia-se na necessidade do monitoramento de efeitos adversos devidos à exposição intrauterina e pós-natal aos ARV, bem como na importância da identificação precoce das repercussões sistêmicas da infecção pelo HIV^{7,13}.

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 ^(a)	NA	NA	NA	NA	X ^(b)
CV-HIV ^(c)	NA	X	X	NA	NA
TORCH ^(d)	X	NA	NA	NA	NA
Sífilis (VDRL, RPR)	X	NA	NA	NA	NA
Anti-HBs ^(e)	NA	NA	NA	X	NA
Sorologia anti-HCV	NA	NA	NA	NA	X
Sorologia para HTLV 1/2 ^(f)	NA	NA	NA	NA	X
Sorologia para doença de Chagas ^(g)	NA	NA	NA	NA	X
NA: Não aplicável					

Fonte: DIAHV/SVS/MS.

Notas:

- (a) Sempre que houver dúvidas em relação ao estado de infecção da mãe (p. ex., crianças abandonadas ou mães sem documentação confiável em relação a seu estado de infecção).
- (b) Caso o resultado da sorologia seja positivo ou indeterminado, recomenda-se repetir exame (ver Capítulo 4).
- (c) Em caso de CV-HIV detectável, repetir imediatamente o exame (ver Capítulo 4).
- (d) Sorologias para toxoplasmose, rubéola, citomegalovírus e herpes simples.
- (e) Coletar anti-HBs para verificar soroconversão 30-60 dias após o término de esquema de vacinação com 3 doses. Crianças expostas ao HIV devem realizar esquema vacinal para hepatite B.
- (f) Para as crianças cujas mães têm exame reagente para o HTLV. Caso reagente, encaminhar para serviço especializado.
- (g) Indicado para locais em que a doença de Chagas é endêmica, ou caso a mãe seja portadora.

O Anexo G apresenta um fluxograma que resume o manejo da criança exposta ao HIV.

Principais indicações de exames

Hemograma completo:

O efeito adverso hematológico mais comum é a anemia relacionada ao uso de AZT.

Provas de função hepática e glicemia:

Devido ao risco potencial de alterações metabólicas relatadas em crianças expostas, em casos raros, o uso crônico de NVP foi associado a exantema e hepatite tóxica; porém, esses efeitos adversos não foram observados no uso da profilaxia com dois medicamentos (AZT e três doses de NVP).

Acompanhamento da criança exposta à sífilis e às hepatites B e C:

O manejo adequado das crianças expostas à sífilis e às 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 <http://www.aids.gov.br/pcdt>.

5.5.5 Efeitos adversos associados à TARV materna no feto, no RN 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 esta 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 nascimento, 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 necessita 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 TARV¹⁴.

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 ARV.

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 ARV, cujo risco cumulativo foi de 11/1.000 (1,1%), comparado ao risco de 4,1/1.000 (0,4%) nas crianças do grupo sem exposição aos ARV.

Alterações cardíacas:

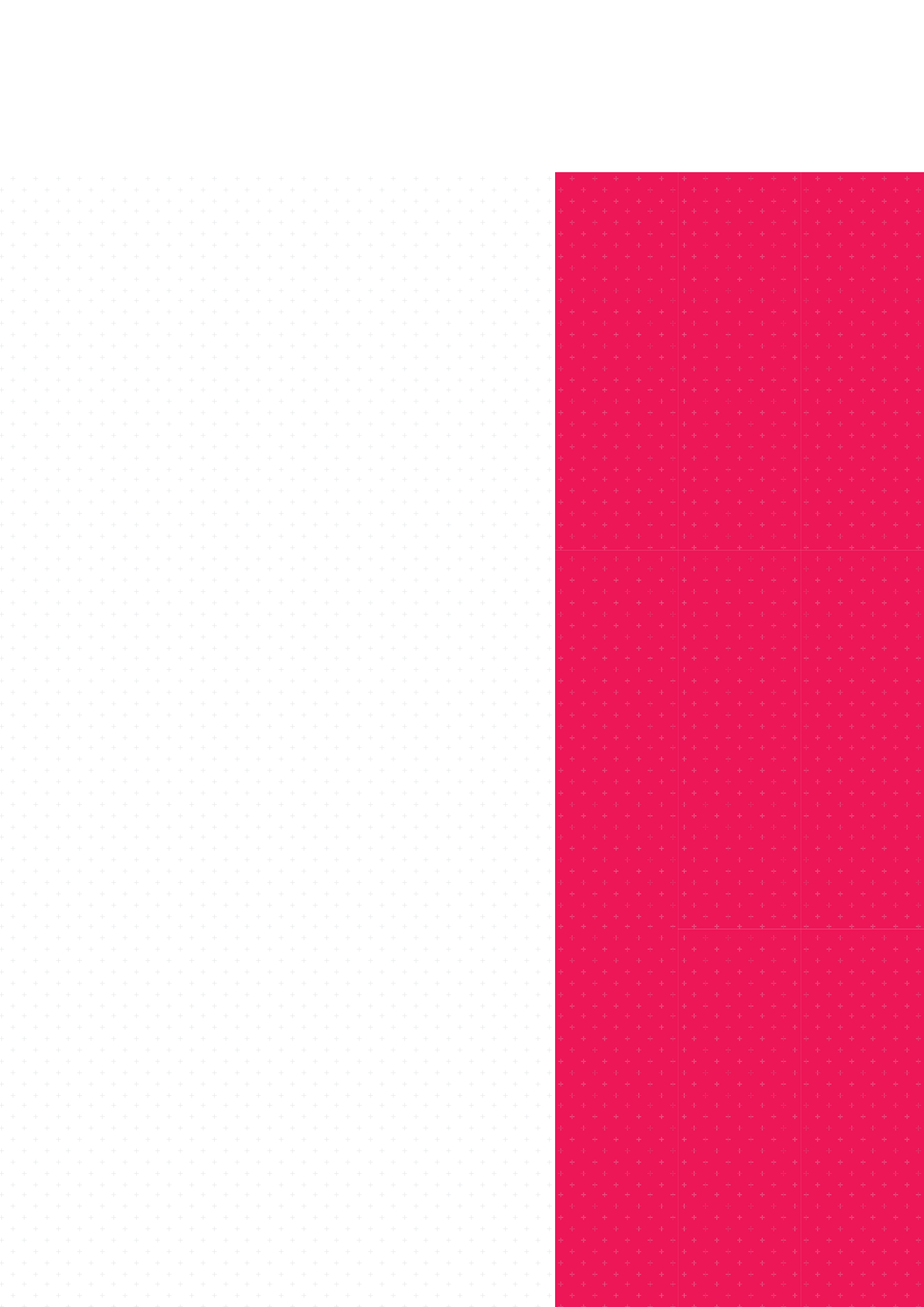
As alterações cardíacas relacionadas à exposição aos ARV variam desde miocardiopatia assintomática até quadros de insuficiência cardíaca grave. As crianças expostas aos ARV intraútero estão sob risco potencial de toxicidade e de alterações cardíacas.

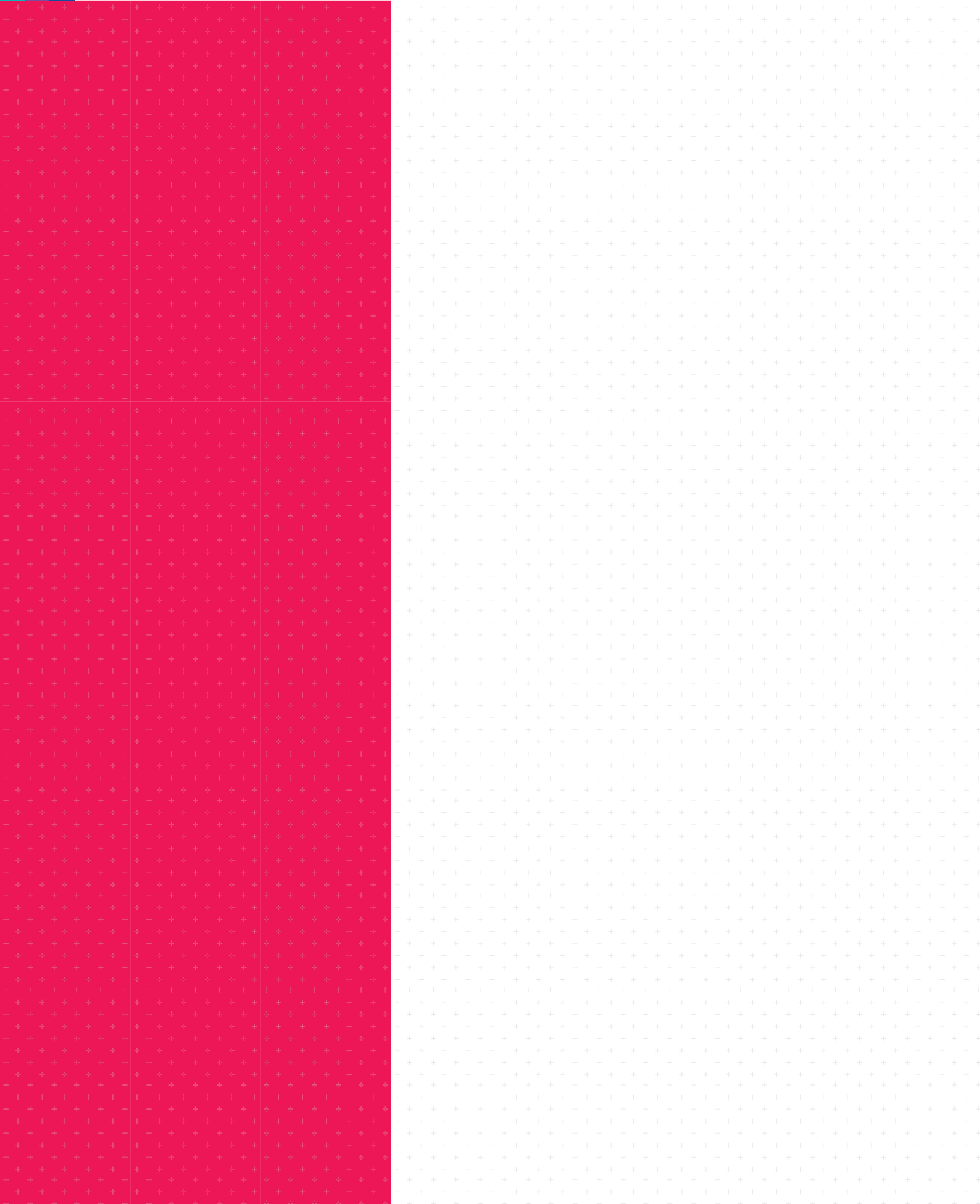
Nos estudos que relataram disfunção mitocondrial, algumas das crianças também apresentaram miocardiopatia. Adicionalmente, em avaliação da coorte do Grupo de Estudo P2C2HIV¹³ – que avalia alterações cardíacas e pulmonares em crianças expostas ou infectadas pelo HIV – verificou-se que crianças nascidas de mães infectadas, independentemente de terem sido ou não infectadas, apresentam anormalidades cardiovasculares persistentes, com pior função ventricular esquerda e cardíaca em relação às crianças do grupo controle.

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

Redução dos níveis séricos de insulina no RN:

Estudos em RN expostos à TARV intraútero demonstraram que os seus níveis de insulina foram inferiores aos do grupo controle; porém, não se verificou diferença quanto à 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 betapancreáticas. O uso dos inibidores de protease tem sido relacionado ao 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 das crianças e adolescentes 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, incluindo nível de compreensão, estágio de desenvolvimento, contexto social e familiar. É importante ressaltar que se considera como cuidador qualquer pessoa que se responsabilize pela criança ou adolescente, levando-a às consultas e auxiliando-a 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 curiosidade da criança. Cada pergunta deve ser respondida de forma simples e objetiva, com emprego de vocabulário que possa ser facilmente compreendido.

A nomeação da doença é um momento crítico, especialmente na primeira infância, quando as crianças ainda não têm discernimento para guardar segredos. Nesses casos, explicações parciais que contemplem informações sobre a importância da tomada das medicações e os mecanismos de ação dos vírus no organismo também são benéficas^{15, 16, 17}.

Os cuidadores devem consentir e integrar ativamente o planejamento e construção de estratégias para a revelação diagnóstica. Muitos responsáveis evitam revelar a doença à criança por temerem que ela seja rejeitada e submetida a isolamento social, ou por receio de que a criança não consiga guardar segredo, especialmente entre os amigos e colegas da escola, ficando assim exposta a cenários de estigma e preconceito.

No entanto, o silêncio ou a mentira dos adultos podem trazer prejuízos e enigmas ao psiquismo infantil. No caso dos adolescentes que desconhecem sua condição sorológica, a ausência de um diálogo honesto e aberto é capaz de 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 que o diagnóstico seja revelado à criança pelo profissional de saúde. Dessa forma, há necessidade de abordar os pontos sugeridos no Quadro 9, a seguir, que incluem o conhecimento das preocupações da criança, do adolescente e do cuidador, bem como informações claras sobre os riscos da não revelação e suas consequências.

Destaque especial deve ser dado ao acompanhamento pós-revelação. Para a criança, o contato com os mecanismos de ação da infecção pelo HIV é progressivo e, portanto, seu entendimento também ocorre de forma lenta e gradual. Ressalta-se que as intervenções não devem orientar-se somente pela temática da doença, especialmente porque o segredo do diagnóstico pode envolver outros problemas familiares (adoção, morte dos pais, forma de contágio). O diálogo com os cuidadores sobre este e outros aspectos do processo de revelação torna-se essencial. É importante que os profissionais se coloquem à disposição para esclarecer dúvidas, acolher as angústias das crianças e ajudá-las a verbalizarem com espontaneidade indagações sobre sua enfermidade e outros aspectos¹⁶.

A revelação diagnóstica traz benefícios para a criança, o adolescente e o cuidador, bem como para o serviço de saúde e os profissionais que trabalham nele. As crianças e adolescentes que conhecem e compreendem a razão de suas visitas médicas e a necessidade de tomarem os medicamentos mostram melhor adesão ao tratamento e desenvolvimento biopsicossocial, pois participam de seu próprio cuidado. Há melhora da noção de responsabilidade e da conscientização sobre a promoção da saúde. Para os cuidadores, a revelação diagnóstica fortalece o relacionamento e interação entre cuidador e criança ou adolescente, além de melhorar aspectos psicológicos, como sentimento de culpa, depressão e falta de autoconfiança. No serviço de saúde, a criança ou adolescente que têm 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 à TARV.

Vale ressaltar que o processo de revelação envolve uma equipe multidisciplinar, com médicos, enfermeiros, psicólogos, agentes de saúde e quem mais estiver inserido no atendimento, como dispensadores de medicamentos, farmacêuticos e técnicos

de laboratório. Caso algum profissional não se sinta apto a participar desse processo, deve identificar-se para a equipe e deixar que outros profissionais sejam incluídos. 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 BIOPSISSOCIAL DA CRIANÇA E ADOLESCENTE (PRÉ-REVELAÇÃO)	AVALIAÇÃO BIOPSISSOCIAL DO CUIDADOR (PRÉ-REVELAÇÃO)
Solicitada pelo cuidador ou pela criança ou adolescente (exemplos de situações que podem ter despertado o interesse na revelação: criança ouviu algo sobre o tema em casa, na escola ou no serviço de saúde, leu a bula do medicamento, leu uma prescrição) Criança é incapaz de guardar segredo e revela o diagnóstico a terceiros, o que a expõe a situações de estigma e preconceito 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?") Adolescente que inicia atividade sexual ou que engravida	Avaliação psicológica: observar o comportamento da criança diante das consultas e a necessidade de coletar exames e tomar medicamentos. Avaliar o grau de aceitação da situação, se há rejeição, fantasias, agressividade, depressão, capacidade de compreensão do tema e maturidade psicológica Avaliação social: analisar o horário da escola, desempenho escolar, rede de cuidadores, apoiadores, amigos, cotidiano, local de residência, adesão ao tratamento Avaliação clínica: verificar distúrbio neuropsiquiátrico, supressão viral, estado nutricional, desenvolvimento neuropsicomotor e maturação sexual	Avaliação psicológica: observar a capacidade de compreensão do tema e do cuidado (horário da tomada dos medicamentos, data das consultas etc.). Avaliar se existe sentimento de culpa do cuidador em relação ao status da criança, ou se há estigma ou tabu na família Avaliação social: analisar a estrutura familiar do cuidador e da criança, a relação do cuidador com a criança ou adolescente, as condições de moradia, renda, horário do trabalho, tempo de convívio com a criança Avaliação clínica: verificar status sorológico para HIV. O cuidador é PVHIV? Está em uso de TARV? Tem CV do HIV suprimida? Avaliar o estado de saúde do cuidador

Fonte: DIAHV/SVS/MS.

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 e na 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 à criança e adolescente no entendimento da sua condição de saúde, na adesão à TARV e na diminuição do estigma e tabu. Vários ambientes podem ser utilizados para a revelação, além do consultório médico; espaços diferentes 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	Conhecer a criança: perguntar sobre seu cotidiano, amigos, jogos favoritos etc. Abordar conceitos gerais de higiene e infecção (p. ex., lavar as mãos, escovar os dentes).	Diálogos, brincadeiras, desenhos, vídeos	Suporte e preparo para revelação no futuro Suporte para administração e tomada de medicamentos
6–8 anos	Introduzir o tema Evitar nomear o HIV	Ressaltar o conceito de promoção à saúde Explicar à criança que: 1) ela tem um germe ou vírus que está “adormecido” ou “controlado”; 2) tomar os medicamentos mantém o germe sob controle ou adormecido para que a criança não fique doente; 3) ela deve coletar sangue para verificar que o germe ou vírus está controlado ou adormecido	Diálogos, brincadeiras, desenhos, vídeos Pedagogia problematizadora Acompanhamento pós-revelação Grupos de apoio	Suporte e apoio, identificação de barreiras e construção de estratégias em conjunto, desconstrução de tabus Suporte para administração e tomada de medicamentos
8–10 anos	Aprofundar o tema Nomear o HIV: o “germe ou vírus dormente chama-se HIV”;	Explicar que o vírus ou germe adormecido ou controlado chama-se HIV Orientar a criança quanto à revelação a outros Explicar a transmissão do HIV Reforçar a importância do uso da medicação para a manutenção da saúde Incluir a criança nas discussões sobre sua saúde e resultados de exames Discutir o conceito de doença crônica, processo saúde/doença	Diálogos, brincadeiras, desenhos, vídeos Pedagogia problematizadora Acompanhamento pós-revelação Grupos de apoio	Suporte e apoio, identificação de barreiras e construção de estratégias em conjunto, desconstrução de tabus Suporte para administração e tomada de medicamentos

Continua

Continuação

IDADE DA PVHIV	RECOMENDAÇÃO DA REVELAÇÃO DO DIAGNÓSTICO DE HIV	CONTEÚDO DO TEMA A SER ABORDADO NA REVELAÇÃO	MÉTODOS	PAPEL DO CUIDADOR
10–14 anos	Acompanhamento pós-revelação Nomeação do hospedeiro, mecanismos de infecção, introdução sobre saúde e educação sexual, uso de preservativos e práticas de sexo seguro	Nomear o HIV Reforçar o conceito de promoção à saúde, incentivar o adolescente a manter discussões, questionamentos Encorajar a autonomia gradual, a tomada independente de medicamentos e o autocuidado Reforçar a adesão Incluir o adolescente nas discussões sobre sua saúde Discutir sexualidade e práticas de sexo seguro	Diálogos, vídeos Pedagogia problematizadora Acompanhamento pós-revelação Grupos de apoio	Suporte e apoio, identificação de barreiras e construção de estratégias em conjunto para quebra de tabus Suporte para administração e tomada de medicamentos
Acima de 14 anos	Acompanhamento pós-revelação Nomeação do hospedeiro, mecanismos de infecção, introdução sobre saúde e educação sexual, uso de preservativos e práticas de sexo seguro Preparação para suporte nos relacionamentos	Nomear o HIV Reforçar os conceitos de saúde/doença, doença crônica, hospedeiro/parasita Aprofundar os temas Identificar práticas sexuais	Diálogos, vídeos, internet, aplicativos Pedagogia problematizadora Acompanhamento pós-revelação Grupos de apoio	

Fonte: DIAHV/SVS/MS.

6.2 Particularidades da revelação diagnóstica na adolescência

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

Na adolescência, as explicações devem ser mais detalhadas, abordando os conceitos de 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 observados. Nesses casos, a conversa deve aproximar-se gradualmente da temática da doença, em um contexto de muita confiança no relacionamento com o profissional. Oferecer uma escuta continente, que permita aos adolescentes a expressão de suas dificuldades e a atribuição de novos significados às suas crenças é estratégia imprescindível na revelação diagnóstica durante a adolescência^{18,19}.

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; muitas vezes, encontram-se 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 se devem 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. Nesse sentido, o documento "Marco Legal: Saúde, um Direito de Adolescentes", publicado pelo Ministério da Saúde²⁰, recomenda que:

- *Quando se tratar de criança (0 a 12 anos incompletos), a testagem e a entrega dos exames anti-HIV devem ser realizadas 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.*

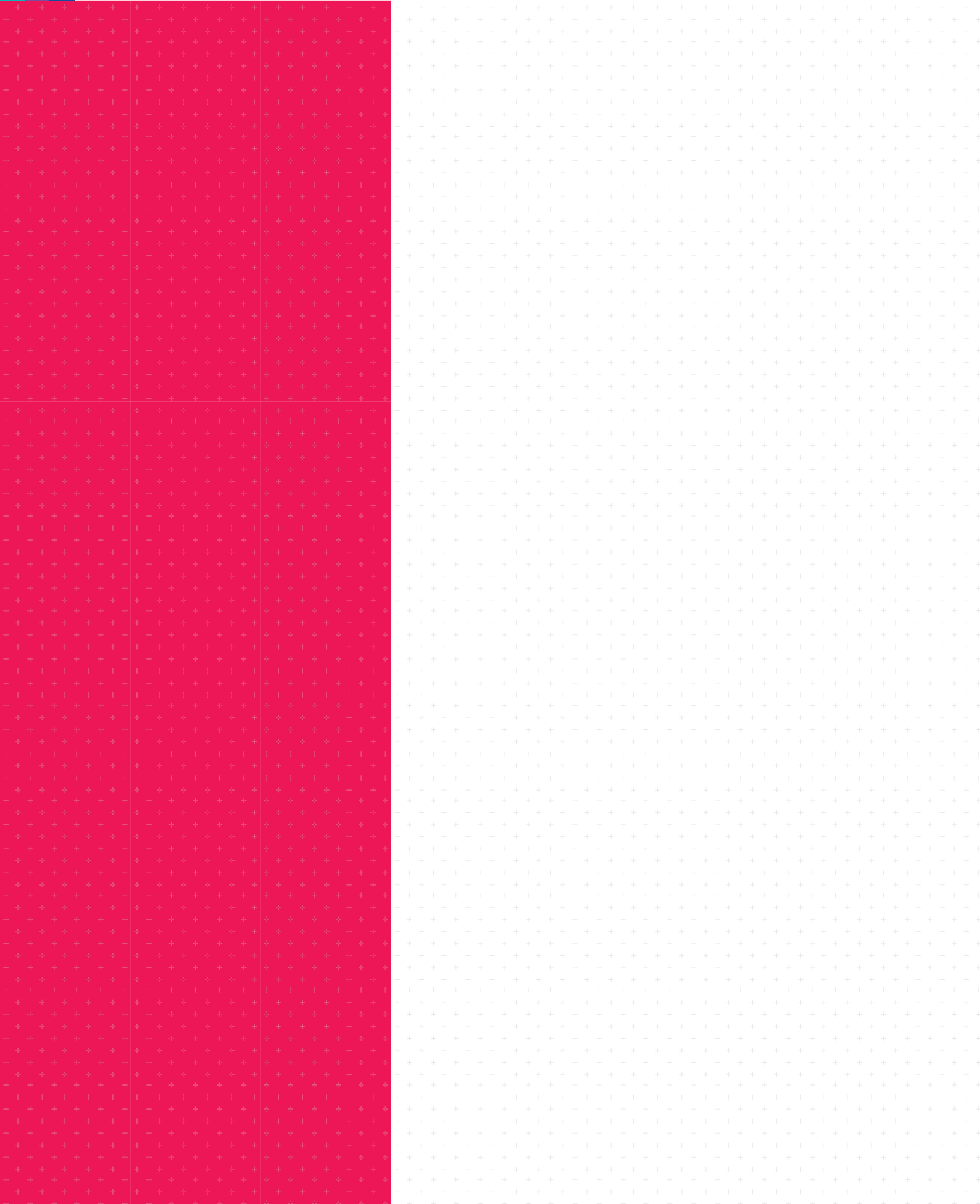
6.3 Revelação diagnóstica a terceiros na adolescência

A inquietação do adolescente vivendo com HIV é conseguir saber em quem pode confiar ou a quem deve revelar sua condição sorológica, decisão que envolve o medo da discriminação e da rejeição, especialmente nos contextos das relações afetivas. Alguns se esquivam dos envolvimento afetivos por temerem que uma maior aproximação possa conduzir, inevitavelmente, à revelação^{21,22}.

A importância do trabalho da equipe multiprofissional possibilitará a compreensão do significado e das funções do segredo para cada sujeito, incluindo a avaliação dos riscos e benefícios de sua manutenção ou divulgação.

Compreender os sentidos da revelação, que incluem por que e 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 a terceiros, devem ser aspectos amplamente abordados junto a esses adolescentes^{23, 24, 25, 26, 27}.

Finalmente, a confidencialidade da condição de infectado pelo HIV deve ser assegurada em todas as esferas de convivência da criança e do adolescente^{28, 29, 30, 31}.



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 nessa população devem levar em conta as características da criança, do cuidador, da família e do regime terapêutico, além de aspectos socioculturais.

Os fatores mais comumente associados à adesão insuficiente entre crianças e adolescentes são: atraso no desenvolvimento físico e cognitivo; cuidadores com dificuldade de compreensão sobre o tratamento; desafios de relacionamento e comunicação entre pais e filhos; palatabilidade e efeitos adversos dos medicamentos; preconceito nos grupos de socialização (escola, amigos); e atitudes oposicionistas e de revolta frente a uma revelação de diagnóstico inadequada ou o desconhecimento do diagnóstico^{32, 33}. Esses aspectos 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 no atendimento a crianças e adolescentes^{34, 35}.

7.1 Fatores que influenciam a adesão

Cuidadores:

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

Para tanto, eles precisam aprender como administrar a medicação, entender o funcionamento da terapia e assumir a responsabilidade nesse cuidado. No início da TARV, deve-se considerar, principalmente, a preparação e orientação dos cuidadores.

Regime terapêutico:

Apesar dos avanços recentes em relação à complexidade e apresentações do tratamento ARV, muitos desafios permanecem para as crianças.

Xaropes permitem a dosagem adequada para crianças; no entanto, os cuidadores não familiarizados com medições líquidas podem ter dificuldade em calcular precisamente a dose.

Outras questões relacionadas com medicações pediátricas são apresentação e palatabilidade: alguns medicamentos são adocicados e facilmente deglutidos, outros não. Quando a não adesão está relacionada com a palatabilidade de uma formulação líquida, pode-se administrá-la simultaneamente com alimentos, mascarar-la com xarope aromatizado ou pasta de amendoim, etc.^{36, 37, 38}.

Adolescência:

Na adolescência, é frequente a redução da adesão ao tratamento, com menores índices de controle da replicação viral e maiores taxas de rebote virológico após a supressão inicial. Faz-se necessária a consolidação da 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 a adesão dos adolescentes aos ARV, os profissionais devem manter uma atitude de não julgamento, estabelecer relação de confiança com os usuários/cuidadores e identificar e pactuar objetivos mutuamente aceitáveis para o cuidado^{39, 40}.

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 outras. A articulação e interface com outros profissionais e serviços é essencial para a garantia da qualidade do atendimento.

A relação de confiança e o uso de linguagem acessível e individualizada facilitam uma 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 requer atenção contínua. Não pode ser entendida como uma característica das pessoas, e sim como um processo em que a pessoa não "é aderente", mas "está aderente". O acompanhamento da adesão cabe a todos os envolvidos, tendo como principal ferramenta a abordagem de cada caso por meio do diálogo franco entre crianças, adolescentes, cuidadores e equipe. Valorizar suas histórias de vida e vivências, além de incluí-las no próprio cuidado, são fatores essenciais para a efetividade do tratamento^{41, 42, 43}.

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, é necessário:

- *Fornecer informações sobre HIV/aids e a importância do tratamento para a manutenção da qualidade de vida da criança/adolescente.*
- *Identificar possíveis barreiras a uma boa adesão.*
- *Avaliar se a criança tem capacidade para engolir o comprimido e oferecer treinamento, se necessário.*
- *Adequar o esquema terapêutico à realidade do paciente, levando em consideração os 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 da 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 correta identificação. Estudos utilizando métodos diretos e indiretos para avaliação da adesão são

encontrados na literatura. Os métodos diretos utilizam dosagem de medicamentos ativos ou de seus metabólitos no sangue, fluidos e cabelos; porém, são caros e 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 de medicamentos 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+^{44, 45, 46, 47, 48}.

Quadro 11 – Métodos para a avaliação da adesão

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

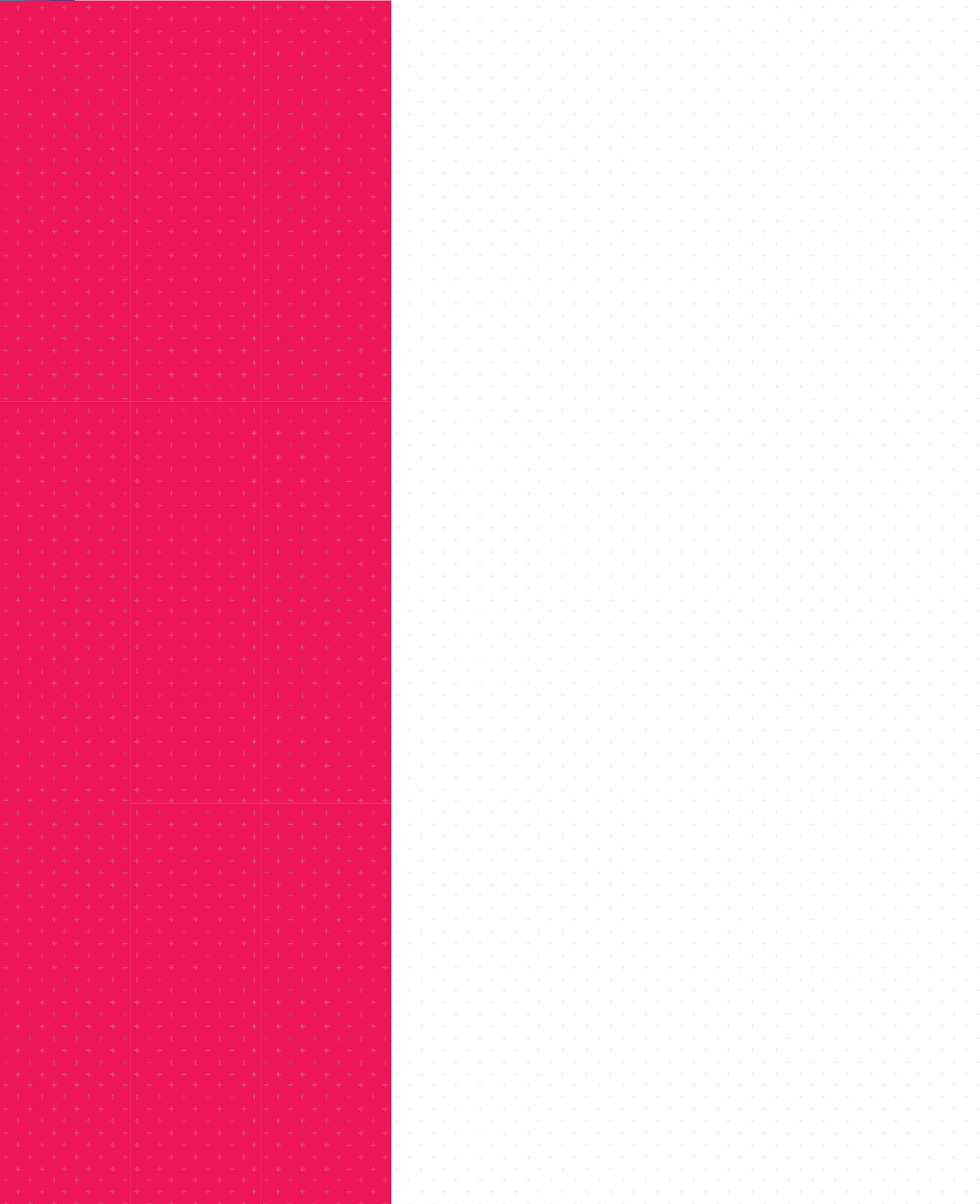
Fonte: DIAHV/SVS/MS.

