

**MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA DE POLÍTICAS DE SAÚDE
COORDENAÇÃO NACIONAL DE DST E AIDS**

GUIA DE TRATAMENTO CLÍNICO DA INFECÇÃO PELO HIV EM CRIANÇAS

Brasília

2002

CONSENSO SOBRE TERAPIA ANTI-RETROVIRAL PARA CRIANÇAS INFECTADAS PELO HIV – 2002/2003

A compreensão sobre a dinâmica viral e celular na infecção pelo HIV, ao lado do desenvolvimento de novas classes de drogas, propiciou a reformulação na terapêutica anti-retroviral, resultando no advento do tratamento combinado com duas ou mais drogas. Esses avanços levaram à alteração na história natural da doença, proporcionando menor morbimortalidade. Essa reformulação foi também baseada em estudos internacionais que evidenciaram ser tal estratégia de maior eficácia na redução da replicação viral.

Apesar dos benefícios da terapêutica anti-retroviral, ela deve ser usada criteriosamente, devendo-se analisar, com cuidado, cada caso; do contrário, pode-se incorrer no risco da indução de resistência e, conseqüentemente, no esgotamento precoce do arsenal anti-retroviral disponível. Além disso, efeitos colaterais importantes têm sido relatados com certa frequência.

Um fator fundamental para a eficácia do esquema terapêutico é a adequada adesão ao tratamento por parte da criança e dos responsáveis. Tal questão deve ser considerada quando da individualização do esquema prescrito. Na escolha do regime anti-retroviral, devem ser considerados os principais fatores que influenciam na adesão: (1) disponibilidade e palatabilidade da formulação; (2) impacto do esquema terapêutico na qualidade de vida, incluindo número de medicamentos, frequência de administração e necessidade de ingestão com ou sem alimentos; (3) habilidade dos responsáveis na administração de regimes complexos; e (4) potencial de interação com outras drogas (5) efeitos colaterais. Recomenda-se, dentro das possibilidades de cada serviço, a formação de grupos multidisciplinares de adesão.

Sabe-se, pela história natural da aids pediátrica, que a evolução varia desde crianças rapidamente progressoras até não-progressoras. Múltiplos são os fatores que contribuem para os diferentes padrões de progressão da doença em crianças, incluindo época da infecção, carga viral no estado de equilíbrio, genótipo e fenótipo viral, resposta imune e constituição genética individual. Portanto, acompanhamento clínico, avaliação imunológica e virológica seriados são fundamentais para avaliar o prognóstico e orientar decisões terapêuticas.

Novas drogas vêm sendo adicionadas aos esquemas terapêuticos em crianças, como abacavir, amprenavir, efavirenz, indinavir e a associação lopinavir/ritonavir. Não há grande experiência pediátrica em relação a tais medicamentos, devido ao curto período de utilização e/ou ao pequeno número de pacientes participantes de estudos clínicos. Outro fato importante é a falta de dados de farmacocinética em crianças menores de três anos, dificultando ou mesmo impossibilitando a utilização de algumas dessas medicações nessa faixa etária. Portanto, levando-se em consideração os dados acima e os potenciais efeitos adversos dos medicamentos, a utilização dos mesmos deve ser criteriosa e individualizada.

A mensuração da carga viral, em conjunto com a determinação do grau de imunossupressão pela contagem de linfócitos T-CD4+ (LT-CD4+), constituem parâmetros fundamentais para o monitoramento da eficácia do tratamento. Entretanto, somente para crianças com idade superior a 30 meses, a carga viral pode ser utilizada como um dos parâmetros que orientam o início da terapia anti-retroviral.

Considerando a necessidade de incorporar novos fármacos e de atualizar as novas indicações e esquemas terapêuticos ao Guia de Tratamento da Infecção pelo HIV em Crianças, a Coordenação Nacional de Doenças Sexualmente Transmissíveis e Aids, do Ministério da Saúde, realizou, em outubro de 2002, reunião do Grupo Assessor de Terapia

Anti-retroviral em Crianças para promover a revisão do documento de consenso anterior, elaborado em agosto de 2001. Ressalte-se que o objetivo fundamental do presente texto é servir como guia terapêutico, sendo o mesmo fundamentado em resultados de pesquisas, diretrizes vigentes em outros países (EUA e Comunidade Européia) e experiência do grupo assessor no que diz respeito ao cuidado da criança HIV positiva. Tivemos como objetivo priorizar esquemas que possibilitem um maior número de trocas possíveis, quando necessárias, sem prejuízo da resposta clínica e imunológica, utilizando-se racionalmente os recursos terapêuticos e reduzindo-se o risco de efeitos adversos. Recomendamos, também, que o médico consulte outras fontes para a compreensão de todos os aspectos envolvidos nos cuidados necessários a crianças infectadas pelo HIV.

DIAGNÓSTICO DA INFECÇÃO PELO HIV EM CRIANÇAS

Considera-se infectada a criança que apresentar resultado positivo em duas amostras testadas pelos seguintes métodos:

- cultivo de vírus,
- quantificação de RNA viral plasmático (ver fluxograma da Figura 1),
- detecção do DNA pró-viral ou
- antigenemia p24 após dissociação ácida de imunocomplexos.

Esses testes deverão ser realizados após duas semanas de vida. A antigenemia p24 com acidificação somente poderá ser utilizada como critério de diagnóstico quando associada a um dos demais métodos citados.

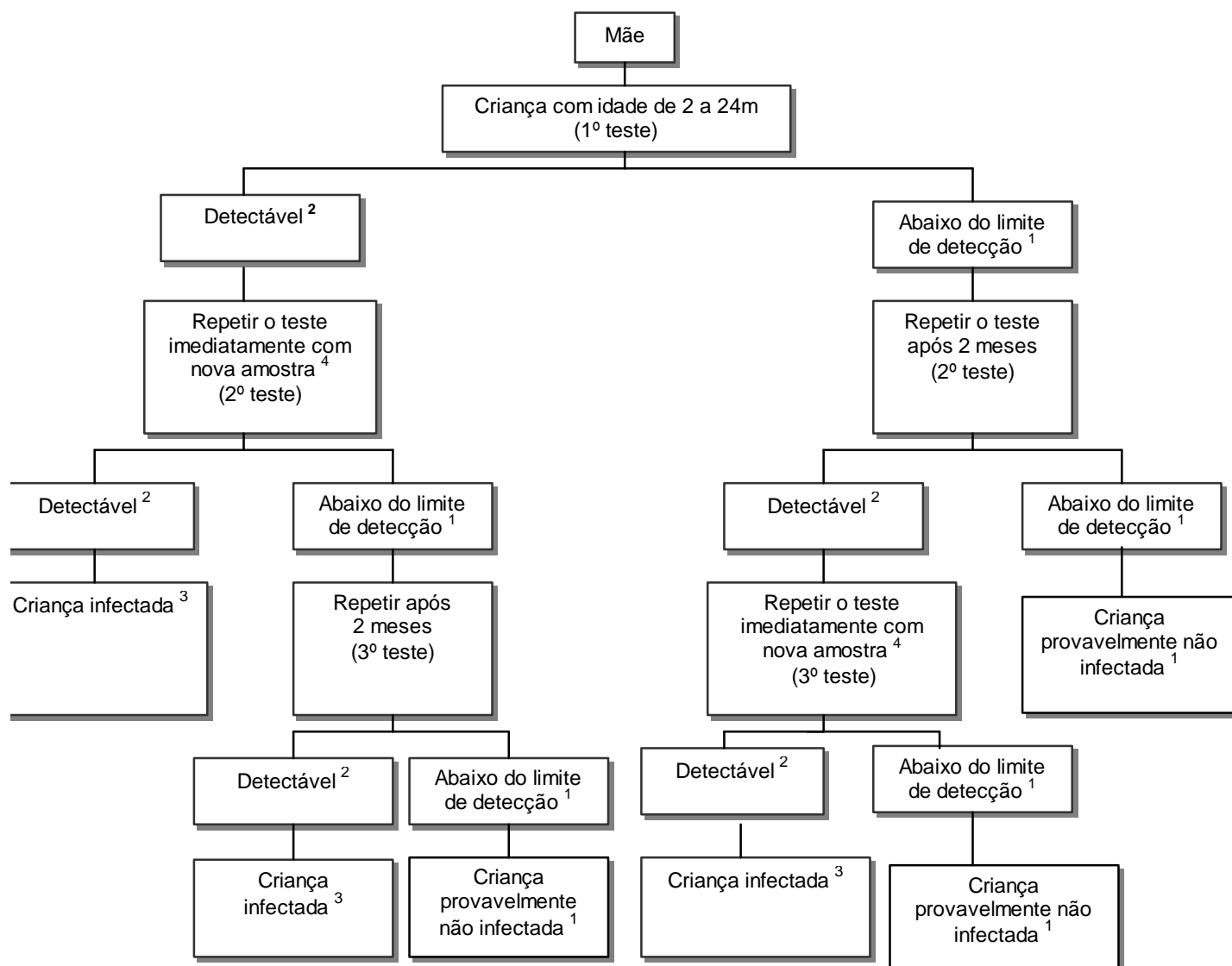
Em crianças com idade ≥ 18 meses, o diagnóstico será confirmado por meio de 2 testes sorológicos de triagem com princípios metodológicos e/ou antígenos diferentes e um teste confirmatório positivo. Além disso, o fluxograma do Ministério da Saúde deverá ser seguido.

Criança provavelmente não infectada:

- Duas amostras negativas, por meio dos seguintes métodos: cultivo do vírus e detecção de RNA ou DNA viral, entre 1 e 6 meses, sendo uma delas após o 4º mês de vida.
- Idade ≥ 18 meses = uma amostra negativa em testes de detecção para anticorpos anti-HIV, utilizando fluxograma do Ministério da Saúde.

Observação: Os critérios acima indicados para exclusão da infecção aplicam-se às crianças que não estejam sendo amamentadas pela mãe HIV-positiva. A amamentação, em qualquer período, é considerada como nova exposição ao HIV e, se ela acontecer, a criança deve ser submetida a nova rotina de diagnóstico da infecção pelo HIV.

Figura 1. Fluxograma para utilização de testes de quantificação de RNA visando a detecção da infecção pelo HIV em crianças com idade entre 2 meses e 2 anos, nascidas de mães infectadas pelo HIV



1. Manter o acompanhamento clínico nas crianças consideradas como provavelmente não infectadas, de acordo com as recomendações estabelecidas, e fazer sorologia anti-HIV entre 18 e 24 meses de idade, conforme Portaria n. 488/98/SVS/MS. Caso a criança tenha sido amamentada, o presente algoritmo deve ser iniciado 2 meses após a suspensão do aleitamento materno, visando minimizar a ocorrência de resultados falsos-negativos.

2. Este fluxograma foi elaborado para o uso de testes de detecção quantitativa de RNA e o resultado do exame deve expressar o valor de carga viral encontrado na amostra. Valores até 10.000 cópias/ml sugerem resultados falso-positivos e devem ser cuidadosamente analisados dentro do contexto clínico, demandando nova determinação em um intervalo de 4 semanas.

3. Iniciar o tratamento, considerando os parâmetros clínicos e laboratoriais, de acordo com as recomendações estabelecidas.

4. 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.

MANUSEIO DE CRIANÇAS NASCIDAS DE MÃES SOROPOSITIVAS PARA O HIV

As crianças nascidas de mães soropositivas para o HIV deverão ser atendidas em unidades especializadas, pelo menos até a definição de seu diagnóstico. Obviamente aquelas que se revelarem infectadas deverão permanecer em atendimento nessas unidades, ao passo que as não infectadas poderão ser encaminhadas para acompanhamento em unidades básicas de saúde. Nos centros de atendimento em países desenvolvidos, tem sido recomendado que mesmo as crianças que soronegativaram realizem visitas periódicas, até o final da adolescência, em unidades especializadas para atendimento a pessoas com infecção pelo HIV, em virtude de terem sido expostas não só ao HIV, mas, também, durante o período intra-uterino, a drogas anti-retrovirais. Essa preocupação reside no fato de não se saberem as possíveis repercussões da exposição a tais medicamentos a médio e longo prazo.

Cuidados com o Recém-nascido

- Imediatamente após o parto, lavar o recém-nascido com água e sabão;
- Aspirar delicadamente, se necessário, as vias aéreas do recém-nascido, evitando traumatismo em mucosas;
- Devido à possibilidade de ocorrência de anemia no recém-nascido em uso de AZT, recomenda-se a realização de hemograma completo da criança no início do tratamento com AZT, e após 6 e 12 semanas;
- Assegurar o acompanhamento da criança por pediatra capacitado para o atendimento de crianças verticalmente expostas ao HIV. A criança deve ter alta da maternidade com consulta agendada em serviço especializado para seguimento de crianças expostas ao HIV;
- Em virtude da contra-indicação do aleitamento materno, a fórmula láctea (leite artificial) deverá ser fornecida de forma contínua, no mínimo por 12 meses.

