MINISTÉRIO DA SAÚDE
SECRETARIA
PROGRAMA NACIONAL DE DST E AIDS

GUIA DE TRATAMENTO CLÍNICO DA INFECÇÃO PELO HIV EM CRIANÇAS

Brasília

/ 2004

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO 5
MANEJO DE CRIANÇAS NASCIDAS DE MÃES INFECTADAS PELO HIV 6
Cuidados com o Recém-nascido 6
Profilaxia com Zidovudina para o Recém-nascido 6
Rotina de Acompanhamento Clínico e Laboratorial da Criança Exposta ao HIV 7
Profilaxia Primária para a Pneumonia por *Pneumocystis carinii* 7
Vacinação de Crianças Nascidas de Mães Infectadas pelo HIV 8
DIAGNÓSTICO DA INFECÇÃO PELO HIV EM CRIANÇAS 9
Criança Provavelmente Infectada 9
Criança Provavelmente Não Infectada 9
Revelação do Diagnóstico e Confidencialidade 11
CLASSIFICAÇÃO DA INFECÇÃO PELO HIV EM CRIANÇAS 11
Categorias Clínicas 11
Categorias Imunológicas 13
TRATAMENTO ANTI-RETROVIRAL EM PEDIATRIA - ASPECTOS GERAIS 13
Quando Iniciar 13
Intervenção Terapêutica Anti-Retroviral Precoce em Menores de 12 Meses 14
Parâmetros Imunológicos 14
Parâmetros Virológicos 15
Adolescentes Infectados pelo HIV 15
Considerações sobre as Opções de Tratamento Anti-Retroviral 16
ESQUEMAS RECOMENDADOS PARA A TERAPIA ANTI-RETROVIRAL 16
Pacientes Virgens de Tratamento 16
Conceito de Sucesso Terapêutico 18
MUDANÇAS NA TERAPIA ANTI-RETROVIRAL 19
Intolerância 19
Toxicidade 19

Falha Terapêutica 21
Critérios clínicos 21
Critérios imunológicos 22
Critérios virológicos 22
Reconstituição Imunológica Imediata após o Início da Terapia Anti-Retroviral 22
Considerações para Mudança do Esquema Terapêutico 23
Associações Não Aceitáveis 24
Testes de Genotipagem do HIV 25
Descrição Pormenorizada das Drogas Anti-Retrovirais de Uso Pediátrico 26
TRATAMENTO E PROFILAXIA DAS INFECÇÕES ASSOCIADAS À AIDS EM CRIANÇAS 34
Infecções Bacterianas 34
Infecções por patógenos comuns 34
Tuberculose 35
Micobacteriose atípica (*Mycobacterium avium-intracellulare*) 36
Infecções Fúngicas 36
Aspergilose 36
Candidíase 36
Criptococose 36
Paracoccidioidomicose 37
Pneumonia por *Pneumocystis carinii* 37
Infecções Parasitárias 37
Criptosporidiose 37
Isosporíase 37
Toxoplasmose 37
Infecções Virais e Outras Manifestações 38
Citomegalovirose 38
Herpes Simples 38
Varicela-Zoster 38
Pneumonia Intersticial Linfocítica 38
Púrpura Trombocitopênica Imune 38
Profilaxia de Infecções Oportunistas 39
Suspensão de Profilaxias para Infecções Oportunistas 41
Profilaxia primária 41
Profilaxia secundária 41

Suspensão da Imunoglobulina Endovenosa (IVIG) para Profilaxia de Infecções Bacterianas Graves 41
Reintrodução de Profilaxias para Infecções Oportunistas e de Imunoglobulina Endovenosa (IVIG) para Profilaxia de Infecções Bacterianas Graves 41
IMUNIZAÇÕES 42
PROFILAXIA DA INFECÇÃO POR HIV EM CRIANÇAS APÓS EXPOSIÇÃO SEXUAL 43
CUIDADOS COM O PACIENTE TERMINAL 44
BIBLIOGRAFIA CONSULTADA 44
ANEXO - Desenvolvimento Puberal - Critérios de Tanner 46
EQUIPE TÉCNICA 46

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

INTRODUÇÃO

A partir da segunda metade da década de 1990, importantes avanços no cuidado de crianças infectadas pelo HIV levaram a mudanças na progressão clínica da doença, resultando em menor morbidade e mortalidade. A melhor compreensão sobre a dinâmica viral e celular na infecção pelo HIV e o desenvolvimento de novas classes de medicamentos propiciaram a reformulação na terapêutica anti-retroviral (ARV), resultando no advento do tratamento combinado com duas ou mais drogas. Essa reformulação foi também baseada em estudos internacionais que evidenciaram ser tal estratégia mais eficaz na redução da replicação viral.