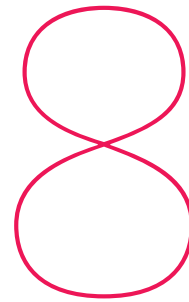
7.4 Estratégias de adesão

Várias estratégias de adesão são descritas, e a combinação entre elas tende a apresentar maior efeito na prática clínica^{49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60}.

ESTRATÉGIAS DE ADESÃO

- > **Esquema ARV:** escolher o esquema mais simples e palatável possível, reduzindo a frequência das tomadas e o número de comprimidos. Orientar a pessoa sobre formas de “mascarar” o sabor desagradável dos medicamentos, administrando-os com alimentos ou outros aromas.
- > **Plano para tomada das medicações:** considerar as rotinas e as variações semanais da criança, do adolescente e de seus cuidadores. Tentar associar as tomadas com atividades diárias da criança, como escovar os dentes.
- > **Informação em saúde:** promover o acesso objetivo dos cuidadores às informações sobre a saúde da criança/adolescente e sobre o tratamento. O uso de material escrito, figuras, desenhos, gráficos e vídeos são algumas das estratégias que podem se somar às informações e explicações dadas em conversa aberta e franca.
- > **Terapia diretamente observada:** orientar que as doses dos medicamentos sejam tomadas na presença do cuidador.
- > **Lembretes:** utilizar caixas de comprimidos (pillbox) e alarmes para ajudar a lembrar de cada tomada de medicação.
- > **Técnicas motivacionais:** especialmente, a aplicação de reforços positivos e o uso de pequenos incentivos para a tomada de medicamentos podem ser instrumentos eficazes para promover a adesão entre os mais jovens.
- > **Grupos de adesão/apoio:** habitualmente abertos e conduzidos por profissionais da própria equipe, têm caráter informativo, reflexivo e de suporte e podem ser interessantes entre grupos de cuidadores, para que compartilhem experiências entre si^{61, 62, 63, 64, 65, 66}.





TERAPIA ANTIRRETROVIRAL EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES VIVENDO COM HIV

A introdução da TARV combinada com três medicamentos reduziu substancialmente a mortalidade e morbidade de crianças, adolescentes e adultos infectados pelo HIV. Considerando que na população pediátrica as opções de medicamentos são restritas, principalmente, pela falta de formulações específicas, e sendo a infecção pelo HIV uma doença crônica, deve-se ponderar uma abordagem racional para a introdução da TARV, bem como para a escolha dos esquemas ARV iniciais e subsequentes⁶⁷.

8.1 Objetivos da terapia antirretroviral

OBJETIVOS DA TARV 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 ARV;
- > Reduzir o processo inflamatório;
- > Diminuir o reservatório viral.

Antes de 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 em curto e longo prazo e monitorá-la sistematicamente;
- > Buscar o menor impacto possível sobre o bem-estar, a 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 e a presença de coinfeções ou comorbidades como TB, hepatites B ou C, doenças renais ou hepáticas crônicas e interações medicamentosas;
- > Promover a integração dos pais, cuidadores ou demais pessoas envolvidas no tratamento.

8.2 Quando iniciar

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 CV-HIV.

O estudo START demonstrou forte evidência dos benefícios na redução da morbimortalidade quando se institui a TARV precocemente, ou seja, para indivíduos com alta contagem de LT-CD4+ (maior que 500 céls/mm³) e assintomáticos⁶⁷. O estudo CHER também demonstrou, também demonstrou claramente o benefício do tratamento imediato para crianças menores de um ano de idade, com redução de 75% na mortalidade⁶⁸.

Estudos recentes indicam que a manutenção da replicação viral pode acarretar inflamação persistente e desenvolvimento de doença cardiovascular, renal e hepática, além de outras malignidades, sendo necessário controlar a replicação viral mais precocemente⁶⁸. Ademais, esse controle pode preservar o sistema imune e prevenir a progressão para a doença^{69,70}.

A evolução da infecção pelo HIV é mais rápida em crianças do que em adultos; além disso, os parâmetros (exames de LT-CD4+ e CV) parecem menos sensíveis para prever o risco de progressão e o benefício evidente do início imediato da TARV, tanto em relação a desfechos clínicos quanto para a redução do processo inflamatório e dos reservatórios virais⁷¹.

GENOTIPAGEM PRÉ-TRATAMENTO

*A maioria das crianças com aquisição vertical da infecção pelo HIV tem histórico de exposição aos ARV 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 a todas as crianças e adolescentes para definição de um esquema eficaz.***

8.3 Considerações sobre os parâmetros laboratoriais

Contagem de LT-CD4+:

Para crianças menores de seis anos de idade, devem-se considerar os valores **percentuais** de linfócitos T-CD4+, conforme a Tabela 1 a seguir, pois são parâmetros mais confiáveis que as variações na contagem absoluta⁷².

A interpretação das variações na contagem de LT-CD4+ deve ser cuidadosa, lembrando que flutuações transitórias podem ocorrer devido a doenças comuns na infância, imunizações e métodos laboratoriais. Dessa forma, recomenda-se repetir o exame de LT-CD4+ com pelo menos uma semana de intervalo para confirmação dos valores. Se a criança apresentar infecção ou tiver sido vacinada, o exame de LT-CD4+ deve ser repetido após um mês, pela possibilidade de ativação trans-heteróloga⁷³.

Vale enfatizar que o início da TARV não deve ser postergado, à espera pelo resultado de exames, em nenhuma hipótese.

A classificação da condição imunológica do usuário deve seguir a Tabela 1:

Tabela 1 – Categorias imunológicas da classificação da infecção pelo HIV em crianças e adolescentes menores de 13 anos (Adaptado do CDC)²³³

CLASSIFICAÇÃO IMUNOLÓGICA	IDADE NA DATA DA CONTAGEM DE LT-CD4+					
	< 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

Fonte: VAJPAYEE et al., 2005.

CV-HIV:

A dinâmica viral na história natural da infecção vertical pelo HIV é 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 dois 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 quatro ou cinco anos de idade.

INTERVALO DE COLETA DE CV-HIV

- Seis semanas após o início ou troca de TARV;
- Se não houver queda maior que 1 log da CV-HIV basal, solicitar nova CV em quatro semanas;
- Se CV indetectável, contagem de LT-CD4+ normal e paciente aderente por no mínimo dois anos, pode-se monitorar a CV a cada seis meses^{77,78}.

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 seu resultado para o início da TARV. Quando o resultado da genotipagem estiver disponível, o esquema ARV 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 ARV;
- Incidência de efeitos adversos de curto e médio prazo dos diversos esquemas ARV;
- 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 ARV, sendo dois ITRN, mais um terceiro ARV, que pode ser de classe terapêutica diferente, dependendo da faixa etária do usuário, como discutido neste capítulo⁷⁹.

Quadro 12 – Esquemas preferenciais e alternativos indicados para início de tratamento

FAIXA ETÁRIA	INÍCIO DE TRATAMENTO			
	PREFERENCIAL		ALTERNATIVO	
	ITRN	3º ARV	ITRN	3º ARV
14 dias a 3 meses	AZT + 3TC	LPV/r	AZT + 3TC	NVP
3 meses a 2 anos	ABC ^(a) + 3TC	LPV/r	AZT + 3TC	NVP
2 anos a 3 anos	ABC ^(a) + 3TC	RAL	AZT + 3TC	NVP
3 anos a 12 anos	ABC ^(a) + 3TC	RAL	AZT + 3TC TDF ^(b) + 3TC	EFZ
Acima de 12 anos ^(c)	TDF ^(b) + 3TC	DTG	ABC ^(a) + 3TC AZT + 3TC	EFZ

Fonte: DIAHV/SVS/MS.

Notas:

(a) Indicar ABC após resultado de exame de HLA*B5701. A indisponibilidade do resultado do exame não deve postergar o início da TARV, podendo-se iniciar o tratamento com esquema alternativo.

(b) A partir de 35kg.

(c) Para mais informações, consultar o PCDT HIV Adultos (<<http://www.aids.gov.br/pcdt>>).

Para informações sobre posologia e formulações, ver Anexo A.

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 à 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 a faixa etária detalhada no Quadro 12.

A associação ABC + 3TC tem se mostrado tão ou até mais potente do que AZT + 3TC.

Destaca-se que, em casos graves, não se deve postergar a terapia na indisponibilidade ou atraso do resultado do exame. Nesse caso, introduzir outro ITRN alternativo e, caso possível, fazer a troca para o ABC posteriormente.

Terceiro ARV

A escolha do terceiro ARV para a composição do esquema ARV inicial está descrita no Quadro 12.

Esquema inicial preferencial

Dependendo da faixa etária, o esquema inicial pode ser, por exemplo, para ITRN + IP **ou** ITRN + INI.

Os inibidores de protease (IP) têm eficácia clínica, virológica e imunológica bem documentada e elevada barreira genética. Na faixa de 14 dias a 24 meses, o LPV/r é o único IP disponível e indicado pela sua segurança e eficácia⁸¹.

A recomendação dos INI em crianças está baseada em estudos que demonstram sua superioridade, com melhor eficácia, tolerabilidade e interação com outras medicações. Essa classe de medicamentos está recomendada na faixa etária a partir de dois 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^{82, 83}.

A NVP é prescrita para crianças menores de três anos de idade, pois o EFV não tem indicação nessa faixa etária. Nos primeiros 14 dias, usa-se a posologia de 200mg/m² em dose única diária, para reduzir o risco de toxicidade, e, a seguir, 200mg/m² de 12 em 12 horas (dose máx. 200mg 12/12h).

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

8.5 Interpretação e manejo da resposta terapêutica aos antirretrovirais

Alguns fatores estão associados com falhas na TARV, os quais devem ser levados em consideração durante o monitoramento da resposta terapêutica e manejo da situação:

- › Falha na adesão relacionada ao esquema ARV (p. 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 o início e ao longo de todo o seu 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 e afecções associadas à síndrome de recuperação imunológica e eficácia da TARV⁶¹.

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

Recomenda-se fortemente que sejam realizadas avaliações basais antes do início do uso dos ARV, durante seguimento e antes das trocas de ARV.

A pesquisa de história clínica em cada visita, após o início do esquema ARV, deve avaliar mudanças em relação ao quadro basal, ocorrência de efeitos adversos, adesão (dificuldades para administrar o esquema ARV) e identificação de empecilhos para continuar o acompanhamento planejado (p. ex., retorno para consultas, coleta de exames). Ao mesmo tempo, o aumento de apetite, o ganho pôndero-estatural e a melhora de disposição/atividade podem sugerir boa resposta terapêutica logo nas primeiras visitas, e quando identificados, devem ser valorizados como reforço positivo associado à efetividade e adesão ao tratamento.

Nos usuários aderentes, com CV indetectável e com exame de LT-CD4+ normal para a idade por no mínimo dois anos, o monitoramento da contagem de LT-CD4+ e da CV-HIV poderá ser semestral^{62, 63, 64}.

8.7 Síndrome inflamatória da reconstituição imune

A SIR ocorre em pessoas com infecção pelo HIV que iniciaram 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 sua ocorrência, em geral, em 10% a 20% das 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 (p. ex., a SIR ocorreu em 37,7% das pessoas com retinite por CMV, em 19,5% das pessoas com meningite por *Criptococcus sp* e em 15,7% das pessoas com tuberculose). Em crianças, as causas mais comuns de SIR são infecção por micobactéria, a saber, tuberculose (TB), micobacteriose atípica e vacina BCG^{65, 66, 84}.

A imunorreconstituição 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 da elevação da contagem de LT-CD4+. Também 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, com patógeno geralmente detectável. A segunda é denominada 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 e piora de sintomas respiratórios e radiológicos.

Fatores de risco são CV elevada e baixa contagem de LT-CD4+ no início do tratamento. Também inclui a ocorrência de resposta virológica e deterioração clínica por condição infecciosa ou inflamatória, associadas 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 TB.

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 desse tipo de SIR, a triagem para IO, especialmente para TB, deve ser realizada.

Na forma paradoxal, o manejo deve ser baseado em medidas anti-inflamatórias específicas (p. 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. Os casos graves podem necessitar o uso de corticosteroides, interrupção temporária da TARV e até ressecção cirúrgica⁸⁵.

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 adesão do usuário antes da troca. Indivíduos com histórico de má adesão e/ou CV detectável nos últimos dois anos e/ou manifestação clínica de falha imunológica não devem ter seu esquema terapêutico trocado.
- › Pessoas que apresentem CV detectável, em falha virológica, devem realizar exame de genotipagem para escolha do melhor esquema terapêutico, não devendo ter seus esquemas substituídos sem a realização desse exame.
- › Pessoas com CV indetectável nos últimos seis meses, com boa adesão e sem manifestação clínica de falha imunológica podem realizar a troca de esquema ARV com segurança^{72, 73, 79, 80}.

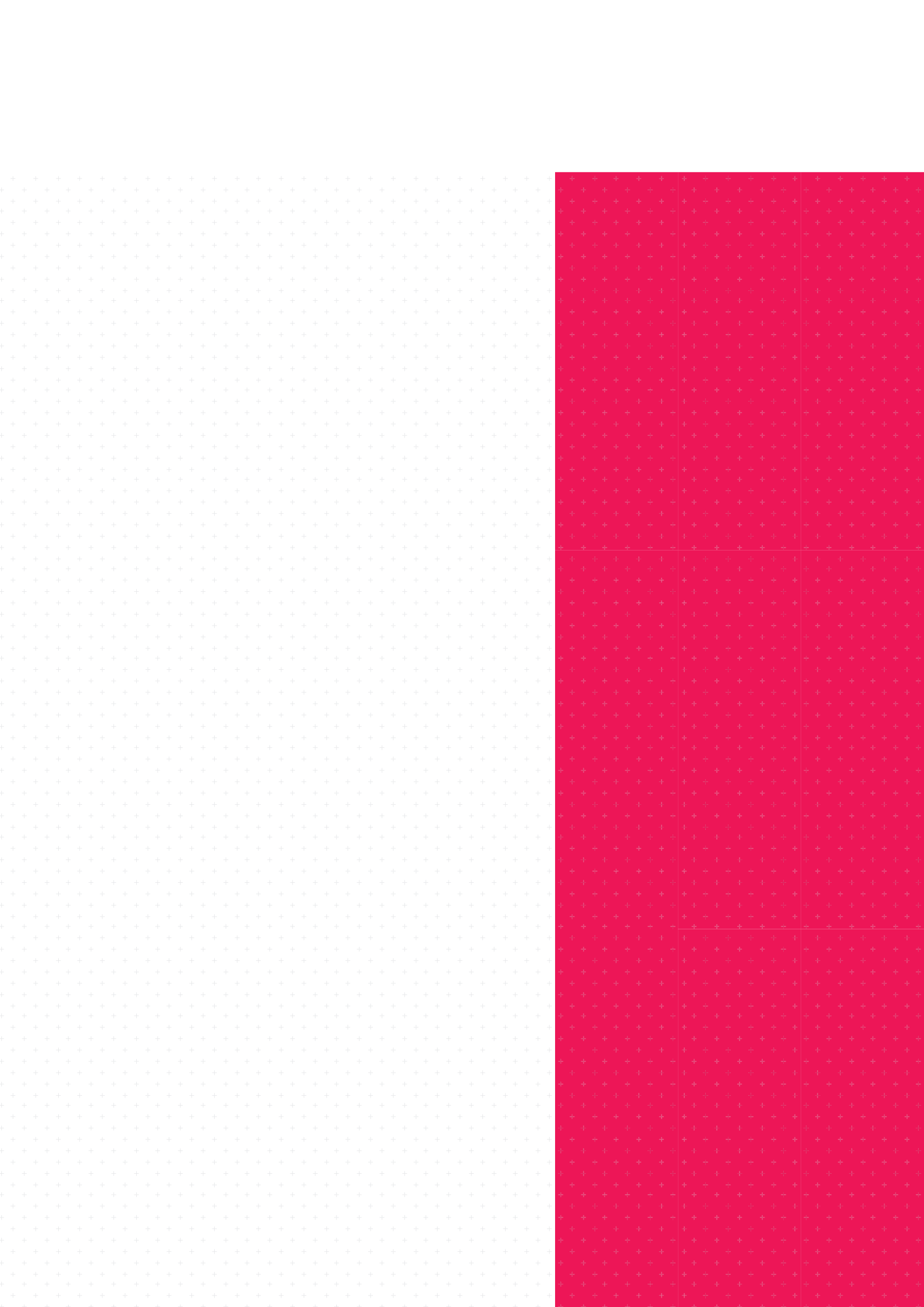
Incorporação de INI aos esquemas ARV

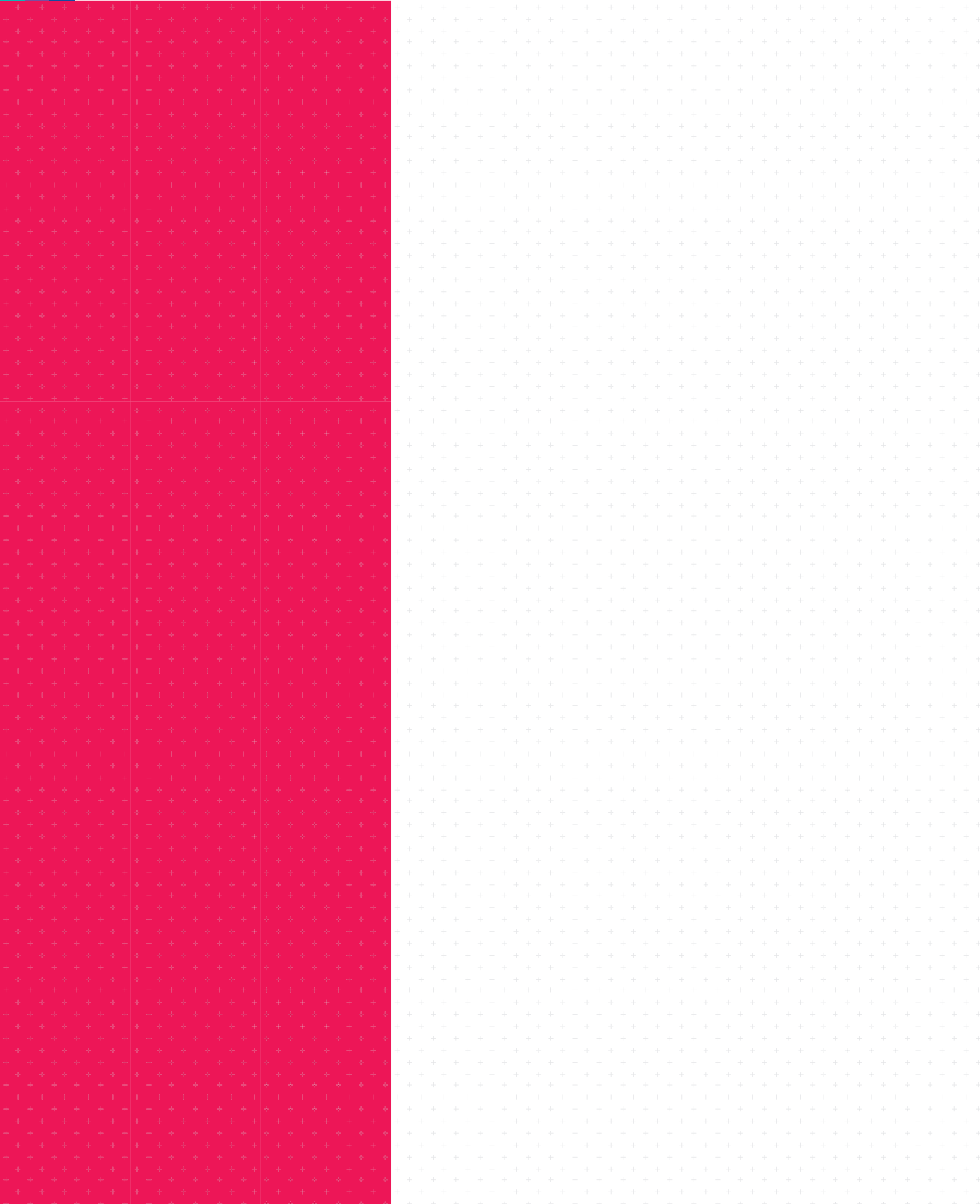
Este PCDT incorpora, na relação de medicamentos para PVHIV, o raltegravir (RAL) na apresentação de comprimido 100mg para crianças de dois a 12 anos.

É um medicamento da classe dos INI, 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 dois a 12 anos**, que estejam no primeiro esquema ARV, troquem o 3º ARV por raltegravir (ver Quadro 12, acima).

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





9

FALHA TERAPÊUTICA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES VIVENDO COM HIV

9.1 Falha terapêutica

Conceitua-se falha terapêutica como uma resposta subótima ou falta de resposta sustentada à TARV, mediante critérios **virológicos, imunológicos e/ou clínicos**. Em geral, a falha virológica pode ocorrer antes da falha clínica e imunológica^{81, 86, 87}.

9.1.1 Falha virológica

Define-se como falha virológica a não supressão viral ($CV > 50$ cópias/mL). Pode ocorrer como uma resposta incompleta à TARV ou um rebote virológico após a supressão viral ter sido alcançada. **Nas crianças, pode-se levar mais tempo para alcançar CV indetectável, especialmente em lactentes que apresentem 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 13).

Assim, a falha deve ser confirmada por dois testes de CV, com intervalo mínimo de quatro semanas de coleta entre eles^{65, 88, 89}.

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

Quadro 13 – Fatores associados à falha terapêutica

BAIXA ADEÇÃO AO TRATAMENTO
Considerada uma das causas mais frequentes de falha virológica, a baixa adesão à TARV relaciona-se, sobretudo, ao esquecimento ou à não tomada dos ARV, à complexidade posológica ou à ocorrência de efeitos adversos, devendo ser abordada junto a todas as PVHIV em falha e seus cuidadores. 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 resultem em má absorção ou eliminação acelerada dos medicamentos.
RESISTÊNCIA VIRAL
A resistência genotípica do HIV aos ARV pode ser identificada no momento da falha em até 90% dos casos, podendo ser tanto causa como consequência daquela.

Fonte: DIAHV/SVS/MS.

9.1.2 Resposta incompleta à TARV

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

- › Diminuição < 1 log 10 no número de cópias/mL de RNA-HIV após oito a 12 semanas de TARV;
- › CV-HIV > 50 cópias/mL após seis meses de tratamento.

9.1.3 Rebote virológico

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

Episódios isolados de detecção de CV baixa (entre 50 e 499 cópias/mL), deno-minados "blips", seguidos de indeteccção, são relativamente comuns e não refletem necessariamente falha virológica. Por outro lado, CV repetidamente detectada (≥ 500 cópias/mL) geralmente representa 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 seis anos, a contagem absoluta de LT-CD4+ normalmente diminui com a idade e esse fator deve ser considerado na avaliação. Abaixo dessa idade, as variações percentuais devem ser mais valorizadas, e em maiores de seis anos podem-se utilizar as variações na contagem absoluta de LT-CD4+^{66,90}.

9.1.5 Resposta imunológica incompleta

Ocorre quando não há um aumento $\geq 5\%$ do percentual de LT-CD4+ basal em crianças menores de seis anos de idade com imunossupressão grave (LT-CD4+ < 15%), ou quando não há um aumento de 50 céls/mm³ em maiores de seis anos com imunossupressão grave (LT-CD4+ < 200 céls/mm³), após 12 meses de tratamento⁹¹.

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 seis anos de idade⁶⁶.

9.1.7 Falha clínica

A falha clínica é a ocorrência de infecção oportunista (IO) e/ou outra evidência clínica de progressão da doença após o início da TARV. Representa a categoria mais urgente e mais preocupante de falha terapêutica e necessita 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 SIR. Eventos clínicos que ocorrem nos primeiros meses do início da TARV também não indicam, necessariamente, falha terapêutica⁸⁵. Por outro lado, a ocorrência de alguns eventos clínicos significantes é forte indício de falha terapêutica⁹².

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. O inverso também é verdadeiro: a falha virológica é comumente acompanhada de falha imunológica e clínica. Entretanto, algumas pessoas podem apresentar uma discordância, com falha em apenas uma das categorias e com boa resposta nas outras. É essencial considerar causas potenciais de respostas discordantes antes de concluir pela 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 três anos e manter CV-HIV persistentemente detectável. Uma possível explicação para esse tipo de resposta seria a manutenção de CV-HIV baixa ou a seleção de cepas de HIV com mutações de resistência que apresentam menor "fitness" (capacidade de replicação viral)⁷². Recomenda-se realizar exame de genotipagem nesses casos o mais brevemente possível.

9.1.10 Falha imunológica com resposta virológica adequada

A falha imunológica apesar de resposta virológica adequada pode ocorrer no contexto de resposta clínica adequada ou não. As primeiras considerações a serem feitas nesse tipo de resposta são: excluir erro laboratorial no resultado do exame de LT-CD4+ e da CV e assegurar interpretação correta dos valores de LT-CD4+ em relação à diminuição natural que ocorre nos primeiros cinco a seis 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 ARV podem estar associados a uma resposta imunológica comprometida, como a combinação de TDF com ddl.

O AZT pode comprometer a elevação do valor de LT-CD4+, mas não a sua porcentagem, talvez pelo seu efeito mielotóxico. Alguns medicamentos (corticosteroides, quimioterápicos) e algumas condições clínicas (hepatite C, TB, desnutrição, síndrome de Sjögren, sarcoidose) estão associadas a 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)⁷².

9.1.11 Falha clínica com respostas virológica e imunológica adequadas

Pessoas que apresentam progressão da doença com respostas virológica e imunológicas favoráveis devem ser avaliadas cuidadosamente, pois a maioria dos casos não representa falência dos ARV. Uma das principais razões para ocorrência de IO nessa situação, nos primeiros meses do início da TARV, é a SIR^{73,79}.

9.2 Avaliação da PVHIV em falha terapêutica

A PVHIV com resposta incompleta à TARV deve ser avaliada individualmente para determinar a causa da falha e seu subsequente manejo. 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. Essa avaliação deve incluir a pesquisa criteriosa da adesão, intolerância, farmacocinética e resistência viral (Quadro 14).

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. Esses 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 jirovecii* ou candidíase esofágica) seis meses após alcançar supressão virológica e aumento do valor de LT-CD4+, o que não pode ser explicado por SIR, lesão orgânica pré-existente ou outra razão. Apesar de tais casos serem raros, eles não representam falência da TARV, mas sugerem que a elevação da contagem de LT-CD4+ não necessariamente representou o retorno completo da função imunológica^{93, 94, 95}.

Quadro 14 – Avaliação das causas da falha virológica e respectiva intervenção

POSSÍVEL CAUSA DA FALHA	AÇÃO	INTERVENÇÃO
Adesão	Rever com o usuário e cuidador a administração e tomada de medicamentos	Ajustar doses, se necessário
Farmacocinética e dose (Rever se ARV não estão sendo macerados)	Ajustar doses ao peso da criança Avaliar interações medicamentosas Rever horários de tomada e posologia	Suspender ou trocar medicamentos com interações medicamentosas Oferecer apoio ao cuidador
Resistência à TARV	Solicitar teste de genotipagem após 2 CV-HIV > 500 cópias/mL consecutivas com 4 semanas de intervalo	Na ausência de mutações de resistência, reforçar adesão e rever administração dos medicamentos Caso sejam detectadas mutações de resistência, ajustar medicamentos, de acordo com orientações do MRG

Fonte: DIAHV/SVS/MS.

Quando as causas da falha terapêutica tiverem sido identificadas e avaliadas, deve-se determinar se há necessidade e possibilidade de troca do esquema, se há urgência nessa troca e qual a 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^{77, 78, 85, 96, 97, 98, 99, 100, 101, 102, 103, 104, 105, 106, 107, 108, 109, 110, 111}.

Opções de ARV para esquemas de resgate:

Opções terapêuticas para crianças menores de seis anos de idade são bastante limitadas. Além disso, o início do uso dos ARV antes dos 12 anos de idade deve ser monitorado para pesquisa de efeitos colaterais e resistência transmitida ou adquirida precocemente⁷⁴.

A partir de seis 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: **IP/r** – **IP/r** de resgate (**DRV/r e TPV/r**) – **INI** – inibidor de fusão (**ENF**) – inibidor do CCR5 (**MVC**).

O T20 (ENF) pode ser utilizada nessa faixa etária, mas, devido à sua via de administração (subcutânea), baixa barreira genética e alto custo, constitui um medicamento de uso reservado para pessoas sem outras opções que permitam estruturar esquemas de resgate^{65, 89, 90} (Quadro 15).

Quadro 15 – ARV 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 a 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

NA: não se aplica

Fonte: DIAHV/SVS/MS.

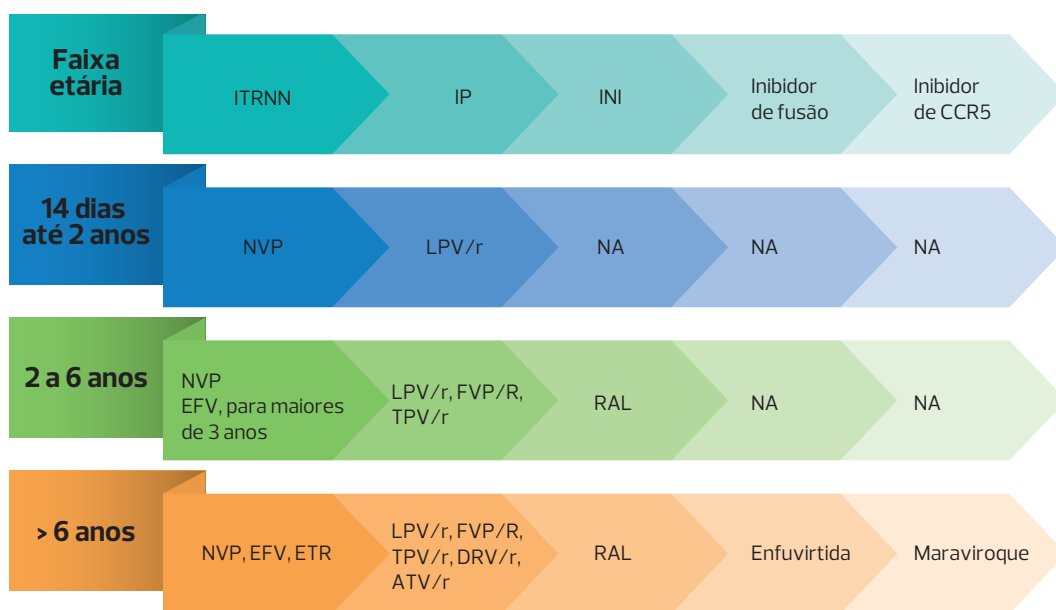
Orientações para troca de TARV após confirmação de falha terapêutica:

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 e genotipagem.

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 realizar a troca para **2 ITRN + 1 INI**. Se não for possível utilizar **INI**, pode-se utilizar **ITRNN**, especialmente quando a genotipagem pré-tratamento mostrou sensibilidade a essa classe. Entretanto, esse grupo pode apresentar mutações de resistência arquivadas para ITRNN.

Figura 4 – Troca de esquemas após falha, por faixa etária



NA: não se aplica

Fonte: DIAHV/SVS/MS.

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

A reavaliação da CV dentro de seis semanas da troca é fundamental e, se não houver resposta virológica ou queda de 1 log na CV, repete-se a CV. Se a CV estiver estabilizada e sem queda, solicitar nova genotipagem^{85,88}.

9.3 Teste de genotipagem

O teste de genotipagem deve ser solicitado antes do início da terapia para todas as PVHIV menores de 18 anos e para todas as pessoas em suspeita de falha terapêutica que estejam em uso de TARV.

O benefício potencial dos testes de genotipagem na prática clínica:

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

CRITÉRIOS PARA A SOLICITAÇÃO DO TESTE DE GENOTIPAGEM EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES

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

Considerações para o uso adequado do teste de genotipagem:

- › A adesão deve ser sempre avaliada antes da solicitação do teste;
- › CV muito elevadas podem indicar falta de adesão ao tratamento;
- › Após seis meses da realização, o teste deve ser considerado desatualizado.

Rede Nacional de Genotipagem (Renageno) – Novos alvos

Recomenda-se a realização da genotipagem de novos alvos (GP41 e Integrase) para avaliação da resistência genotípica à 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 pregressa 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 esse alvo em casos de uso prévio de enfuvirtida.

Teste de genotropismo: indicado para pacientes em que a supressão viral não é alcançada, sendo considerado o uso de **MVC**. Para os antagonistas do CCR5, o alvo é a alça V3 da gp120 (assinalar no formulário de solicitação de genotipagem)¹¹².