Aspectos Especiais do Atendimento

O acompanhamento dessas crianças deve ser mensal ou bimensal nos primeiros 6 meses e trimestral a partir do 2º semestre de vida. Em todas as consultas registrar o peso, a altura e os perímetros, em especial o perímetro cefálico. A avaliação sistemática de seu crescimento e desenvolvimento é extremamente importante visto que as crianças infectadas podem, já nos primeiros meses de vida, apresentar dificuldade de ganho de peso. Recomenda-se, desse modo, a vigilância mais atenta para esses casos e a instituição precoce de suporte nutricional, mesmo antes da definição do diagnóstico.

Avaliação Clínico-Laboratorial de Possíveis Co-Infecções

No que concerne ao acompanhamento durante os dois primeiros anos de vida, é importante destacar que as crianças nascidas de mães soropositivas pelo HIV também podem ter maior risco de exposição a outros agentes infecciosos durante o período intra-uterino e perinatal tais como *T. pallidum*, vírus das Hepatites B e C, vírus HTLV I, vírus Herpes

simplex, Citomegalovírus, *Toxoplasma gondii* e *M. tuberculosis*. Nesse sentido, a indicação de métodos diagnósticos específicos para tais agentes deve ser analisada em conjunto com

os dados de história e epidemiológicos que envolvem o núcleo familiar, sobretudo aqueles dados referentes à mãe biológica. O reconhecimento precoce e o tratamento de possível co-infecção devem ser considerados como prioritários no atendimento dessas crianças e essa abordagem merece ser incluída em suas primeiras consultas.

Profilaxia com Zidovudina para o Recém-nascido

Recém-nascidos de mulheres infectadas pelo HIV devem receber zidovudina solução oral, mesmo que suas mães não tenham recebido anti-retrovirais durante a gestação e/ou parto. Essas crianças devem receber a quimioprofilaxia, de preferência, imediatamente após o nascimento (nas duas primeiras horas de vida) ou nas primeiras oito horas de vida

Durante as seis primeiras semanas de vida (42 dias), administrar zidovudina solução oral. Não existe estudo que comprove benefício do início da quimioprofilaxia com a zidovudina após 48 horas do nascimento. A indicação da quimioprofilaxia após esse período fica a critério médico;

As doses e efeitos colaterais da zidovudina em recém-nascidos a termo e pré-termo estão disponíveis no quadro 6a.

Profilaxia primária contra pneumonia por *P. carinii*

A pneumonia por *P. carinii* é a mais freqüente infecção oportunista em crianças com aids, sendo a faixa etária de maior risco aquela compreendida entre os 3 e 6 meses de idade. A doença pode manifestar-se rapidamente, causando insuficiência respiratória aguda com alta letalidade, justificando a indicação de profilaxia primária. Em crianças menores de 12 meses, os níveis de células T-CD4+ não são marcadores do risco de pneumocistose. Recomenda-se que todas as crianças expostas, a partir de 6 semanas de idade, recebam profilaxia com Sulfametoxazol+Trimetoprima (SMX-TMP) até completar um ano, exceto se a infecção pelo HIV puder ser afastada durante esse período (segundo os critérios definidos no item Diagnóstico da Infecção pelo HIV em Crianças).

O quadro abaixo sistematiza a recomendação acima descrita.

Quadro 1. Recomendações de profilaxia primária de *P. carinii* * para crianças nascidas de mães soropositivas para o HIV

Idade	Recomendação
Nascimento até 4 a 6 semanas	Não indicar profilaxia
4 a 6 semanas a 4 meses	Indicar profilaxia
4 a 12 meses	
Criança infectada pelo HIV ou infecção indeterminada	Iniciar ou manter profilaxia
Infecção excluída (criança não infectada)	Não indicar/ suspender

Fonte: modificado de MMWR, 1995

*A droga de escolha é a associação sulfametoxazol-trimetoprima. Drogas alternativas são a dapsona e a pentamidina parenteral ou inalatória (verificar posologia na página 68).

Vacinação de Crianças Nascidas de Mães Soropositivas para o HIV

Iniciar esquema vacinal adequado. Deve-se destacar que essas crianças, por serem filhas de mãe e/ou pai infectados pelo HIV, são oriundas de ambientes onde pode haver risco aumentado de exposição a infecções como tuberculose e hepatite B. A vacinação contra a tuberculose (vacina BCG-ID) e contra o vírus da hepatite B, preferencialmente, deverá ser iniciada na maternidade, logo após o nascimento. Como o tempo para a definição do diagnóstico da infecção pelo HIV é longo, não se justifica a postergação do início da vacinação das crianças assintomáticas, expostas por via vertical ao HIV, sob o risco de deixá-las sem proteção. Recomenda-se que, durante o seu acompanhamento, as crianças recebam todas as vacinas do calendário oficial.

Para as crianças pequenas, menores de 1 ano de idade, que forem admitidas nos serviços com suspeita clínica de infecção pelo HIV/aids ou tenham o diagnóstico definitivo de infecção pelo HIV, as possíveis modificações do calendário, segundo a classificação clínico-imunológica, são apontadas em capítulo específico deste documento.

Revelação do Diagnóstico e Confidencialidade

A revelação do diagnóstico é um aspecto fundamental da assistência à criança com infecção pelo HIV, devendo ser tratado como processo gradual e progressivo. Considerando-se que a abordagem deve ser individualizada, o momento apropriado, o nível de informação e a priorização dos assuntos dependerão do contexto psicossocial e familiar em que a criança está inserida.

O processo da revelação deve ser discutido e planejado com os pais ou responsáveis, podendo requerer várias visitas/consultas para se avaliar o nível de esclarecimento da criança e sua capacidade de enfrentá-lo. De preferência, a revelação deve ser conduzida em situação controlada na presença dos pais e profissionais de saúde capacitados.

A confidencialidade da condição de infectado pelo HIV deve ser assegurada em todas as esferas de convivência da criança. Dessa forma, a revelação do diagnóstico no contexto escolar deve se dar apenas quando houver benefício para a criança. A adoção universal das normas-padrão de biossegurança garante a proteção dos contactantes.

Classificação da Infecção pelo HIV

A classificação da infecção pelo HIV utiliza sistema alfa-numérico, baseando-se em parâmetros clínicos e imunológicos, respectivamente, propostos pelo *Centers for Disease Control and Prevention (CDC)*, em 1994, conforme os quadros abaixo.

Categorias Clínicas

Categoria N – Assintomática:

Ausência de sinais e/ou sintomas; ou com apenas uma das condições da categoria A.

Categoria A – Sinais e/ou sintomas leves:

Presença de 2 ou mais das condições abaixo, porém sem nenhuma das condições das categorias B e C:

- linfadenopatia (>0,5 cm em mais de 2 cadeias diferentes);
- hepatomegalia;
- esplenomegalia;
- parotidite; e
- infecções persistentes ou recorrentes de vias aéreas superiores (otite média ou sinusite).

Categoria B – Sinais e/ou sintomas moderados:

- anemia (Hb < 8g/dl), neutropenia (<1.000/mm³) ou trombocitopenia (<100.000/mm³), por mais de 30 dias;
- meningite bacteriana, pneumonia ou sepse;
- candidíase oral persistindo por mais de 2 meses;
- miocardiopatia;
- infecção por Citomegalovírus (CMV), antes de 1 mês de vida;
- diarreia recorrente ou crônica;
- hepatite;
- estomatite pelo vírus *Herpes simplex* (HSV) recorrente (mais do que 2 episódios/ano);
- pneumonite ou esofagite por HSV, com início antes de 1 mês de vida;
- herpes zoster, com 2 episódios ou mais de um dermatomo;
- pneumonia intersticial linfocítica (LIP);
- nefropatia;
- nocardiose;
- febre persistente (> 1 mês);
- toxoplasmose antes de 1 mês de vida; e
- varicela disseminada ou complicada.

Categoria C – Sinais e/ou sintomas graves. Crianças com quaisquer das condições listadas abaixo:

- Infecções bacterianas graves, múltiplas ou recorrentes (confirmadas por cultura, 2 episódios em intervalo de 1 ano): septicemia, pneumonia, meningite, infecções osteo-articulares, abscessos de órgãos internos;
- candidíase esofágica ou pulmonar;
- coccidioidomicose disseminada;
- criptococose extra-pulmonar;
- criptosporidíase ou isosporíase com diarreia (> 1 mês);
- CMV em locais além do fígado, baço ou linfonodos, a partir de 1 mês de vida;
- encefalopatia pelo HIV (achados que persistem por mais de 2 meses), em razão de:
 - a) déficit do desenvolvimento neuropsicomotor;
 - b) evidência de déficit do crescimento cerebral ou microcefalia adquirida identificada por medidas de perímetro específico ou atrofia cortical mantida em tomografia computadorizada ou ressonância magnética sucessiva de crânio; e
 - c) déficit motor simétrico com 2 ou mais dos seguintes achados: paresias, reflexos patológicos ataxia e outros.
- infecção por HSV, úlceras mucocutâneas com duração maior do que 1 mês ou pneumonite ou esofagite (crianças >1 mês de vida);
- histoplasmose disseminada;
- *Mycobacterium tuberculosis* disseminada ou extrapulmonar;
- *Mycobacterium* ou outras espécies disseminadas;
- *Mycobacterium avium* ou *M. kansasii* disseminados;
- pneumonia por *Pneumocystis carinii*;
- salmonelose disseminada recorrente;
- toxoplasmose cerebral com início após o 1º mês de vida;
- síndrome da caquexia, manifestada por:
 - a) perda de peso >10% do peso anterior; ou
 - b) queda de dois ou mais percentis nas tabelas de peso para a idade; ou
 - c) peso abaixo do percentil 5, em duas medidas sucessivas; e
 - d) diarreia crônica (duração maior que 30 dias); ou
 - e) febre por 30 dias ou mais, documentada.
- leucoencefalopatia multifocal progressiva;
- sarcoma de Kaposi; e
- linfoma primário do cérebro e outros linfomas.

Quadro 2. Categorias imunológicas da classificação da infecção pelo HIV na criança (menores de 13 anos)

Alteração Imunológica	Contagem de LTCD4+		
	Idade		
	< 12 meses	1 a 5 anos	6 a 12 anos
Ausente (1)	> 1500 (≥ 25%)	≥ 1000 (≥ 25%)	≥ 500 (≥ 25%)
Moderada (2)	750 – 1499 (15-24%)	500-999 (15-24%)	200 - 499 (15-24%)
Grave(3)	< 750 (< 15%)	< 500 (<15%)	<200 (<15%)

Quadro 3. Classificação da infecção pelo HIV na criança (menores de 13 anos):

Alteração imunológica	N = Ausência de sinais e/ou sintomas clínicos	A = Sinais e/ou sintomas clínicos leves	B = Sinais e/ou sintomas clínicos Moderados	C = Sinais e/ou sintomas clínicos graves
Ausente (1)	N1	A1	B1	C1
Moderado (2)	N2	A2	B2	C2
Grave (3)	N3	A3	B3	C3

Quando Iniciar o Tratamento Anti-retroviral

A história natural da infecção pelo HIV em crianças tem espectro amplo, com pacientes variando de progressores rápidos a não-progressores. Cerca de 10 a 15% dos pacientes evoluem com imunodepressão precoce e deterioração clínica nos primeiros dois anos de vida, caracterizando padrão de progressão rápida. A maior parte, 50% a 70%, apresenta padrão de evolução intermediário, em que predominam sinais e sintomas leves nos primeiros 5 anos de vida. Um terceiro grupo, cerca 10 a 15%, tem progressão lenta e livre de manifestações da doença até 8 anos de idade.

Até o presente, os esquemas terapêuticos potentes não resultaram na erradicação da infecção pelo HIV. Portanto, os objetivos do tratamento são, por meio do controle da replicação viral, preservar ou restaurar a integridade imunológica e impedir, postergar ou diminuir as conseqüências da infecção, proporcionando maior sobrevida com qualidade. Esses objetivos podem ser alcançados mesmo quando não se consegue uma redução da carga viral a níveis indetectáveis.

A justificativa para a conduta deste Consenso fundamenta-se na ausência de estudos conclusivos que demonstrem benefícios da terapia ARV precoce, na ausência de sintomatologia clínica e imunossupressão.

Os parâmetros para indicação do início da terapia anti-retroviral baseiam-se na classificação da infecção pelo HIV em criança, conforme critério do *CDC* (Quadro 3). Nas categorias N1 e A1, a recomendação é de acompanhamento clínico e laboratorial regulares, sem tratamento. Nas categorias N2 e B1, pode-se considerar que o tratamento e a introdução da terapia dependerá da evolução clínica e laboratorial. Portanto, recomenda-se o acompanhamento clínico-laboratorial em intervalos inferiores a 3 meses. Nas demais categorias, está indicado o início imediato da terapia.

Quadro 4. Indicações para início de terapia anti-retroviral em crianças infectadas pelo HIV, de acordo com a classificação do CDC/1994.

Alteração Imunológica	N	A	B	C
Ausente (1)	N1	A1	B1	C1
Moderada (2)	N2	A2	B2	C2
Grave (3)	N3	A3	B3	C3

Legenda

Não tratar, observar

<input type="checkbox"/>	Considerar tratamento
<input type="checkbox"/>	Tratar

Intervenção Terapêutica Anti-Retroviral Precoce em Menores de 12 Meses

O consenso brasileiro considera que, devido à escassez de dados relativos às vantagens do tratamento precoce indiscriminado em crianças menores de 12 meses de idade, a indicação do início da terapia nessa população deve seguir os mesmos critérios para outras faixas etárias.