Apesar dos benefícios da terapêutica anti-retroviral, ela deve ser usada criteriosamente. Do contrário, pode-se incorrer no risco da indução de resistência e, conseqüentemente, no esgotamento precoce do arsenal anti-retroviral disponível. Além disso, efeitos adversos importantes e freqüentes já estão bem caracterizados.

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 sempre 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, freqüência de administração e necessidade de ingestão com ou sem alimentos; (3) habilidade dos responsáveis na administração de regimes complexos; (4) potencial de interação com outras drogas e (5) efeitos colaterais. Recomenda-se, dentro das possibilidades de cada serviço, a formação de grupos multidisciplinares dedicados a facilitar a adesão por parte dos pacientes e dos cuidadores.

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 (pela contagem de linfócitos T auxiliares, "LT-$CD4^+$") e virológica (pela amplificação do RNA das partículas virais circulantes, ou "carga viral") seriados são fundamentais para avaliar o prognóstico, orientar decisões terapêuticas e monitorar a eficácia do tratamento.

*Novas drogas vêm sendo adicionadas aos esquemas terapêuticos pediátricos, como o tenofovir (inibidor da transcriptase reversa, análogo nucleotídeo) e o atazanavir (inibidor de protease), e mesmo drogas mais antigas encontram-se em reavaliação, como o saquinavir (inibidor de protease)***.** *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. Os dados de farmacocinética disponíveis até o momento autorizam o uso de tais drogas apenas em adolescentes. Portanto, levando-se em consideração os dados acima e os potenciais efeitos adversos dos medicamentos, a utilização dos mesmos deve ser criteriosa e individualizada.*

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, o Programa Nacional de Doenças Sexualmente Transmissíveis e Aids, do Ministério da Saúde, realizou, em outubro de 2003, reunião do Grupo Assessor de Terapia Anti-retroviral em Crianças para promover a revisão do documento de consenso anterior, elaborado em outubro de 2002. 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 infectada pelo HIV. O grupo teve 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, notadamente as mais recentes diretrizes européias e norte-americanas (citadas na bibliografia consultada).

MANEJO DE CRIANÇAS NASCIDAS DE MÃES INFECTADAS PELO HIV

As crianças nascidas de mães infectadas pelo HIV deverão ser atendidas em unidades especializadas, pelo menos até a definição de seu diagnóstico. 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 não-infectadas realizem visitas periódicas, até o final da adolescência, em unidades especializadas, em virtude de terem sido expostas não só ao HIV, mas, também, durante o período intra-uterino, a drogas antiretrovirais. 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 zidovudina (AZT), recomenda-se a realização de hemograma completo da criança no início do tratamento, e após 6 e 12 semanas.
- Assegurar que, ao ter alta da maternidade, o recém-nascido tenha consulta agendada em serviço de referência.
- O aleitamento materno é contra-indicado na criança filha de mãe infectada pelo HIV. Conseqüentemente, deverá ser assegurado o fornecimento contínuo de fórmula láctea no mínimo por 12 meses.

Profilaxia com Zidovudina para o Recém-nascido

Recém-nascidos de mulheres infectadas pelo HIV devem receber solução oral de AZT, mesmo que suas mães não tenham recebido anti-retrovirais durante a gestação e/ou parto. A quimioprofilaxia deverá ser administrada, de preferência, imediatamente após o nascimento (nas duas primeiras horas de vida) ou nas primeiras oito horas de vida. Não há estudos que comprovem benefício do início da quimioprofilaxia com a zidovudina após 48 horas do nascimento. A indicação da quimioprofilaxia após esse período fica a critério médico.

A administração da solução oral de AZT deverá ser mantida durante as seis primeiras semanas de vida (42 dias).

As doses e efeitos colaterais da zidovudina em recém-nascidos a termo e pré-termo estão disponíveis no quadro 8c.