O Quadro 16 resume as principais considerações para indicação, uso e interpretação da genotipagem.

Quadro 16 – Considerações para uso adequado do teste de genotipagem para detecção de resistência aos ARV

- › O objetivo é sempre alcançar CV-HIV indetectável.
- › Utilizar dois medicamentos plenamente ativos e de classes diferentes. Não devem ser considerados como medicamentos ativos 3TC, NVP, EFV e T20 se já houve falha virológica prévia com o uso desses ARV, mesmo que sensíveis no teste de genotipagem.
- › A escolha deve ser guiada por genotipagem (análise dos testes anteriores) e história terapêutica (esquemas prévios e atuais).
- › Considerar nível de CV-HIV e contagem de LT-CD4+ para início de novo esquema e monitoramento da eficácia.
- › A escolha da nova dupla de ITRN é particularmente importante no esquema de resgate, pois o uso de um ITRN não totalmente ativo pode resultar na seleção de mutações adicionais de resistência, comprometendo o novo esquema.
- › Não usar ITRNN caso haja ocorrido falha prévia a esquema contendo medicamento dessa classe, mesmo que em exames antigos. Nesse caso, recomenda-se um novo esquema com IP/r. A resistência à NVP geralmente resulta em resistência cruzada ao EFV e vice-versa. A ETR pode ser exceção, mantendo-se sensível, se a genotipagem assim o demonstrar. Usar IP/r potencializado com ritonavir associado a dois ITRN, após falha de primeiro esquema contendo ITRNN. LPV/r é a combinação de preferência.
- › Considerar o efeito residual característico dos ITRN. Mesmo havendo resistência ao 3TC (pela emergência da mutação M184V), o uso desse medicamento pode contribuir para a redução do "fitness" (replicação) viral e supressão do HIV, sendo capaz de reverter parcialmente o efeito de algumas outras mutações (TAM – mutações para os análogos de timidina). Essa estratégia pode não ser útil se o esquema de resgate incluir ABC.
- › Se houver evidência de baixa adesão, o foco deve ser a superação das barreiras à boa adesão.
- › Para pacientes com indicação de troca de TARV devido à ocorrência ou progressão de quadro neurológico, o novo esquema deve incluir ARV que alcancem altas concentrações no SNC (Quadro 16).
- › Discutir casos de multifalha ou resistência ampla.

Fonte: DIAHV/SVS/MS.

9.4 Manejo da falha terapêutica

Há diferentes situações de falha terapêutica. A escolha de um novo esquema ARV depende dos resultados dos 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, isso 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. Nesse caso, **não** está indicada a troca da TARV, e sim o reforço da adesão^{113, 114, 115, 116}.

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^{117, 118}.

Há situações em que uma criança ou adolescente apresenta CV detectável (viremia) persistente em vigência de um esquema ARV e, em seguida, por algum motivo (mais comumente por abandono), vêm 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-HIV após seis a oito semanas de uso contínuo, pois, na presença da TARV, as variantes resistentes irão prevalecer após esse período**⁶⁶. Caso a CV-HIV persista estável ou na ausência de queda de até 2 log da CV-HIV, avaliar adesão e considerar solicitar genotipagem.

9.6 CV-HIV detectável e persistente com resistência ao esquema atual

Nessas 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 necessária a utilização de um esquema com pelo menos dois medicamentos completamente ativos.

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

Pela possibilidade de resistência cruzada entre alguns ARV 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, isso vale para os ITRNN.

Aqueles ARV suspensos por questões de intolerância ou baixa adesão podem, em algumas situações, ser reintroduzidos. Isso é possível quando não há resistência e questões quanto à tolerância e adesão foram resolvidas¹¹⁹.

Quadro 17 – Escala de penetração dos ARV no SNC¹¹⁹

1 (BAIXA PENETRAÇÃO)	2 (MÉDIA PENETRAÇÃO)	3 (ALTA PENETRAÇÃO)
Tenofovir (TDF)		Abacavir (ABC)
Ritonavir (RTV)	Entricitabina (FTC)	Zidovudina (AZT)
Tipranavir/r (TPV/r)	Lamivudina (3TC)	Nevirapina (NVP)
Enfuvirtida (T-20)	Efavirenz (EFZ)	Atazanavir/r (ATV/r)
Dolutegravir (DTG)	Atazanavir (ATV)	Lopinavir/r (LPV/r)
Raltegravir (RAL)		

Fonte: PATEL et al., 2009.

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

Na impossibilidade de compor um esquema com dois ou mais medicamentos totalmente ativos, o foco volta a ser não tanto a indetecção da CV, mas a manutenção da função imune, com prevenção da progressão da doença e do aparecimento de IO. 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^{120, 121}.**

Se o paciente apresenta resistência às principais classes de ARV (ITRN, ITRNN, IP e INI), deve-se utilizar uma nova classe, sempre que possível (antagonista de correceptor/inibidor de entrada)^{122, 123, 124}.

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 pode limitar a replicação viral, e 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 valor de LT-CD4+ e maior risco de falha clínica^{125, 126, 127}.

Em casos de piora clínica ou imunológica, pode ser necessário o uso de novos medicamentos em investigação para crianças, já aprovados para maiores de 6 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.

A indicação de medicamentos de resgate está recomendada para pacientes que preencham TODOS os critérios apontados no Quadro 18.

Quadro 18 – Critérios gerais de indicação de ARV de uso restrito¹¹⁹

- › Falha virológica confirmada.
- › Teste de genotipagem realizado há menos de 6 meses.
- › Resistência a pelo menos um ARV 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.

Fonte: PATEL et al., 2009.

O Quadro 19 mostra os ARV de uso restrito e suas características, e o Quadro 20, as indicações de substituição de ENF por RAL.

Quadro 19 – Critérios de indicação e algumas características de cada ARV de de uso restrito

Tipranavir (TPV/r): considerado um IP de uso restrito para resgate, em pacientes em falha virológica, a partir de dois 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 IP 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 esse ARV apresenta interações medicamentosas frequentes, sendo incompatível com TPV e ATV. No Brasil, esse medicamento só está aprovado para maiores de 18 anos^{128, 129}.

Enfuvirtida (T20/ENF): permanece como ARV “reservado” para pacientes sem outras opções que permitam estruturar esquemas potentes de resgate. Observações sobre o uso da T20/ENF:

- › Recomenda-se a realização de genotipagem de novos alvos para pacientes em uso de ENF que estejam em falha virológica. Caso a genotipagem mostre resistência à ENF, esse medicamento deve ser retirado do esquema, uma vez que não apresenta atividade residual.
- › Recomenda-se a substituição da T20/ENF em esquemas de resgate em razão de sua toxicidade, dificuldades na aplicação e eventos adversos relacionados.

Maraviroque (MVC): 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 esquema¹³⁰.

Fonte: DIAHV/SVS/MS.

Quadro 20 – Critérios para substituição da T20/ENF por RAL

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

Fonte: DIAHV/SVS/MS.

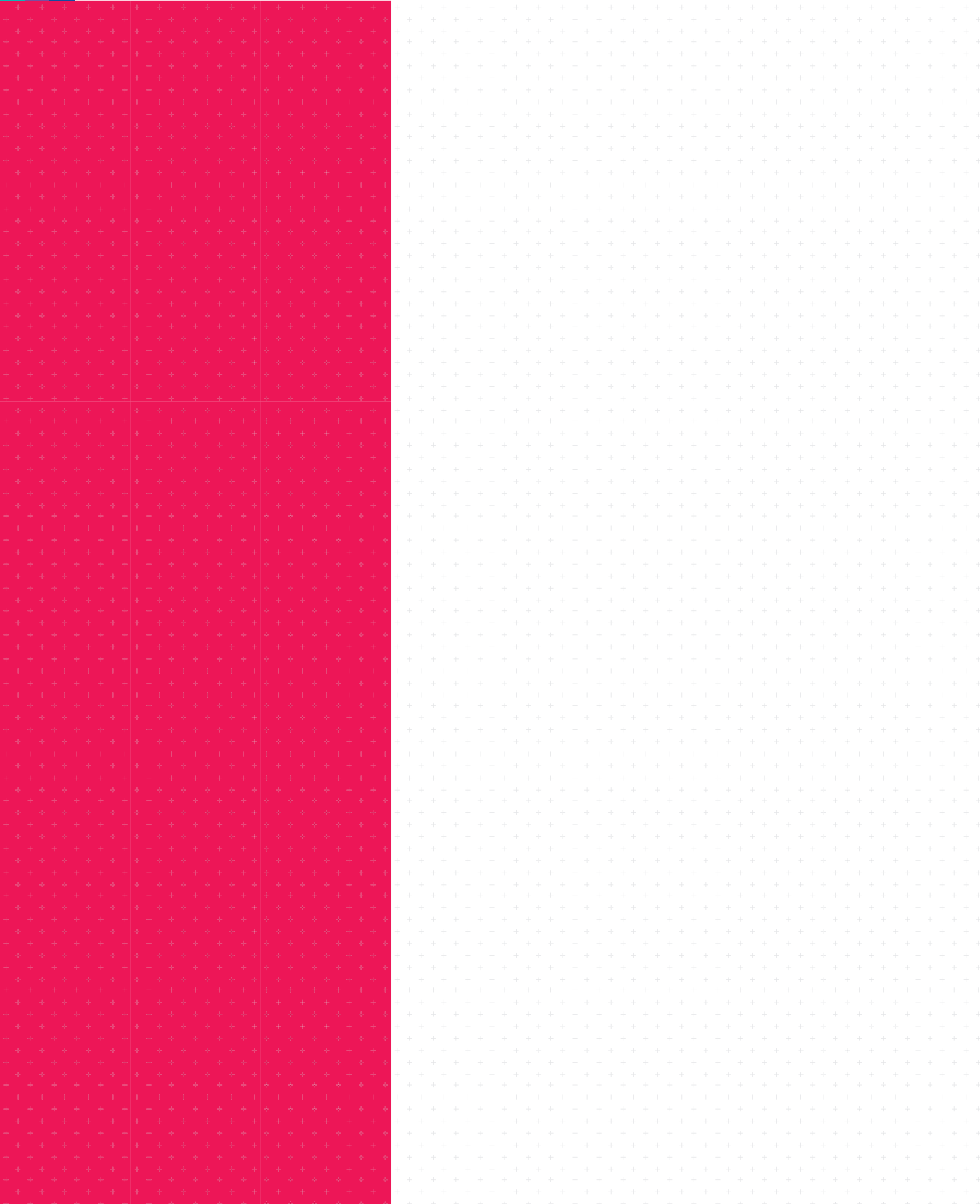
Os ARV de uso restrito são de uso exclusivo em situações de falha virológica e necessitam avaliação da câmara técnica, após preenchimento e envio de formulário específico com o laudo do teste de genotipagem recente.

9.8 Problemas de adesão como causa de falha virológica

Quando houver evidência de má adesão à TARV, deve-se iniciar uma abordagem para promoção da adesão antes da troca do esquema (ver Capítulo 6). Dependendo do tempo necessário a esse processo (semanas a meses), pode-se manter o esquema não supressivo em uso ou adotar um esquema simplificado com ITRN, **alternativa considerada aceitável enquanto se trabalha na adesão, mas não ideal para prevenir deterioração clínica e imunológica**.

Esses pacientes necessitam ser seguidos com mais atenção e, assim que houver a possibilidade da melhora da adesão, deve-se solicitar CV e seguir o manejo orientado na Figura 4, acima.

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 recomendada¹³¹.



10

MANEJO CLÍNICO E FARMACOLÓGICO DE EVENTOS ADVERSOS ASSOCIADOS À TARV 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 dos ARV está associada ao surgimento de complicações, incluindo alterações hepáticas, renais, cardiovasculares e ósseas, além do metabolismo da glicose e dos lipídios. Esse quadro requer monitoramento a cada três a seis meses e após as trocas de esquema ARV. Cada classe de medicamentos tem efeitos colaterais particulares, embora algumas alterações possam ser causadas por mais de um ARV e por interações medicamentosas com outros fármacos de uso clínico geral^{132, 133, 134, 135}.

A monitorização laboratorial guiada pelos sintomas para avaliação de segurança e toxicidade pode ser realizada em pessoas em uso de TARV a qualquer momento, não sendo, além disso, condicionante para iniciar a TARV.

A supressão viral é importante e deve ser considerada para troca de um ARV por toxicidade. As interações medicamentosas sempre devem ser analisadas ao se iniciarem 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. Um dos principais propósitos dos ARV 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 muitas vezes é prejudicada pelos efeitos colaterais dos medicamentos, que causam alterações na rotina diária.

Os efeitos agudos podem estar relacionados com quaisquer ARV, apresentando-se como náusea, diarreia, cefaleia, exantemas (que podem ser mínimos, leves ou graves, como a Síndrome de Stevens–Johnson – SSJ), disfunção hepática (desde elevação de enzimas assintomáticas até hepatite induzida por medicamentos) e reações alérgicas. **Caso esses efeitos sejam graves, os ARV 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; entretanto, podem ser necessários monitoração, tratamento sintomático e suporte. As orientações corretas às PVHIV sobre os sintomas na adaptação aos ARV são muito importantes para a adesão ao tratamento¹³⁶.

Em um período mais longo, disfunções orgânicas específicas, complicações hematológicas e distúrbios metabólicos podem ocorrer, incluindo toxicidade mitocondrial, perda mineral óssea, lipodistrofia, aumento do colesterol e dos triglicérides, aumento da glicemia ou resistência periférica à insulina.

Fatores de risco associados incluem doença avançada pelo HIV, uso de d4T, ITRNN, IP e ARV triplos/combinados. A relação causal entre uso de ARV e lipodistrofia é complexa, pois envolve a exposição múltipla a diversos ARV e mudanças fisiológicas na composição corpórea durante a infância e adolescência. Efeitos colaterais tardios devem ser monitorados e pesquisados (p. ex., hipertensão portal não cirrótica causada pelo ddl).

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 IP e ABC. Vários mecanismos têm sido propostos, incluindo distúrbios metabólicos e dos lipídios, resistência à insulina, dano vascular direto e aumento da inflamação^{137, 138}.

Em crianças, observa-se aumento em marcadores de risco cardiovascular 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 SNC alteração da função renal, hepatite ou perda óssea, podem ser tanto atribuídos aos ARV como ao próprio HIV. Ressalta-se a importância do estudo SMART em adultos ao demonstrar que o tratamento com a TARV resulta em menos danos que a suspensão das medicações^{139, 140}.

10.2 Antirretrovirais

10.2.1 Inibidores da transcriptase reversa não análogos de nucleosídeo (ITRNN)

Efavirenz (EFV)

As principais toxicidades relacionadas 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 três anos, sendo de difícil avaliação em crianças menores. Deve-se ter isso em mente ao se considerar a medicação a ser usada em crianças com distúrbios neuropsiquiátricos. Outras complicações associadas ao EFV são dislipidemia, redistribuição da gordura corporal e ginecomastia.

Nevirapina (NVP)

Está associada a exantema cutâneo, hepatite e SSJ, o que ocorre geralmente dentro dos primeiros meses de exposição. O exantema e a hepatite são menos comuns quando esse medicamento é iniciado com a metade da dose nas duas primeiras semanas de uso, adotando-se a dose plena após esse 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 de EFV do que com o uso de NVP; entretanto, não há dados suficientes que corroborem 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.

Etravirina (ETR)

Os sintomas mais relacionados à ETR são náuseas, diarreia, SSJ, 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 grave, a medicação deve ser suspensa. Pacientes com histórico de exantema grave com uso de NVP e EFV não podem usar ETR.

10.2.2 Inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeo (ITRN)

Um efeito colateral raro e importante é a hipersensibilidade ao ABC, associado à presença do HLAB*5701. Nesses casos, a reação pode ser fatal caso o ABC seja utilizado. Recomenda-se realizar o teste para presença de HLAB*5701 antes de se iniciar o ABC, a fim de evitar seu uso em pacientes positivos para o exame. Nenhuma ligação entre o ABC e toxicidade cardíaca foi encontrada em crianças¹⁰⁵.

Uma revisão sistemática conduzida pela OMS¹⁰⁶ não encontrou nenhum aumento no risco de reação de hipersensibilidade, descontinuação devida a toxicidade, toxicidade de grau 3 ou 4 ou morte associados à exposição ao ABC, comparado à exposição a outros ARV. A incidência estimada de risco de reação de hipersensibilidade da revisão sistemática entre crianças expostas ao ABC foi baixa (2,2%), assim como o número de mortes relatadas (3,3%), e nenhuma delas foi relacionada ao ABC.

O TDF está associado com alteração óssea e renal, impedindo o uso preferencial de um ITRN em crianças abaixo de seis anos ou com menos de 35kg. Estudos de toxicidade óssea associada ao TDF em crianças já experimentadas encontraram resultados conflitantes^{112, 141, 142, 143, 144}. Foi observada perda mineral óssea significativa em crianças menores e pré-púberes e naquelas com grande exposição a altas doses ou uso concomitante de IP¹⁰⁹. Na maioria das crianças com TARV contendo TDF, o z-Score da densidade mineral óssea após uma queda tende a se estabilizar.

O atraso da mineralização óssea em crianças e a demora em atingir o pico de massa óssea podem ser preocupantes, pois podem resultar no aumento de fraturas na vida adulta. O acompanhamento do crescimento é altamente recomendado enquanto crianças e adolescentes estiverem usando o TDF¹¹². Dados pediátricos da toxicidade renal na infância mostram resultados conflitantes, desde nenhuma perda da função renal até taxas elevadas de proteinúria e hipofosfatemia¹⁴⁴. Estudos em adultos mostram que a disfunção renal está associada com aumentos de níveis plasmáticos de TDF e uso de IP¹⁴³. O monitoramento de disfunção renal em crianças, especialmente naquelas em uso concomitante de IP, é de suma importância.

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

- › Realizar aferição da pressão arterial como rotina;
- › Verificar taxa de filtração glomerular pré-tratamento antes de iniciar o TDF; este não deve ser indicado se a taxa de filtração glomerular for menor que 50 mL/min, na hipertensão descontrolada, diabetes ou falência renal;
- › 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.

A hipertensão portal não cirrótica é uma complicação rara à exposição atual ou prévia do ddl em adultos e crianças, podendo estar associada a pré-disposição genética^{128, 129, 130, 145, 146, 147}.

O AZT, um medicamento frequentemente usado em crianças, está relacionado com toxicidade de medula óssea, causando anemia macrocítica e neutropenia – mais raramente, trombocitopenia ou supressão da medula óssea com pancitopenia –, podendo afetar a recuperação dos níveis de LT-CD4+. O 3TC geralmente é bem tolerado; entretanto, pode causar reações alérgicas e sintomas constitucionais.

10.2.3 Inibidores de protease (IP)

Os IP estão associados com dislipidemia e lipodistrofia^{77, 78, 100, 101}; entretanto, os medicamentos de uso uma vez ao dia, como ATV/r e DRV/r, em adultos, tendem a causar menos anormalidades. Medidas para melhorar a dislipidemia podem incluir a mudança do estilo de vida (dieta e exercícios) e troca de esquema para ARV 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 ARV, o uso de hipolipemiantes pode ser usado. Devido aos efeitos colaterais e à interação medicamentosa com os ARV, os hipolipemiantes devem ser usados preferencialmente após a consulta com especialistas.

O ATV provoca hiperbilirrubinemia, relatada em 47% das crianças. Não está associado com elevação das enzimas hepáticas, e essa condição frequentemente melhora com o tempo. Quando a hiperbilirrubinemia é significativa, com icterícia clínica, deve-se considerar sua substituição.

10.2.4 Inibidores de integrase (INI)

Os novos INI têm demonstrado um perfil de segurança favorável e um baixo potencial de interações medicamentosas¹⁴⁸. A toxicidade do RAL em crianças e adolescentes de dois a 18 anos de idade é comparável àquela observada em adultos¹⁴⁹. Os dados sobre o uso de INI em gestantes e lactentes são limitados. O RAL e o DTG possuem um perfil de segurança muito bom em adultos e são bem tolerados, embora haja limitação de dados sobre exposição por longo período. Os sintomas mais comumente relatados em pacientes adultos são constitucionais (fadiga, náusea, tontura, insônia e cefaleia), além de exantema, diarreia, testes de função hepática anormais e aumento de

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

O DTG não está recomendado para menores de 12 anos; seu uso pode estar associado a alterações de enzimas hepáticas, principalmente nas coinfeções HIV-HBV, HIV-HCV e reações de hipersensibilidade grave. 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^{150, 151}.

10.2.5 Inibidores de fusão e de entrada

Enfuvirtida – T20:

Associada a reações no local de aplicação, a T20 é de certa maneira bem tolerada quando apresenta sintomas constitucionais moderados.

10.3 Dislipidemia

As crianças devem realizar exames laboratoriais (perfil metabólico, função renal e função hepática) pré-tratamento e assim que um novo medicamento é introduzido^{152, 153, 154}, se esses exames estiverem sem alterações, realizar monitoramento a cada seis meses (ver Quadro 21).

Na ocorrência de dislipidemia, realizar orientação para dietas especiais e um programa de atividade física e exercícios. Sem melhora em seis a 12 meses, indicam-se agentes hipolipemiantes ou mudanças nos ARV (Quadro 22).

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, 2005¹⁵⁵.

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

Fonte: XAVIER et al., 2013.

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

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

10.3.2 Atividade física

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

10.3.3 Hipolipemiantes

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-se 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 diante de níveis de LDL-C acima de 160mg/dL, podem ser utilizados hipolipemiantes em crianças. Os mais comuns são:

- a.** Estatinas: inibidoras da HMG-CoA redutase, inibem a síntese do colesterol (diminuição do LDL-C e TG, aumento do HDL-C);
- b.** Fibratos: inibem a síntese de VLDL-C (diminuição do LDL-C¹³⁰ e TG, aumento do HDL-C);
- c.** Inibidores da absorção do colesterol: ezetimiba (diminuição do LDL-C).

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

A pravastatina apresenta menor interação medicamentosa. A dose de início de tratamento é baixa, devendo ser aumentada gradativamente. As reações adversas em curto prazo incluem aumento das enzimas hepáticas (AST/ALT) sem hepatotoxicidade clínica em 1% a 5% das crianças recebendo 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. A ezetimiba pode ser coadjuvante das estatinas.

Quadro 22 – Medicamentos hipolipemiantes para crianças e adolescentes com infecção pelo HIV¹⁵⁵

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

Fonte: XAVIER et al., 2013.

10.4 Síndrome lipodistrófica

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

A investigação da lipodistrofia em crianças e sua relação com os ARV tem alcançado cada vez mais importância devido à grande incidência e prevalência do HIV na população pediátrica mundial, ao crescente uso dos ARV e à mortalidade reduzida nesse grupo. Ressalta-se que o impacto na patogênese da lipodistrofia é desconhecido¹⁵⁴.

O diagnóstico continua sendo principalmente clínico. Exames auxiliares como densitometria, medida de pregas cutâneas e ressonância podem ser úteis; porém, não foram incorporados na prática diária. O manejo consiste basicamente na troca do ARV mais relacionado à lipodistrofia, e a utilização de medicamentos ainda não está estabelecida. São necessários mais estudos nessa população 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 indivíduos que estejam em Tanner III e IV).

10.5 Alterações no metabolismo da glicose

As consequências para o 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 mellitus (DM).

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 IP. O aparecimento da resistência à insulina pode levar ao DM¹⁵⁴. Os fatores associados são as alterações fisiológicas da resistência à insulina e alterações corporais que aparecem com a maturação sexual, além de fatores virais.

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

10.5.1 Diabetes mellitus

Não existem estudos avaliando o risco de diabetes em pacientes pediátricos com infecção pelo HIV, o que parece ser um evento muito raro nesse 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 troca para um esquema ARV 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. A abordagem medicamentosa pode ser realizada mediante avaliação da especialidade.

10.6 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 e vitamina D, associada 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, a comorbidades e a 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, esteroides, 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 IP, contendo TDF ou d4T em associação com 3TC e EFV, podem apresentar alteração da densidade mineral óssea.

10.6.1 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 ARV 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.

10.6.2 Tratamento da perda da densidade mineral óssea

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

Exercícios com peso ou de impacto também são recomendados, na frequência de 20 a 30 minutos 3 vezes por semana (p. ex., correr, pular corda, dançar, subir degraus, fazer caminhadas, patinar e jogar futebol, voleibol, basquete ou tênis).

10.7 Toxicidade renal

As principais manifestações são distúrbios eletrolíticos, insuficiência renal aguda, acidose láctica e doença renal crônica. Essas alterações decorrem de diferentes mecanismos, que incluem rabdomiólise (associada ao uso de AZT, ddI e inibidores da integrase),

toxicidade tubular, reações alérgicas e precipitações de cristais na luz tubular. Os ARV ATV, TDF e ddl apresentam comprovada ação nefrotóxica. 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, o qual, em muitos casos, é reintroduzido juntamente com medidas de acidificação urinária.

A experiência na 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% proteinúria. O monitoramento de pacientes em uso de TDF deve ser realizado com exames de função renal a cada seis meses. O manejo dessa intercorrência é a descontinuação do TDF.

CÁLCULO DO CLEARANCE DE CREATININA

- *Homem:* $ClCr = [(140 - \text{idade}) \times \text{peso (kg)}] / (\text{creatinina sérica} \times 72)$
- *Mulher:* $ClCr = [(140 - \text{idade}) \times \text{peso (kg)}] / (\text{creatinina sérica} \times 72) \times 0,85$

10.8 Toxicidade hepática

Todos os ARV disponíveis podem se associar a toxicidade hepática, mas esta ocorre mais frequentemente com a NVP e o TPV. Em crianças, essa toxicidade é menos comum que em adultos. A ocorrência de acometimento hepático pode surgir no curso da SIR com reação de hipersensibilidade a NVP, ABC e RAL. Pacientes em uso de ITRN podem apresentar esteatose hepática associada a acidose láctica. Podem ocorrer desde elevação assintomática de ALT e AST até hepatite aguda. O monitoramento deve ser feito a cada seis 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 necessidade de suspensão da TARV ou acompanhamento mais frequente. Pacientes sintomáticos devem ter os medicamentos descontinuados. O uso de ATV pode se acompanhar de hiperbilirrubinemia indireta, com dosagens normais de bilirrubina direta até icterícia clínica¹²³.

Os principais efeitos adversos associados aos ARV estão listados no Quadros 23 a 34.

Quadro 23 – Efeitos da TARV associados ao sistema nervoso central e respectivo manejo – adaptado de Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection³

EFEITO COLATERAL	ARV ASSOCIADO	MANIFESTAÇÃO CLÍNICA	FREQUÊNCIA ESTIMADA	FATORES DE RISCO	MONITORAMENTO/ PREVENÇÃO	MANEJO
Depressão global do SNC	LPV/r em solução Etanol e propilenoglicol como excipientes	Aparecimento: 1–6 dias após introdução da terapia Neonatos/pré-termo Depressão global do SNC (EEG alterado, sonolência, estado alterado de consciência) Toxicidade não associada ao SNC, toxicidade cardíaca e complicações respiratórias	Desconhecida em neonatos recebendo LPV/r em solução	Prematuridade Baixo peso ao nascimento Idade < 14 dias (prematurado e a termo)	Evitar o uso de LPV/r em RN com menos de 14 dias	Descontinuar LPV/r; deve resolver em 1–5 dias
Sintomas neuropsiquiátricos 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 significante 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 de/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 um estudo, 18% de descontinuação 9% de aparecimento de convulsões em um estudo em crianças com < 36 semanas	Insônia Presença de polimorfismos da CYP450, que diminuem 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	Dosagem sérica da medicação; se maior que 4mcg/mL, considerar substituição

Continua

Conclusão

EFEITO COLATERAL	ARV ASSOCIADO	MANIFESTAÇÃO CLÍNICA	FREQUÊNCIA ESTIMADA	FATORES DE RISCO	MONITORAMENTO/ PREVENÇÃO	MANEJO
	RAL	Aumento da atividade psicomotora Cefaleia, insônia e depressão	Crianças: aumento da atividade psicomotora relatada em uma criança	Concentrações elevadas de RAL Coadministração com IP ou TDF História prévia de insônia ou depressão	Pré-checkagem 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 grave ou outros sintomas neurológicos e psiquiátricos
	DTG	Aparecimento: 7–30 dias do início da terapia Apresentação: sintomas neuropsiquiátricos – depressão ou exacerbação de depressão prévia, ansiedade, ideação suicida (tentativa/conclusão), insônia, cefaleia, 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 graves	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 intracraniana
Ataxia cerebelar	RAL	A partir de 3 dias do início da medicação: tremor, dismetria, ataxia	2 casos em adultos no período pós-aprovação da medicação	Desconhecidos; 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 causem inibição da enzima UGT1A1	Considerar a descontinuação Considerar descontinuação do medicamento concomitante

Fonte: U.S. Department of Health and Human Services, 2017.

Quadro 24 – Efeitos metabólicos da TARV e respectivo manejo – adaptado de Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection³

EFEITO COLATERAL	ARV ASSOCIADO	MANIFESTAÇÃO CLÍNICA	FREQUÊNCIA ESTIMADA	FATORES DE RISCO	MONITORAMENTO/PREVENÇÃO	MANEJO
Dislipidemia	IP: todos, especialmente com reforço de ritonavir. Menor incidência: DRV/r e ATZ/r ou ATZ ITRN: especialmente d4T ITRN: EFZ > NVP e ETR	Aparcimento: a partir de 2 semanas após o início da terapia IP: elevam LDL-C, TC e TG ITRN: elevam LDL-C, TC e HDL-C ITRN: elevam LDL-C, TC e TG	A frequência relatada varia com o regime ARV específico e 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 lipídios, 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 hipolipemiente ➤ Crianças acima de 2 anos, sem anormalidades lipídicas: Coleta de perfil lipídico antes de instituição da TARV, ou mudança do esquema (SEM JEJUM) Caso os níveis sejam estáveis, então a cada 6-12 meses. Caso os níveis estejam 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 hipolipemiente: 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 realizada. Todos os pacientes com HIV são considerados como tendo risco moderado para doença cardiovascular. Aconselhamento higieno-dietético; considerar acompanhamento com nutricionista Descontinuar o d4T; considerar regimes sem IP ou uso de DRV/r e ATZ/r Considerar uso de hipolipemiantes em caso de falha após 6 meses de mudanças higieno-dietéticas Alguns especialistas consideram que a terapia hipolipemiente deve ser iniciada em crianças com mais de 10 anos de idade caso LDL-C acima de 190mg/dL, independentemente de fatores de risco adicionais; LDL-C acima de 160mg/dL ou LDL-C acima de 130mg/dL na presença de fatores de risco adicionais ou condições de risco Objetivo mínimo da terapia deve ser a redução e manutenção do LDL-C menor que 130mg/dL Iniciar terapia hipolipemiente prontamente naqueles com TG de jejum acima de 500mg/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 IP. Pesar o risco-benefício. Os riscos de anormalidades lipídicas ao longo do tempo em crianças recebendo TARV ainda não estão claros; entretanto, a dislipidemia persistente em crianças pode levar a doença cardiovascular prematuramente

Fonte: U.S. Department of Health and Human Services, 2017.

Quadro 25 – Efeitos da TARV associados ao sistema gastrointestinal e respectivo manejo – adaptado de Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection³

EFEITO COLATERAL	ARV ASSOCIADO	MANIFESTAÇÃO CLÍNICA	FREQUÊNCIA ESTIMADA	FATORES DE RISCO	MONITORAMENTO/ PREVENÇÃO	MANEJO
Náusea/vômito	Principalmente AZT e IP, podendo ocorrer com quaisquer ARV	Aparecimento: precoce Apresentação: náuseas e vômitos; podem ocorrer como anorexia e dor abdominal	Varia dependendo do ARV (10%–30%)	Desconhecidos	Uso de IP com refeição Melhora com o tempo Monitoramento de perda de peso, adesão aos ARV	Reforçar para o paciente e responsável legal que a náusea e vômitos diminuem com o tempo Oferecer suporte clínico, inclusive mudança dietética Embora os antieméticos não sejam geralmente indicados, podem ser usados nos casos refratários
Diarreia	IP, particularmente LPV/r, FPV/r, ddl e inibidores de Integrase	Aparecimento: precoce Apresentação: fezes amolecidas, aumento da frequência das evacuações	Varia com ARV usado (10%–30%)	Desconhecidos	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 CaCo ₃ com DTG, somente 2 horas antes ou 6 horas após refeições; agentes antimotoilidade podem ajudar
Pancreatite	ddl, d4T ARV da mesma classe (especialmente em uso concomitante com TDF e IP/r) Relatos raros, porém relacionados com a maioria dos ARV	Aparecimento: a qualquer momento, geralmente 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 a pancreatite Hipertigliceridemia, doença avançada, pancreatite prévia	Evitar o uso em pacientes com histórico de pancreatite	Descontinuar a medicação, não reintroduzir Manejo sintomático dos episódios agudos Se associado com hipertigliceridemia, considerar intervenções para redução dos níveis de TG

Fonte: U.S. Department of Health and Human Services, 2017.