Os estudos de tratamento precoce em crianças de baixa idade são escassos e alguns autores apontam vantagens teóricas. O controle precoce da replicação viral em crianças infectadas verticalmente, por exemplo, poderia preservar a função imune, diminuir a disseminação viral e resultar em melhor curso clínico. Entretanto, novos estudos têm apontado desvantagens em tal terapia, tais como efeitos adversos dos medicamentos, dificuldades na adesão, emergência de resistência, comprometimento da qualidade de vida dos pacientes submetidos a múltiplas drogas e redução de opções de medicamentos para tratamentos subseqüentes. Adicionalmente, há poucos dados de farmacocinética nessa faixa etária e ausência de marcadores prognósticos que permitam identificar crianças que se beneficiariam de terapia precoce.

Parâmetros Imunológicos

A deterioração imunológica está relacionada com a progressão da doença. A contagem absoluta de linfócitos T-CD4+ varia muito nas diferentes faixas etárias, o que não é observado com os valores percentuais. Portanto, variações na contagem percentual de linfócitos T-CD4+ são parâmetros mais estáveis que variações na contagem absoluta para avaliar a progressão da doença em crianças. A interpretação das variações da contagem de células T-CD4+ deve ser cuidadosa, lembrando que, na criança, pode haver diminuição transitória, mesmo frente a doenças intercorrentes leves e naquelas que receberam vacinação. Não se deve modificar o esquema terapêutico ante a redução em única medida. Recomenda-se repetir o exame com pelo menos uma semana de intervalo para confirmação, ou após um mês, se a criança apresentou qualquer tipo de infecção ou foi vacinada.

Parâmetros Viroológicos

A dinâmica da infecção vertical pelo HIV é diferente da observada no adulto. A criança apresenta viremia primária no início da vida e seu sistema imune é relativamente imaturo. Desse modo, ela pode exibir cargas virais elevadas, ou seja, maiores de 10^6 cópias/ml, com taxas de declínio mais lentas do que as apresentadas em adultos, sendo difícil definir limites precisos para a progressão da doença. Apesar de parecer lógico inferir que, quanto maior a carga viral, maior o risco de progressão, existe considerável superposição de valores entre os que progridem rapidamente, lentamente, e os não-progressores.

A análise dos dados disponíveis até o momento revela que a definição de prognóstico não deve ser pautada somente na carga viral, mas principalmente na contagem de células T-CD4+ e na evolução clínica de cada paciente, especialmente quando são crianças menores de 30 meses de idade. Nas crianças com idade superior a 30 meses, os dados de literatura indicam que níveis de viremia plasmática superior a 100.000 cópias/ml e contagem de CD4

inferior a 15% são preditores independentes de risco aumentado para progressão clínica (categoria C) ou morte.

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

Na criança com infecção pelo HIV adquirida por transmissão vertical, a carga viral pode declinar lentamente ao longo do tempo, mesmo sem terapêutica anti-retroviral. Esse declínio é mais rápido durante os primeiros 12 a 24 meses de vida, com redução média de 0,6 log por ano e mais lentamente até 4 a 5 anos de idade, em média de 0,3 log por ano.

Adolescentes Infectados pelo HIV

O adolescente infectado pelo HIV através de transmissão sexual ou uso de drogas injetáveis, após a puberdade, parece ter curso clínico semelhante ao do adulto. Entretanto, um número crescente de crianças infectadas perinatalmente pelo HIV está atingindo a adolescência e apresenta curso clínico diferente dos adolescentes infectados mais tardiamente.

A prescrição de medicação anti-retroviral para o tratamento de infecções oportunistas deve ser baseada no estadiamento da puberdade de Tanner (anexo II) e não na idade cronológica. O adolescente nas fases iniciais da puberdade (Tanner I e II) deve ser tratado segundo as recomendações pediátricas, enquanto aquele em fase adiantada de maturação sexual (Tanner V) deve seguir as recomendações estabelecidas para os adultos (ver o documento *Recomendações para Tratamento Anti-retroviral em Adultos e Adolescentes – 2002*, do Ministério da Saúde). Nas fases intermediárias (Tanner III e IV), o tratamento deve ser individualizado a critério médico. Ante as rápidas transformações observadas nos adolescentes, recomenda-se a avaliação da adequação posológica em intervalos regulares para monitoração de toxicidade e eficácia.

Os adolescentes precisam conhecer sua condição de infectados pelo HIV e ser totalmente informados sobre os diferentes aspectos e implicações da infecção, a fim de cumprir adequadamente as orientações médicas. Além disso, necessitam ser orientados acerca dos aspectos de sua sexualidade e os riscos de transmissão sexual aos seus parceiros. Finalmente, devem ser encorajados a envolver seus pais ou responsáveis em seu atendimento.

A adesão do adolescente à terapia anti-retroviral sofre a influência de algumas peculiaridades observadas nessa faixa etária, tais como: a negação e o medo de sua condição de infectado pelo HIV, a desinformação, o comprometimento da auto-estima, o questionamento sobre o sistema de saúde e a eficácia da terapêutica e as dificuldades em obter apoio familiar e social.

Com a finalidade de melhorar o acompanhamento clínico e a adesão ao tratamento, sugerem-se as seguintes estratégias:

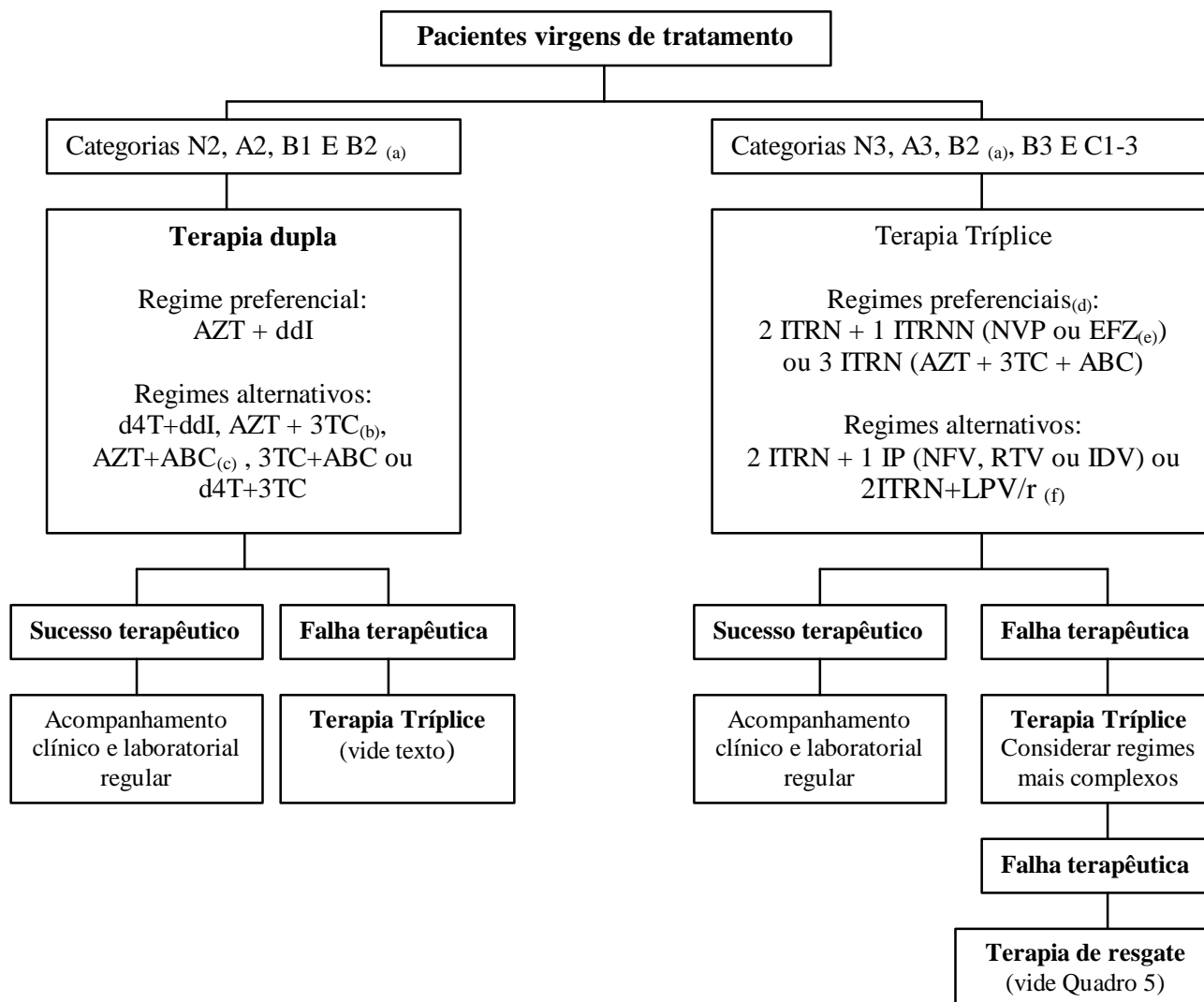
- Preparar adequadamente o adolescente para a revelação do diagnóstico, de preferência com suporte psicológico;
- Negociar um plano de tratamento em que haja envolvimento e compromisso do adolescente, informando-o adequadamente sobre questões ligadas ao prognóstico;
- Buscar a participação da família, amigos e, eventualmente, de instituições para apoiá-lo durante seu tratamento;
- Estimular a criação de grupos de discussão entre a clientela de adolescentes atendida pelo serviço;

- Na escolha do regime anti-retroviral, considerar não somente a potência, mas também a viabilidade do esquema, levando em conta a comodidade posológica;
- Esclarecer sobre a possibilidade de efeitos colaterais e conduta frente a eles.

Esquemas Terapêuticos Recomendados

Pacientes Virgens de Tratamento

Para os pacientes virgens de tratamento, as opções terapêuticas são apresentadas na Figura 2. Os critérios de sucesso e de falha terapêutica, bem como o detalhamento do acompanhamento clínico e laboratorial, são encontrados nas seções pertinentes.

Figura 2. Fluxograma para Terapia Anti-retroviral Inicial em Crianças

(a) Nas crianças menores de 1 ano de idade, classificadas como B2, deve-se considerar com cuidado a escolha do regime terapêutico, na medida em que nessa faixa etária, essa categoria configura gravidade na evolução, justificando a opção pela terapia tríplice. Crianças maiores, com 4 a 5 anos de idade, classificadas como A1, A2 ou B1 e que, evolutivamente, apresentam-se como B2, entende-se que é progressão lenta e a conduta é terapia dupla.

(b) Quanto aos esquemas alternativos para terapia dupla, deve-se considerar que precisam ser poupadas drogas que terão utilidade na composição da terapia tríplice quando for necessária, especialmente a lamivudina (3TC), em virtude de características de seu perfil, ou seja, indução rápida de resistência quando associado ao AZT.

(c) A inclusão do abacavir para compor o esquema duplo baseia-se em suas características de boa penetração em sistema nervoso central, potência anti-viral, menor indução de resistência, administração em duas tomadas diárias e disponibilidade de solução oral. Apesar da escassez de dados da literatura, comum a muitas das drogas citadas e indicadas neste consenso, os resultados do estudo PENTA V demonstram a eficácia dessa droga associada a outro inibidor de transcriptase reversa análogo de nucleosídeo (AZT ou 3TC).

(d) A opção preferencial pelos esquemas 3 ITRN (AZT+3TC+ABC) ou 2 ITRN + 1 ITRNN está baseada em uma melhor adesão e em uma menor toxicidade, reservando-se para uma fase posterior o esquema com 2 ITRN + 1 IP.

(e) Dados sobre efavirenz em crianças são limitados e informações sobre biodisponibilidade e dose em menores de 3 anos de idade não estão disponíveis.

(f) O LPV/r está indicado como componente da terapia tríplice inicial em crianças menores de 2 anos de idade com progressão rápida da doença.

A terapia anti-retroviral, considerando as recomendações do texto, deve ser individualizada e cuidadosamente planejada, em conjunto com os responsáveis pelo paciente e, quando possível, também com o paciente. Tal procedimento tem como objetivo maximizar a adesão aos esquemas terapêuticos indicados, fator fundamental para o sucesso do tratamento.

Observações:

- A monoterapia com AZT está indicada somente para redução da transmissão vertical em gestantes que apresentam carga viral menor que 10.000 cópias/ml e que não necessitam de terapia anti-retroviral.
- Deve-se reservar o d4T para as situações de contra-indicação absoluta ao uso de AZT e o 3TC para as situações de contra-indicação absoluta de ddI. O uso inicial de 3TC implica risco elevado de restrição para trocas posteriores.
- Na escolha dos ITRN, recomenda-se a inclusão de AZT, d4T ou ABC por causa da boa penetração desses agentes no SNC.
- Os pacientes com indicação de tratamento de tuberculose, em esquemas que incluam rifampicina, devem ter a seleção das drogas anti-retrovirais compatibilizada conforme a ocorrência de interações medicamentosas adversas. Dentre a classe de IP, somente RTV é compatível; dentre os ITRNN, o EFV e todos os ITRN, inclusive ABC, são compatíveis.