Rotina de Acompanhamento Clínico e Laboratorial da Criança Exposta ao HIV

O acompanhamento deve ser mensal nos primeiros 6 meses e , no mínimo, trimestral a partir do 2° semestre de vida. Em todas as consultas registrar o peso, o comprimento e os perímetros, em especial o perímetro cefálico. A avaliação sistemática do crescimento e desenvolvimento é extremamente importante, visto que as crianças infectadas podem, já nos primeiros meses de vida, apresentar dificuldade de ganho de peso.

No que concerne ao acompanhamento durante os dois primeiros anos de vida, é importante destacar que as crianças nascidas de mães infectadas pelo HIV também podem ter maior risco de exposição a outros agentes infecciosos durante o período intra-uterino e perinatal. Destacam-se *Treponema pallidum*, vírus das Hepatites B e C, vírus HTLV-I, vírus do Herpes Simples, Citomegalovírus, *Toxoplasma gondii* e *Mycobacterium 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 referentes à mãe biológica. O reconhecimento precoce e o tratamento de possíveis co-infeçcões devem ser considerados prioritários no atendimento dessas crianças, devendo tal abordagem ser incluída em suas primeiras consultas.

Propõe-se um roteiro de exames laboratoriais para o acompanhamento de crianças expostas, lembrando que o mesmo merecerá adaptações frente às especificidades de cada serviço (tabela 1). A justificativa para a realização deste conjunto de exames baseia-se na necessidade de monitoramento de efeitos adversos devidos à exposição intra-uterina e pós-natal aos anti-retrovirais, bem como na importância da identificação precoce das repercussões sistêmicas da infecção pelo HIV.

Tabela 1. Roteiro para acompanhamento laboratorial de crianças expostas ao HIV.

	CONSULTAS							
EXAMES	ao nascer	1ª (1m)	2ª (2m)	3ª (3m)	4ª (4m)	6ª (6m-12m)	7ª (12-18m)	8ª (18-24m)
Hemograma	X	X	X			X		
AST, ALT	X	X	X					
Sorologia HIV*	X						X	X
PCR RNA§			X	X	X			
TORCH£	X							
Sífilis	X							
HBV e HCV	X							
Imunoglobulinas			X			X		
CD4/CD8			X			X		

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

§ Se o PCR-RNA revelar-se com nível detectável, repetir imediatamente (conforme figura 1), já na consulta a seguir; caso o PCR-RNA apresente-se em nível indetectável, repetí-lo na criança com idade $\geq$ 4 meses, quando o primeiro teste tenha sido realizado na criança entre 1 e 2 meses de idade

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

Profilaxia Primária para a Pneumonia por *Pneumocystis carinii*

A pneumonia por *P. carinii* é a mais freqüente infecção oportunista em crianças com aids, sendo a faixa 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, a contagem de

células T-CD4$^+$ não é marcadora 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 infectadas pelo 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 39).

Vacinação de Crianças Nascidas de Mães Infectadas pelo HIV

Deve-se destacar que crianças expostas, 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.

Deve-se atentar para o fato de que uma grande proporção dos pais dessas crianças podem apresentar graus variáveis de deficiência imunológica. No caso específico da vacina oral contra a poliomielite, deve-se estar atento ao fato de que o vírus vacinal pode ser transmitido aos pais imunodeficientes.

Para as crianças menores de 1 ano de idade, com suspeita clínica de infecção pelo HIV/aids, ou com diagnóstico definitivo de infecção pelo HIV, as possíveis modificações do calendário, segundo a classificação clínico-imunológica, são apontadas em capítulo específico deste documento (página 42).

DIAGNÓSTICO DA INFECÇÃO PELO HIV EM CRIANÇAS

Criança Provavelmente Infectada

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.