Quadro 26 – Efeitos da TARV associados ao sistema hematológico e respectivo manejo – adaptado de Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection³

EFEITO COLATERAL	ARV ASSOCIADO	MANIFESTAÇÃO CLÍNICA	FREQUÊNCIA ESTIMADA	FATORES DE RISCO	MONITORAMENTO/ PREVENÇÃO	MANEJO
Anemia	Principalmente AZT	Aparecimento: variável (de semanas a meses) Apresentação: mais comumente, fadiga leve a moderada, palidez, taquipneia. Raramente, insuficiência cardíaca congestiva	RN expostos ao HIV: a anemia é incomum, mas pode coincidir com o nadir de hemoglobina Crianças infectadas: 2–3 vezes mais comum com regimes que contenham zidovudina	- RN expostos ao HIV; - Nascimento prematuro - Exposição aos ARV in útero - Doença materna pelo HIV avançada - Perda sanguínea neonatal - Terapia profilática combinada, particularmente AZT e 3TC - Crianças infectadas; - Hemoglobinopatia de base (anemia falciforme, deficiência de G6PD) - Medicamentos mielotóxicos (SMX-TMP, rifabutina) - Deficiência de ferro - Doença pelo HIV avançada ou sem controle - Desnutrição	- RN expostos ao HIV; - Coleta de hemograma ao nascimento - Considerar coleta com 1 mês de vida para RN de alto risco (prematuridade ou com Hb baixo ao nascimento) - Infectados em uso de ARV; - Evitar AZT em crianças com anemia grave a moderada, quando existir alternativa - Coleta de Hb/Ht nos exames de rotina	- Raramente requer intervenção, naqueles sintomáticos e com Hb < 7,0 g/dL - Descontinuação do AZT após 4 semanas de profilaxia - Infectados em uso de ARV: - Descontinuar medicações mielotóxicas (não ARV), se possível - Tratamento de anemia ferropriva, ID e malignidades - Para anemia grave persistente, considerar a troca por esquema que não contenha AZT. Considerar uso de eritropoietina caso seja essencial a continuação do AZT

Continua

Conclusão

EFEITO COLATERAL	ARV ASSOCIADO	MANIFESTAÇÃO CLÍNICA	FREQUÊNCIA ESTIMADA	FATORES DE RISCO	MONITORAMENTO/ PREVENÇÃO	MANEJO
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, exceto se associada com anemia
Neutropenia	Principalmente AZT	Aparecimento: variável Apresentação: assintomática. Complicações parecem ser menores do que com as neutropenias associadas a quimioterápicos para câncer	RN expostos ao HIV: rara Infectedos: 2,2%–26,8% das crianças em ARV, dependendo do regime em uso 2,2% para AZT / 3TC Taxas maiores para regimes contendo AZT	RN expostos ao HIV: exposição a ARV in útero, profilaxia ARV combinada (particularmente com AZT / 3TC) Infectedos: doença avançada ou sem controle, medicações mielossupressoras (SMX–TMP, ganciclovir, hidroxiureia, rifabutina)	Infectedos em tratamento com ARV Contagem de Hb/Ht na rotina laboratorial	> RN expostos ao HIV: Não há limiar estabelecido para intervir. Alguns consideram a substituição por um ITRN alternativo se contagem de neutrófilos <500ccels/mm³, ou descontinuação da profilaxia do ARV com o término das 4–6 semanas > Infectedos: Descontinuar todos medicamentos mielotóxicos, se possível Tratamento de todas as IO e malignidades Para a neutropenia associada aos ARV, mudar para esquema que não contenha AZT. Considerar ciclo de fator estimulador de colônia, caso o AZT seja mandatório

Fonte: U.S. Department of Health and Human Services, 2017.

Quadro 27 – Efeitos da TARV associados ao fígado e respectivo manejo – adaptado de Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection³

EFEITO COLATERAL	ARV ASSOCIADO	MANIFESTAÇÃO CLÍNICA	FREQUÊNCIA ESTIMADA	FATORES DE RISCO	MONITORAMENTO/ PREVENÇÃO	MANEJO
Toxicidade hepática Elevação de AST/ ALT	Todos os ARV estão associados com hepatite. NVP e TPV particularmente preocupantes	Aparecimento: hepatite geralmente ocorre dentro dos primeiros meses de terapia, porém pode surgir mais tardiamente	Incomum em crianças A frequência varia com diferentes agentes e interação medicamentosa	Coinfecção HBV ou HCV AST e ALT elevados pré-tratamento Medicações hepatotóxicas Uso de álcool Doença hepática subjacente Gravidez	➤ Prevenção: Evitar uso concomitante de medicações hepatotóxicas Caso as enzimas hepáticas estiverem elevadas (5 a 10 vezes o valor acima da normalidade), evitar o uso de NVP ➤ Monitoramento: ARV, menos NVP: AST, ALT pré-tratamento e após a cada 3–4 meses; ou mais frequentemente em pacientes sob risco (coinfectados pelo HBV ou HCV) e naqueles com AST, ALT elevados no pré-tratamento NVP: obter AST / ALT pré tratamento, em 2–4 semanas após início, e a seguir, a cada 3 meses	Pacientes 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 BT. Caso os valores de AST e ALT estejam de 5 a 10 vezes acima do limite para normalidade, com possível associação aos ARV, estes devem ser descontinuados Em pacientes sintomáticos, descontinuar todos os ARV 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
	NFV, EFV, ABC, RAL e MVC associados com reação de hipersensibilidade O DTG pode alterar a função hepática ITRN (especialmente AZT, ddl, d4T) são associados com acidose láctica e esteatose hepática	Pacientes coinfectados pelo HBV podem sofrer exacerbação grave com o início, suspensão ou ao 3TC, FTC ou TDF (especialmente naqueles recebendo somente um agente anti-HBV) Hepatite pode ser uma manifestação de SIR, especialmente nos coinfectados pelo HBV ou HCV Apresentação: elevação assintomática de AST, ALT; icterícia, náusea, fadiga A hepatite pode ser um componente da reação de hipersensibilidade, com exantema, acidose láctica e esteatose hepática				

Continua

Conclusão

EFEITO COLATERAL	ARV ASSOCIADO	MANIFESTAÇÃO CLÍNICA	FREQUÊNCIA ESTIMADA	FATORES DE RISCO	MONITORAMENTO/ PREVENÇÃO	MANEJO
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% tinham elevação do nível de bilirrubina pelo menos 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, anos após o início da terapia Apresentação: Hemorragia do trato gastrointestinal, varizes esofágicas, 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 hepatoportal	Rara	Exposição prolongada aos ARV, especialmente ddl e combinação ddl-d4T	Não há monitoramento específico	Manejo das complicações: varizes de esôfago e sangramento do trato gastrointestinal Descontinuar, trocar a terapia

Fonte: U.S. Department of Health and Human Services, 2017.

Quadro 28 – Efeitos da TARV associados à resistência à insulina, hiperglicemia assintomática, diabetes mellitus e respectivo manejo – adaptado de Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection³

EFEITO COLATERAL	ARV ASSOCIADO	MANIFESTAÇÃO CLÍNICA	FREQUÊNCIA ESTIMADA	FATORES DE RISCO	MONITORAMENTO/ PREVENÇÃO	MANEJO
Resistência à insulina, hiperglicemia assintomática, diabetes mellitus	Vários ITRN Vários IP	Aparecimento: de semanas a meses após o início da TARV Apresentação: hiperglicemia de jejum (no contexto da lipodistrofia), síndrome metabólica ou atraso no crescimento Possível: DM, fadiga, hipertrigliceridemia	Em crianças em uso de ARV, encontram-se os seguintes achados: ➤ Glicemia de jejum alterada: 0%–7% ➤ Tolerância à glicose alterada: 3%–4% ➤ DM : raro	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 higieno-dietéticos 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

Fonte: U.S. Department of Health and Human Services, 2017.

Quadro 29 – Efeitos da TARV associados à acidose láctica e respectivo manejo – adaptado de Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection³

EFEITO COLATERAL	ARV ASSOCIADO	MANIFESTAÇÃO CLÍNICA	FREQUÊNCIA ESTIMADA	FATORES DE RISCO	MONITORAMENTO/ PREVENÇÃO	MANEJO
Acidose láctica	ITRN, em particular d4T e ddl	Aparecimento: de 1–20 meses após o início da terapia (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 periférica Nota: falência múltipla de órgãos	Crônica, assintomática, hiperlactatemia moderada (2,1–5,0 mmol/L) Crianças: 29%–32% Adultos: 15%–35% Hiperlactatemia grave (>5mmol/L) Em adultos: 0,2%–5,7% Acidose láctica sintomática, esteatose hepática Raro em todas faixas etárias 1,3–11 episódios pessoa/ano A incidência aumenta no uso de d4T e ddl, com alta taxa de fatalidade 33%–58%	Crianças pré-termo Exposição ao propilenoglicol (contido no LPV/r em solução) Adultos Sexo feminino IMC elevado Afredescendentes Uso prolongado de ITRN Coadministração com d4 T, TDF, RBV e tetraciclina Coadministração de TDF e metformina Overdose de propilenoglicol LT-CD4+<350cél/mm ³ Deficiência de riboflavina e tiamina	Prevenção: Evitar d4T e ddl 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 coleta de lactato sérico, com bicarbonato, ânion gap, gasometria venosa, amilase, lipase, albumina sérica e transaminases hepáticas	Lactato 2,1–5,0 mmol/L (confirmado em segunda coleta) Considerar mudança de ARV Se necessário, suspensão temporária enquanto se monta novo esquema ARV individualizado Lactato >5,0mmol/L (confirmado em segunda coleta) ou >10 mmol/L Descontinuar os ARV Terapia de suporte clínico, hidratação venosa, sedação e suporte respiratório se necessário

Fonte: U.S. Department of Health and Human Services, 2017.

Quadro 30 – Efeitos da TARV associados à lipodistrofia e respectivo manejo – adaptado de Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection³

EFEITO COLATERAL	ARV ASSOCIADO	MANIFESTAÇÃO CLÍNICA	FREQUÊNCIA ESTIMADA	FATORES DE RISCO	MONITORAMENTO/ PREVENÇÃO	MANEJO
Lipodistrofia (má distribuição da gordura corpórea)	Ver 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	Predisposição genética Puberdade Inflamação associada ao HIV Idade avançada Longo tempo de uso da TARV Biótipo	Ver abaixo	Embora mais associada com certos ARV, a mudança da terapia deve ser considerada, quando presente Prática de exercícios, alimentação equilibrada
Lipo-hipertrofia central ou Acumulação gordurosa	Pode ocorrer na ausência de ARV, porém mais associada com IP e EFV	Apresentação: acúmulo de gordura central com aumento da circunferência abdominal, giba dorsocervical 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 hipocalórica e com baixo teor de gordura, exercícios	Exercícios, fortalecimento, dieta hipocalórica/hipogordurosa Parar tabagismo para diminuir risco de doença cardiovascular futura Considerar troca de IP e EFV para Inibidores de Integrase Dados insuficientes; ver recomendações abaixo Hormônio crescimento recombinante, metformina, tiazolidinedionas, esteróides anabólicos, lipos aspiração
Lipoatrofia facial e periférica	Mais associada 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 autorrelato e exame físico	Substituição do d4T (não mais usado, somente em casos especiais) ou AZT por outro ITRN, se possível sem perda do controle virológico Dados insuficientes para indicar preenchimento com ácido poli-L-lático Leptina humana recombinante Preenchimento de gordura Tiazolidinedionas

Fonte: U.S. Department of Health and Human Services, 2017.

Quadro 31 – Efeitos da TARV associados à nefrotoxicidade e respectivo manejo – adaptado de Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection³

EFEITO COLATERAL	ARV ASSOCIADO	MANIFESTAÇÃO CLÍNICA	FREQUÊNCIA ESTIMADA	FATORES DE RISCO	MONITORAMENTO/ PREVENÇÃO	MANEJO
Urolitíase/ nefrolitíase	ATV, IDV DRV pode causar cristálúria, mas não está associado com aumento de risco para nefrolitíase	Aparecimento: semanas ou meses após início de terapia Achados clínicos: cristálúria, hematúria, piúria, dor nos flancos, algumas vezes com aumento de creatinina	Nefrolitíase ocorre em <10%	Aumento do pH urinário em adultos (>5,7)	Prevenção: Hidratação adequada Monitoramento Análise urinária a cada 6 a 12 meses	Hidratação adequada Controle de dor Troca de ARV
Disfunção renal	TDF	Variável; em adultos, de semanas a meses após introdução da terapia Hipofosfatemia aparece em média cerca de 18 meses Glicosúria pode aparecer em 1 ano de terapia Apresentação: Mais comum: aumento da creatinina sérica, proteinúria, glicosúria normoglicêmica, hipofosfatemia assintomática; pode haver dores musculares e ósseas, fraqueza Menos comum: falência renal, necrose tubular aguda, síndrome de Fanconi, tubulopatia renal proximal, nefrite intersticial, diabetes insipidus nefrogênica com poliúria	> Crianças: Aproximadamente 4% com hipofosfatemia ou tubulopatia proximal; maior com terapia prolongada pelo TDF; em doença avançada ou uso concomitante com ddl	Risco pode estar aumentado Crianças acima de 6 anos Negros, hispânicos e latinos Doença avançada pelo HIV Uso concomitante de ddl ou IP (especialmente LPV/R) e doença renal pré-existente O risco aumenta com o uso prolongado do TDF	Monitorar proteína, glicose na urínalise e creatinina sérica 3–6 meses de intervalo. Dosagem de fosfato sérico (TDF) Na presença de proteinúria, glicosúria, dores ósseas, mialgias e fraqueza dosagem de fosfato sérico. Devido ao aumento progressivo da toxicidade com o uso de TDF, o intervalo de monitoramento laboratorial deve ser diminuído Valores anormais devem ser confirmados com nova coleta; se forem encontradas anormalidades, considerar descontinuação do TDF	Se o TDF for a causa provável, considerar troca por ARV alternativo
Elevação da creatinina sérica	DTG	Aparecimento: dentro de um mês do início do tratamento Apresentação: assintomática. Esses medicamentos diminuem secreção tubular de creatinina, aumentando a creatinina sérica sem uma mudança verdadeira na taxa de filtração glomerular	Comum Distinguir alteração de taxa de filtração glomerular alterada de outras causas	Não aplicável	Monitoramento da creatinina sérica, pesquisa de disfunção renal se a creatinina sérica aumentar >0,4mg/dL ou se o aumento continuar no decorrer do tempo	Não há necessidade de mudança na terapia Informar ao paciente a natureza benigna da alteração

Fonte: U.S. Department of Health and Human Services, 2017.

Quadro 32 – Efeitos da TARV associados a osteopenia, osteoporose e respectivo manejo – adaptado de Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection³

EFEITO COLATERAL	ARV ASSOCIADO	MANIFESTAÇÃO CLÍNICA	FREQUÊNCIA ESTIMADA	FATORES DE RISCO	MONITORAMENTO/ PREVENÇÃO	MANEJO
Osteopenia e osteoporose	Qualquer regime ARV, especificamente TDF IP, especialmente LPV/r	Aparecimento: a qualquer momento, comumente após meses do início dos ARV Apresentação: assintomáticas, fratura (raro) O diagnóstico em crianças requer evidência clínica de fragilidade óssea (fratura com trauma mínimo) e não depende unicamente das medidas de 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 gravidade de doença pelo HIV Atraso no crescimento e no aparecimento da puberdade IMC baixo Lipodistrofia Não negros Tabagismo Uso prolongado de corticoesteróide 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 adequada - 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

Fonte: U.S. Department of Health and Human Services, 2017.

Quadro 33 – Efeitos da TARV associados a neuropatia periférica e respectivo manejo – adaptado de Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection³

EFEITO COLATERAL	ARV ASSOCIADO	MANIFESTAÇÃO CLÍNICA	FREQUÊNCIA ESTIMADA	FATORES DE RISCO	MONITORAMENTO/ PREVENÇÃO	MANEJO
Neuropatia pelo ARV	d4T, ddl IP	- Aparecimento: variável, semanas a meses após início de ITRN - Apresentação: sensibilidade diminuída, sensação de dor, queimação, dormência dolorosa, hiperalgesia, alodinia, diminuição ou abolição dos reflexos tendinosos do tornozelo - Distribuição: região plantar bilateral, ou pé ascendente para pernas e pontas dos dedos	Crianças: 1,13% de prevalência	Adultos: Neuropatia pré-existente Hipertrigliceridemia Idade avançada Má nutrição Uso concomitante de outras medicações neurotóxicas	Limitar o uso de d4T e ddl Monitoramento clínico rotineiro para os sinais e sintomas de neuropatia periférica	Descontinuação do ARV Dor persistente pode ser difícil de manejar Interconsulta com neurologista Dados insuficientes para o manejo em crianças com antidepressivos tricíclicos, gabapentina, pregabalina, lamotrigina Acupuntura e outros tratamentos complementares

Fonte: U.S. Department of Health and Human Services, 2017.

Quadro 34 – Efeitos da TARV associados a exantema, reação de hipersensibilidade e respectivo manejo – adaptado de Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection³

EFEITO COLATERAL	ARV ASSOCIADO	MANIFESTAÇÃO CLÍNICA	FREQUÊNCIA ESTIMADA	FATORES DE RISCO	MONITORAMENTO/ PREVENÇÃO	MANEJO
Exantema	Qualquer ARV pode causar exantema	Aparecimento: primeiros dias a semanas do início da terapia Apresentação: a maioria dos exantemas são leves a moderados, com erupções maculopapulares difusas	Comum (>10% adultos ou crianças); NVP, EFV, ETR, FPV, FTC Menos comum (5% a 10%): ABC, DRV, TPV, TDF Raro (2%–4%): LPV/r, RAL	Alergia à sulfá é um fator de risco para IP com moléculas sulfonamídicas (DRV e TPV) Possível associação com polimorfismos no CYP2B6 e múltiplos loci de HLA nos exantemas pela NVP	Quando começar a NVP, iniciar com meia dose diariamente por 14 dias, dose plena após esse período. Esse esquema está associado com menos exantemas Evitar o uso de corticosteroides sistêmicos no período de progressão da medicação Avaliação do paciente para graduar a gravidade do exantema Considerar medicações concomitantes e outras doenças exantemáticas	Exantema maculopapular moderado sem envolvimento sistêmico ou de mucosa A maioria se resolve sem intervenção; manter os ARV e realizar monitoramento clínico Anti-histamínicos podem proporcionar alívio dos sintomas Exantema grave (vesícula, bolha, úlceras, necrose epidérmica) e/ou exantema acompanhado de sintomas sistêmicos (febre, artralgia) e ou exantema acompanhado de envolvimento de mucosas Manejo para SSJ/NET/EM Exantemas em pacientes usando NVP Risco elevado para reação de hipersensibilidade, dosagem de enzimas hepáticas; se houver elevação, descontinuar NVP e não reintroduzir Pode ser necessário o uso de anti-histamínicos, corticoides
	ENF	Aparecimento: primeiros dias a semanas do início da terapia Apresentação: no local da injeção, dor, eritema, induração, nódulos e cistos, prurido, equimose. São frequentes reações múltiplas ao mesmo tempo	Adultos e crianças > 90%	Desconhecidos	Investigação rotineira dos pacientes para pesquisa de reações locais Rodízio de aplicação Massagem local pós-injeção	Manter a terapia o quanto possível mediante a tolerabilidade do paciente Investigar se o paciente está realizando as aplicações conforme orientado Realizar rodízio dos locais de aplicação

Continua

Continuação

EFEITO COLATERAL	ARV ASSOCIADO	MANIFESTAÇÃO CLÍNICA	FREQUÊNCIA ESTIMADA	FATORES DE RISCO	MONITORAMENTO / PREVENÇÃO	MANEJO
SSI/NET/EM	Muitos ARV, especialmente ITRNN	Aparecimento: primeiros dias a semanas depois do início de terapia Apresentação: o exantema inicialmente pode ser leve, tornando-se doloroso, com aparecimento de vesículas e bolhas e necrose em casos graves, envolvendo as mucosas e conjuntivite. Sintomas sistêmicos com febre, taquicardia, mal-estar, mialgia e artralgia	NVP: 0,3% EFV: 0,1% ETR < 0,1% Relatos: FPV, ABC, DRV, AZT, ddI, IDV, LPV/r, ATV, RAL	Adultos Sexo feminino Negros, asiáticos e hispânicos	Quando começar a NVP, iniciar com meia dose diariamente por 14 dias, dose plena após esse período. Esse esquema está associado com menos exantemas. Aconselhamento aos cuidadores e pacientes para relatarem os sintomas tão logo apareçam	Descontinuar todos os ARV e outros agentes causais (SMX - TMP) Providenciar suporte clínico, hidratação endovenosa, cuidado intensivo, manejo da dor, antipirético, nutrição parenteral e antibióticos se necessário Corticosteroides Não reintroduzir o agente ofensor novamente Em caso de SSI/NET/EM relacionado aos ITRNN, alguns especialistas recomendam não utilizar ARV da mesma classe
DRESS	EFV, ETR, NVP, RAL, DRV	Aparecimento: 1-8 semanas Apresentação: febre, linfadenopatia, edema facial, exantema morbiliforme ou polimórfico, eosinofilia periférica, linfócitos atípicos, envolvimento orgânico (fígado e rins)	Raro	Desconhecido	Hemograma, função hepática e renal	Descontinuar todos os ARV, SMX - TMP e outros agentes causais Uso de corticoides não está claro Suporte clínico intensivo Não reintroduzir o medicamento suspeito
RHS, com ou sem envolvimento cutâneo, excluindo SEI/NET	ABC	➤ Aparecimento: No primeiro uso: dentro de 6 semanas Na reintrodução: dentro de horas ➤ Apresentação: Febre alta, exantema difuso, mal-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% a 9% (Variável, de acordo com raça ou grupo étnico)	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 apresente informar prontamente	

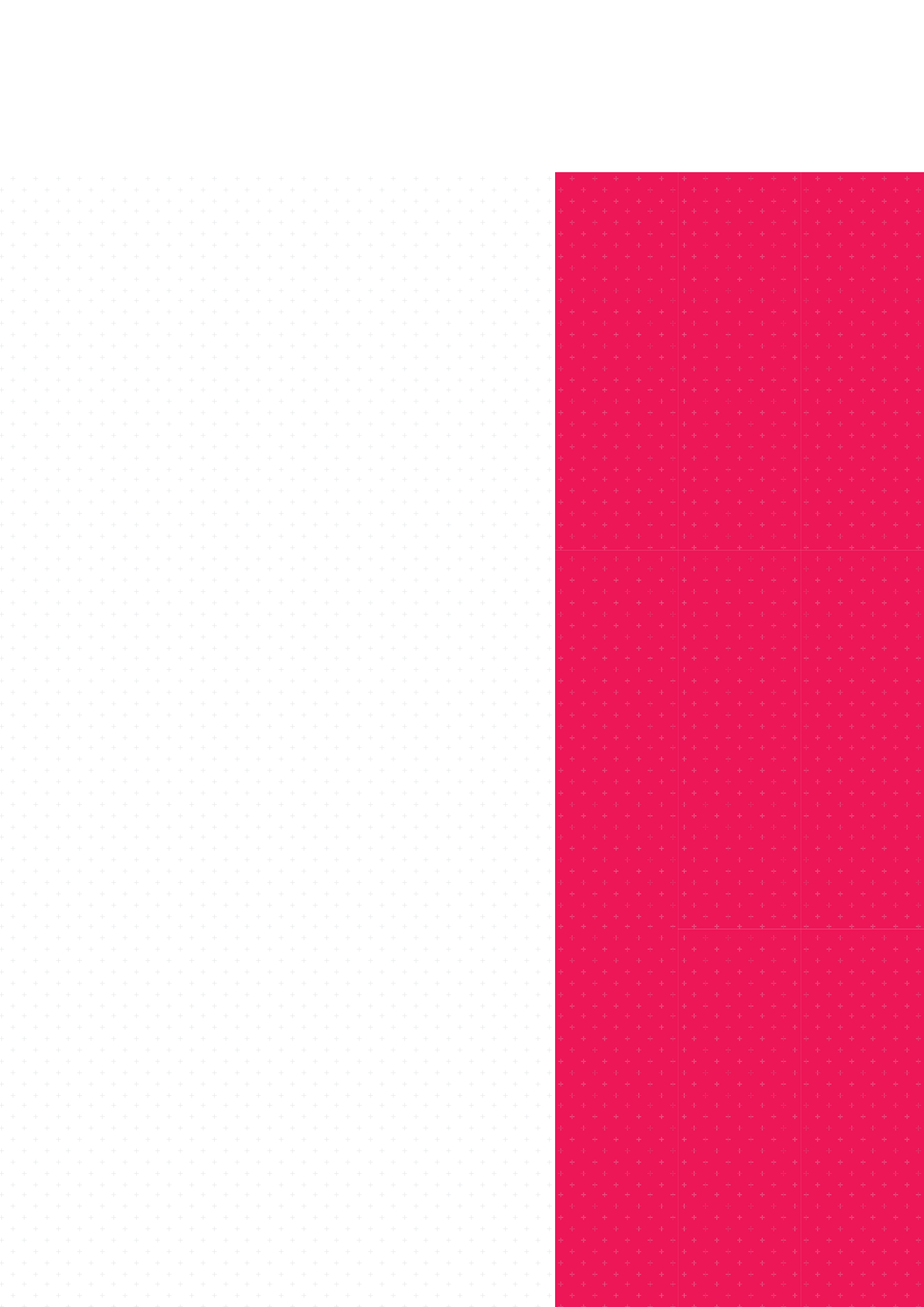
Continua

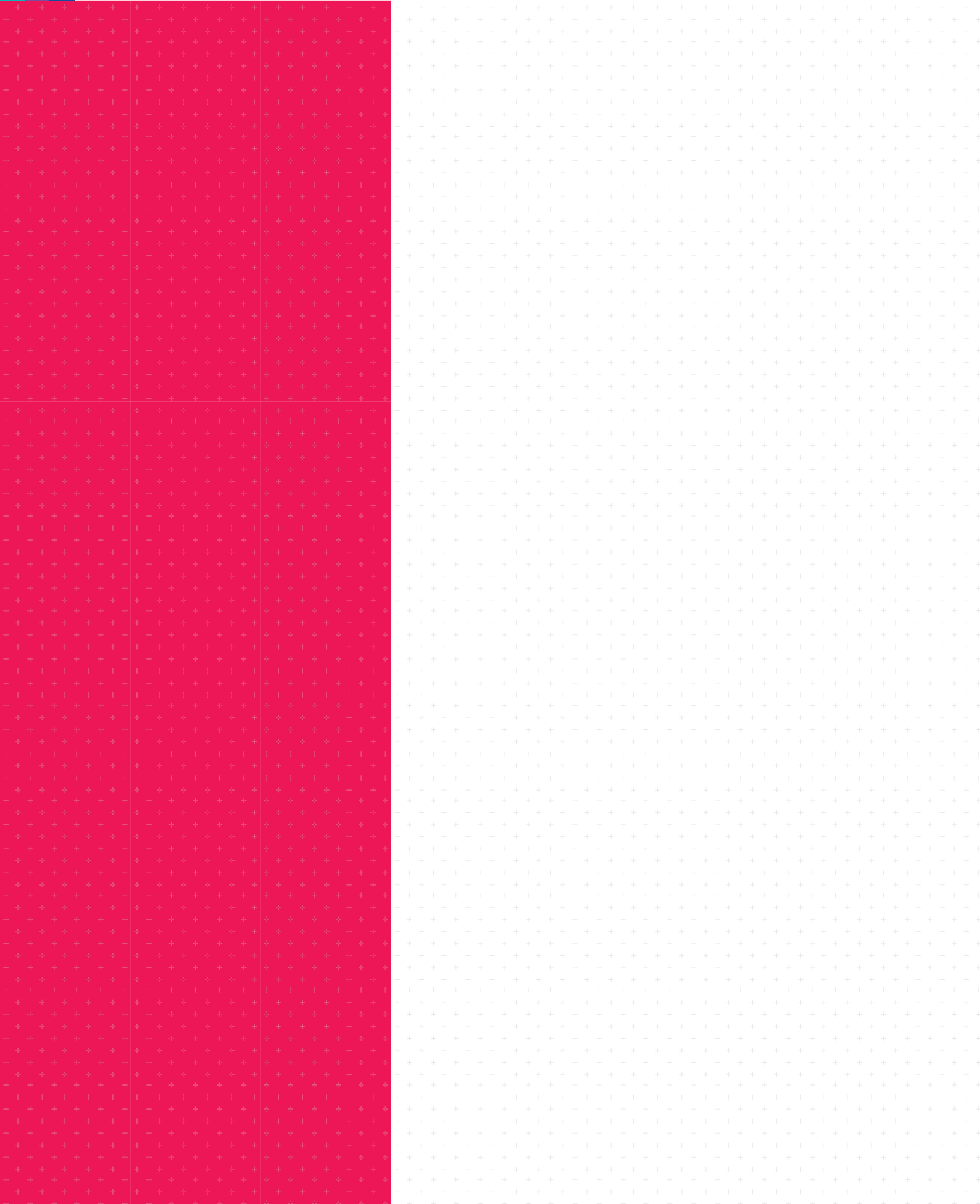
EFEITO COLATERAL	ARV ASSOCIADO	MANIFESTAÇÃO CLÍNICA	FREQUÊNCIA ESTIMADA	FATORES DE RISCO	MONITORAMENTO/ PREVENÇÃO	MANEJO
	NVP	Aparecimento: nas primeiras semanas, mas pode ocorrer até 18 semanas da introdução	4% (2,5% a 11%)	Crianças: A hepatotoxicidade pela NVP e RHS são menos comuns na idade pré-púbere do que em adultos. O estudo PREDICT demonstrou que a toxicidade global pela NVP em crianças com LT-CD4+ ≥ 15%, comparadas com crianças com LT-CD4+ < 15%, tinham um risco 2,65 vezes maior	Quando começar a NVP e reiniciar após interrupção > 14 dias Meia dose diariamente por 14 dias, dose plena após esse período. Esse 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 e então em intervalos de 3 meses	Descontinuar todos os ARV 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
	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 ARV 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 ARV 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 ARV Reintrodução não é recomendada

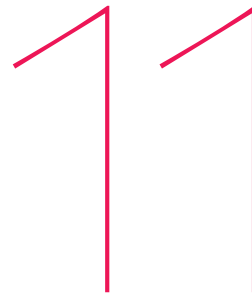
Fonte: U.S. Department of Health and Human Services, 2017.

Conclusão

Reação de hipersensibilidade distêmica, com ou sem envolvimento cutâneo, excluindo SEI/NET







COINFECÇÕES

11.1 Coinfecção com tuberculose em crianças e adolescentes vivendo com HIV

A infecção pelo HIV aumenta a susceptibilidade à infecção por *Mycobacterium tuberculosis*, micobactéria responsável pela TB. O diagnóstico da TB em crianças é um desafio. Os sintomas costumam ser inespecíficos e é difícil obter amostras válidas de escarro, o que torna a confirmação bacteriológica complexa. A OMS estima que a prevalência de HIV entre crianças com TB, em países de prevalência moderada a alta, varia entre 10% a 60%^{156, 157, 158}.

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

11.1.1 Transmissão e patogenia

A doença é transmitida por via aérea, por meio de aerossóis ou núcleos secos de partículas contendo o *M. tuberculosis* de pessoas com TB pulmonar ou laringea. O contato domiciliar é a principal fonte de infecção da criança e pode ser identificada em até 90% dos casos^{167, 168}.

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^{161, 162, 163, 164, 165, 166}.

Na infância podem-se distinguir três estágios no desenvolvimento da TB: a exposição, a infecção e, finalmente, a doença. O risco de desenvolver a doença está diretamente relacionado à idade da criança. Estima-se que, sem tratamento, progridam para doença pulmonar ativa, nos primeiros dois anos após a infecção primária, 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 dez e 15 anos. As formas mais graves da doença, como meningoencefalite e TB miliar, são mais frequentes; alcançam cerca de 2% a 20% nas crianças com menos de dois anos de idade^{167, 168, 169}.

11.1.2 Manifestações clínicas da TB pulmonar

Em crianças menores de dez 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 tosse seca, febre baixa, irritabilidade, falta de apetite, perda ou redução do ganho pômbero-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^{170, 171, 172}.