O abacavir apresenta risco potencial de reações graves de hipersensibilidade, potencialmente fatais (vide quadro 6). Sempre que houver suspeita dessas reações, a droga deve ser imediatamente suspensa e sua reintrodução está formalmente contra-indicada.

Para outros fármacos que apresentam risco potencial de reações graves de hipersensibilidade como a nevirapina e efavirenz, observar a extensão da reação; caso continue ou aumente, suspender o uso da droga.

Conceito de Sucesso Terapêutico

O Grupo de Consenso considera que o conceito de sucesso terapêutico não deve se basear primordialmente na redução da carga viral a níveis indetectáveis, visto que tal redução freqüentemente não é alcançada. Os parâmetros laboratoriais de sucesso são: a redução da carga viral superior a 1 log após 4 a 6 meses de tratamento, a elevação de 5 pontos percentuais na contagem de CD4 para os pacientes na categoria imunológica 3 e a manutenção ou elevação em qualquer nível para os de categoria 1 ou 2. É importante enfatizar o uso de parâmetros clínicos como a retomada do crescimento pôndero-estatural, do desenvolvimento neuropsicomotor e o controle das complicações clínicas da infecção na determinação do sucesso terapêutico. Qualidade de vida, objetivo fundamental do tratamento, é algo subjetivo e só bem avaliado a longo prazo.

Mudança na Terapia Anti-retroviral

A mudança está indicada nas situações de intolerância, toxicidade e falha terapêutica.

Antes de indicar mudança terapêutica baseada em sinais de intolerância, deve-se considerar que os sintomas mais freqüentes, como náuseas, vômitos, dor abdominal e cefaléia, são leves e, geralmente, desaparecem após as primeiras semanas de uso. A eficácia da terapia anti-retroviral deverá ser avaliada entre 8 a 12 semanas.

Falha Terapêutica

A falha terapêutica está relacionada freqüentemente à dificuldade de adesão ao tratamento. Essa possibilidade sempre deve ser investigada.

Os critérios de falha terapêutica são os seguintes:

Critérios clínicos

- Deterioração neurológica;
- Falha no crescimento e/ou desenvolvimento neuropsicomotor;
- Mudança de categoria clínica.

Observação: a mudança de categoria clínica com estabilidade imunológica e viral nem sempre implica necessidade de mudança de terapia.

Critérios imunológicos

- Mudança de categoria imunológica;
- Para criança na categoria imunológica 3 ($CD4 < 15\%$), decréscimo persistente igual ou maior que 5% (por exemplo: de 15 para 10%, ou de 10 para 5%);
- Redução de $>20\%$ na contagem absoluta ou percentual de células T-CD4+, em pelo menos duas determinações seriadas.

Critérios virológicos

- A variabilidade deve ser considerada na interpretação da carga viral. Desse modo, somente alterações maiores de 5 vezes (0,7 log) em crianças menores de 2 anos, e de pelo menos 3 vezes (0,5 log) nas maiores de 2 anos de idade, depois de testes confirmados em 2ª determinação, refletirão alteração com relevância clínica e biológica.
- Resposta virológica inferior à minimamente aceitável depois de 8 a 12 semanas de tratamento:
 - a) crianças em uso de 2 ITRN + 1 IP, 2 ITRN + 1 ITRNN ou 3 ITRN: redução < 1,0 log em relação ao nível inicial;
 - b) crianças em uso de 2 ITRN: redução < 0,7 log em relação ao nível inicial;
 - c) aumento persistente da carga viral depois do início do tratamento: > 0,7 log em crianças < 2 anos, e > 0,5 log em crianças ≥ 2 anos.

Observações:

1. A carga viral indetectável nem sempre é alcançada em crianças, não sendo indicação absoluta de falha terapêutica; a diminuição persistente de 1,5 a 2 log, associada com boa evolução clínica e estabilidade da resposta imunológica, é considerada boa resposta e não justifica a troca.
2. As crianças que apresentaram supressão virológica e posteriormente voltaram a apresentar carga viral detectável em níveis inferiores aos de pré-tratamento devem ser avaliadas com cuidado, nem sempre implicando mudança de terapêutica.

A alteração de terapêutica baseada em provas laboratoriais deve ser efetuada somente após a repetição dessas provas, com comprovação dos resultados

Reconstituição Imunológica Imediata após o Início da Terapia Anti-Retroviral:

Após o início da terapia anti-retroviral eficaz, ocorre controle da replicação viral de certo modo acelerada e elevação de linfócitos T CD4+ mais lenta e progressiva. Durante esse período e dependendo da recuperação dos LTCD4+, infecções oportunistas latentes e sem expressão clínica, por causa da falta de reconhecimento do sistema imunológico, podem se tornar aparentes (ex. infecção pelo Herpes zoster, tuberculose, dermatite atópica, entre outras). Este quadro faz parte do processo de reconstituição imunológica imediata, de duração em média de 4 a 12 semanas e não deve ser considerado como falha terapêutica ou resistência viral.

Toxicidade

Os parâmetros de toxicidade das drogas anti-retrovirais podem ser observados no anexo I, bem como os procedimentos para o manejo de eventos adversos.

Considerações para Mudança do Esquema Terapêutico

1. Dados conclusivos sobre eficácia e farmacocinética de algumas associações não estão disponíveis em crianças.
2. Em casos de toxicidade ou intolerância, trocar a droga ou, se possível, reduzir a dose temporariamente, dentro da margem de eficácia terapêutica.
3. No caso de falha terapêutica:
 - 3.1. em esquema duplo: passar para esquema triplo, trocando pelo menos um ITRN.
 - 3.2. em esquema triplo: trocar pelo menos duas drogas, sendo uma de cada classe.
4. Em todas as mudanças de esquema terapêutico, levar em consideração a resistência cruzada.

Associações Não Aceitáveis

AZT + d4T

1 ITRN + IP em dupla terapia

1 ITRN + ITRNN em terapia dupla

1 ITRNN + IP em terapia dupla

3 ou mais ITRN, exceto AZT+3TC+ABC

2 ou mais ITRNN

5 ou mais ARV

Testes de Genotipagem do HIV

A experiência clínica com testes de genotipagem do HIV na população pediátrica é limitada. Vários fatores, além da emergência de cepas de HIV resistentes às drogas anti-retrovirais (ARV), podem determinar a falha terapêutica, tais como altas taxas de replicação viral pré-terapia ARV, questões farmacocinéticas, resistência celular e má-adesão.

Contudo, estudos recentes indicam que os testes de genotipagem podem auxiliar na mudança do esquema anti-retroviral na 1^a. ou 2^a. falha terapêutica. Em pacientes multi

experimentados em ARV os testes de genotipagem não tem demonstrado benefício clínico significativo na escolha dos regimes de resgate.

A Rede Nacional de Genotipagem (RENAGENO) estabeleceu critérios para a indicação da realização dos testes de genotipagem do HIV, abaixo descritos:

- Falha virológica, imunológica ou clínica em esquema duplo;
- Primeira falha virológica em esquema triplo com ITRNN;
- Primeira falha virológica em esquema triplo com IP;
- Segunda falha virológica em esquema triplo com IP.

Além disso, são consideradas condições necessárias para a realização do exame de genotipagem: pacientes com boa adesão ao tratamento, pacientes em uso de terapia ARV no período da coleta de sangue para o exame, carga viral superior a 5.000 cópias/ml e último exame de carga viral realizado no prazo máximo de 2 meses da data de solicitação do exame.

Quadro 5. Esquemas de tratamento anti-retroviral para pacientes em falha terapêutica

TRATAMENTO ANTERIOR	ESQUEMA DE TRATAMENTO RECOMENDADO
2 ITRN	2 ITRN (sendo pelo menos 1 novo) ⁽¹⁾ + 1 ITRNN ou 2 ITRN (sendo pelo menos 1 novo) ⁽¹⁾ + IP ⁽²⁾
2 ITRN + ITRNN	2 ITRN (sendo pelo menos 1 novo) ⁽¹⁾ + IP ⁽²⁾
3 ITRN	2 ITRN (sendo pelo menos 1 novo) ⁽¹⁾ + 1 ITRNN ou 2 ITRN (sendo pelo menos 1 novo) ⁽¹⁾ + IP ⁽²⁾
2 ITRN + Nelfinavir Ritonavir Indinavir	2 ITRN (sendo pelo menos 1 novo) ⁽¹⁾ + APV ou 2 ITRN (sendo pelo menos 1 novo) ⁽¹⁾ + LPV/r
2 ITRN + APV	2 ITRN (pelo menos 1 novo) ⁽¹⁾ + 1 ITRNN + IP ⁽³⁾
2 ITRN + LPV/r (2 ^a .falha)	2 ITRN (pelo menos 1 novo) ⁽¹⁾ + 1 ITRNN + IP ⁽³⁾
2 ITRN + LPV/r (em primeiro esquema)	2 ITRN (pelo menos 1 novo) + APV ou 2 ITRN (pelo menos 1 novo) + ITRNN
ITRN = inibidor da transcriptase reversa análogo de nucleosídeo AZT= zidovudina, ddI= didanosina, d4T= estavudina, 3TC= lamivudina e ABC= abacavir	
ITRNN = inibidor da transcriptase reversa não-análogo de nucleosídeo NVP= nevirapina e EFZ= efavirenz	
IP = inibidor da protease NFV= nelfinavir, RTV= ritonavir, IDV= indinavir, APV= amprenavir e LPV/r = Lopinavir + ritonavir	

(1) Sempre que possível, os dois ITRN deverão ser novos.

(2) IP, exceto APV e LPV/r

(3) Utilizar, preferencialmente, um IP ao qual o paciente não tenha sido exposto.

Quadro 6a. Inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeo para uso pediátrico

Nome Genérico e apresentação	Dosagem	Efeitos Adversos	Interações
Abacavir Comprimido 300 mg Solução oral 20mg/ml fr. 240ml	Neonato: não aprovado para < 3 meses Crianças > 3meses /adolescentes: 8 mg/kg 12/12h (dose máxima: 300mg12/12h)	Frequentes: náuseas, vômitos, cefaléia, erupção cutânea, anorexia e fadiga Infrequente (porém grave): 3-5 % dos pacientes desenvolvem reação de hipersensibilidade, potencialmente fatal ⁽¹⁾	Nota: usar somente associado ao AZT e/ou 3TC Etanol diminui a eliminação do abacavir
Didanosina (ddI) Comprimido 25 e 100mg Pó p/solução oral 10mg/ml fr.400ml (administrar 1h antes ou 2h após alimentação)	Neonato (< 90 dias): 50mg/m ² 12/12h Crianças: 90-120 mg/m ² 12/12h (dose máxima 200 mg 12/12h) dose usual (SC): 1,1 a 1,4m ² :100mg 12/12h 0,8 a 1,0m ² : 75 mg 12/12h 0,5 a 0,7m ² : 50 mg 12/12h <0,5m ² : 25 mg 12/12h Adultos/adolescentes: ≥ 60kg: 200mg 12/12h e < 60kg: 125mg 12/12h	Frequentes: diarreia, dor abdominal, náusea, vômito, neuropatia periférica Infrequentes: pancreatite, toxicidade hepática, despigmentação retiniana	Ritonavir ou delavirdina (↓ absorção). Administrar com intervalo mínimo 2h Indinavir (↓ absorção). Administrar com intervalo mínimo 1h. Nota: a combinação de ddI+d4T, apesar do potencial para neurotoxicidade aditiva, tem se mostrado segura e eficaz. Dapsona, cetoconazol, itraconazol, tetraciclina ou fluoroquinolonas (↓ da absorção). Administrar 2h antes ou depois do ddI. Medicamentos associados com pancreatite, tais como etambutol e pentamidina, devem ser evitados ou administrados com precaução. Medicamentos associados com neuropatia periférica, tais como etambutol, etionamida, fenitoína, hidralazina, glutetimida, isoniazida, vincristina e cisplatina devem ser evitados ou administrados com precaução.

(1) Sempre que houver suspeita dessa reação (febre associada a um ou mais dos seguintes sintomas: rash cutâneo, náuseas/vômitos, astenia, diarreia, prurido, cefaléia, fadiga, mialgia, calafrios e mucosite), a droga deve ser suspensa imediatamente e não deverá ser reintroduzida. Esse quadro ocorre, em geral, nas primeiras 6 semanas de terapia.

Cálculo da superfície corporal em m² (SC):

$$SC = \sqrt{[\text{peso (kg)} \times \text{est. (cm)}] / 3600} \quad (\sqrt{=} \text{ raiz quadrada})$$

$$SC = \{[\text{peso (kg)} \times 4] + 7\} / [\text{peso (kg)} + 90]$$

Considerando as informações divulgadas a respeito de mortes ocorridas em pacientes após a reintrodução do abacavir, sem que os mesmos tenham apresentado sintomas relacionados à reação de hipersensibilidade, recomenda-se que, nos casos de interrupção do uso da droga por quaisquer motivos não relacionados com a reação de hipersensibilidade, o ABC só poderá ser reintroduzido sob estreita vigilância médica

Quadro 6b. Inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeo para uso pediátrico

Nome Genérico e apresentação	Dosagem	Efeitos Adversos	Interações
Estavudina (d4T) Cápsula 30 e 40mg Pó p/solução oral 1mg/ml fr.200ml	Neonato: dose sob estudo em ensaios clínicos Crianças: 1mg/kg 12/12h (até 30kg) Adolescentes: ≥ 60kg: 40mg 12/12h e < 60kg: 30mg 12/12h	Freqüentes: cefaléia, distúrbios GI e exantema Infreqüentes: neuropatia periférica, pancreatite, toxicidade hepática	Zidovudina (potencial para redução da atividade anti-retroviral). Evitar uso concomitante. Nota: a combinação de ddI+d4T, apesar do potencial para neurotoxicidade aditiva, tem se mostrado segura e eficaz. Medicamentos associados com neuropatia periférica, tais como etambutol, etionamida, fenitoína, hidralazina, glutetimida, isoniazida, vincristina e cisplatina devem ser evitados ou administrados com precaução.
Lamivudina (3TC) Comprimido 150mg Solução oral 10mg/ml fr.240ml	Neonato (< 30dias): 2mg/kg 12/12h Crianças: 4 mg/kg 12/12h (dose máxima: 150 mg 12/12h) Adolescentes: ≥ 50kg: 150mg 12/12h e < 50kg: 2mg/kg 12/12h	Freqüentes: Cefaléia, fadiga, náusea, diarreia, exantema e dor abdominal Infreqüentes: pancreatite, neuropatia periférica, potencialização da anemia pelo AZT	↑ risco de pancreatite com d4T, INH e fenitoína ↑risco neuropatia com d4T e ddI SMX-TMP (↑ biodisponibilidade de 3TC). Não há necessidade de ajuste de dose.
Zidovudina (AZT) Cápsula 100 mg Solução oral 10mg/ml fr.200ml Frasco-ampola 10mg/ml 20ml	Prematuros < 34 semanas de gestação (dose sob estudo em ensaios clínicos): 1,5mg/kg, VO ou IV, 12/12h, nas primeiras duas semanas, e 2mg/kg 8/8h, por mais 4 semanas Neonato (< 90 dias) : 2mg/kg VO 6/6h ou 1,5mg/kg IV 6/6h Crianças: 90-180 mg/m ² 8/8h (dose máxima: 600 mg/dia) Adolescentes: 200mg 8/8h ou 300mg 12/12h	Freqüentes: anemia, neutropenia, intolerância GI, cefaléia Infreqüentes: miopatia, miocardiopatia, hepatite, acidose láctica, insuficiência hepática fulminante.	Estavudina ou ribavirina (potencial para redução da atividade anti-retroviral). Evitar uso concomitante. Ganciclovir, interferon alfa, anfotericina B, flucitosina, SMX-TMP, dapsona, pirimetamina, citostáticos ou sulfadiazina (↑ risco de toxicidade hematológica). Monitorar anemia e neutropenia. Probenecida, fluconazol, atovaquona, metadona ou ácido valpróico (↑ níveis séricos do AZT). Monitorar toxicidade do AZT. Claritromicina (provável ↓ absorção). Administrar com intervalo mínimo 4h

Quadro 7. Inibidores da transcriptase reversa não-análogos de nucleosídeo para uso pediátrico

Nome Genérico e apresentação	Dosagem	Efeitos Adversos	Interações
Efavirenz Cápsula 200mg Solução oral 30mg/ml fr.180ml (administrar preferencialmente à noite, durante as primeiras 2 a 4 semanas)	Crianças < 3 anos: dados não disponíveis Crianças > 3 anos: - Solução oral: 13 a < 15kg: 270mg ou 9ml 1x/d 15 a < 20kg: 300mg ou 10ml 1x/d 20 a < 25kg: 360mg ou 12ml 1x/d 25 a 32,5kg: 450mg ou 15ml 1x/d 32,5 a <40kg: 510mg ou 17ml 1x/d ≥ 40kg: 720mg ou 24ml 1x/d - Cápsula: 13 a < 15kg: 200mg 1x/d 15 a < 20kg: 250mg 1x/d 20 a < 25kg: 300mg 1x/d 25 a 32,5kg: 350mg 1x/d 32,5 a <40kg: 400mg 1x/d ≥ 40kg: 600mg 1x/d Adolescentes: 600mg (3 cápsulas de 200mg) 1x/d	Freqüentes: erupção cutânea, sintomas neurológicos, pesadelos, alucinações, ↑ transaminases. Atenção: uso não indicado em gestantes (teratogenicidade em macacas)	Indinavir (↓ níveis séricos de IDV em 31%). Considerar ajuste de dose Nelfinavir (↑ os níveis séricos de NFV em 20%). Não há necessidade de ajuste de dose Ritonavir (↑ níveis séricos de RTV e EFZ). Monitorar toxicidade Saquinavir (↓ níveis séricos de SQV). Evitar o uso como único IP. Evitar o uso concomitante com outros ITRNN O efavirenz não deve ser co-administrado com: astemizol, terfenadina, midazolam, triazolam, cisaprida ou alcalóides de ergot. Outras interações significativas: warfarina, claritromicina, rifabutina, rifampicina, etinilestradiol, fenobarbital ou fenitoína.
Nevirapina Comprimido 200mg Suspensão oral 10mg/ml fr.240ml	Neonato: dose sob estudo em ensaios clínicos Crianças: 120-200 mg/m ² 12/12h (iniciar dose 1x/d por 14 dias e ↑ para dose usual, na ausência de erupção cutânea ou outros efeitos adversos) (dose máxima: 200 mg 12/12h) Adolescentes: 200mg 12/12h (iniciar 200mg 1x/d por 14 dias e ↑ para dose usual, na ausência de erupção cutânea ou outros efeitos adversos)	Freqüentes: erupção cutânea, sedação, cefaléia, distúrbios gastro-intestinais Infreqüentes: aumento das enzimas hepáticas e, raramente, hepatite	A nevirapina ↓ os níveis séricos de indinavir e ritonavir. Evitar o uso concomitante com amprenavir, saquinavir ou outros ITRNN A nevirapina não deve ser co-administrada com rifampicina ou cetoconazol Medicamentos com de potencial interação que requer estreito monitoramento: rifabutina, contraceptivos orais, midazolam, triazolam, anticoagulantes orais, digoxina, fenitoína e teofilina.

Quadro 8a. Inibidores da protease para uso pediátrico

Nome Genérico e apresentação	Dosagem	Efeitos Adversos	Interações
Amprenavir Cápsula 150mg Solução oral 15 mg/ml fr. 240ml	Crianças < 3 anos: não recomendado Crianças > 4 anos/adolescentes (< 50kg): - Solução oral: 22,5 mg/kg 12/12h (dose máxima: 2.800 mg/dia) - Cápsula: 20mg/kg 12/12h (dose máxima: 2.400 mg/dia) Adolescentes (> 50 kg): 1.200mg (8 cápsulas de 150mg) 12/12h	Freqüentes: vômitos, náuseas, diarreia, parestesia perioral e erupção cutânea. Infreqüentes: ↑ colesterol, hiperglicemia, <i>diabetes mellitus</i> , anemia hemolítica, sangramento espontâneo em hemofílicos Infreqüente (graves): Hipersensibilidade grave com risco de evolução para Síndrome Stevens-Johnson (1%)	Didanosina ou anti-ácidos (↓ absorção do APV). Administrar com intervalo mínimo de 1h A co-administração de efavirenz ou APV diminui os níveis de APV em 39%. Evitar o uso concomitante com delavirdina, nevirapina, indinavir, saquinavir ou neflinavir Rifabutina (↑ níveis séricos de rifabutina). Reduzir dose de rifabutina à metade quando usada com APV O APV não deve ser co-administrado com: astemizol, beperidil, cisaprida, derivados do ergot, midazolam, rifampicina, triazolam ou vitamina E. Podem ocorrer interações com amiodarona, lidocaína, anti-depressivos tricíclicos, quinidina e warfarin, e a administração desses fármacos deve ser monitorizada. O APV deve ser usado com cautela em pacientes com alergia às sulfonamidas (potencial reação cruzada).
Indinavir Cápsula 400 mg (administrar 1h antes ou 2h após alimentação) Hidratação abundante para minimizar o risco de nefrolitíase	Neonato: dados não disponíveis Crianças (dose sob estudo em ensaios clínicos): 500 mg/m ² 8/8 h. Em crianças com pequena superfície corporal (<0.6m ²), dose pode ser menor: 300-400mg/m ² 8/8h. Adolescentes: 800mg 8/8h	Freqüentes: Náusea, dor abdominal, cefaléia, sabor metálico, tontura e hiperbilirrubinemia (10%) Infreqüentes: Sangramento espontâneo em hemofílicos, hiperglicemia, cetoacidose, diabetes e anemia hemolítica. Infreqüentes (graves): Nefrolitíase (4%) e exacerbação de doença hepática crônica	Didanosina (↓ absorção de do IDV). Administrar com intervalo mínimo de 1h A co-administração de NVP pode diminuir os níveis de IDV. A co-administração com NFV aumenta a concentração de ambos os fármacos. Evitar o uso concomitante com amprenavir ou saquinavir O IDV não deve ser co-administrado com: rifampicina, astemizol, terfenadina, cisaprida, derivados do ergot, midazolam ou triazolam. Rifabutina (↑ níveis séricos de rifabutina). Reduzir dose de rifabutina a metade quando usada com IDV Cetoconazol ou itraconazol aumentam os níveis de IDV.

Quadro 8b. Inibidores da protease para uso pediátrico

Nome Genérico e apresentação	Dosagem	Efeitos Adversos	Interações
Lopinavir/ritonavir Cápsula 133,3/33,3mg Solução oral 80/20mg/ml fr.160ml (administrar com alimentos)	Neonato (< 6 meses): dados não disponíveis Crianças (6 meses a 12 anos): 230mg LPV/m ² 12/12h (dose máxima: 400mg LPV 12/12h) Dose usual (SC): 0,25m ² : 0,7 ml 12/12h 0,5m ² : 1,4 ml 12/12h 0,75m ² : 2,2 ml 12/12h 1m ² : 2,9 ml 12/12h 1,25m ² : 3,6 ml 12/12h 1,5m ² : 4,3 ml 12/12h 1,75m ² : 5 ml 12/12h Adolescentes: 400mg LPV 12/12h	Freqüentes: Diarréia, cefaléia, astenia, náusea e vômito. ↑ colesterol e triglicérides, e erupção cutânea em pacientes em uso LPV/r com outros ARV. Infreqüentes: Sangramento espontâneo em hemofílicos, pancreatites, hiperglicemia, cetoacidose, diabetes e hepatite	Efavirenz ou nevirapina (↓ níveis séricos de LPV). Aumentar a dose de LPV para 300mg/m ² 12/12h. Evitar o uso concomitante com amprenavir, saquinavir, indinavir ou adicional ritonavir Didanosina (↓ absorção). Administrar com intervalo mínimo de 1h O LPV/r não deve ser co-administrado com: rifampicina, flecainida, propafenona, astemizol, terfenadina, cisaprida, derivados do ergot, pimozida, midazolam, triazolam, lovastatina ou sinvastatina. Carbamazepina, fenitoína, fenobarbital ou dexametasona (↓ níveis séricos de LPV). Usar com precaução. Atorvastatina ou cerivastatina (↑ níveis séricos dos inibidores da HMG-coA redutase). Considerar uso de drogas alternativas. Rifabutina (↑ níveis séricos de rifabutina). Reduzir dose de rifabutina a 75% da dose usual recomendada. Medicamentos com de potencial interação que requer estreito monitoramento ou ajuste de dose: amiodarona, bepridil, lidocaína (sistêmica), quinidina, ciclosporina, rapamicina, felodipina, nifedipina, nicardipina, metadona, sildenafil, cetoconazol, itraconazol, etinestradiol. Metronidazol ou dissulfiram (efeito antabuse com o conteúdo de álcool etílico da preparação de ritonavir).