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

Nas crianças com dez 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;*
- > *Confirmação bacteriológica, sempre que possível;*
- > *Outros exames, quando disponíveis.*

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. Levam-se em consideração a história de contato com a TB, 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 de tórax sugestiva^{157,173}.

O emprego do quadro de pontuação para apoio diagnóstico se justifica nos casos suspeitos de TB, principalmente em crianças menores de dez anos, pois, em geral, estas são paucibacilíferas e podem não ser capazes 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 dez anos e adolescentes com baciloscopia negativa, infectados ou não com HIV¹⁷⁴

DIAGNÓSTICO DE TB PULMONAR EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES NEGATIVOS À BACILOSCÓPIA	
	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	+15
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 (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.

Fonte: MACIEL et al., 2008.

O estabelecimento definitivo do diagnóstico em pediatria pode ser difícil, devido ao mencionado caráter paucibacilar da TB na maioria das crianças. Os principais exames complementares são:

Prova tuberculínica

A positividade do teste indica contato com as micobactérias do complexo *M. tuberculosis*^{175, 176, 177}. 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 induração ≥ 5mm como prova indicativa de infecção por *M. tuberculosis*.**

Na coinfeção pelo HIV, é descrita uma alta taxa de resultados falso-não reagentes para a prova tuberculínica¹⁷⁸.

Para informações sobre a realização da PT, consultar o "Manual de Recomendações para o controle da Tuberculose no Brasil" disponível em: <<http://www.saude.gov.br/bvs>>.

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.

Nas formas de disseminação hematogênica, encontra-se a imagem característica denominada miliar (infiltrado intersticial reticular ou micronodular difuso). Este é um padrão radiológico comum na TB primária. Deve-se valorizar, também, a dissociação clínico-radiológica, quando se observa extenso comprometimento pulmonar sem a devida repercussão clínica.

A TC pode permitir melhor identificação de adenomegalias, TB endobrônquica, pericardite e cavitações ou bronquiectasias.

A maioria dos casos de TB em **adolescentes** tem apresentações semelhantes às dos adultos: infiltrados pulmonares nos terços superiores, lesões extensas e escavadas. Em geral, o tempo de evolução da doença até o diagnóstico é longo^{179, 180}.

Diagnóstico bacteriológico

A baciloscopia em crianças com provável TB e a cultura com TS **sempre devem ser solicitadas**. Os materiais podem ser coletados em amostras a partir de **lavado gástrico**, secreção respiratória, escarro, urina, materiais obtidos pela broncoscopia, líquido pleural, líquido, 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 meio sólido, por seis a oito semanas de incubação, ou em meio líquido por cinco a dez dias de incubação.

A técnica de PCR em tempo real, denominada **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 recomendada 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 TB 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 sensibilidade¹⁸¹.

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

11.1.4 Manifestações clínicas e diagnóstico da TB extrapulmonar

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

No Quadro 36 descrevem-se alguns aspectos que podem auxiliar no diagnóstico da TB extrapulmonar.

Quadro 36 – TB extrapulmonar na criança. Aspectos clínicos e diagnósticos¹⁵⁸

FORMA	MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS	EXAMES DE IMAGEM	DIAGNÓSTICO
Meningoencefalite	Vômitos, irritabilidade, febre, inapetência, abaulamento de fontanela, convulsões, rigidez nuchal, alteração de nervos cranianos, sinais de localização, coma	RX de tórax alterado em 50%–70% com padrão miliar ou outro. TC de crânio com dilatação ventricular, realce na base, áreas de infarto, tuberculomas	LCR: pleocitose moderada (até 500cél/mm ³ , predomínio de mononucleares, proteínas aumentadas, glicose diminuída, ADA > 9U/L. Sempre solicitar baciloscopia, cultura e teste de sensibilidade
Ganglionar	Adenomegalias, fistulização e escrófula	US pode evidenciar glânglios 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 da coluna	Solicitar biópsia, baciloscopia, cultura e teste de sensibilidade. Dados clínicos e de imagem são suficientes para o diagnóstico

Observação: quando disponível, solicitar PCR (reação em cadeia da polimerase)

Fonte: BRASIL, 2011.

11.1.5 TARV em crianças e adolescentes infectados pelo HIV e 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 reações adversas e interações medicamentosas mais importantes, 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 ARV.

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 iniciada 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 ARV nas crianças acima de dez 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 começar o tratamento de TB imediatamente e iniciar a TARV logo após.

Os ARV deverão ser introduzidos entre duas a oito semanas após o início do tratamento de TB, conforme segue¹⁸²:

- Em pacientes com LT-CD4+ < 50 céls/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 céls/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 TB com esquema contendo rifampicina (Quadro 37).

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

ESTÁGIO CLÍNICO DA CRIANÇA COM TB	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 e 8 semanas após início do tratamento de TB	Em crianças menores de 2 anos: Regime preferencial: 2 ITRN + LPV/r ou Regimes alternativos: 3 ITRN (AZT + 3TC + ABC)^(a) ou 2 ITRN + NVP^(b) (200mg/m²) Em crianças maiores de 24 meses: Regime preferencial: 2 ITRN + RAL 2 ITRN + EFV^(c) (exceto em criança previamente exposta a NVP) ou Esquema com 3 ITRN (AZT + 3TC + ABC)^(a)

Fonte: DIAHV/SVS/MS.

Notas:

- (a) Esquema menos potente; se indicado em virtude do tratamento de coinfeção TB-HIV, assim que o tratamento de TB for concluído, trocar para o esquema de escolha segundo indicação vigente.
- (b) Manter caso esteja em uso; realizar monitoramento de função hepática.
- (c) Não há estudos que definam com precisão a dose de EFV para crianças menores de três anos.

Crianças infectadas pelo HIV, em TARV, que desenvolvem TB

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

O Quadro 38, a seguir, traz as recomendações para o tratamento da TB em crianças que já estejam recebendo TARV.

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 BÁSICA 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 do diagnóstico de TB	TB decorrente de 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 a criança estiver recebendo NVP e tiver mais de 2 anos, trocar 3º ARV para RAL Se a criança for menor de 2 anos e estiver em uso de NVP, trocar para LPV/r
	TB como manifestação de SIR (considerar nos primeiros 6 meses de TARV) TB como sinal de falha terapêutica e progressão da doença ao primeiro esquema de TARV (considerar somente depois de 24 semanas do início do tratamento)	Avaliar a necessidade de modificação do regime, iniciar o tratamento de TB – a resposta ao tratamento de TB e a evolução clínica podem ser usados para decidir se o esquema de TARV deve ser mantido ou modificado	Nessas circunstâncias, a modificação para um esquema com RAL ou IP deve ser considerada, avaliar a possibilidade segundo as informações da situação descrita abaixo neste quadro
Crianças recebendo esquema com IP (2 ITRN + LPV/r) quando do diagnóstico de TB	TB decorrente de infecção primária	Continuar com a TARV e avaliar a necessidade de modificações, segundo evolução clínica e resposta ao tratamento de TB	Crianças menores de 2 anos: manter o esquema e considerar aumento da dose de RTV para alcançar a dose máxima terapêutica possível (aumentar a dose de RTV para a mesma dose de LPV em mg, na proporção de 1:1) 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 ARV devem ser guiadas pelo resultado de genotipagem

Fonte: DIAHV/SVS/MS.

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

Na coinfeção TB-HIV, crianças acima de dois anos deverão ter como esquema prioritário 2 ITRN e o raltegravir, por apresentar menos interações medicamentosas com a rifampicina.

Não há evidências de necessidade de dose dobrada do RAL para o uso concomitante com a rifampicina em uso pediátrico.

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 peso variando entre 3kg a 19,9kg, quando recebem LPV/r de oito em oito horas, apresentam concentrações de LPV/r >1mg/mL^{175, 183, 184, 185}.

A dose ajustada na proporção de 1:1 de LPV/r a cada 12 horas, associada à 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 DFC, ou o "4 em 1" (RHZE) e o "2 em 1" (RH), que visam melhorar a adesão dos pacientes. Assim, o início do tratamento deve ser feito com rifampicina (R), isoniazida (H), pirazinamida (Z) e etambutol (E) (Tabelas 2 e 3)¹⁷⁶.

A tolerância aos esquemas é muito boa na infância. Pode haver efeitos adversos leves, como diarreia e vômitos, passíveis de serem 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 2 – Esquema básico para o tratamento da TB em crianças menores de 10 anos¹⁸²

FASES DO TRATAMENTO	MEDICAMENTOS	PESO DO PACIENTE						
		Até 20kg	≥21kg a 25kg	≥26kg a 30kg	≥31kg a 35kg	≥36kg a 40kg	≥40kg a 45kg	≥45kg
		mg/kg/dia	mg/dia	mg/dia	mg/dia	mg/dia	mg/dia	mg/dia
2 meses RHZ	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	1.000	1.000	1.500	1.500	2.000
4 meses RH	Rifampicina	15 (10–20)	300	450	500	600	600	600
	Isoniazida	10 (7–15)	200	300	300	300	300	300

Fonte: WHO, 2014.

Tabela 3 – Fases do esquema para TB meningoencefálica e óssea em crianças em menores de 10 anos¹⁸²

FASES DO TRATAMENTO	MEDICAMENTOS	PESO DO PACIENTE						
		Até 20kg	≥21kg a 25kg	≥26kg a 30kg	≥31kg a 35kg	≥36kg a 40kg	≥40kg a 45kg	≥45kg
		mg/kg/dia	mg/dia	mg/dia	mg/dia	mg/dia	mg/dia	mg/dia
2 meses RHZ	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	1.000	1.000	1.500	1.500	2.000
10 meses RH	Rifampicina	15 (10–20)	300	450	500	600	600	600
	Isoniazida	10 (7–15)	200	300	300	300	300	300

Observações:

1. Nos casos de concomitância entre TB meningoencefálica ou osteoarticular e qualquer outra localização, usar esquema para TB meningoencefálica (10 meses da 2ª fase);
2. Na meningite ou meningoencefalite tuberculosa, deve-se associar corticosteroide ao esquema antiTB: prednisona oral (1–2mg/kg/dia) por 4 semanas ou dexametasona intravenosa nos casos graves (0,3 a 0,4mg/kg/dia), por 4 a 8 semanas, com redução gradual da dose nas 4 semanas subsequentes.
3. A fisioterapia na TB meningoencefálica deverá ser iniciada o mais cedo possível.

Fonte: WHO, 2014.

Quadro 39 – Esquema para a forma meningoencefálica da TB em maiores de dez anos de idade¹⁵⁸

REGIME	FÁRMACO	FAIXA DE PESO	UNIDADE/DOSE	MESES
2 RHZE Fase intensiva	RHZE 150/75/400/275 comprimido em dose fixa combinada	20kg a 35kg 36kg a 50kg >50kg	2 comprimidos 3 comprimidos 4 comprimidos	2
7 RH Fase de manutenção	RH Comprimidos de 150/75mg	20kg a 35kg 36kg a 50kg >50kg	2 comprimidos de 150/75 3 comprimidos de 150/75 4 comprimidos de 150/75	7

Fonte: BRASIL, 2011.

Nos casos de concomitância entre TB meningoencefálica e qualquer outra localização, usar o esquema para a forma meníngea. A TB osteoarticular 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 nos 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 TS pela possibilidade de TB resistente¹⁷⁷.

Esquema de tratamento da TB com a rifabutina

A rifabutina está recomendada quando for necessário coadministrar ou manter o IP/r apenas em pacientes acima de dez anos. Isso acontecerá raramente quando paciente não estiver em uso de RAL. Geralmente, ocorre nas situações de intolerância, resistência ou contraindicação aos ITRNN¹⁸⁶.

A dose de rifabutina recomendada nessa 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 recomendada a prescrição de piridoxina (vitamina B1) na dose de 50 mg/dia para prevenção de neuropatia periférica¹⁸⁷.

Quadro 40 – Esquema básico com rifabutina para tratamento da TB para pessoas acima de dez anos de idade¹⁵⁸

MESES	FÁRMACO	DOSES POR FAIXA ETÁRIA DE PESO		
		20kg–35kg	36kg–50kg	>50kg
Fase intensiva (2 meses)	Rifabutina 150mg	1 cápsula	1 cápsula	1 cápsula
	Isoniazida 100mg*	2 comprimidos	2 a 3 comprimidos	3 comprimidos
	Pirazinamida 500mg*	2 comprimidos	2 a 3 comprimidos	3 comprimidos
	Etambutol 400mg*	1 a 2 comprimidos	2 a 3 comprimidos	3 comprimidos
Fase de manutenção (4 meses)	Rifabutina 150mg	1 cápsula	1 cápsula	1 cápsula
	Isoniazida 100mg*	2 comprimidos	2 a 3 comprimidos	3 comprimidos

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

Fonte: BRASIL, 2011.

Esquema para tratamento de TB multirresistente

A tuberculose multidrogarresistente (TB MDR) é caracterizada quando se detecta resistência do *M. tuberculosis*, pelo 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 referência¹⁸⁸.

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 nove meses protege mais do que por seis 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 seis a nove meses ou 270 doses por nove a 12 meses, com isoniazida (H) 10mg/kg/dia, VO, 1x/dia (dose máxima: 300mg/dia)^{182, 189, 190}.

*Uma **induração maior ou igual a 5 milímetros** indica a necessidade do 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 e 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 ou grave), e passar a realizá-lo anualmente. **Após viragem tuberculínica, não é necessária a repetição anual da prova.**

Definições para o controle de contatos

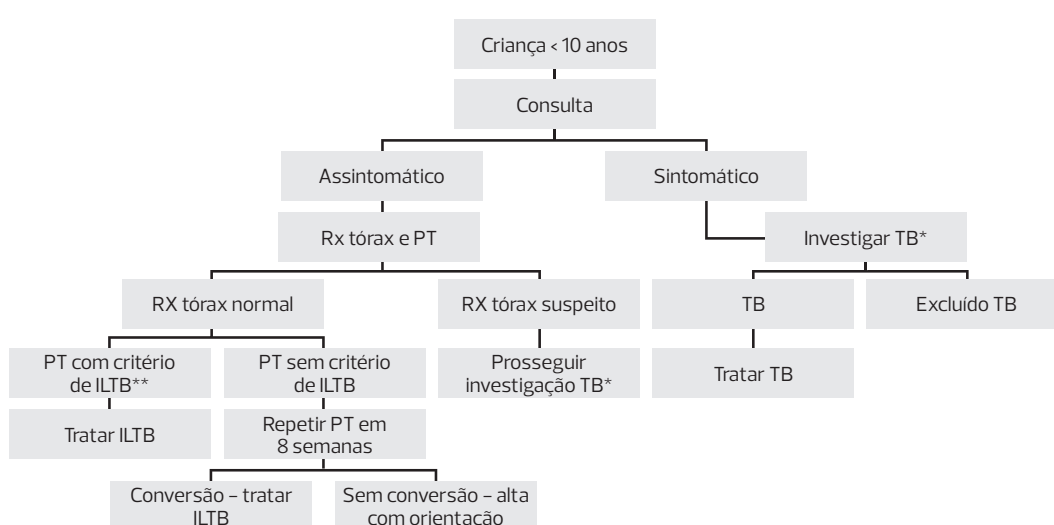
- › **Caso-índice** – Todo paciente com TB pulmonar ativa, com baciloscopia positiva.
- › **Contato** – Toda pessoa que convive no mesmo ambiente com o caso-índice no momento do diagnóstico da TB. Esse convívio pode ocorrer em casa e/ou em ambientes de trabalho e instituições.

Em contatos de TB MDR, não se recomenda o tratamento da ILTB. Crianças ou adolescentes deverão ser acompanhados periodicamente pelo serviço local por pelo menos dois anos.

Os contatos de pessoas vivendo com HIV menores de dez 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 infecção latente da TB nos contatos de pessoas vivendo com HIV/aids menores de dez anos¹⁵⁸



* Empregar o Quadro 35: pontuação diagnóstico TB

** PT ≥ 5 mm (em crianças não vacinadas com BCG, crianças vacinadas há mais de 2 anos ou portadora de qualquer condição imunossupressora, crianças indígenas, independentemente da vacinação por BCG); ou ≥ 10 mm em crianças vacinadas com BCG há menos de 2 anos.

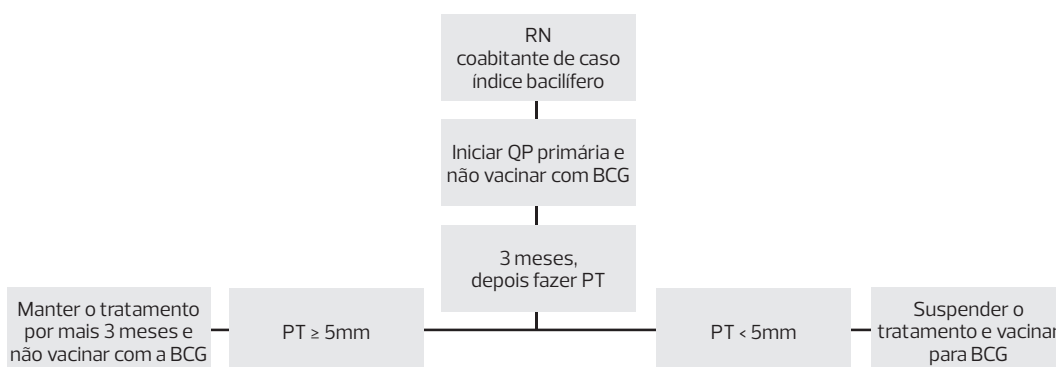
Fonte: BRASIL, 2011.

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

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

Se a PT for ≥ 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 de prevenção da infecção tuberculosa em RN



Fonte: DIAHV/SVS/MS.

11.2 Coinfecção com hepatites virais em crianças e adolescentes vivendo com HIV

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

Todas as 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, por meio da pesquisa de IgG-HAV.
- › Testagem sorológica para averiguar resposta a vacina anti-hepatite B por meio da pesquisa de anti-HBs.
- › Testagem sorológica para checar coinfecção presente ou pregressa pelo HBV **em crianças não vacinadas para hepatite B**, por meio da pesquisa dos seguintes marcadores: antígeno de superfície (HBsAg), anticorpo anticore (anti-HBc) e anticorpo contra o antígeno de superfície (anti-HBs).
- › Testagem sorológica para averiguar coinfecção presente ou pregressa pelo HCV. Se o resultado do anti-HCV for reagente, solicitar CV para o HCV para confirmação diagnóstica.

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

Em crianças e adolescentes inicialmente soronegativos para o HCV, que sejam particularmente vulneráveis a essa infecção (uso de substâncias psicoativas ou exposição sexual), recomenda-se repetição anual de sorologia para HCV^{191, 192, 193}.

Recomenda-se vacinação para hepatite A e B nas crianças soronegativas para essas infecções; caso uma criança não apresente níveis adequados de anti-HBs (após a vacinação), imunização de reforço poderá ser indicada^{194, 195, 196, 197, 198}. Para mais informações sobre o esquema vacinal para HAV e HBV, ver Capítulo 13.

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

Para mais informações sobre crianças expostas aos vírus das hepatites B, Delta e C ao nascimento, consultar o "Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para a Prevenção da Transmissão Vertical de HIV, Sífilis e Hepatites Virais", disponível em <<http://www.aids.gov.br/pcdt>>.

11.2.2 Coinfecção pelo HBV em crianças e adolescentes vivendo com HIV

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 RN.** Nesse cenário, a evolução da doença apresenta maior chance de cronificação.

O impacto do adoecimento decorrente da infecção pelo HBV em crianças considera principalmente as infecções adquiridas antes dos cinco anos de idade; portanto, embora a epidemiologia da infecção 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 principal¹⁹⁹.

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 a 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 têm 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 a apresentar altas taxas de replicação viral.

Crianças nascidas de mães infectadas pelo HBV e positivas tanto para o HBsAg quanto para o HBeAg têm maior risco para aquisição da infecção (entre 70%–100%) quando comparadas àquelas nascidas de mães positivas para o HBsAg e que clarearam o HBeAg (entre 5%–30% de risco de transmissão vertical)²⁰⁰.

As principais ferramentas para a prevenção da transmissão vertical da infecção pelo HBV são o monitoramento da mulher gestante com infecção pelo HBV e as ações de profilaxia para a prevenção da transmissão vertical da hepatite B a partir do nascimento, como aplicação de 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 essa faixa etária.

Os medicamentos 3TC e TDF possuem atividade contra o HIV e HBV. Portanto, esses fármacos devem ser preferencialmente administrados como parte da TARV em crianças e adolescentes coinfectados HIV–HBV. No Brasil, recomenda-se o início de terapia com TDF/3TC. O TDF está disponível para crianças com mais de 35 kg ou maiores de seis anos. É importante reforçar que a necessidade do uso combinado de 3TC e TDF se dá pela possibilidade de seleção de variantes de resistência do HBV para 3TC, que tem baixa barreira genética quando utilizado em monoterapia para tratar o HBV²⁰¹.

Para mais informações sobre o manejo de pacientes com HIV/HBV, consulte o “Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite B e Coinfecções”, disponível em <<http://www.aids.gov.br/pcdt>>; para o manejo de gestante e RN exposto, acesse o “Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para prevenção da transmissão vertical do HIV, Sífilis e Hepatites Virais”, disponível em <<http://www.aids.gov.br/pcdt>>; e para diagnóstico, consulte o “Manual Técnico para o Diagnóstico das Hepatites Virais”, disponível em <<http://www.aids.gov.br>>.

11.2.3 Coinfecção pelo HCV em crianças e adolescentes vivendo com HIV

A infecção pelo HCV ocorre pela via percutânea (mediante exposição a sangue), por 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 naqueles coinfectados com HIV.

*Recomenda-se que as **crianças expostas nascidas de mães com anti-HCV reagentes** sejam testadas para anticorpos anti-HCV a partir dos 18 meses de idade.*

Desse modo, é necessário realizar o 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 de 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 manejo clínico de crianças coinfectadas são escassas. Não há evidências suficientes sobre o papel da terapia com ARV em pediatria que demonstrem que o tratamento seja um cofator de dano hepático na coinfecção HCV-HIV²⁰².

As crianças expostas e diagnosticadas com coinfecção 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 pediatria^{203, 204, 205, 206, 207}.

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

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

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 presença dos vírus hepatotrópicos (HAV, HBV/D, HCV) ou não hepatotrópicos (CMV e vírus Epstein-Barr, entre outros) 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 alfa-1 antitripsina. Recomenda-se o encaminhamento da criança ou adolescente a ambulatório de especialidade para prosseguimento diagnóstico, caso necessário.

11.3 Coinfecção com sífilis em crianças e adolescentes vivendo com HIV

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 de 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 congênita

As recomendações para manejo clínico e tratamento do 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 <http://www.aids.gov.br/pcdt>²⁰⁸.

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, podendo 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, são mais frequentes as altas diluições ao diagnóstico e resultados falso-não reagentes. 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: <http://www.aids.gov.br/biblioteca>.

Rastreamento de casos

Crianças e adolescentes vivendo com HIV devem ser testados para sífilis na primeira consulta, na abordagem da criança exposta ao HIV ou no 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 coinfectados com sífilis. Em caso de sintomas, a punção lombar é indicada.

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 42). O regime posológico depende do estágio da doença, mas a penicilina benzatina é o medicamento de escolha. O tratamento precoce é importante para a 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 outro medicamento que não a penicilina.

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

Quadro 41 – Resumo dos esquemas terapêuticos para sífilis e seguimento²⁰⁸

Estadiamento	Esquema terapêutico Adultos e adolescentes com mais de 45 kg	Esquema terapêutico Crianças e adolescentes com menos de 45 kg
Sífilis primária, secundária e latente recente (com menos de 2 anos 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 2 anos 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
Neurosífilis	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

Fonte: BRASIL, 2017a.

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 Tecnologias no SUS (Conitec), disponível em <http://conitec.gov.br/images/Relatorios/2015/Relatorio_Penicilina_SifilisCongenita_final.pdf>²⁰⁹.

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.

A reação de Jarisch–Herxheimer é uma manifestação febril aguda, que geralmente ocorre nas primeiras 24 a 48 horas após o 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 autolimitada e resolve-se dentro de 12 a 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-se orientar cuidados com antipiréticos aos pacientes sintomáticos.

Seguimento clínico

O monitoramento laboratorial é realizado por meio de testes imunológicos não treponêmicos.

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

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

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

Em 15%–20% das pessoas, os títulos de teste não treponêmico podem permanecer reagentes por períodos prolongados, mas em níveis estáveis 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 diagnóstico de sífilis adquirida devem ser avaliadas para história de sífilis congênita ou abuso sexual.

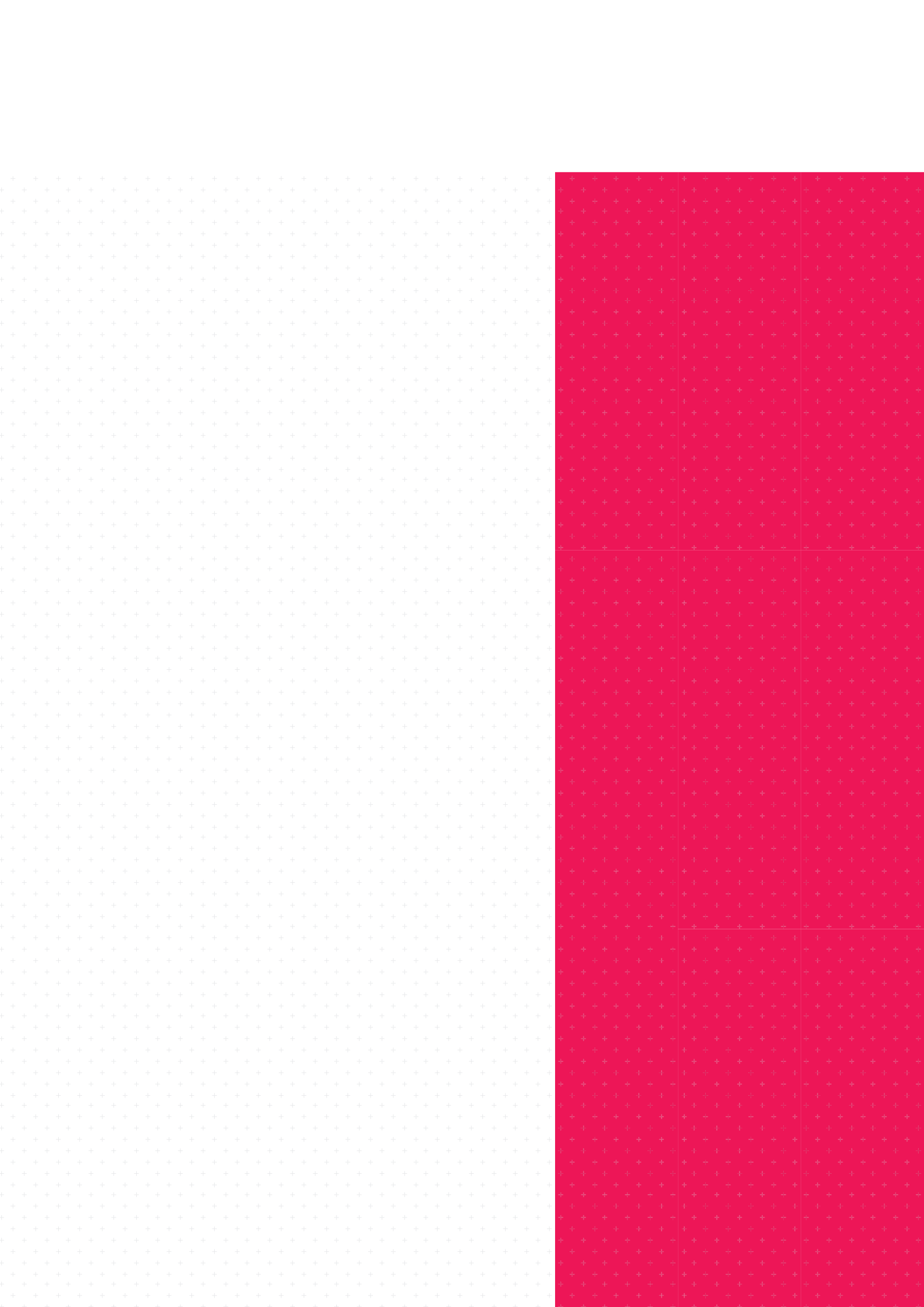
Em adolescentes com diagnóstico de sífilis, é importante realizar o aconselhamento para orientação de práticas de sexo seguro e imunizações (para hepatite B e HPV). Nesses casos, como previsto no Estatuto da Criança e do Adolescente (ECA), deve-se avaliar a capacidade de discernimento do adolescente.

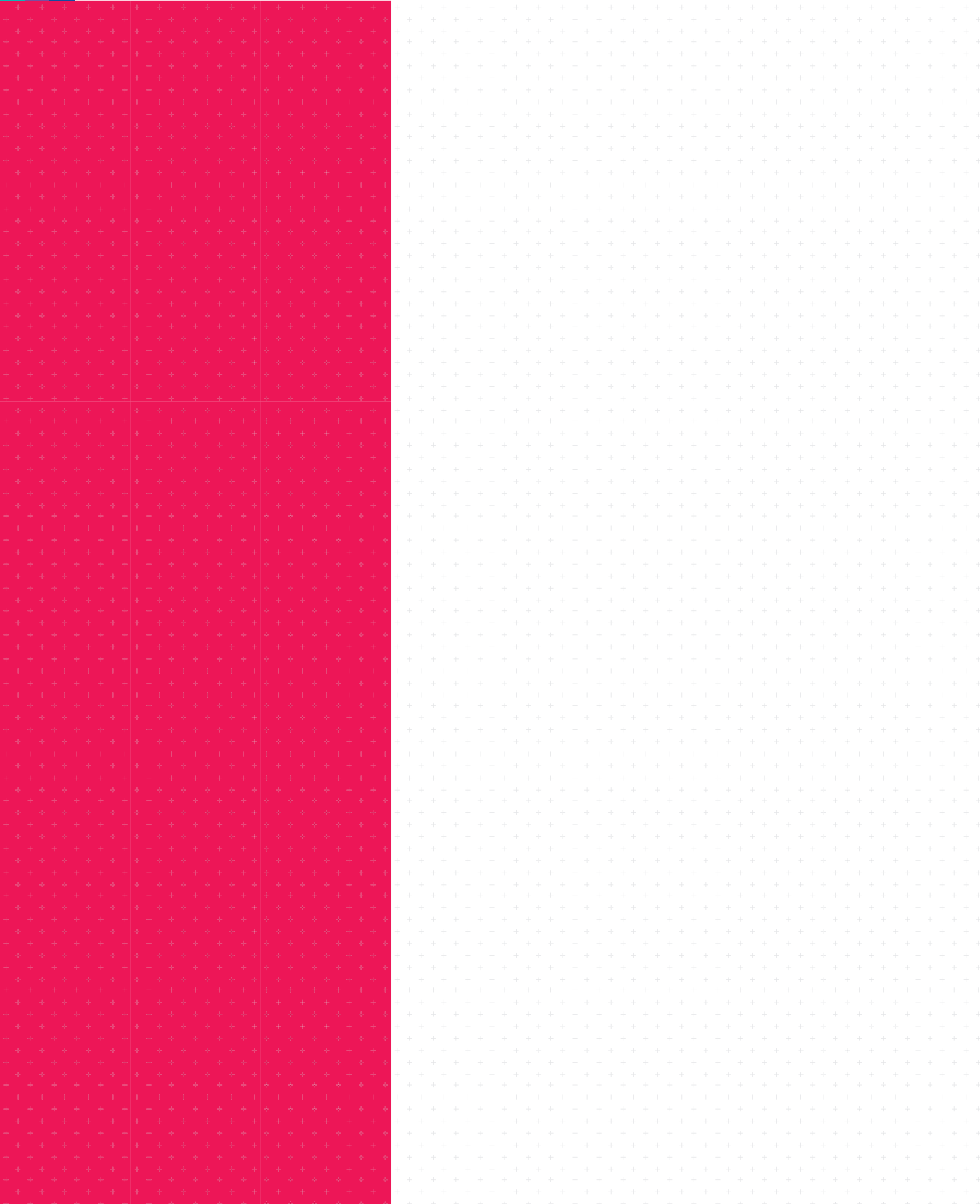
Quando o diagnóstico se der em adolescentes, a avaliação e o tratamento da parceria sexual também são cruciais para a quebra da cadeia de transmissão.

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

Mais 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 terapia em crianças e adolescentes vítimas 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: <<http://www.aids.gov.br/pcdt>>.





12

INFECÇÕES OPORTUNISTAS EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES VIVENDO COM HIV

12.1 Profilaxia das infecções oportunistas (IO)

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 à prática de imunizações, é de suma importância para prevenção de IO.