Quadro 8c. Inibidores da protease para uso pediátrico

Nome Genérico e apresentação	Dosagem	Efeitos Adversos	Interações
<p>Nelfinavir Comprimido 250mg Pó p/susp. 50mg/g (1 medida =50mg) (administrar com alimentos não-ácidos)</p>	<p>Neonato: dose sob estudo em ensaios clínicos Crianças: 30mg/kg 8/8h (dose máxima: 750 mg 8/8h) Adolescentes: 750mg 8/8h ou 1250mg 12/12h</p>	<p>Frequentes: diarreia Menos frequentes: astenia, dor abdominal, exantema e exarcebação de doença hepática crônica Infrequentes: Sangramento espontâneo em hemofílicos, hiperglicemia, cetoacidose e diabetes</p>	<p>Didanosina (↓ absorção do NFV). Administrar com intervalo mínimo de 1h Saquinavir (↑ níveis séricos de SQV). Não há necessidade de ajuste de doses. Nevirapina (↓ níveis séricos de NFV). Não há necessidade de ajuste de doses Evitar o uso concomitante com Delavirdina ou Amprenavir O nelfinavir não deve ser co-administrado com: rifampicina, fenobarbital, fenitoína, carbamazepina, derivados do ergot, astemizol, quinidina, amiodarona, terfenadina, cisaprida, midazolam ou triazolam. Rifabutina (↑ níveis séricos de rifabutina). Reduzir dose de rifabutina a metade quando usada com NFV Bloqueadores de cálcio (possibilidade de aumento dos níveis séricos dos bloqueadores). Monitorar toxicidade.</p>
<p>Ritonavir Cápsula 100 mg Solução oral 80 mg/ml fr.240ml</p>	<p>Neonato: dose sob estudo em ensaios clínicos Crianças: 350 a 400mg/m² 12/12h (dose máxima: 600 mg 12/12h) (iniciar com 200 mg/m² e ↑ 50 mg/m² de 3/3 dias, até atingir a dose usual) Adolescentes: 600mg 12/12h (iniciar com 300mg 12/12h e ↑ 100mg 12/12h, a cada 3 ou 4 dias, até atingir a dose usual)</p>	<p>Frequentes: náusea, vômitos, diarreia, cefaléia, dor abdominal e anorexia Menos frequentes: parestesias perioral e periférica, ↑ da enzimas hepáticas Infrequentes: Sangramento espontâneo em hemofílicos, pancreatite, aumento de colesterol e triglicérides, hiperglicemia, cetoacidose e diabetes</p>	<p>Didanosina (↓ absorção de do RTV). Administrar com intervalo mínimo de 1h Saquinavir (↑ níveis séricos de SQV). Ajustar a dose de SQV (cápsulas duras ou <i>soft gel</i>) para 400mg 2x/dia e de RTV para 400mg 2x/dia. O ritonavir não deve ser co-administrado com: meperidina, piroxicam, propoxifeno, amiodarona, encainida, flecainida, propafenona, quinidina, beperidil, rifabutina, rifampicina, derivados do ergot, astemizol, terfenadina, cisaprida, clozapina, pimozida, clorazepato, alprazolam, diazepam, estazolam, flurazepam, midazolam, triazolam, zolpidem, cisaprida, astemizol e terfenadina. Desipramina (↑ níveis séricos de desipramina). Considerar a redução da dose de desipramina. Teofilina (↓ níveis séricos de teofilina). Considerar aumento da dose de teofilina. Carbamazepina, dexametasona, fenobarbital, fenitoína e digoxina (alterações dos níveis séricos). Monitorar as drogas: metronidazol e dissulfiram (efeito antabuse com o conteúdo de álcool etílico da preparação de ritonavir).</p>

DROGAS PARA TRATAMENTO E PROFILAXIA DAS INFECÇÕES ASSOCIADAS À AIDS EM CRIANÇAS

1 - INFECÇÕES BACTERIANAS

1.1 - Infecções por patógenos comuns.

Crianças infectadas pelo HIV apresentam risco aumentado de infecções bacterianas moderadas ou graves, com recorrências frequentes. O patógeno mais comum nas infecções bacterianas graves é o *Streptococcus pneumoniae*. O tratamento antimicrobiano de tais condições deve seguir as mesmas normas indicadas para crianças imunocompetentes, com decisões individualizadas para o grupo etário, atentando para a gravidade e fatores epidemiológicos, como a origem comunitária ou hospitalar, bem como padrões locais de resistência bacteriana.

1.2 - TUBERCULOSE (*Mycobacterium tuberculosis*)

Tratamento primário:

Isoniazida (INH) 10/mg/kg/dia VO 1x/dia (dose máxima: 300 mg/dia);

Rifampicina (RMP) 10 mg/kg/dia VO 1x/dia (dose máxima: 600 mg/dia);

Pirazinamida (PZA) 35 mg/kg/dia VO 1x/dia (dose máxima: 2g/dia).

- INH + RMP + PZA por 2 meses

- INH + RMP por mais 4 meses

Tratamento alternativo:

Esquema proposto para retratamento, para recidiva ou doença ativa após abandono:

INH + RMP+ PZA + Etambutol (EMB) (25 mg/kg/dia VO 1x/dia) por 2 meses

INH + RMP + EMB por mais 4 meses

1.3 – MICOBACTERIOSE ATÍPICA (*Mycobacterium avium-intracellulare*- MAI) – culturas positivas em sangue, medula óssea, outros fluidos e tecidos

Tratamento: claritromicina + etambutol ou azitromicina + etambutol

- Claritromicina 15 mg/kg/dia VO 12/12h

- Azitromicina 20 mg/kg/dia VO 12/12h

- Etambutol 15-20 mg/kg/dia VO 1x/dia

2 - INFECÇÕES FÚNGICAS

2.1 - ASPERGILOSE – Pneumonia

Tratamento primário: Anfotericina B 0,5-1,0 mg/kg/dia IV 1x/dia por 30 dias ou até evidência de resposta adequada.

Tratamento alternativo: Itraconazol 3-6 mg/kg/dia VO 12/12h.

Comentários: Itraconazol pode ser usado como profilaxia secundária.

2.2 - CANDIDÍASE (*Candida albicans*)

A - oral:

Tratamentos tópicos:

Nistatina solução 500.000-1.000.000UI 3-5 x/dia, 5-7 dias

Clotrimazol gel 3-5x/dia, 5-7 dias

Tratamentos alternativos (na ausência de resposta)

Cetoconazol 4-7 mg/kg/dia VO 1x/dia, 10-14 dias ou

Fluconazol 3-6 mg/kg/dia 12/12 h ou 24/24 h

Comentários: Recidivas são comuns. Manter higiene bucal.

B - esofagiana:

Tratamento primário: Cetoconazol 4-7 mg/kg/dia VO 1x/dia por 10 a 28 dias ou fluconazol 3-6 mg/kg/dia em uma ou duas doses pelo mesmo período

Tratamento alternativo: Anfotericina B 0,5 mg/kg/dia IV 1x/dia por 7 dias

C - perineal:

Tratamento primário: Uso tópico de nistatina, miconazol ou clotrimazol creme 4x/dia por 7-10 dias

Tratamento alternativo: Se não responder à terapêutica tópica usar cetoconazol 4-7 mg/kg/dia VO 1x/dia por 7 dias ou fluconazol

D - sistêmica:

Tratamento primário: Anfotericina B 0,5-1,0 mg/kg/dia IV 1x/dia por 6-8 semanas

2.3 - CRIPTOCOCOSE (*Cryptococcus neoformans*) – Cerebral, pulmonar, ganglionar, disseminada

Tratamento primário: Anfotericina B 0,5-1,0 mg/kg/dia IV 1x/dia até negatificação das culturas ou com dose total de 1,0 a 1,5 g

Tratamento alternativo: Fluconazol 3-6 mg/kg/dia VO 1x/dia por 6-10 semanas

Resposta inadequada: Anfotericina B + Fluconazol 3-6 mg/kg/dia VO, IV 1x/dia ou Anfotericina B+ Fluocitosina 100mg/kg/dia VO 4x/dia por 45 dias

Manutenção: Anfotericina B 1mg/kg IV 1-3x/semana indefinidamente ou
Fluconazol 3-6 mg/kg VO 1x/dia indefinidamente

2.4 - PARACOCCIDIOIDOMICOSE – Pulmonar, intestinal, disseminada

Tratamento primário:

1 - Anfotericina B 0,5-1,0 mg/kg/dia IV 1x/dia por 6-8 semanas (dose total de ataque 30-50mg/kg)

2 - Itraconazol 3-4 mg/kg/dia VO 2x/dia

Manutenção: SMX-TMP 80-100mg(SMX) VO 1x/dia ou Itraconazol 3-4 mg/kg/dia VO 1x/dia

3 - INFECÇÕES PARASITÁRIAS

3.1 - CRIPTOSPORIDIOSE (*Cryptosporidium sp.*) – Diarréia

Tratamento primário:

Espiramicina 100 mg/kg/dia VO 2x/dia

Azitromicina 10 mg/kg/dia VO

Paromomicina 30mg/kg/dia VO 3x/dia

Comentários: Resposta terapêutica precária com qualquer dos regimes disponíveis, duração de tratamento indefinida.

3.2 - ISOSPORÍASE (*Isospora belli*) – Diarréia

Tratamento primário: Sulfametoxazol (SMX) – trimetopima (TMP) 8 mg/kg/dia (TMP) ou 40 mg/kg/dia (SMX) VO 6/6h por 10 dias e depois de 12/12h até o 28 ° dia.

Manutenção: SMX-TMP 8 mg/kg/dia (TMP) ou 40 mg/kg/dia (SMX) VO 2x/dia, 3x/semana.

Tratamento alternativo: Pirimetamina 1 mg/kg/dia VO 1x/dia por 14 dias (dose máxima 25 mg/dia) + Ácido folínico 5-10 mg VO 1x/dia por 14 dias.

Comentários: requer tratamento supressivo crônico. Não é necessário fazer manutenção se o paciente estiver em profilaxia para *P. carinii* com sulfa.

3.3 - TOXOPLASMOSE (*Toxoplasma gondii*)

Tratamento primário: Sulfadiazina 100 mg/kg/dia VO 6/6h + Pirimetamina 1mg/kg/dia VO 1x/dia + Ácido folínico 5- 10 mg VO 1x/dia por 4 a 6 semanas.

Manutenção: Sulfadiazina 75 mg/kg/dia VO 2x/dia + Pirimetamina 1mg/kg/dia VO 1x/dia (dose máxima 25 mg/dia) + Ácido folínico 5-10 mg VO 1x/dia indefinidamente.

Tratamento alternativo: Clindamicina 40 mg/kg/dia VO,IV 6/6h + Pirimetamina 2 mg/kg/dia VO 2x/dia por 3 dias e após 1 mg/kg/dia + Ácido folínico 5-10 mg VO 1x/dia por 30-40 dias.

Manutenção: Clindamicina 40 mg/kg/dia VO 4x/dia

3.4 - PNEUMOCISTOSE (*Pneumocystis carinii*)

Tratamento primário:

Sulfametoxazol (SMX) 100 mg/kg/dia + Trimetoprim (TMP) 20 mg/kg/dia, IV, 6/6 h/dia por 21 dias

A medicação pode ser administrada por via oral após a melhora do quadro.

Associar:

1. Prednisona 1-2 mg/kg/dia, VO 2x/dia, por 5 dias, depois dar a metade da dose por mais 5 dias, ou

2. Hidrocortisona 5-10 mg/kg/dia, IV, 6/6h, por 5-10 dias ou equivalente.

Tratamento alternativo:

1. Dapsona, 1 mg/kg/dia, VO, 1x/dia + Trimetoprim, 20 mg/kg/dia VO 4x/dia por 21 dias

2. Pentamidina, 4 mg/kg/dia, IV, 1x/dia, por 21 dias.

4 - INFECÇÕES VIRAIS E OUTRAS MANIFESTAÇÕES

4.1 - CITOMEGALOVIRUS (CMV)

Tratamento primário: Ganciclovir, 10 mg/kg/dia, IV, 2x/dia, por 14-21 dias (infusão > 1 hora).

Manutenção: Ganciclovir, 6 mg/kg/dia, IV, 5x/semana ou 10mg/kg/dia, IV, 3x/semana indefinidamente.

Tratamento alternativo: Foscarnet, 180 mg/kg/dia, IV, por 2-3 semanas (infusão > 2h)

Manutenção: Foscarnet, 90 mg/kg/dia, IV, 1x/dia, indefinidamente.

4.2 - HERPES SIMPLES (HSV) – Ulcerativo, disseminado

Tratamento primário: Aciclovir, 30 mg/kg/dia, IV, 3x/dia, por 7-10 dias ou 80 mg/kg/dia VO 5x/dia por 10 dia.

Tratamento alternativo: Foscarnet 180 mg/kg/dia IV 8/8h por 21 dias.

Comentários: Aciclovir dever ser reduzido em vigência de insuficiência renal.

4.3 - VARICELA ZOSTER E HERPES ZOSTER – *Herpes zoster*, varicela.

Tratamento primário: Aciclovir 30 mg/kg/dia IV 8/8h por 7-14 dias ou Aciclovir 80 mg/kg/dia VO 5x/dia por 10 dias .

Tratamento alternativo: Foscarnet, 180 mg/kg/dia, IV, 8/8h, por 14-28 dias.

4.4 - PNEUMONIA INTERSTICIAL LINFOCÍTICA (LIP)

Tratamento primário: Prednisona 1-2 mg/kg/dia, VO, por 3-4 semanas, indicado em paciente com pO₂ < 65 mmHg.

Tratamento alternativo: Cloroquina, 15mg/kg/dia, VO, 1x/dia, por 3-4 semanas

Manutenção: Prednisona: reduzir a dose progressivamente até 0,5-0,75 mg/kg/dia em dias alternados, indefinidamente.

Cloroquina: 15mg/kg/dia VO 1 semana/mês.

4.5 - PÚRPURA TROMBOCITOPÊNICA IDIOPÁTICA

Tratamento: Imunoglobulina IV Humana, 400mg/kg por 5 dias

Manutenção: Imunoglobulina IV Humana, 400mg/kg mensalente. Algumas crianças podem exigir manutenção semanal ou quinzenal.

Tratamento Alternativo: Prednisona 1-2 mg/kg/dia, VO, 2 semanas, com redução progressiva, dependendo da evolução.