A forma mais comum de aquisição de IO em crianças se dá por meio das mães infectadas. Mulheres vivendo com HIV têm maior probabilidade de adquirir e transmitir uma IO (p. ex., tuberculose) 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 presentes em menor quantidade do que nas crianças de mulheres não infectadas.

A contagem de LT-CD4+ e a porcentagem de LT-CD4+ são ferramentas bem estabelecidas para a avaliação da imunidade^{210, 211}.

As IO e coinfeções podem ocorrer devido a vários fatores; dentre estes, as interrupções na TARV e o aparecimento de resistência viral.

A profilaxia **primária** geralmente deve ser instituída quando a situação imunológica do paciente o torna vulnerável à aquisição de infecções. Por vezes, essa 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 reincidência ou reinfecção.

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 três e seis meses de idade²¹². É uma doença de alta mortalidade, porém de tratamento eficaz, e seu manejo deve ser realizado em tempo.

Profilaxia primária

Indicação: instituir TARV em crianças entre quatro e seis semanas até 12 meses de idade; nas crianças entre um e cinco anos de idade, com contagem de LT-CD4+ abaixo de 500 céls/mm³ ou menor que 15%; e nas crianças acima de seis anos de idade, com infecção comprovada e valor de LT-CD4+ abaixo de 200 céls/mm³ ou menor que 15%.

Primeira escolha:

Sulfametoxazol (SMX) 750mg/m²/dia ou 25mg/kg/dia + trimetoprima (TMP) 150mg/m²/dia ou 5mg/kg/dia, via oral, dividida em duas doses ao dia, três vezes por semana, em dias alternados, podendo ser utilizada nas mesmas doses acima em uma tomada diária, três vezes por semana, em dias alternados, ou dividida em duas doses ao dia, nos sete dias da semana.

Alternativas:

- › Dapsona: crianças acima de um mês de idade, na dosagem de 2mg/kg/dia, máximo de 100mg; **ou** 4mg/kg, uma vez por semana, máximo de 200mg ao dia;
- › Pentamidina aerossol: crianças maiores de cinco anos de idade, na dosagem máxima de 300mg, via inalatória, uma vez por 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 por dia;

- » Crianças de quatro a 24 meses de idade: 45mg/kg, máximo de 1.500mg, via oral, uma vez por dia;
- » Crianças acima de 12 anos de idade: 1.500mg, via oral, uma vez por dia.

Profilaxia secundária

Indicação: pneumocistose prévia

Primeira escolha:

SMX-TMP 750mg SMX/m² ao dia, duas doses, três vezes por semana, em dias consecutivos, **ou** dose total uma vez por dia, em dias consecutivos, **ou** duas doses, três vezes por semana, em dias alternados, **ou** duas doses, todos os dias da semana.

Alternativas

- › Dapsona 2mg/kg/dia, máximo de 100mg, **ou** 4mg/kg, uma vez por semana, máximo de 200mg;
- › Pentamidina aerossol: crianças acima de cinco anos, 300mg, uma vez/mês;
- › Atovaquona:
 - » Crianças de um a três meses e acima de 24 meses: 30mg/kg, VO, uma vez por dia;
 - » Crianças de quatro a 24 meses: 45mg/kg, VO, uma vez por dia²¹.

Os critérios de suspensão serão avaliados caso a caso de acordo com as condições clínicas, supressão viral e contagem de LT-CD4+ (deve estar ≥ 15% por no mínimo seis meses).

Mycobacterium tuberculosis

Crianças com idade inferior a cinco anos e aquelas com HIV têm maior susceptibilidade a desenvolver TB, com pico nos 12 meses após a infecção. Ocorre doença progressiva, inclusive meningite e sepse micobacteriana, mais comuns em crianças pequenas e com comprometimento imunológico mais grave²¹³. Para detalhes, consultar Capítulo 11.

Varicella zoster

A profilaxia primária está indicada nas seguintes situações:

- › Exposição em crianças não vacinadas, ou que receberam duas doses da vacina, ou que têm histórico negativo para varicela; **ou**
- › Exposição à varicela mesmo em crianças com história de varicela prévia ou que receberam duas doses da vacina, desde que apresentem imunodepressão grave ou moderada.

Primeira escolha:

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

Alternativas:

Aciclovir: 20mg/kg/dose (máximo de 3.200mg), via oral, de seis em seis horas.

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* em crianças é a via congênita, ocorrendo quase exclusivamente em RN de mães que adquiriram a infecção durante a gestação. Crianças mais velhas, adolescentes e adultos jovens tipicamente adquirem a infecção por via oral, pela 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 de transmissão materno-infantil em mulheres vivendo com HIV e gestantes são relatados^{214, 215}.

A sorologia deve ser realizada em todas as mulheres com HIV durante o pré-natal, pois a imunossupressão, mesmo em casos de infecção crônica, pode levar à reativação e transmissão para o feto²¹⁴.

Profilaxia primária:

A profilaxia primária está indicada quando o paciente tiver sorologia positiva (IgG) para toxoplasmose e grave imunodepressão, ou quando o exame de LT-CD4+ estiver

abaixo de 15% em crianças com menos de seis anos de idade, ou quando a contagem de LT-CD4+ for menor que 100 céls/mm³ em crianças com mais de seis anos.

Primeira escolha:

Sulfametoxazol (SMX) 750mg/m²/dia ou 25mg/kg/dia + trimetoprima (TMP) 150mg/m²/dia **ou** 5mg/kg/dia, via oral, de 12 em 12 horas, diariamente. Pode-se também prescrever as mesmas doses acima uma vez ao dia, três vezes por semana, em dias alternados, **ou** dividida em duas doses ao dia, todos os sete dias da semana, **ou**, ainda, dividida em duas doses ao dia, em dias alternados.

Alternativas:

- › Sulfadiazina 75mg/kg/dia, via oral, duas vezes por dia + pirimetamina 1mg/kg/dia, uma vez por dia + ácido folínico 5-10mg/dia, três vezes/semana.
- › Dapsona 2mg/kg/dia, uma vez por dia (máximo de 25mg) + pirimetamina 1mg/kg/dia, uma vez por dia (máximo de 25mg) + ácido folínico 5-10mg/dia, três vezes na semana.

Profilaxia secundária

Está indicada na encefalite por toxoplasma prévia.

Primeira escolha:

Sulfadiazina 85-120mg/kg/dia, de 12 em 12 horas + pirimetamina 1mg/kg/dia (máximo de 25mg) + ácido folínico 5mg/dia, a cada três dias.

Alternativas:

- › Clindamicina 20-30mg/kg/ dia, quatro doses + pirimetamina 1mg/kg/dia (máximo de 25mg) + ácido folínico 5mg/dia, a cada três dias.
- › Atovaquona:
 - » Crianças com um a três meses e acima de 24 meses: 30mg/kg, VO, uma vez ao dia;
 - » Crianças de quatro a 24 meses: 45mg/kg, VO, uma vez por dia + pirimetamina 1mg/kg/dia (máximo de 25mg), associado ao ácido folínico 5mg/dia, a cada três dias.

Os critérios de suspensão serão avaliados caso a caso de acordo com as condições clínicas, supressão viral e contagem de LT-CD4+ (deve estar ≥ 15% por no mínimo seis meses).

Micobacteriose atípica

O complexo *Mycobacterium avium* (MAC) refere-se às múltiplas espécies relatadas como micobactérias não tuberculosas (p. 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 em exposições rotineiras, pelas vias inalatória e inoculatória ou pela ingestão. A colonização do trato respiratório e gastrointestinal pode levar à disseminação da doença. A MAC pode se apresentar como linfadenite^{214, 215}.

Profilaxia primária

Primeira escolha:

Claritromicina 15mg/kg/dia, duas vezes ao dia; **ou** azitromicina 20mg/kg/dia, uma vez por semana.

Alternativa:

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

Profilaxia secundária

Está indicada em caso de doença prévia.

Primeira escolha:

Claritromicina 15mg/kg/dia de 12 em 12 horas + etambutol 15–25mg/kg/dia.

Alternativa:

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

Os critérios de suspensão serão avaliados caso a caso de acordo com as condições clínicas, supressão viral e contagem de LT-CD4+ (deve estar $\geq 15\%$ por no mínimo seis meses).

Criptococose

A maioria dos casos de criptococose em pacientes infectados pelo HIV é causada pelo *Cryptococcus neoformans*; o *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.

Alternativas:

Itraconazol na dose de 5mg/kg/dia, três vezes por semana, **e/ou** anfotericina B 1mg/kg, IV, três vezes por semana.

Os critérios de suspensão serão avaliados caso a caso de acordo com as condições clínicas, supressão viral e contagem de LT-CD4+ (deve estar $\geq 15\%$ por no mínimo seis meses).

Histoplasmose

A profilaxia é somente secundária e a indicação é histórico de doença prévia.

Primeira escolha:

Itraconazol 5mg/kg/dia, a cada 24 a 48 horas.

Alternativa:

Fluconazol 3-6mg/kg/dia (máximo de 200mg) **ou** anfotericina B 1mg/kg, IV, três vezes por semana.

Os critérios de suspensão serão avaliados caso a caso de acordo com as condições clínicas, supressão viral e contagem de LT-CD4+ (deve estar $\geq 15\%$ por no mínimo seis meses).

Citomegalovirose

A profilaxia é somente secundária, sendo indicada para doença prévia.

Primeira escolha:

Ganciclovir 6mg/kg/dia, IV, cinco vezes por semana, **ou** 10mg/kg/dia, IV, três vezes por semana.

Alternativa:

Não há^{214, 215}.

Por tempo indeterminado.

Leishmaniose visceral

A leishmaniose é considerada oportunista em casos de imunossupressão grave, devendo ser abordada prontamente, pela gravidade observada em muitos pacientes^{216, 217, 218}. É de fácil manejo e necessita de monitoramento clínico e laboratorial.

Profilaxia: somente secundária

Indicada quando houver 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.

Alternativa:

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

Doença bacteriana invasiva

Antes da era HAART, as infecções bacterianas graves constituíam as doenças oportunistas mais comumente encontradas em crianças infectadas pelo HIV. A pneumonia era a infecção bacteriana mais frequente, seguida por bacteremia e infecção do trato urinário. Outras infecções graves, como osteomielite, meningite, otite média e sinusite eram muito comuns nas crianças sem tratamento para o HIV^{219, 220, 221, 222, 223}.

Profilaxia primária

Indicada em caso de diagnóstico recente com estágio de aids moderado/ grave, até recuperação imunológica.

Primeira escolha:

IVIG 400mg/kg/mês.

Alternativas:

Sulfametoxazol (SMX) 750mg/m²/dia ou 25mg/kg/dia + trimetoprima (TMP) 150mg/m²/dia ou 5mg/kg/dia, via oral, de 12 em 12 horas, diariamente.

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), com mais de dois episódios por ano²²².

Primeira escolha:

IVIG 400mg/kg/mês.

Alternativa:

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

Candidíase

As infecções fúngicas mais comuns são causadas pela *Candida sp*. As doenças localizadas decorrentes de *Candida sp* caracterizam-se por invasão tecidual limitada a pele e mucosas, como doença oral e esofágica, vulvovaginite e dermatite. Uma vez que o agente ultrapasse a superfície e haja disseminação hematogênica, pode ocorrer candidemia, meningite, endocardite, doença renal, endoftalmite e doenças hepatoesplênicas.

Profilaxia secundária

Indicada para as formas recorrentes e graves.

Primeira escolha:

Fluconazol 3-6mg/kg/dia (máximo de 200mg).

Alternativa:

Cetoconazol 5mg/kg/dia (máximo de 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 realizado 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 ou de boca.

A profilaxia secundária deve ser introduzida quando o paciente apresentar episódios recorrentes e graves.

Profilaxia secundária

Indicação para herpes recorrente ou grave.

Primeira escolha:

Aciclovir 80mg/kg/dia, VO, quatro doses ao dia, até recuperação imunológica.

Aciclovir 400mg, VO, três vezes por dia, por cinco dias/semana;

ou

Valaciclovir 1g, VO, duas vezes por dia, por cinco dias/semana.

Alternativa:

Não há^{224, 225}.

Doença de Chagas

Cabe ressaltar algumas considerações sobre a DC, vez que o Brasil é um país endêmico para esse agravo; 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 dessa coinfeção ainda não estão esclarecidos e pouco se sabe sobre o impacto de uma infecção sobre a outra. Recomenda-se realizar 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 apresenta lesões cuja patogênese está ligada à relação hospedeiro-parasita. A expressão da resposta imune no mecanismo

fisiopatológico reflete-se em reações inflamatórias focais ou difusas, muitas vezes associadas à necrose tissular. Em pacientes adultos coinfectados, estima-se uma frequência de 20% de reativação da DC. A elevada ocorrência de casos de reativação pode estar relacionada à imunossupressão. Recentemente, mostrou-se relação direta entre nível de parasitemia (por PCR quantitativa) e CV do 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 letalidade registrada (até 100%), particularmente na presença de meningoencefalite, ocorreu nos casos não diagnosticados ou diagnosticados e tratados tardiamente. A mortalidade é de 80% quando o tratamento é retardado por pelo menos 30 dias do início do quadro, 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; para o SNC, varia 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 nas áreas necróticas; grande presença de parasitas 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 após contraste venoso, podendo apresentar ou não efeito de massa. Assim, em contextos epidemiológicos favoráveis à 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 atrioventriculares, 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, a técnica de micro-hematócrito. No líquido, o parasita é pesquisado no precipitado de material centrifugado.

Diante da suspeita clínica, a negatividade da pesquisa direta do parasita não exclui a possibilidade de reativação da DC, devendo-se, nesses casos, realizar 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.

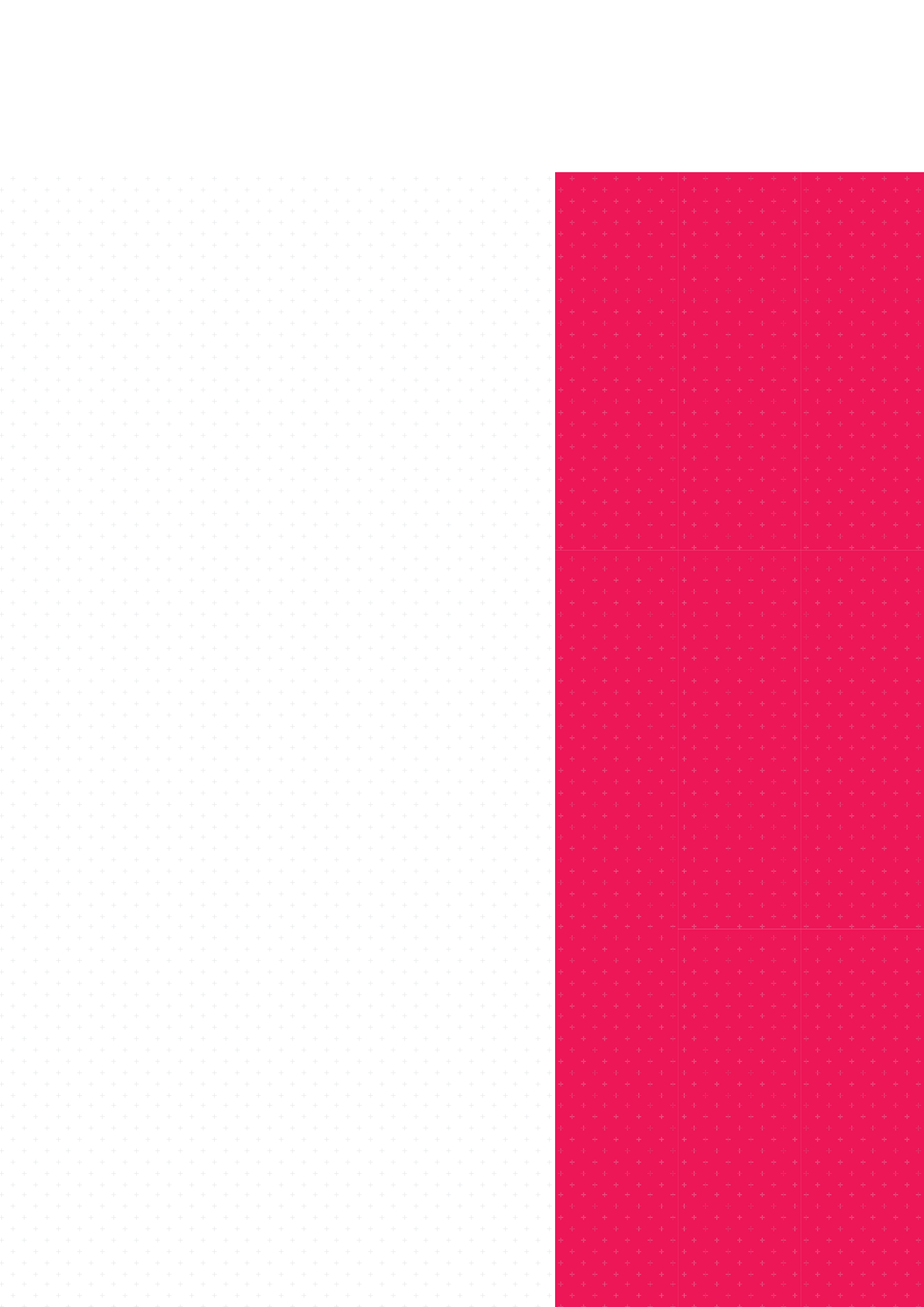
Tratamento específico da reativação

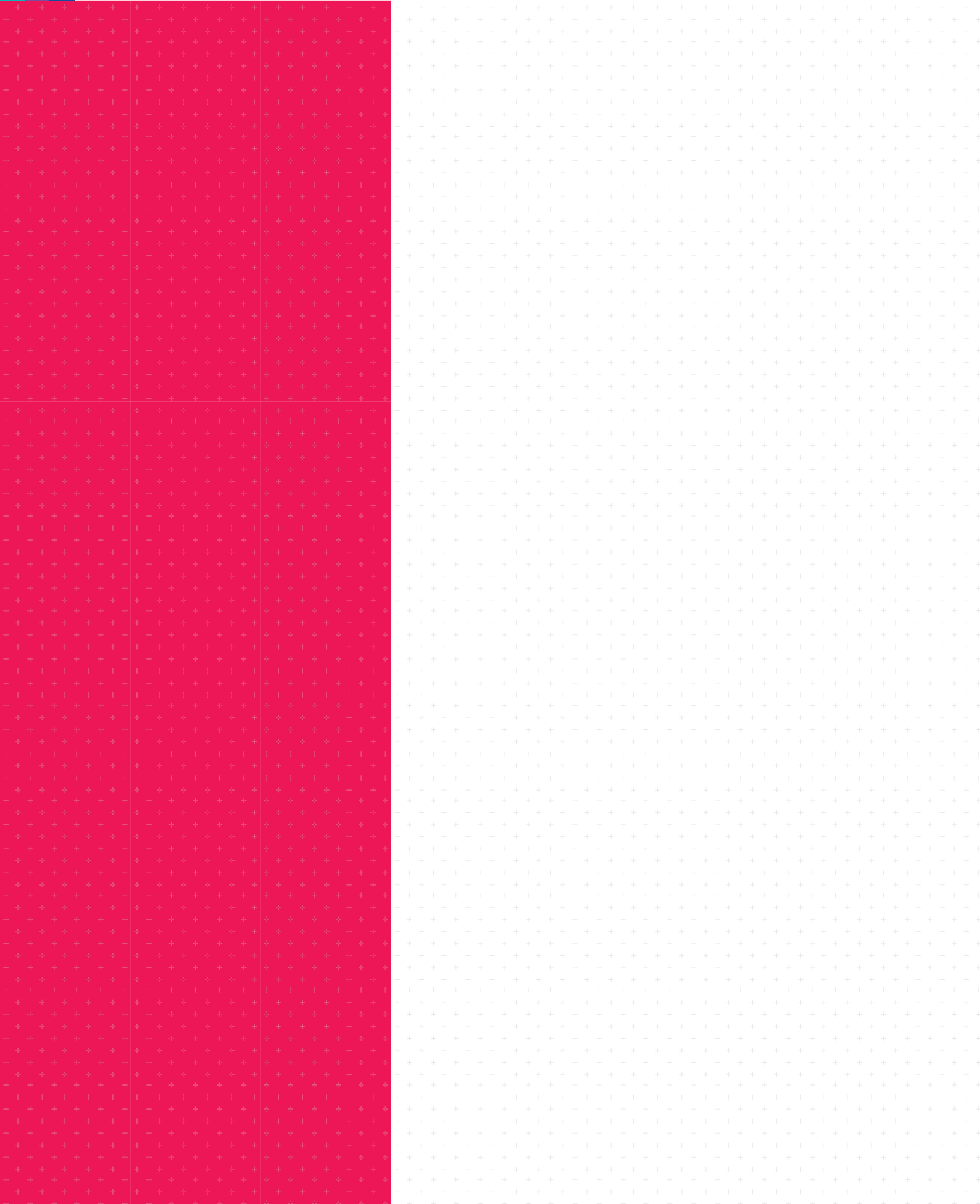
A evidência de reativação parasitária deve ser abordada com internação hospitalar e instituição de tratamento específico, segundo os esquemas apresentados no quadro a seguir.

Quadro 42 – Tratamento na reativação da doença de Chagas

FÁRMACO	DOSE	ESQUEMA	DURAÇÃO
Benzonidazol, comprimidos de 100mg	5–7 mg/kg/dia	8/8h ou 12/12h	60–90 dias
Benzonidazol, formulação pediátrica	7–10 mg/kg/dia	8/8h ou 12/12h	60–90 dias

Fonte: DIAHV/SVS/MS.





13

IMUNIZAÇÕES EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM HIV/AIDS

Este capítulo apresenta o calendário de vacinação indicado pelo Programa Nacional de Imunizações (PNI) e pactuado com o Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das IST, do HIV/Aids e das 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 Centros de Referência de Imunobiológicos Especiais (Crie), conforme indicação. Esse calendário poderá ser modificado em situações de incorporação ou substituição de imunobiológicos pelo PNI.

É necessário levar em consideração a situação clínica e imunológica de cada criança e adolescente ao indicar a vacinação.

Observações importantes:

- › O calendário deve ser adaptado às circunstâncias operacionais e epidemiológicas existentes. É aplicado em sua totalidade às crianças comprovadamente infectadas pelo HIV;
- › As crianças expostas verticalmente ao HIV devem receber as vacinas indicadas até os 18 meses de idade. Após essa idade, **se** a criança se **mantiver** negativa para o HIV, deverá seguir o esquema básico vacinal da criança conforme recomendado pelo PNI, à exceção de algumas vacinas, como:

- » **Varicela:** deve ser **administrada** nas crianças susceptíveis não infectadas pelo HIV, em duas doses, para a proteção de seus contatos domiciliares com imunodeficiência;
 - » **Poliomielite** inativada, durante todo esquema: deve ser utilizada nas crianças que convivem com pessoas portadoras de imunodeficiência.
- » Crianças não vacinadas deverão iniciar vacinação de acordo com a idade, segundo o calendário preconizado pelo MS.

Quadro 43 – Calendário de vacinação indicado para as crianças e adolescentes vivendo com HIV (adaptado do calendário de vacinação do PNI)²²⁶

GRUPO ALVO	IDADE	BCG	HEPB	PENTA /DTP	HIB	VIP	PNEUMO 10	ROTAVÍRUS	MENINGO C	INFLUENZA	FEBRE AMARELA	HEP A	TRÍPLICE VIRAL	VARICELA	PNEUMO 23	HPV	DUPLA ADULTO	DTPA *
Criança	Ao nascer	Dose única	Dose ao nascer															
	2 meses			1ª dose (com Penta)		1ª dose	1ª dose	1ª dose										
	3 meses								1ª dose									
	4 meses			2ª dose (com Penta)		2ª dose	2ª dose	2ª dose										
	5 meses								2ª dose									
	6 meses			3ª dose (com Penta)		3ª dose	3ª dose			1ª dose								
	7 meses									2ª dose								
	9 meses										uma dose							
	12 meses						Reforço		Reforço			1ª dose	1ª dose	1ª dose				
	15 meses			1º reforço (com Penta)		1º reforço							2ª dose	2ª dose				
	18 meses											2ª dose						
	24 meses														Uma dose ^(d)			
	4 anos			2º reforço (com DTP)		2º reforço												
Adolescente	6 anos							Reforço										
	9 anos															3 doses		
	10 a 19 anos		4 doses ^(a, e)		2 doses ^(b, e)				Reforço ou 2 doses ^(c, e)	Uma dose a cada ano	Dose única ^(f)	2 doses ^(g)	2 doses ^(c, e)	2 doses ^(c, e)	1 dose ^(d, e)		Reforço a cada 10 anos	
Adolescente gestante ^(h)																	3 doses ^(e)	Uma dose ^(e)

(a) Hepatite B – dose dobrada; (b) HIB – 2 doses até menores de 19 anos caso nunca vacinados anteriormente; (c) Meningocócica C, Tríplice viral e Varicela – 2 doses caso não vacinados anteriormente;

(d) PNM 23 – aplicar uma segunda dose 5 anos após a primeira; (e) A depender da situação vacinal; (f) Caso não vacinado anteriormente; (g) A cada gestação a partir da 20ª semana de gestação;

(h) Além das vacinas mencionadas acima.

Fonte: BRASIL, 2017b.

Vacina Bacilo Calmette–Guérin – BCG

Vacina com bactéria viva atenuada.

- › Deve ser administrada ao nascimento ou o mais precocemente possível.
- › A criança que chega ao serviço ainda não vacinada poderá receber BCG após os 18 meses de idade, se assintomática e sem sinais de imunodepressão e com prescrição médica.
- › **A partir dos 5 anos de idade, pessoas portadoras de HIV não devem receber a vacina, mesmo que assintomáticas e sem sinais de imunodeficiência.**
- › Não se indica a revacinação.

Vacina hepatite B (recombinante) – HepB

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

- › Deve-se administrar a primeira dose ao nascimento, 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 IGHAHB, preferencialmente nas primeiras 12 horas, podendo a imunoglobulina ser administrada no máximo até sete dias de vida.

Reforços:

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

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 em intervalos de zero, dois e seis 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 anti-HBs < 10MUI/mL, receba uma dose dobrada de vacina monovalente contra hepatite B.

- › **Em adolescentes de dez 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).

- › Utilizar de acordo com o esquema básico de rotina do PNI. Doses aos dois, quatro e seis meses.

Reforços:

- › Aplicar uma dose de reforço aos 15 meses com vacina penta e um segundo reforço com DTP (vacina difteria, tétano e coqueluche de células inteiras) aos quatro anos de idade.
- › Em crianças até seis anos, 11 meses e 29 dias, sem comprovação de vacina ou com esquema vacinal incompleto, iniciar ou complementar esquema com vacina penta.
- › A vacina penta está contraindicada para crianças a partir de sete anos de idade.

Vacina *Haemophilus influenzae b* – Hib

Vacina com polissacarídeo da bactéria conjugado à proteína.

- › **Utilizar nas indicações de substituição de penta por DTP acelular + hepatite B + Hib** ou isoladamente. Doses aos dois, quatro e seis meses.

Reforços:

- › Aplicar um reforço aos 15 meses.

Nota: crianças maiores de 12 meses e menores de 19 anos, nunca vacinadas 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) aos dois meses de idade da criança, em três doses, com intervalo de dois meses.

Reforços:

- › São necessários dois reforços: um aos 15 meses de idade e outro reforço entre quatro e seis anos de idade.

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

Vacina com vírus vivo atenuado.

- › **Administrar duas doses, aos dois e quatro meses de idade. A primeira dose pode ser administrada a partir de um mês e 15 dias até três meses e 15 dias. A segunda dose pode ser administrada a partir de três meses e 15 dias até sete meses e 29 dias. Manter intervalo mínimo de 30 dias entre as doses.**
- › Crianças expostas ao HIV ou 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 cinco anos de idade. Administrar três doses aos dois, quatro e seis meses de idade, com intervalo de dois meses entre as doses, mínimo de um mês.

Reforços:

- › Aos 12 meses de idade.

Nota: em 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, independentemente de terem recebido a vacina conjugada. Para a primeira dose, deve-se respeitar o intervalo de dois meses após a última dose da Pneumo 10. Administrar uma segunda dose da Pneumo 23, após cinco 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 três e cinco meses de idade.

Reforços:

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

Nota: a partir dos 12 meses de idade até os 19 anos incompletos, para aqueles não vacinados anteriormente ou com esquema vacinal incompleto, estão indicadas duas doses com intervalo de dois meses.

Vacina influenza (inativada)

Vacina fragmentada com vírus inativado (sazonal).

- › Aplicar a partir dos seis meses de idade. Crianças com menos de nove anos de idade, ao receberem a vacina pela primeira vez, requerem duas doses com intervalo de quatro a seis 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.

- › Crianças expostas ao HIV ou infectadas pelo HIV assintomáticas:
- › Entre 12 meses e quatro anos, 11 meses e 29 dias, com LT-CD4+ >15%, administrar vacina. **Indica-se uma dose aos 15 meses com vacina tetraviral (SCRV). A tetraviral corresponde à segunda dose da vacina tríplice viral e a uma dose da vacina varicela.**
- › Em maiores de cinco anos com LT-CD4+ > 200 céls/mm³ por pelo menos seis meses, a vacina deve ser administrada em três doses, **respeitando o intervalo mínimo de quatro semanas entre as doses.**
- › Não deve ser administrada nas crianças com imunodepressão grave (LT-CD4+ <15% naquelas de cinco anos de idade ou menos e LT-CD4+ <200 céls/mm³ naquelas maiores de cinco anos), por pelo menos seis meses, ou com sintomatologia grave.

Vacina varicela (atenuada) – Varicela

Vacina com vírus vivo atenuado.

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

Vacina adsorvida hepatite A – HepA

Vacina com vírus inativado.

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

Vacina adsorvida difteria e tétano adulto – dT

Vacina com toxoide tetânico e diftérico purificado.

- › A vacina dT deve ser utilizada para completar o esquema de três doses ou iniciar esquema para crianças de sete anos de idade ou mais, não vacinadas previamente com a vacina penta ou com a vacina com esquema de DTP acelular + Hib + HepB.

Reforços:

- › Doses de reforço indicadas a cada dez anos.
- › **Em adolescentes de dez a 19 anos de idade sem esquema de comprovação anterior, aplicar três doses com dois meses de intervalo entre elas, além de reforço a cada dez anos.**

Vacina febre amarela (atenuada) – Febre Amarela

Vacina com vírus vivo atenuado.

- › **Deve ser administrada dose única aos nove meses de idade.**
- › **Não deve ser administrada simultaneamente com a vacina tríplice viral nos primo-vacinados menores de dois anos.**
- › **Atenção:** a eficácia e segurança da vacina febre amarela para os pacientes portadores do HIV não estão estabelecidas. Portanto, para sua recomendação, é necessário considerar a condição imunológica do paciente e a situação epidemiológica local, de acordo com orientação do médico assistente e em conformidade com as diretrizes do Ministério da Saúde (Quadros 45 e 46).

Quadro 44 – Recomendações para vacinação contra febre amarela em crianças menores de 13 anos de idade, infectadas pelo HIV, de acordo com a classificação imunológica, em área com recomendação de vacina²²⁷

CLASSIFICAÇÃO IMUNOLÓGICA	ÁREA COM RECOMENDAÇÃO DE VACINA
Ausente	Indicar vacinação
Moderada	Oferecer vacinação
Grave	Não vacinar

Fonte: BRASIL, 2014.

Quadro 45 – 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 vacina²²⁷

CONTAGEM DE LT-CD4+ EM CÉLS/MM ³	ÁREA COM RECOMENDAÇÃO DE VACINA
> 350	Indicar vacinação
200 a 349	Oferecer vacinação
< 200	Não vacinar

Fonte: BRASIL, 2013 (ref: Adaptado do Manual dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais).

- › Em relação à contagem de LT-CD4+, levar em consideração os dois últimos exames, de preferência realizados no último ano, sendo o último exame realizado no máximo há três meses, e assegurar que o paciente não tenha manifestação clínica de imunodeficiência. Para menores de cinco anos, valorizar preferencialmente o percentual de LT-CD4+.
- › Orientar os pacientes ou seus responsáveis sobre o risco/benefício de receber a vacina febre amarela, levando em consideração a possibilidade de eventos adversos e de não resposta à vacina.