PROFILAXIA PRIMÁRIA PARA INFECÇÕES OPORTUNISTAS EM CRIANÇAS INFECTADAS PELO HIV

Patógeno	Indicação	Regime	
		1ª Escolha	Alternativo
<i>Pneumocystis. carinii</i>	Crianças de 6 semanas a 12 meses de idade ¹ Crianças 1-5 anos: CD4 < 500 (15%) Crianças 6-12 anos: CD4 < 200 (15%)	SMX-TMP 750mg SMX/m ² /dia 2 doses, 3x semana, em dias consecutivos; ou outros esquemas de administração	Crianças > 5 anos: pentamidina aerosol 300mg, 1x/mês ou dapsona 1mg/kg/dia; ou pentamidina 4mg/kg, IV, a cada 2-4 semanas
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Contato intradomiciliar com doença ativa	Isoniazida 10mg/kg/dia, por 9 meses	
Varicela Zoster / Herpes Zoster	Exposição, sem história de varicela	VZIG ² 1,25ml/10kg IM, até 96h do contágio	Aciclovir 20 mg/Kg/dose, VO, 6/6 h., do 9º ao 14º dia da exposição ³
Sarampo	Exposição, paciente suscetível	IMIG ⁴ a 16%, 0,5 ml/kg, IM, até 6 dias do contato	
<i>Toxoplasma gondii</i>	Sorologia positiva (IgG) para toxoplasmose e CD4 < 100.	SMX-TMP 750mg SMX/m ² /dia, 12/12h, diariamente	Sulfadiazina 75mg/kg/dia, VO, 2x/dia + Pirimetamina 1 mg/kg/dia, 1x/dia + ácido folínico 5-10mg/dia, 3x/semana ou Dapsona 2mg/kg/dia, 1x/dia + pirimetamina 1 mg/kg/dia, 1x/dia + ácido folínico 5-10mg/dia, 3x/ semana
Doença bacteriana invasiva (diversos agentes)	Hipogamaglobulinemia ou déficit funcional de produção de anticorpos	IVIG ⁵ 400mg/kg/mês	SMX-TMP 750mg SMX/m ² /dia, duas doses diariamente
Micobacteriose atípica (MAI)	<12 meses: CD4 < 750 1 –2 anos: CD4 < 500 2 – 6 anos: CD4 < 75 ≥ 6 anos: CD4 < 50	Clarithromicina 15mg/kg/dia, 2x/dia; ou azitromicina 20mg/kg/dia, 1x/semana	

1. Crianças verticalmente expostas devem receber profilaxia até 12 meses de idade, independentemente dos níveis de T-CD4+, exceto aquelas nas quais a infecção pelo HIV for afastada definitivamente.

2. VZIG: Imunoglobulina hiperimune para varicela-zoster está disponível nos Centros de Imunobiológicos Especiais, para onde o paciente deve ser encaminhado.

3. Sem evidência conclusiva de eficácia.

4. IMIG: Imunoglobulina humana intramuscular.

5. IVIG: Imunoglobulina humana intravenosa.

PROFILAXIA SECUNDÁRIA CONTRA RECIDIVA DE INFECÇÕES OPORTUNISTAS PARA CRIANÇAS INFECTADAS PELO HIV			
Patógeno	Indicação	Regime	
		1ª Escolha	Alternativo
I . Por Tempo Indeterminado			
<i>Pneumocystis carinii</i>	Pneunocistose prévia	SMX-TMP 750mg SMX/m ² /dia, 2 doses, 3x/ semana, dias consecutivos ou alternados	Crianças > 5 anos: pentamidina aerosol-300mg, a cada 2–4 semanas; ou dapsona 2mg/kg/dia, indefinidamente; ou pentamidina 4mg/kg, IV, a cada 2 – 4 semanas
<i>Toxoplasma gondii</i>	Encefalite por toxoplasma prévia	Sulfadiazina 75mg/kg/dia, 12/12h + pirimetamina 1mg/kg/dia + ácido fólico 5-10 mg/dia, 3x/ semana	Clindamicina 20-30mg/kg/dia, 4 doses + pirimetamina+ ácido fólico
Micobacteriose atípica (MAI)	Doença prévia	Claritromicina 15mg/kg/dia 12/12 h + etambutol 15 mg/kg/dia	Azitromicina - 5mg/kg/dia - VO (máx: 250mg) + Etambutol –15mg/kg/dia – VO (máx: 900mg)
<i>Cryptococcus neoformans</i>	Doença prévia	Fluconazol 5mg/kg/dia	Itraconazol 5mg/kg/dia 3x/semana Anfotericina B 1mg/kg, IV, 3x/semana
<i>Histoplasma. capsulatum</i>	Doença prévia	Itraconazol 5mg/kg/dia, a cada 24-48h	Anfotericina B: 1mg/kg, IV, 3x/semana
<i>Citomegalovirus</i>	Doença prévia	Ganciclovir 6mg/kg/dia, IV, 5x/semana; ou 10mg/kg/dia, IV, 3x/semana	Foscarnet 80 a 120mg/kg/dia
II- Somente em caso de episódios recorrentes freqüentes e graves			
Infecções bacterianas ¹	Vide nota explicativa	IVIG 400mg/kg/mês	SMX-TMP Diariamente
Herpes simples	Recorrente/grave	Aciclovir 80mg/kg/dia, VO, 4 doses	

Candidíase	Recorrente/grave	Cetoconazol 5mg/kg/dia; Ou fluconazol 5mg/kg/dia	

1. IVIG indicada para crianças com infecções bacterianas graves definidas nas categorias B e C da Classificação CDC/94 (meningite, pneumonia, septicemia, infecções ósseas ou articulares)

SUSPENSÃO DE PROFILAXIAS PARA INFECÇÕES OPORTUNISTAS

Profilaxia Primária

Baseando-se em estudos realizados em população adulta, a suspensão de terapia profilática pode ser considerada nos pacientes em terapia ARV eficaz, com controle da replicação viral mantido em duas avaliações, que evidenciem reconstituição imunológica. Considera-se evidência de reconstituição imunológica o restabelecimento do percentual de linfócitos T CD4+ a níveis $\geq 25\%$, mantidos por um período mínimo de 6 meses.

Profilaxia Secundária

A suspensão da profilaxia secundária, utilizando os critérios acima, pode ser aplicada para *Pneumocystis carinii*, *Toxoplasma gondii* e *Citomegalovirus* (CMV). Nos casos de retinite por CMV deve ser realizada uma avaliação oftalmológica prévia à decisão de suspensão da profilaxia, com o objetivo de analisar os riscos para o paciente, incluindo fatores como localização anatômica da lesão retiniana, visão do olho contralateral e a possibilidade de acesso ao monitoramento oftalmológico rotineiro. Todos os pacientes que venham a descontinuar a profilaxia para CMV deverão manter-se em monitoramento oftalmológico regular para o diagnóstico precoce de recidiva, bem como de uveíte relacionada à reconstituição imunológica.

SUSPENSÃO DA IMUNOGLOBULINA ENDOVENOSA (IVIG) PARA PROFILAXIA DE INFECÇÕES BACTERIANAS GRAVES

A suspensão da IVIG para profilaxia de infecções bacterianas graves pode ser considerada nos pacientes em terapia ARV eficaz, com controle da replicação viral mantido em duas avaliações, que evidenciem restabelecimento e manutenção do valor percentual de linfócitos T CD4+ $\geq 25\%$ por um período ≥ 6 meses e que não tenham apresentado nos últimos 6 meses nenhum episódio de infecção bacteriana grave.

Os pacientes após a suspensão da IVIG deverão ser submetidos a monitoramento laboratorial dos níveis de imunoglobulinas séricas e, se possível, da resposta funcional de anticorpos.

Embora não existam estudos estabelecendo critérios para a suspensão da IVIG, essas recomendações fundamentam-se em estudos de reconstituição imunológica em pacientes pediátricos.

REINTRODUÇÃO DE PROFILAXIAS PARA INFECÇÕES OPORTUNISTAS E DE IMUNOGLOBULINA ENDOVENOSA (IVIG) PARA PROFILAXIA DE INFECÇÕES BACTERIANAS GRAVES

A reintrodução das profilaxias primárias e secundárias para infecções oportunistas deverá ser instituída caso o paciente apresente redução do percentual de linfócitos T CD4+ para valores inferiores a 25%.

A reintrodução da IVIG estará indicada na situação acima, caso o paciente apresente evidência laboratorial de imunodeficiência humoral ou episódio de infecção bacteriana grave.

IMUNIZAÇÕES EM CRIANÇAS INFECTADAS PELO HIV

Calendário de Imunizações para Crianças Infectadas pelo HIV

Idade (meses)	Vacina (nº da dose)
0 (RN)	HepB(1), BCG ID
1	HepB (2)
2	DTP ou DTPa (1), Hib (1), VOP ou VIP (1), VP7 (1)
4	DTP ou DTPa (2), Hib (2), VOP ou VIP (2), VP7 (2)
6	DTP ou DTPa (3), Hib (3), HepB (3), VOP (3), Infl. (1), VP7 (3)
7	Influenza (2)
12	Hib (3 ou 4), HepB (4), Hep A (1), TV (1), Va (1)
15	DPT ou DTPa (4), VOP (4) ou VIP (3), Hib (4), Va (2), VP7 (4)
18	DPT (4), VOP (4), Hep A (2)
24	23PS (1)
48	TV (2)
60	23PS (2), DTP ou DTPa (5), VOP (5) ou VIP (4)
A partir dos 6 meses	Influenza: anualmente em duas doses, com intervalo de 30 dias, no primeiro ano de aplicação e uma dose nos anos subsequentes.

HepB = hepatite B; Hib = *Haemophilus influenzae* tipo b; DTP = difteria, tétano e pertussis; DTPa = difteria, tétano e pertussis acelular; VOP = vacina oral contra pólio; VIP = vacina injetável contra pólio; VP7 = vacina contra pneumococo 7-valente; Hep A = hepatite A; TV = vacina tríplice viral (sarampo, caxumba e rubéola); Va = vacina contra varicela; 23PS = vacina polissacarídica contra pneumococo 23-valente.

IMUNIZAÇÃO PARA CRIANÇAS INFECTADAS PELO HIV

Observações

- Esse calendário deve ser adaptado às circunstâncias operacionais ou epidemiológicas, sempre que necessário.
- Esse calendário se aplica em sua totalidade somente às crianças comprovadamente infectadas pelo HIV.
- BCG ID: deve-se administrar ao nascimento ou o mais precocemente possível após o nascimento. Para as crianças que chegam aos serviços ainda não vacinadas, a vacina só deve ser indicada para crianças assintomáticas e sem imunodepressão. Não se indica a revacinação de rotina.
- Vacina contra hepatite B: iniciar ao nascimento, preferencialmente nas primeiras 12 horas de vida. Se a mãe for HbsAg positiva, aplicar simultaneamente, em outro local, imunoglobulina humana hiperimune contra hepatite B. Em caso de criança comprovadamente infectada pelo HIV, aplicar uma quarta dose de 6 a 12 meses após a terceira, mesmo que a mãe não seja HbsAg positiva. Para as crianças com evidência clínica ou laboratorial de imunodeficiência, recomenda-se a utilização do dobro da dose de rotina.
- Vacina contra poliomielite: deve-se dar preferência para vacina inativada (VIP), duas doses com intervalos de 2 meses, iniciando aos 2 meses de idade, com reforço aos 15 meses e entre 4 e 5 anos. As doses da série primária (3 doses no primeiro ano de vida e quarta dose aos 15 meses) podem ser feitas com a vacina oral (VOP), caso não esteja disponível a vacina inativada. Em crianças maiores ou naquelas que apresentarem sinais de imunodeficiência deve-se usar a vacina inativada (VIP), completando-se quatro doses. A criança que convive com pessoa imunodeficiente deve receber a vacina inativada.
- Caso estiver disponível, prefere-se a utilização da DTPa (componente pertussis acelular), por ser menos reatogênica.
- Pode-se utilizar vacinas combinadas como a DTP/Hib.
- Vacina contra varicela: deve ser aplicada em crianças nas categorias N1 e A1. O intervalo recomendado entre as doses é de três meses e, no mínimo, de quatro semanas.
- Vacina contra Hib: as crianças maiores de 12 meses e menores de 18 anos, nunca vacinadas, devem receber duas doses, com intervalo de 12 meses.
- Vacina contra influenza: deve ser aplicada a partir dos seis meses de idade e repetida em dose única anual, levando-se em conta a sazonalidade da infecção. Utiliza-se meia dose (0,25 ml) até 36 meses de idade e após essa idade, 0,5 ml. As 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.
- Vacina contra pneumococo: as crianças entre 12 e 23 meses não vacinadas ou com esquema vacinal incompleto no primeiro ano de vida deverão receber duas doses da vacina conjugada 7-valente (VP7), com oito semanas de intervalo. As crianças entre dois e 10 anos de idade deverão receber duas doses da vacina polissacarídica (23PS), com intervalo de três anos, mesmo que tenham feito anteriormente a VP7. Os maiores de 10 anos devem receber duas doses da vacina 23PS, a segunda cinco anos ou mais após a primeira. Não se deve aplicar mais de duas doses da vacina 23PS.
- Vacina tríplice viral (sarampo, caxumba e rubéola): não deve ser aplicada nas crianças com sintomatologia grave (categoria clínica C) ou imunodepressão grave (categoria imunológica 3). Caso tenha recebido duas doses, não há necessidade de dose adicional.
- Vacina contra febre amarela: a eficácia e segurança para os pacientes portadores do HIV não estão estabelecidas. Pode ser recomendada, levando-se em consideração a condição imunológica do paciente e a situação epidemiológica local.
- Vacina contra hepatite A: indicada a partir dos 12 meses de idade, em duas doses com intervalo entre seis e 12 meses.