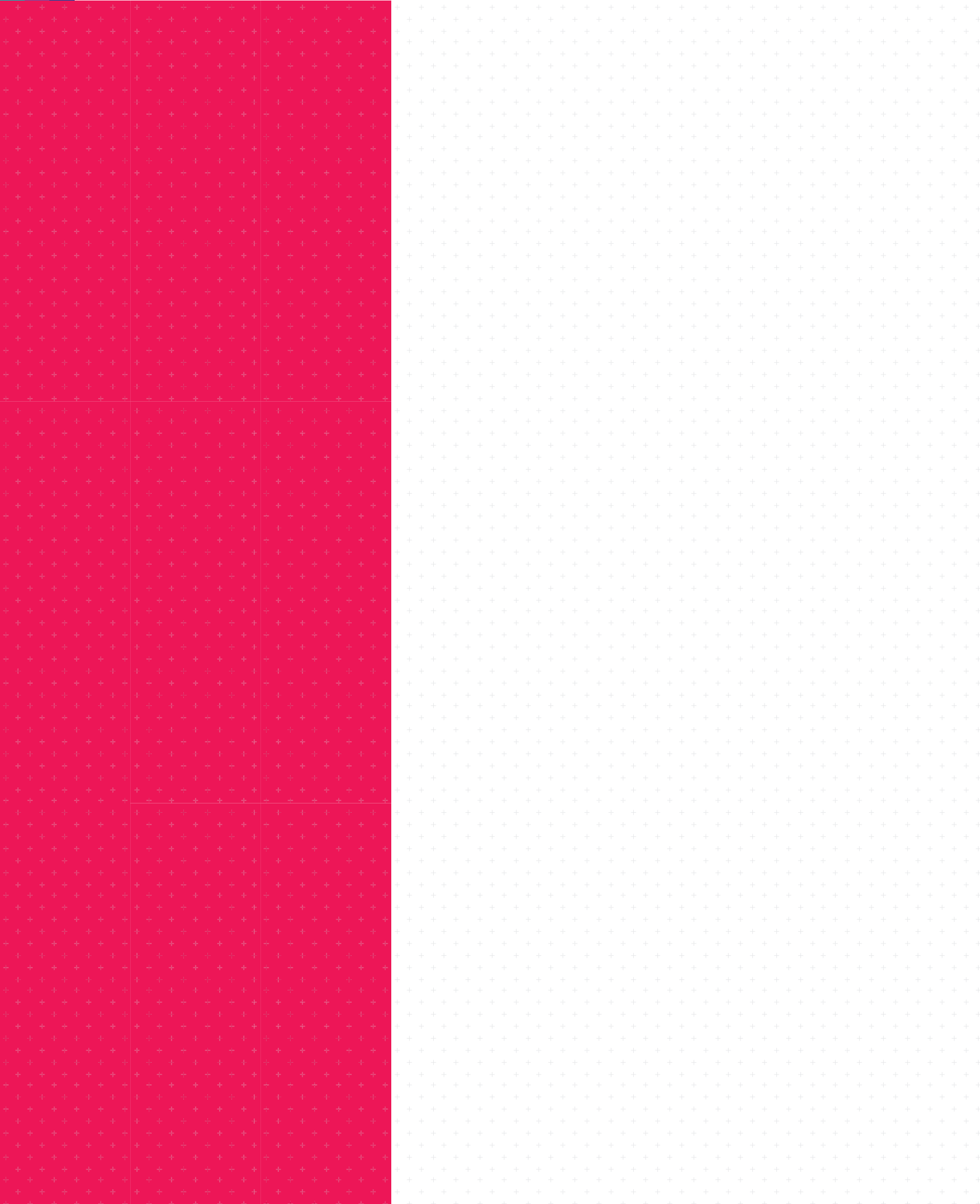
Vacina papilomavírus humano – HPV

Vacina quadrivalente recombinante (HPV4).

- › Indicada a partir de nove anos até os 26 anos de idade, independentemente da contagem de LT-CD4+, com esquema de três doses, em intervalos de zero, dois e seis meses.
- › A ampliação da faixa etária para imunização contra o HPV justifica-se pelo maior risco de evolução da infecção pelo HPV para câncer de colo de útero nas PVHIV. O esquema convencional de vacinação para o HPV em indivíduos imunossuprimidos proporciona maior imunogenicidade nessa população.
- › A vacina 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

- › Podem-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.
- › Em 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

PROFILAXIAS PÓS-EXPOSIÇÃO (PEP) E PRÉ-EXPOSIÇÃO (PrEP) DE RISCO À INFECÇÃO PELO HIV

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

14.1 PEP

A Profilaxia Pós-Exposição ao HIV (PEP) consiste no uso profilático de ARV para evitar o risco de infecção pelo HIV. Deve ser iniciada em até 72 horas após a exposição de risco, sendo indicada por 28 dias^{228, 229}.

No âmbito da Prevenção Combinada, reforça-se a indicação da PEP para além das situações indicadas, como violência sexual e acidente com material perfurocortante, com vistas a ampliar o uso dessa intervenção a todas as exposições que representem risco de infecção pelo HIV. Em situações de exposição 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 indesejada²³⁰.

O abuso sexual deve ser observado em crianças e adolescentes, que possuem um risco em particular devido à possibilidade de exposições múltiplas, ectopia cervical e trauma de mucosa vaginal e anal, considerando-se a menor espessura do epitélio vaginal nas crianças²³⁰.

A incidência de infecção pelo HIV teve aumento significativo nos adolescentes e jovens acima de 15 anos, que são sexualmente ativos, mas possuem uma percepção muito baixa do risco de infecção, podendo apresentar uso irregular de proteção durante suas práticas sexuais²³⁰.

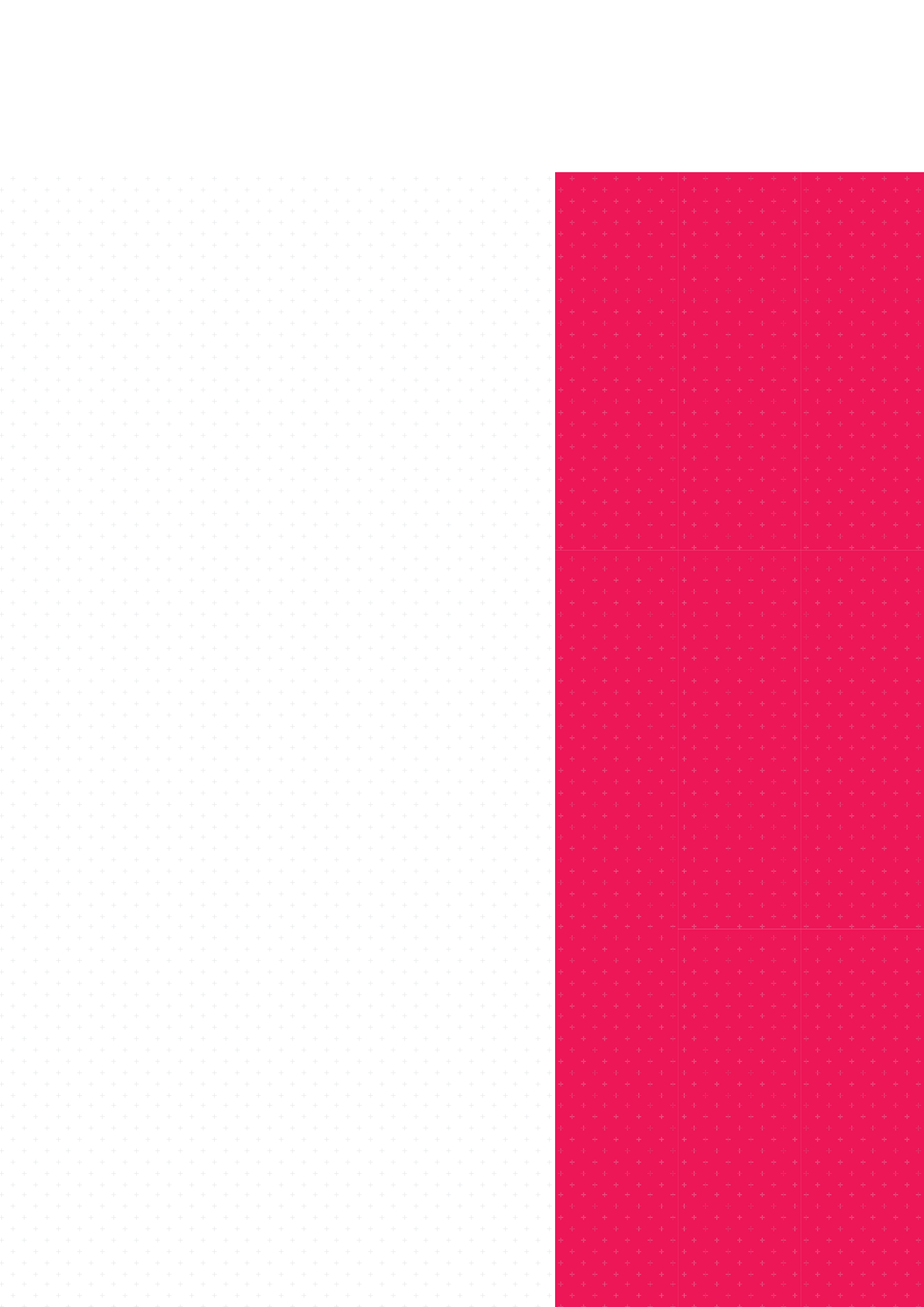
Assim, orientações sobre transmissibilidade do vírus, práticas de sexo seguro, parcerias sorodiferentes e PEP são muito importantes e devem ser abordadas em toda consulta, conforme a maturidade e compreensão de cada criança e adolescente. Para mais informações sobre conduta no manejo e prescrição da PEP, acessar o "Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Profilaxia ARV Pós-Exposição de risco à infecção pelo HIV", disponível em <<http://www.aids.gov.br/pcdt>>.

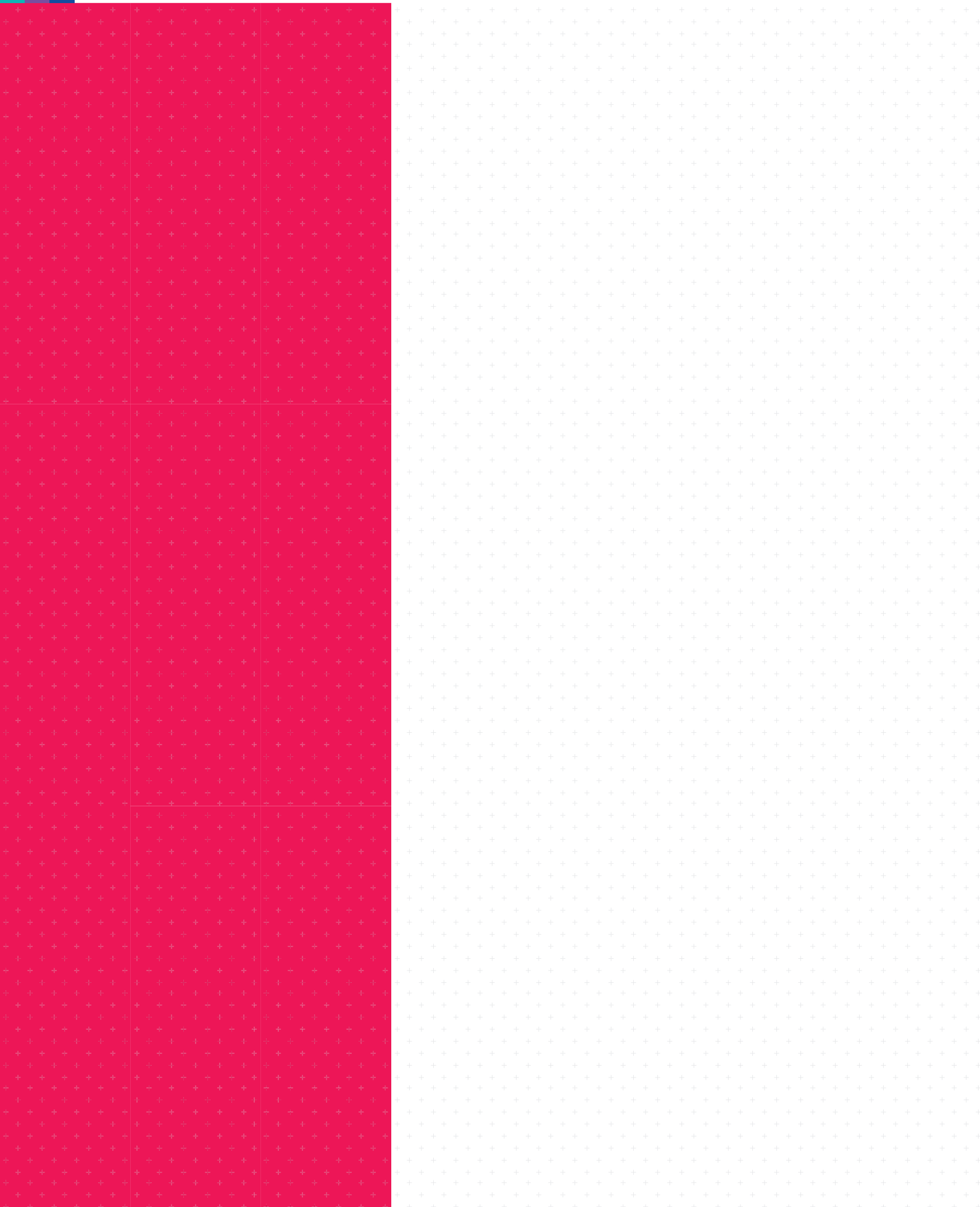
14.2 PrEP

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

Entre os indivíduos sob maior risco de infecção, prioritários para uso dessa 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 aplicam-se a indivíduos maiores de 18 anos e podem ser acessadas no "Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Profilaxia Pré-Exposição (PrEP) de Risco à Infecção pelo HIV", disponível em <<http://www.aids.gov.br/pcdt>>.





REFERÊNCIAS

- ¹ Immunol Rev. 2013 July; 254(1): 143–169. doi:10.1111/imr.12074 1Immunology 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
- ² 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.
- ³ 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 11/01/2017
- ⁴ 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).
- ⁵ 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.
- ⁶ BRASIL. Ministério da Saúde. Caderneta de Saúde da Criança. Brasília, DF.
- ⁷ 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: Ministério da Saúde, 2010.
- ⁸ BHIVA WRITING GROUP. Neonatal management. HIV Medicine (2012), 13 (Suppl. 2), 126 – 133.
- ⁹ 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>>.
- ¹⁰ 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.

- 11 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.
- 12 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.
- 13 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.
- 14 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.
- 15 AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS. Disclosure of illness status to children and adolescents with HIV infection. *Pediatrics*. 1999; 103:164-66.
- 16 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
- 17 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.
- 18 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.
- 19 ENHANCING CARE INICIATIVE/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. Acessado em: abril de 2011.
- 20 MARCO LEGAL 1.ª edição 1.ª reimpressão Série A. Normas e Manuais Técnicos Brasília – DF 2007 SAÚDE, UM DIREITO DE ADOLESCENTES 2005 Ministério da Saúde.
- 21 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.

- 22 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.
- 23 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.
- 24 MARQUES HHS, SILVA NG, GUTIERREZ PL, LACERDA R, AYRES JRCM, DELLANEGRAS M, et al. A revelação do diagnóstico na perspectiva dos adolescentes vivendo com HIV/AIDS e seus pais e cuidadores. Cad. Saúde Pública. 2006; 22 (3): 619-29.
- 25 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.
- 26 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.
- 27 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.
- 28 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.
- 29 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
- 30 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.
- 31 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.

- 32 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.
- 33 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.
- 34 Brysson Y. Taking care of the caretakers to enhance antiretroviral adherence in HIV-infected children and adolescents. J Pediatrics 2014; 90:533-535
- 35 Chaiyachati KH, Ogbuonji 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.
- 36 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, Kamya 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.
- 37 Cruz MLS, Cardoso CA, Darmont MQ, Souza ES, Dourado S, Fabbro M, Fonseca R, Bellido JG, Monteiro SS, Bastos FI. Viral suppression and adherence among HIV-infected children and adolescents on antiretroviral Therapy: results of a multicenter study. J Pediatrics; 90: 563-572, 2014.
- 38 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.
- 39 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.
- 40 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.
- 41 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).

- 42 FARLEY J, HINES S, MUSK A, FERRUS S, TEPPER V. Assessment of adherence to antiviral therapy in HIV-infected children using the Medication Event Monitoring System, pharmacy refill, provider assessment, caregiver self-report, and appointment keeping. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; [s.1]33:211–218.
- 43 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.
- 44 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.
- 45 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.
- 46 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.
- 47 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.
- 48 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.
- 49 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.
- 50 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.
- 51 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.

- 52 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.
- 53 SAHAY S, REDDY KS, DHAYARKAR S. Optimizing adherence to antiretroviral therapy. *Indian J Med Res.* 2011;134(6):835–49.
- 54 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.
- 55 THOMPSON MA, MUGAVERO MJ, AMICO KR, CARGILL VA, CHANG LW, GROSS R, ORRELL C, ALTICE FL, BANGSBERG DR, BARTLETT JG, BECKWITH CG, DOWSHENN, 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.
- 56 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.
- 57 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.
- 58 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
- 59 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>.
- 60 BABIKER A, CASTRO NEE GREEN H, COMPAGNUCCI A, et al. First-line antiretroviral therapy with a protease inhibitor versus non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor and switch at higher versus low viral load in HIV-infected children: an open-label, randomised phase 2/3 trial. *Lancet Infect Dis.* 2011; 11(4):273–283. Available at <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2128877>.
- 61 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.

- 62 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.
- 63 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.
- 64 MARTIN J, KAUL A, SCHACHT R. Acute poststreptococcal glomerulonephritis: a manifestation of immune reconstitution inflammatory syndrome. *Pediatrics*. 2012 Sep; 130(3):e710–3.
- 65 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.
- 66 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.
- 67 START Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection The INSIGHT START Study Group. *N Engl J Med* 2015; 373:795–807 August 27, 2015 DOI: 10.1056/NEJMoa1506816
- 68 cherNEnglJMed.2008Nov 20;359(21):2233–44.doi:10.1056/NEJMoa0800971. Early antiretroviral therapy and mortality among HIV-infected infants. Violari A1, Cotton MF, Gibb DM, Babiker AG, Steyn J, Madhi SA, Jean-Philippe P, McIntyre JA; CHER Study Team.
- 69 BOULWARE DR, CALLENS S, PAHWA S. Pediatric HIV immune reconstitution inflammatory syndrome. *Curr Opin HIV AIDS*. 2008 Jul;3(4):461–7).
- 70 CHAPARRO AI, MITCHELL CD, ABITBOL CL et al. Proteinuria in children infected with the human immunodeficiency virus. *J Pediatr* 2008; 152: 844–849
- 71 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
- 72 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.
- 73 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>.

- 74 Centers for Disease Control and Prevention. 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. MMWR Recomm Rep. 1992 Dec 18;41(RR-17):1–19. Accessed December 1, 2013a.
- 75 Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for national human immunodeficiency virus case surveillance, including monitoring for human immunodeficiency virus infection and acquired immunodeficiency syndrome. MMWR Recomm Rep. 1999 Dec 10;48(RR-13):1–27, 29–31. Accessed December 1, 2013b.
- 76 World Health Organization. WHO Case Definitions of HIV for Surveillance and Revised Clinical Staging and Immunological Classification of HIV-Related Disease in Adults and Children ; 2007.
- 77 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.
- 78 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.
- 79 DEJESUS E, HERRERA G, TEOFILLO E, et al. Abacavir versus zidovudine combined with lamivudine and efavirenz, for the treatment of antiretroviral-naive HIV-infected adults. Clin Infect Dis. Oct 1 2004; 39(7):1038–1046.
- 80 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.
- 81 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.
- 82 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
- 83 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

- 84 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).
- 85 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.
- 86 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.
- 87 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
- 88 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 Infected Dis* 2007; 195:1402–1410.
- 89 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).
- 90 BAXTER, J. D. et al. A randomized study of antiretroviral management based on plasma genotypic antiretroviral resistance testing in patients failing therapy. CPCRA 046 Study Team for the Terry Beinr Community Programs for Clinical Research on AIDS. *AIDS*, [S.l.], v. 14, n. 9, p. F83–93, 2000.
- 91 BLANCHE, S. et al. Pharmacokinetics, safety and efficacy of darunavir/ritonavir in treatment-experienced children and adolescents. *AIDS*, [S.l.], v.23, n. 15, p. 2005–13, 2009
- 92 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.l.], v. 20, n. 6, p. 795–803, 2006.
- 93 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.

- 94 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.l.], v. 369, n. 9568, p. 1169-78, 2007.
- 95 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.
- 96 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.
- 97 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.
- 98 GALAN, I. et al. Virological phenotype switches under salvage therapy with lopinavir-ritonavir in heavily pretreated HIV-1 vertically infected children. *AIDS*, [S.l.], v. 18, n. 2, p. 247-255, 2004.
- 99 GREGORY, M. Antiretroviral adherence, drug resistance, viral fitness and HIV disease progression: a tangled web is woven. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, [S.l.], v. 55, p. 413-416, 2005.
- 100 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.
- 101 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.
- 102 MEINTJES G, LYNEN L. Prevention and treatment of the immune reconstitution inflammatory syndrome. *Curr Opin HIV AIDS*. 2008;3(4):468-476.
- 103 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.
- 104 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.

- 105 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.
- 106 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.
- 107 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.
- 108 PACTG 1051; BI Study Team. Efficacy, safety and tolerability of tipranavir coadministered with ritonavir in HIV-1-infected children and adolescents. *AIDS*, [S.l.], v. 22, p. 1789-1798, 2008.
- 109 PALLADINO, C. Long-term efficacy and safety of fosamprenavir in human immunodeficiency virus-infected pediatric patients. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, [S.l.], v. 29, n. 6, p. 563-6, Jun. 2010.
- 110 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.
- 111 RAMOS, J. T. et al. Safety and antiviral response at 12 months of lopinavir/ritonavir therapy in human immunodeficiency virus-1-infected children experienced with three classes of antiretrovirals. *Pediatr. Infect. Dis. J.*, [S.l.], v. 24, n. 10, p. 867-873, 2005.
- 112 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
- 113 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
- 114 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.

- 115 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.
- 116 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.
- 117 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.
- 118 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.
- 119 Patel K, Ming X, Williams PL, et al. Impact of HAART and CNS penetrating anti–retroviral regimens on HIV encephalopathy among perinatally infected children and adolescents. *AIDS*. 2009; 23(14):1893–901.
- 120 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.
- 121 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.
- 122 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.
- 123 TEMESGEN, Z. et al. Approach to salvage antiretroviral therapy in heavily anti–retroviral–experienced HIV–positive adults. *Lancet Infect. Dis.*, [S.l.], v.6, n. 8, p. 496–507, 2006
- 124 TORRES, H. A. et al. Fosamprenavir Calcium Plus Ritonavir for HIV Infection. *Expert Rev. Anti Infect. Ther.* [S.l.], v. 5, p. 349–63, Jun. 2007.

- 125 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.
- 126 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.
- 127 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.l.], v. 192, n. 9, p. 1537–1544, 2005.
- 128 Scourfield A, Waters L, Holmes P et al. Non-cirrhotic portal hypertension in HIV-infected individuals. *Int J STD AIDS* 2011; **22**: 324–328.
- 129 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.
- 130 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.
- 131 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
- 132 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.
- 133 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.
- 134 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
- 135 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-naïve patients in the ARTEMIS trial. *HIV Med* 2013; **14**: 49–59.
- 136 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.

- 137 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).
- 138 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.
- 139 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
- 140 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.
- 141 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.
- 142 HALL A.M. Update on tenofovir toxicity in the kidney. *Pediatr Nephrol*. 2013; 28:1011–23.
- 143 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.
- 144 Vispo E, Cevik M, Rockstroh JK et al. Genetic determinants of idiopathic non-cirrhotic portal hypertension in HIV-infected patients. *Clin Infect Dis* 2013; **56**:1117–1122.
- 145 Scherpbier HJ. Antiretroviral therapy associated liver disease in 4 HIV-1 infected adolescent girls. EASL Monothematic Conference: HIV and the liver. London, UK, 2012
- 146 GSK1349572) in combination therapy in antiretroviral-naïve adults with HIV: planned interim 48 week results from SPRING-1, a dose-ranging, randomised, phase 2b trial. *Lancet Infect Dis*. 2012; 12 (2):111–18.
- 147 Raffi F, Rachlis A, Stellbrink HJ, Hardy WD, and Torti C, Orkin C et al. Once-daily dolutegravir versus raltegravir in antiretroviral-naïve adults with HIV-1 infection: 48 week results from the randomised, double-blind, non-inferiority SPRING-2 study. *Lancet*. 2013; 381(9868):735–43.

- 148 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.
- 149 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.
- 150 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.
- 151 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)]
- 152 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.
- 153 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.
- 154 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)
- 155 *Arq.Bras.Cardiol.* vol.101 no.4 supl.1 SãoPaulo Oct. 2013 <http://dx.doi.org/10.5935/abc.2013S010> V Diretriz Brasileira de Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose Xavier H. T., Izar M. C., Faria Neto J. R., Assad M. H., Rocha V. Z., Sposito A. C., Fonseca F. A., dos Santos J. E., Santos R. D., Bertolami M. C., Faludi A. A., Martinez T. L. R., Diamant J., Guimarães A., Forti N. A., Moriguchi E., Chagas A. C. P., Coelho O. R., Ramires J. A. F.

- 156 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.
- 157 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.
- 158 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.
- 159 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]
- 160 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.
- 161 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–.
- 162 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.
- 163 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.
- 164 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
- 165 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
- 166 LOEFFLER AM. Pediatric tuberculosis. Semin Respir Infect 2003, 18: 272–291.
- 167 SWAMINATHAN S, REKHA B. Pediatric tuberculosis: global overview and challenges. CID 2010, 50: S184–104.
- 168 HOSKYNS W. Paediatric tuberculosis. Postgrad Med J 2003; 79: 272–278

- 169 CRUZ AT, STARKE JR. Clinical manifestations of tuberculosis in children. *Paediatric Respiratory Reviews* 2007; 8: 107–117
- 170 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.
- 171 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).
- 172 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
- 173 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.
- 174 Ethel Leonor Noia Maciel¹ Reynaldo Dietze¹ Rita Elizabeth Checon de Freitas Silva¹ David Jamil Hadad¹ Claudio Jose Struchiner^{2,3}. Avaliação do sistema de pontuação para o diagnóstico da tuberculose na infância preconizado pelo Ministério da Saúde, Brasil *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro, 24(2):402–408, fev, 2008
- 175 WHO rapid advice – treatment of tuberculosis in children. Geneva: World Health Organization, 2010 (WHO/HTM/TB/2010.13).
- 176 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–
- 177 PEREZ-VELEZ CM, MARAIS BJ. Tuberculosis in children. *N Engl J Med.* 2012, 367:348–61
- 178 Moyo S1, Verver S, Mahomed H, Hawkridge A, Kibel M, Hatherill M, Tameris M, Geldenhuys H, Hanekom W, Hussey G. Age-related tuberculosis incidence and severity in children under 5 years of age in Cape Town, South Africa. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2010 Feb;14(2):149–54.
- 179 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.

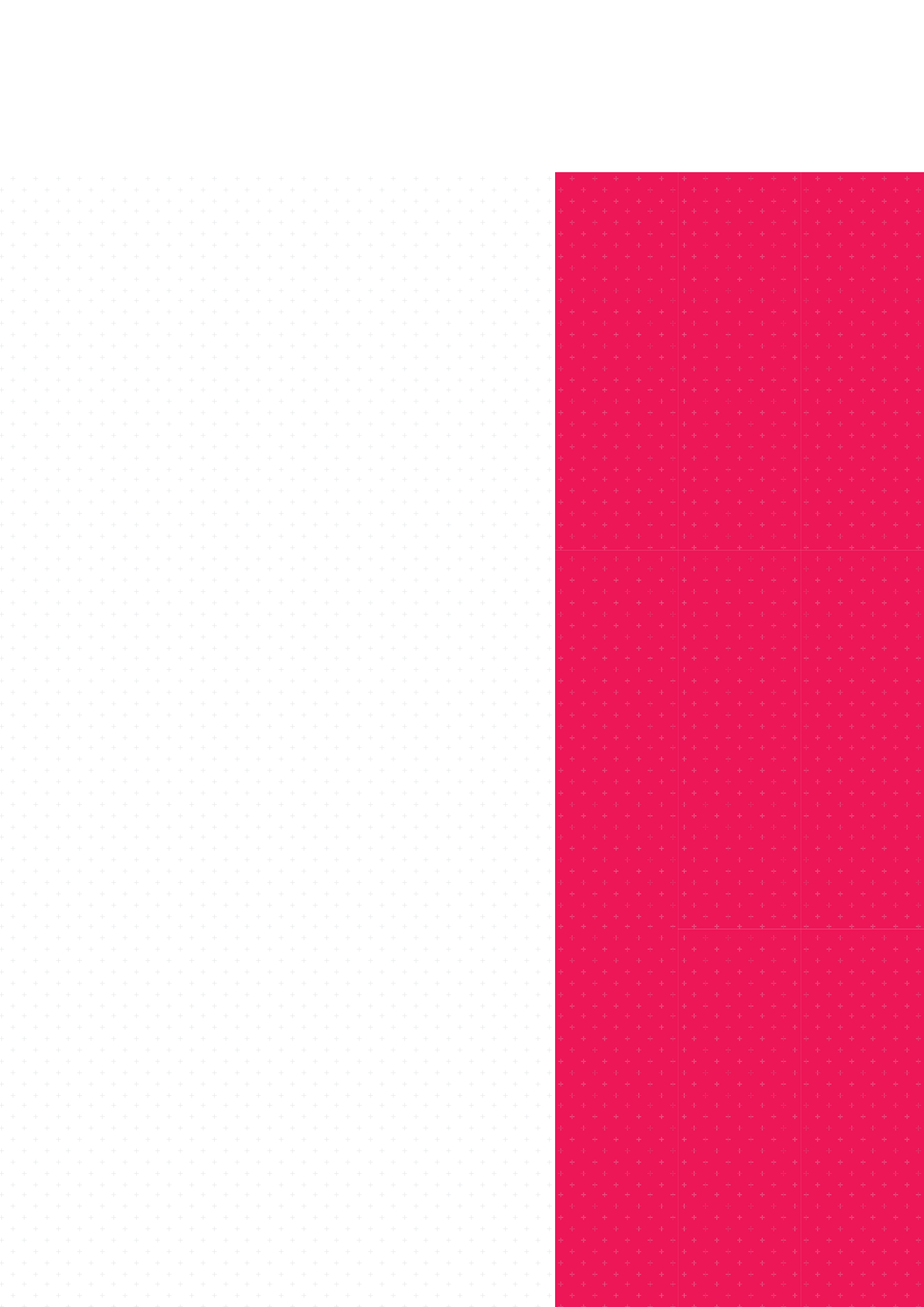
- 180 FERES MC, MARTINO MC, MALDIJIAN S, BATISTA F, GABRIEL JÚNIOR A, TUFIK S. Laboratorial validation of an automated assay for the determination of adenosine deaminase activity in pleural fluid and cerebrospinal fluid. *J Bras Pneumol*. 2008; 34:1033–9.
- 181 WHO. Antiretroviral therapy of HIV infection in infants and children: towards universal access: recommendations for a public health approach – 2010 revision. WHO, Genebra, 2010, 206pg.
- 182 WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Guidance for national tuberculosis programmes on the management of tuberculosis in children. 2 a. ed. Geneva, 2014
- 183 REN Y, NUTTALL J, EGBERS C, ELEY BS, MEYERS TM, SMITH PJ, MAARTENS G, 20–MCILLERON HM. Effect of Rifampicin on Lopinavir Pharmacokinetics in HIV-Infected Children With Tuberculosis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008; 47:566–569.
- 184 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
- 185 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
- 186 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.
- 187 LUNA J A C. Guía de la Tuberculosis para médicos especialistas. Unión Internacional Contra la Tuberculosis y Enfermedades Respiratorias. Paris-Francia, 2003
- 188 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.
- 189 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.

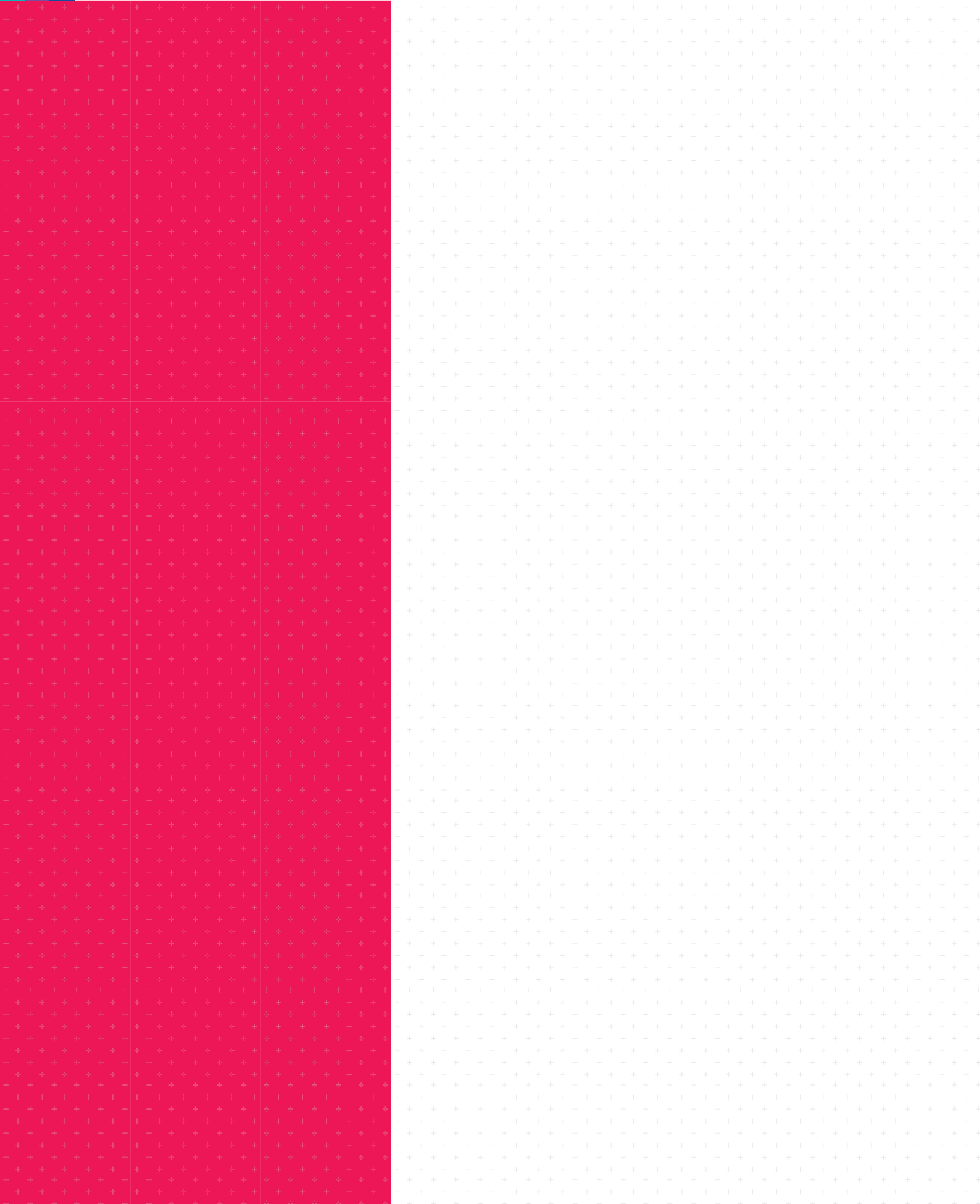
- 190 Abad C, Fortuny C, Almendros P et al. Progressive liver disease in patients with vertically acquired HIV/HCV co-infection in Spain. 5th International Workshop on HIV Paediatrics. Kuala Lumpur, Malaysia, 2013.
- 191 Chamie G, Bonacini M, Bangsberg DR et al. Factors associated with seronegative chronic hepatitis C virus infection in HIV infection. *Clin Infect Dis* 2007; **44**: 577–583.
- 192 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
- 193 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.
- 194 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.
- 195 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.
- 196 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).
- 197 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
- 198 Ghany MG, Doo EC. Antiviral resistance and hepatitis B therapy. *Hepatology* 2009; **49**: S174–S184.
- 199 Operskalski EA, Kovacs A. HIV/HCV co-infection: pathogenesis, clinical complications, treatment, and new therapeutic technologies. *Curr HIV/AIDS Rep* 2011; **8**: 12–22.
- 200 Beasley RP, Trepo C, Stevens CE, Szmuness W. The e antigen and vertical transmission of hepatitis B surface antigen. *Am J Epidemiol.* 1977 Feb; **105**(2): 94–8.
- 201 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.

- 202 Mohan N, Gonzalez-Peralta RP, Fujisawa T et al. Chronic hepatitis C virus infection in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010; **50**: 123–131.
- 203 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.
- 204 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.
- 205 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.
- 206 Wirth S. Current treatment options and response rates in children with chronic hepatitis C. *World J Gastroenterol* 2012; **18**: 99–104.
- 207 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.
- 208 BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Profilaxia da Transmissão Vertical do HIV, Sífilis e Hepatites Virais. Brasília: Ministério da Saúde, 2017a (no prelo).
- 209 Conitec. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Penicilina benzatina para prevenção da Sífilis Congênita durante a gravidez. Relatório de Recomendação No 150 Janeiro/2015. Brasília: Ministério da Saúde, 2015.
- 210 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
- 211 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.
- 212 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

- 213 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
- 214 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.
- 215 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.
- 216 AMERICAN SOCIETY OF TROPICAL MEDICINE AND HYGIENE. Review: Leishmaniasis in the United States: Treatment in 2012
- 217 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.
- 218 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.
- 219 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
- 220 DEENER, A. et al. Intravenous gammaglobulin treatment in HIV-1infection. *Immunol.Allergy Clin.North Am.*, [s.l.], v. 28, n. 4, p. 851-9, 2008.
- 221 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.
- 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.
- 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 Occupational risk of human immunodeficiency virus infection in healthcare workers: an overview. *Am J Med.* 1997 May 19; 102(5B):9–15.
- 225 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
- 226 BRASIL. Ministério da Saúde. Novo Calendário Vacinal de 2017 (apresentação). Disponível em: <http://portalarquivos.saude.gov.br/images/pdf/2017/marco/03/Novo-calendario-vacinal-de-2017.pdf>. Brasília: 2017b.
- 227 BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. Manual dos Centros de Referência para Imunobiológicos Especiais. 4. ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2014.
- 228 HIV postexposure prophylaxis for children and adolescents. Babl FE, Cooper ER, Damon B, Louie T, Kharasch S, Harris JA.
- 229 *Am J Emerg Med.* 2000 May; 18(3):282–7. 240 www.bashh.org/guidelines.
- 230 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.
- 231 U.S. Department of Health & Human Services. Aids Info. Drugs. Disponível em: <https://aidsinfo.nih.gov/drugs>. Site Updated: July 8, 2017
- 232 Tanner JM. Growth at adolescence. Springfield, IL: Thomas; 1962.
- 233 M Vajpayee,* S aushik,* V Sreenivas,† N Wig,‡ and P Seth* CDC staging based on absolute CD4 count and CD4 percentage in an HIV-1-infected Indian population: treatment implications. *Clin Exp Immunol.* 2005 Sep; 141(3): 485–490.doi: 10.1111/j.1365-2249.2005.02857.xPMCID: PMC1809467
- 234 B. J. R. BAILEY,G. L. BRIARS ESTIMATING THE SURFACE AREA OF THE HUMAN BODYAuthors First published: 15 July 1996Full publication historyDOI: 10.1002/(SICI)1097-0258(19960715)15:13<1325::AID-SIM233>3.0.CO;2-K





ANEXOS

Anexo A – ARV para uso em crianças e adolescentes²³¹

MEDICAMENTO	DOSE RECOMENDADA, EFEITOS ADVERSOS E CONTRAINDICAÇÕES	APRESENTAÇÃO E CONSERVAÇÃO	COMENTÁRIOS
INIBIDORES DA TRANSCRIPTASE REVERSA ANÁLOGOS DE NUCLEOSÍDEO/NUCLEOTÍDEO (ITRN)			
Abacavir (ABC)	≥3 meses: 8mg/kg 12/12h (dose máx. 600mg/dia) ≥12 anos: 300mg 12/12h Reações de hipersensibilidade Genótipo HLA-B*5701 positivo contraindica o ABC	Solução oral 20mg/mL: refrigerar após aberto Comprimido de 300mg: manter entre 15°C–25°C	Pode ser administrado com alimentos
Lamivudina (3TC)	<30 dias: 2mg/kg 12/12h >30 dias: 4mg/kg 12/12h (dose máx. 300 mg/dia) ≥12 anos: 150g 12/12h Náusea, diarreia, cefaleia, fadiga, exacerbação de hepatite B se interrompido	Solução oral 10mg/mL: manter entre 15°C–30°C Comprimido de 150mg: manter entre 15°C–30°C	Pode ser administrado com alimentos
Tenofovir (TDF)	2 a 12 anos: 8mg/kg/dose ao dia >12 anos e/ou ≥35kg: 300mg/dia 1x/dia Vômitos, náusea, cefaleia, disfunção tubular renal, desmineralização óssea, exacerbação de hepatite B se interrompido Monitorar função renal	Comprimido de 300mg: manter entre 15°C–30°C	Pode ser administrado com alimentos. Ajustar dose em caso de insuficiência renal

Continua

Continuação

MEDICAMENTO	DOSE RECOMENDADA, EFEITOS ADVERSOS E CONTRAINDICAÇÕES	APRESENTAÇÃO E CONSERVAÇÃO	COMENTÁRIOS
INIBIDORES DA TRANSCRIPTASE REVERSA ANÁLOGOS DE NUCLEOSÍDEO/NUCLEOTÍDEO (ITRN)			
Zidovudina (AZT)	RN com menos de 30 semanas de idade gestacional: 1,5mg/kg IV 12/12h RN entre 30 e 35 semanas de idade gestacional: 1,5mg/kg IV 12/12h nos primeiros 14 dias de vida e 2,3mg/kg/dose 12/12h a partir do 15º dia RN com 35 semanas de idade gestacional ou mais: 3mg/kg IV 12/12h ou 4kg-9kg: 12 mg/kg 12/12h 9kg-30kg: 9mg/kg 12/12h ≥30kg: 300mg 12/12h	Solução oral 10mg/mL: manter entre 15°C-30°C Frasco-ampola 10mg/mL Após reconstituição: 2°C-8°C, usar até 24 horas após preparação Se mantido entre 15°C-30°C, usar até 8h após preparação Comprimido de 100 mg: manter entre 15°C-30°C	
INIBIDORES DA TRANSCRIPTASE REVERSA NÃO ANÁLOGOS DE NUCLEOSÍDEOS (ITRNN)			
Nevirapina (NVP)	14 dias a 8 anos: 200mg/m² 1x/dia por 14 dias, depois: 200mg/m² 12/2h ≥8 anos: 120-150mg/m² (dose máxima 200mg 12/12h) Adolescentes: 200mg 1x/dia por 14 dias, depois: 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 200mg: manter entre 15°C-30°C	Pode ser administrado com alimentos
Efavirenz (EFV)	≥3 anos 10kg-15 kg: 200mg/dia 15kg-20 kg: 250mg/dia 20kg-25 kg: 300mg/dia 25kg-32,5kg: 350mg/dia 32,5kg-40kg: 400 mg/dia ≥40kg: 600mg/dia	Solução oral 30mg/mL: manter entre 15°C-30°C Comprimido ou cápsula 200mg e 600mg: manter entre 15°C-30°C	Pode ser administrado com alimentos
Etravirina (ETR)	6-18 anos e ≥16 kg 16kg-20kg: 100mg 12/12h 20kg-25kg: 125mg 12/12h 25kg-30kg: 150mg 12/12h ≥30kg: 200mg 12/12h Síndrome de Steven-Johnson, náuseas, exantema, reação de hipersensibilidade	Comprimido ou cápsula 100mg e 600mg: manter entre 15°C-30°C na própria embalagem	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

Continua

Continuação

MEDICAMENTO	DOSE RECOMENDADA, EFEITOS ADVERSOS E CONTRAINDICAÇÕES	APRESENTAÇÃO E CONSERVAÇÃO	COMENTÁRIOS
INIBIDORES DE PROTEASE (IP)			
Atazanavir/r (ATZ/r)	6 a 18 anos e ≥ 15 kg 15kg–20kg: 150mg 12/12h 20kg–40kg: 200mg 12/12h ≥ 40 kg: 300mg 12/12h Sempre associado ao RTV 100mg 12/12h Náusea, cefaleia, icterícia, elevação de bilirrubina total	Cápsulas 200mg e 300mg; manter entre 15°C–30°C	Administrar com alimentos Contraindicado o uso de inibidores de bomba de prótons
Darunavir/r (DRV/r)	20kg–30kg: 375mg 2x/dia 30kg–40kg: 450mg 2x/dia ≥ 40 kg: 600mg 2x/dia Exantema, náusea, cefaleia Checar hipersensibilidade às sulfonamidas	Comprimidos de 75mg, 150mg e 300mg; manter entre 15°C–30°C	Administrar com alimentos ou após as refeições
Lopinavir/r (LPV/r)	14 dias a 12 meses: 300mg/m ² + RTV 75mg/m ² 12/12h; ≥ 1 ano: 230mg/m ² + RTV 57,5mg/m ² 12/12h >35kg: 400mg 12/12h + RTV 100mg 12/12h Diarreia, náusea, vômitos, cefaleia Checar função hepática	Solução oral 80mg/20mg/mL; manter entre 2°C–8°C	Administrar com alimento ou após as refeições
Tipranavir (TPV/r)	2 a 18 anos: 14mg/kg + RTV 6mg/kg 12/12h (dose máx: 500mg/200mg)	Solução oral 100mg/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			
Raltegravir (RAL)	2 a < 12 anos: 14kg–20kg: 100mg 12/12h; 20kg–28kg: 150mg 12/12h 28kg–40kg: 200mg 12/12h ≥ 40 kg 300mg 12/12h ≥ 12 anos: 400mg 12/12h Náuseas, tonturas, insônia, exantema, Síndrome de Steven–Johnson, pancreatite, elevação de AST, ALT	Comprimido 100mg e 400mg; manter entre 15°C a 30°C	Administrar com ou sem alimentos

Continua

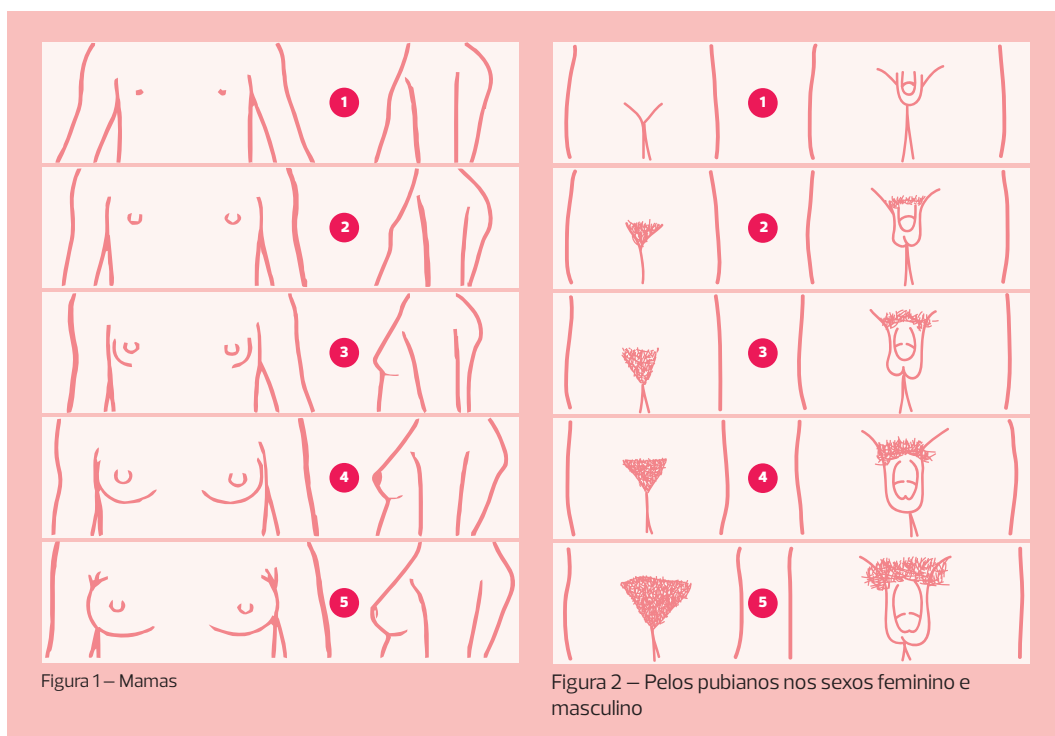
Conclusão

MEDICAMENTO	DOSE RECOMENDADA, EFEITOS ADVERSOS E CONTRAINDICAÇÕES	APRESENTAÇÃO E CONSERVAÇÃO	COMENTÁRIOS
Dolutegravir (DTG)	>12 anos e/ou ≥40kg: 50mg/1x/dia	Comprimido de 50mg: manter entre 15°C–30°C	Administrar com ou sem alimento
ANTAGONISTA DO CCR5			
Maraviroque (MVC)	Quando usado com inibidores da CYP3A como IP (exceto TPV): 10kg–20kg: 50mg 12/12h 20kg–30kg: 75mg 12/12h 30kg–40kg: 100mg >40kg: 150mg Quando usado com ITRN: 10kg–30kg: não recomendado 30kg–40kg: 300–mg 12/12h >40kg: 300mg 12/12h Quando usado com indutores da CYP3A, inclusive EFV e ETR (sem inibidor potente do CYP3A): Não recomendado Dor abdominal, tosse, vertigem, sintomas músculo–esqueléticos, febre exantema, IVAS, hepatotoxicidade e hipotensão ortostática	Comprimido de 150mg	Administrar com ou sem alimento
INIBIDORES DE FUSÃO			
Medicamento	Dose recomendada, efeitos adversos e contra-indicações	Apresentação e conservação	Comentários
Enfuvirtida (T–20)	6 a 16 anos: 2mg/kg 12/12h (SC) >16 anos: 90mg/kg 12/12h Reações locais são comuns. Pneumonia, bacteremia	Frasco–ampola 108mg/1,1mL (90mg/mL): após reconstituída conservar entre 2°C–8°C e utilizar até 24 horas da preparação	Administrar com ou sem alimento

Fonte: Adaptado de U.S. Department of Health & Human Services, 2017

Anexo B – Classificação de Tanner²³²

SEXO FEMININO	
›	M1 – Mama infantil.
›	M2 (8–13 anos) – Fase de broto mamário, com elevação da mama e aréola como pequeno montículo.
›	M3 (10–14 anos) – Maior aumento da mama, sem separação dos contornos.
›	M4 (11–15 anos) – Projeção da aréola e das papilas para formar montículo secundário por cima da mama.
›	M5 (13–18 anos) – Fase adulta, com saliência somente nas papilas.
›	P1 – Fase de pré-adolescência (não há pelagem).
›	P2 (9–14 anos) – Presença de pelos longos, macios e ligeiramente pigmentados ao longo dos grandes lábios.
›	P3 (10–14,5 anos) – Pelos mais escuros e ásperos sobre o púbis.
›	P4 (11–15 anos) – Pelagem do tipo adulto, mas a área coberta é consideravelmente menor que a do adulto.
›	P5 (12–16,5 anos) – Pelagem do tipo adulto, cobrindo todo o púbis e a virilha.
SEXO MASCULINO	
›	P1 – Fase de pré-adolescência (não há pelagem).
›	P2 (11–15,5 anos) – Presença de pelos longos, macios e ligeiramente pigmentados na base do pênis.
›	P3 (11,5–16 anos) – Pelos mais escuros e ásperos sobre o púbis.
›	P4 (12–16,5 anos) – Pelagem do tipo adulto, mas a área coberta é consideravelmente menor que a do adulto.
›	P5 (15–17 anos) – Pelagem do tipo adulto, estendendo-se até a face interna das coxas.
›	G1 (9,5–13,5 anos) – Pré-adolescência (infantil).
›	G2 (10–13,5 anos) – Crescimento da bolsa escrotal e dos testículos, sem aumento do pênis.
›	G3 (10,5–15 anos) – Ocorre também aumento do pênis, inicialmente em toda a sua extensão.
›	G4 (11,5–16 anos) – Aumento do diâmetro do pênis e da glândula, crescimento dos testículos e do escroto, cuja pele escurece.
›	G5 (12,5–17 anos) – Tipo adulto.



Fonte: TANNER, 1962.

Anexo C – Categorias imunológicas da classificação da infecção pelo HIV em crianças e adolescentes menores de 13 anos (Adaptado do CDC)²³³

CLASSIFICAÇÃO IMUNOLÓGICA	IDADE NA DATA DA CONTAGEM DE LT-CD4+					
	< 1 ano cél/s/mm ³	%	1 a < 6 anos cél/s/mm ³	%	≥ 6 anos cél/s/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

Fonte: VAJPAYEE et al., 2005.

Anexo D – Classificação proposta pelo CDC para a infecção pelo HIV em crianças (1994)²³³

CLASSIFICAÇÃO IMUNOLÓGICA	CATEGORIAS CLÍNICAS/SINAIS OU SINTOMAS			
	N: AUSENTES	A: LEVES	B: MODERADOS	C: GRAVES
1 – Sem supressão	N1	A1	B1	C1
2 – Moderada supressão	N1	A2	B2	C2
3 – Grave supressão	N1	A3	B3	C3

Fonte: VAJPAYEE et al., 2005.

Anexo E – Classificação clínica na infecção pelo HIV em crianças com menos de 13 anos de idade – critério do CDC adaptado²³³

CATEGORIA CLÍNICA	MANIFESTAÇÃO CLÍNICA
N	Assintomáticas – crianças sem sinais ou sintomas resultantes da infecção pelo HIV ou com apenas uma das condições listadas na categoria A.
A	Sinais e sintomas leves – crianças com duas ou mais das condições listadas abaixo, mas nenhuma das condições listadas nas categorias B ou C: › Infecções de vias aéreas superiores persistentes ou recorrentes; › Linfadenopatia (gânglios >0,5cm de diâmetro em mais de uma cadeia); › Hepatomegalia; › Esplenomegalia; › Aumento crônico de glândulas parótidas; › Dermatite persistente.
B	Sinais e sintomas moderados – crianças com sinais ou sintomas diferentes daqueles listados nas categorias A ou C: › Anemia (Hb<8g/dL), neutropenia (<1.000 céls/mm³), plaquetopenia (<100.000/mm³) por mais de 30 dias; › Febre persistente por mais de um mês; › Diarreia crônica ou recorrente; › Meningite bacteriana, pneumonia, sepse (único episódio); › Candidíase oral persistente por mais de dois meses; › Miocardiopatia, nefropatia, hepatite; › Infecção por citomegalovírus (começo até o primeiro mês de vida); › Herpes zoster (mais de um episódio ou de um dermatomo acometido); › Herpes simples: estomatite recorrente (mais de dois episódios em um ano), bronquite, pneumonia ou esofagite; › Pneumonia linfóide intersticial (LP); › Toxoplasmose (começo até o primeiro mês de vida); › Nocardiose; › Varicela disseminada ou crônica; › Tuberculose pulmonar.

Continua

Conclusão

C	Sinais e sintomas graves – crianças com doenças definidoras de imunodeficiência: › Infecções bacterianas graves, múltiplas ou recorrentes (sepse, pneumonia, meningites, infecções osteoarticulares, abscessos de órgãos internos), pelo menos dois episódios em dois anos; › Candidíase de esôfago, traqueia, brônquios ou pulmão; › Infecção por citomegalovírus em qualquer outro local que não seja fígado, baço ou linfonodos em maiores de um ano de idade; › Coccidioidomicose disseminada; › Criptococose extrapulmonar; › Diarreia por mais de um mês por <i>Cryptosporidium</i> ou <i>Isospora</i>; › Citomegalovirose em outros sítios, além de fígado, baço e linfonodo; › Encefalopatia determinada pelo HIV; › Úlceras mucocutâneas por herpes simples, persistindo por mais de um mês em crianças com mais de um mês de idade; › Herpes simples em brônquios, pulmões ou trato gastrointestinal; › Histoplasmose disseminada (que não seja localizada apenas em pulmões e linfonodos cervicais ou hilares); › Sarcoma de Kaposi; › Linfoma primário do cérebro, linfoma de Burkitt, linfoma imunoblástico, linfoma não Hodgkin de células B; › Tuberculose disseminada ou extrapulmonar; › Micobacteriose atípica extrapulmonar ou disseminada; › Pneumonia por <i>Pneumocystis carinii</i>; › Leucoencefalopatia multifocal progressiva; › Síndrome da emaciação ("wasting syndrome"); › Sepse recorrente por bactérias do gênero <i>Salmonella</i> (não tifoide).
---	---

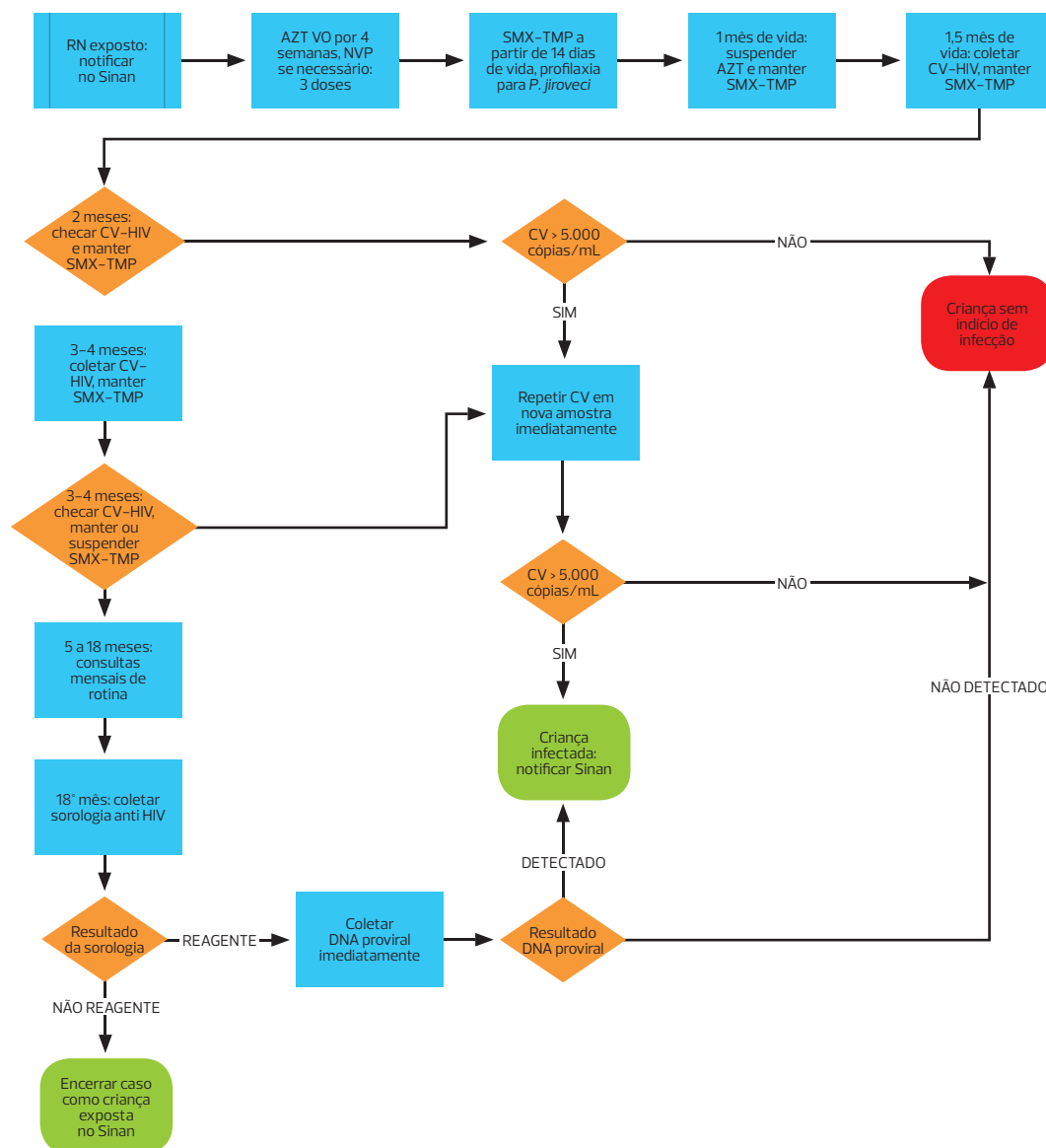
Fonte: VAJPAYEE et al., 2005.

Anexo F – Fórmula para cálculo da superfície corpórea em pediatria²³⁴

$$SC = \sqrt{\frac{\text{peso (kg)} \times \text{altura (m)}}{3600}}$$

Fonte: BAILEY; BRIARS, 1996.

Anexo G – Fluxograma para manejo da criança exposta ao HIV



Fonte: DIAHV/SVS/MS.

ESPECIFICAÇÕES TÉCNICAS DA PUBLICAÇÃO

Capa:

Formato: A4 – 4 pg

Cor: 4/4

Papel: Supremo Couchê Fosco 320 g

Encadernação: Lombada quadrada

Acabamento: BOPP

Miolo:

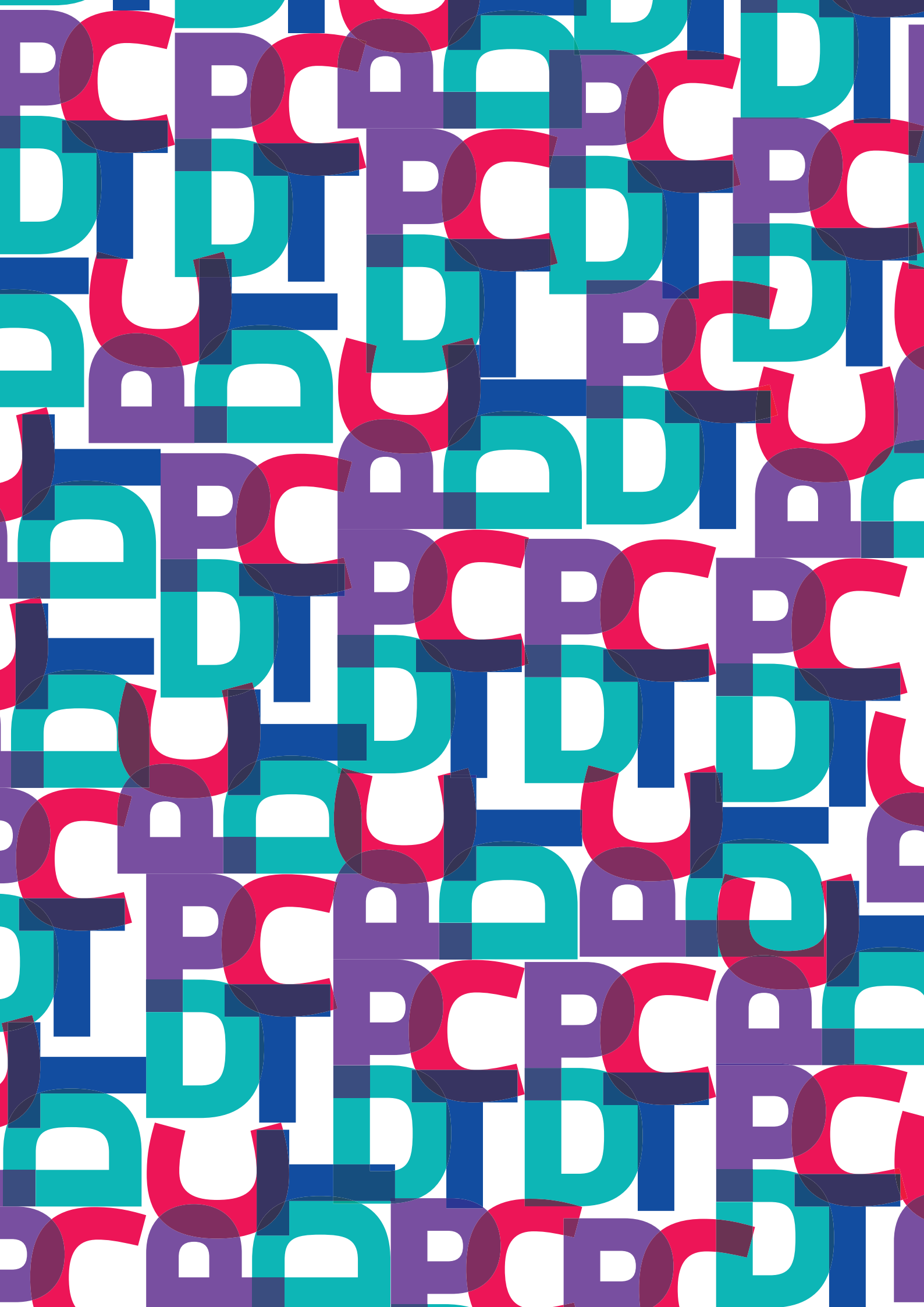
Formato: A4 – 216 pg

Cor: 4/4

Papel: Off set 90 g/m²

Gráfica:

Tiragem: 5.000





Biblioteca Virtual em Saúde do Ministério da Saúde
www.saude.gov.br/bvs



Empoderando vidas.
Fortalecendo nações.



MINISTÉRIO DA
SAÚDE