PROFILAXIA DA INFECÇÃO POR HIV EM CRIANÇAS APÓS EXPOSIÇÃO SEXUAL

Recentemente, a Coordenação Nacional de DST/AIDS e Área Técnica de Saúde da Mulher normatizaram a utilização de anti-retrovirais para a quimioprofilaxia da transmissão sexual do HIV, no contexto da violência sexual, ao lado das profilaxias de DST não-virais e hepatite B.

As situações de abuso sexual em crianças e adolescentes que configuram risco de aquisição do HIV incluem sexo vaginal, sexo anal e sexo oral com ejaculação. Nesses casos está recomendado o uso de esquema triplo com zidovudina + lamivudina + nelfinavir ou ritonavir ou indinavir, por 4 semanas, após aconselhamento da vítima e/ou responsável. Para maiores informações sobre rotinas de investigação laboratorial e acompanhamento clínico, bem como aspectos psicossociais, éticos e legais, recomendamos a leitura da “Norma Técnica Prevenção e Tratamento dos Agravos Resultantes da Violência Sexual” (www.aids.gov.br)

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ABRAMS, EJ; WEEDON, J; STEKETEE, RW et al. Association of human immunodeficiency virus (HIV) load early in life with disease progression among HIV-infected infants. **J Infect Dis**, v. 178, p. 101-8, 1998.
2. AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS. Disclosure of illness status to children and adolescents with HIV infection. **Pediatrics**, v.103, p.64-166, 1999.
3. ANONYMOUS. Antiretroviral therapy and medical management of Pediatric HIV Infection and 1997 USPHD/IDSA. Report on the prevention of opportunistic infections in persons infected with Human Immunodeficiency Virus. **Pediatrics**, v.102, n.4, Suppl, p.1005-85, 1998.
4. BARNHART, HX; CALDWELL, MB; THOMAS, P et al. Natural history of human immunodeficiency virus disease in perinatally infected children: an analysis from the Pediatric Spectrum of Disease Project. **Pediatrics**, v. 97, p. 710-6, 1996.
5. BOUCHER, FD; MODLIN JF; WELLER, S et al. Phase I evaluation of zidovudine administered to infants exposed at birth to the human immunodeficiency virus. **J Pediatr**, v 122, p. 1137 -47, 1993.
6. CAHN, P; RENZ, C; SAENZ-LLORENZ, X et al. ABT-378 in HIV-infected children at 72 weeks. In: **1st Conference on HIV Pathogenesis and treatment**. 2001
7. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Guidelines for the use of antiretroviral agents in pediatric HIV infection. **MMWR**, v. 47, n. RR-4, p. 1-31, 1998.
8. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. 1998 Public health service task force recommendations for the use of antiretroviral drugs in pregnant women infected with HIV-1 for maternal health and for reducing perinatal HIV-1 transmission in the United States. **MMWR**, v. 47:, n. RR-2, p. 1-30, 1998.
9. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. 1995 Revised guidelines for prophylaxis against pneumocystis carinii pneumonia for children infected with or perinatally exposed to human immunodeficiency virus. **MMWR**, v.44, n.RR-4, p.1-11, 1995.

11. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Guidelines for preventing opportunistic infections. Among hiv-infected persons — 2002 recommendations of the U.S. Public Health Service and the Infectious Diseases Society of America. **MMWR**, v.51, n.RR-8, p.1-60, 2002.
12. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. 1994 Revised classification system of human immunodeficiency virus infection in children less than 13 years of age. **MMWR**, v. 43, n. RR12, p. 1-10, 1994.
13. CHI-LING L, JOHANN-LIANG E. Disclosure of the diagnosis of HIV/AIDS to children born of HIV-infected mothers. **AIDS Patient Care and STDs**. v. 13, p.41-5, 1999.
14. DE ROSSI, A; MASIERO, S; GIAQUINTO, C et al. Dynamics of viral replication in infants with vertically acquired human immunodeficiency virus type 1 infection. **J Clin Invest**, v. 97, p. 323-330, 1996.
15. ENGLUND, JA; BAKER, CJ; RASKINO, C et al. Zidovudine, didanosine or both as initial treatment for symptomatic HIV-infected children ACTG 152. **N Engl J Med**, v. 336, p. 1704-12, 1997.
16. FAYE, A; BERTONE, C; TEGLAS, JP et al. Early multitherapy including a protease inhibitor for human immunodeficiency virus type 1-infected infants. **Pediatr Infect Dis J**, v. 21, p.518-25, 2002.
17. HAVENS, PL; CUENE, BE. Efficacy of protease inhibitor therapy in children and adolescents with HIV infection. In: **38th ICAAC**, 1998, San Diego, Abstract I-3.
18. GIBB D, GIAQUINTO C, DEBRA M, DARBYSHIRE J, BABIKER A, ABOUKER JP, JONES A, GERSTEN M. Penta Penta steering Committee. A randomized trial evaluating nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NRTI) regimens with and without nelfinavir (NFV) in HIV – infected children – preliminary results from Penta 5 Trial. In: **XIII International AIDS Conference**. Abstract Book (I), Tu Pe B 3246, pg. 367.
19. LUZURIAGA, K; BYRON, Y; KROGSTED, I et al. Combination treatment with zidovudine, didanosine and nevirapine in infants with human immunodeficiency virus type 1. **N Engl J Med**, v. 336, n. 19, p. 1343-9, 1997.
20. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Tratamento de pneumonias em hospitais de pequeno e médio portes. **Coordenação da Saúde da Criança e Adolescente**, 1997.
21. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Secretaria de Políticas da Saúde – Área Técnica de Saúde da Mulher**. Norma Técnica Prevenção e Tratamento dos Agravos Resultantes da Violência Sexual. Brasília, 2002, 37pp.
22. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Secretaria de Políticas de Saúde - Coordenação Nacional de DST e AIDS**. Guia de Tratamento Clínico da Infecção pelo HIV em Crianças. Brasília, 2002, 92pp.
23. MOFENSON, L; KORELITZ, J; MEYER III, WA et al. The relationship between serum human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) RNA level, CD4 lymphocyte percent, and long-term mortality risk in HIV-1 infected children. **J Infect Dis**, v. 175, p. 1029 -38, 1997.
24. PALUMBO, PE; RASKINO, C; FISCUS, S et al. Disease progression in HIV-infected infants and children: predictive value of quantitative plasma HIV RNA and CD4 lymphocyte count. **JAMA**, v. 279, p. 756-61, 1998.
25. SAENZ-LLORENZ, X ; RENZ, C; DEETZ C et al. ABT-378 in HIV-infected children at 60 weeks. In: **8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections**. 2001
26. SHEARER, WT; QUINN, TC; LARUSSA, P et al. Viral load and disease progression in infants infected with human immunodeficiency virus type 1. **N Engl J Med**, v. 336, n. 19, p. 1337-42, 1997.

27. TOVO, PA; DE MARTINO, M; GABIANO, C et al. Prognostic factors and survival in children with perinatal HIV-1 infection. The Italian Register for HIV Infection in Children. **Lancet**, v. 339, p. 1249-53, 1992.
28. VALENTINE, ME; JACKSON, CR; VAVRO, C et al. Evaluation of surrogate markers and clinical outcomes in two-year follow-up of eighty-six human immunodeficiency virus-infected pediatric patients. **Pediatr Infect Dis J**, v. 17, p.18-23, 1998.
29. WORKING GROUP ON ANTIRETROVIRAL THERAPY AND MEDICAL MANAGEMENT OF HIV-INFECTED CHILDREN. Guidelines for the use of antiretroviral agents in pediatric HIV infection. December 14, 2001. Disponível no *website* do HIV/AIDS Treatment Information Service (<http://www.hivatis.org>).

ANEXOS

ANEXO 1. Tabela de Toxicidade de Drogas Antiretrovirais (modificado de WHO Guidelines for Treatment of

	Categoria de Efeitos Adversos/Toxicidade					
NRTI						
Toxicidade por classe: náuseas e vômitos, elevação de transaminases/hepatite, acidose láctica com esteat fatal), lipoatrofia, toxicidade mitocondrial (miopatia, neuropatia periférica)						
Antiretroviral	Hematológico	Hepático	Pancreático	Pele	Metabólico	SNC
Abacavir	+	+++	+	+++	Acidose láctica	+
Didanosina	+	+++	+++	-	Acidose láctica	+++
Lamivudina	++	++	+++	++	Acidose láctica	+++
Estavudina	+	++++	++++	-	Acidose láctica (mais frequente que em outros NRTIs especialmente em associação com ddl)	+++

Anexo 1. (continuação)

Antiretroviral	Categoria de Efeitos Adversos/Toxicidade					
	Hematológico	Hepático	Pancreático	Pele	Metabólico	SNC
Zidovudina	+++	++	-	-	Acidose láctica	-
NNRTI Toxicidade por classe: reações cutâneas, hepatite						
Efavirenz	+	++	-	++++	Elevações discretas em triglicérides e colesterol	+++

Anexo 1. (continuação)

Antiretroviral	Categoria de Efeitos Adversos/Toxicidade					
	Hematológico	Hepático	Pancreático	Pele	Metabólico	SNC
Nevirapina	++	+++	-	++++	-	+
Inibidores de protease Toxicidade por classe: resistência à insulina, hiperglicemia, diabetes mellitus, hiperlipedemia, lipodistrofia, ↑ coagulação em hemofílicos, hepatite, osteonecrose, osteopenia/osteoporose						
Indinavir	+	+++	-	-	Distúrbios de lípidos e glicose	-
Lopinavir/ritonavir	+	++	+	++	Distúrbios de lípidos e glicose	++

Anexo 1. (continuação)

Antiretroviral	Categoria de Efeitos Adversos/Toxicidade					
	Hematológico	Hepático	Pancreático	Pele	Metabólico	SNC
Nelfinavir	+	++	-	+	Distúrbios de lípidos e glicose	-
Saquinavir	+	++	-	+	Distúrbios de lípidos e glicose	-

Legenda: - não relatado ou raro; + <1%; ++ 1-4%; +++ 5-9%; ++++ >10%

ANEXO II: CRITÉRIOS DE TANNER PARA DESENVOLVIMENTO PUBERAL

Elaboração:

COMITÊ ASSESSOR PARA TERAPIA ANTI-RETROVIRAL EM CRIANÇAS INFECTADAS PELO HIV:

Paulo Roberto Teixeira – Coordenador Nacional de DST e Aids/SPS/Ministério da Saúde/DF

Alberto Beltrame – secretaria de assistência à Saúde/Ministério da Saúde/DF

Aroldo Prohmann de Carvalho – Hospital Infantil Joana de Gusmão de Florianópolis, Universidade Federal de Santa Catarina/SC

Carmem Lúcia Oliveira da Silva – Hospital de Clínicas de Porto Alegre/RS

Cledy Eliana dos Santos – Coordenação Nacional de DST e Aids/SPS/Ministério da Saúde/DF

Eduardo Campos de Oliveira - Coordenação Nacional de DST e Aids/SPS/Ministério da Saúde/DF

Edvaldo da Silva Souza – Instituto Materno-Infantil de Pernambuco/PE

Fernando Ernesto Cárdenas – Secretaria Executiva/Ministério da Saúde/DF

Heloísa Helena de Sousa Marques – Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo/SP

Jorge Andrade Pinto – Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais/MG

Josué Nazareno de Lima – Coordenação nacional de DST e Aids/SPS/Ministério da Saúde/DF

Karim Midori Sakita – Coordenação nacional de DST e Aids/SPS/Ministério da Saúde/DF

Loreta Bulamarqui – Coordenação Estadual de DST e Aids do Rio de Janeiro e Sociedade Viva Cazuzá/RJ

Márcia Maria Dal Fabro – Secretaria Municipal de Saúde de Campo Grande/MS

Marinella Della Negra – Instituto de Infectologia Emílio Ribas/SP

Norma de Paula Motta Rubini – Hospital Universitário Gaffrée e Guinle/RJ

Ricardo Hugo da Silva e Oliveira – Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira da Universidade Federal do Rio de Janeiro/RJ

Silas Paulo Resende Gouveia – Agência Nacional de Vigilância sanitária/Ministério da saúde/DF

SECRETARIO EXECUTIVO

Marcos Tadeu Nolasco da Silva – Faculdade de Ciências Médicas – Universidade de Campinas/SP

REPRESENTANTE DA SOCIEDADE CIVIL (NA QUALIDADE DE OBSERVADOR)

Júlio César Orviedo – Rede de Compromisso com a Vida/RS

COORDENAÇÃO NACIONAL DE DST/AIDS – MINISTÉRIO DA SAÚDE

Paulo Roberto Teixeira

Josué Nazareno de Lima

Marco Antônio de Ávila Vitória

Denise Arakaki