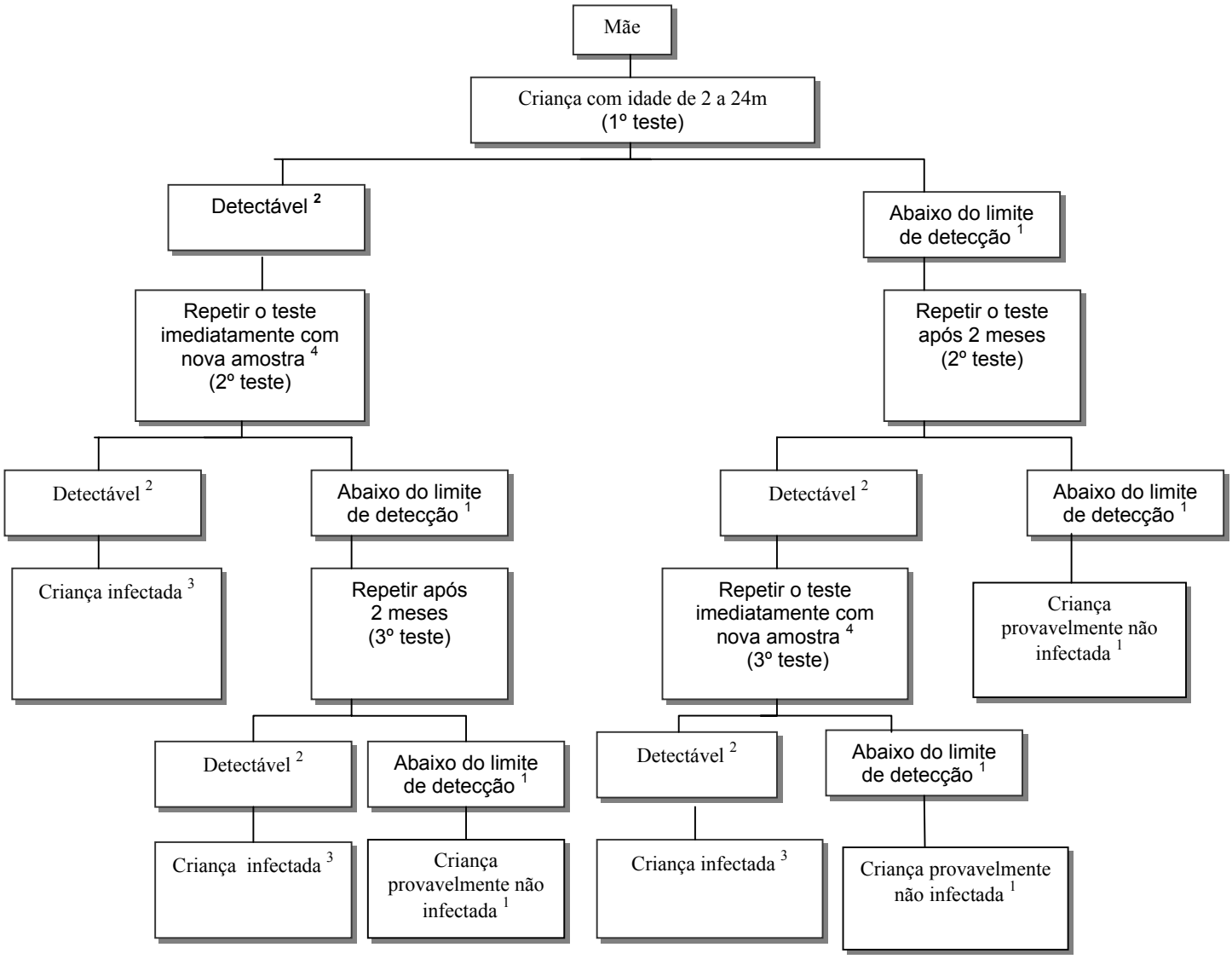
Em crianças com idade igual ou maior que 18 meses, o diagnóstico será confirmado por meio de dois resultados reagentes em duas amostras de sangue coletadas em momentos diferentes, para realização de testes sorológicos de triagem para detecção de HIV-1 e HIV-2 e pelo menos um teste confirmatório, de acordo com a Portaria n.º 59/03, do Ministério da Saúde.

Criança Provavelmente Não infectada:

- Idade menor que 18 meses: 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 igual ou maior que 18meses: 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 diagnóstica.*

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.º 59/03/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. Avaliar a necessidade de tratamento, considerando os parâmetros clínicos e laboratoriais, de acordo com as recomendações estabelecidas em seção específica do texto.

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.

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 estiver 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 da escola 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 EM CRIANÇAS

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

Quadro 2. Classificação da infecção pelo HIV em crianças e adolescentes 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

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

Categoria B – Sinais e/ou sintomas moderados:

- anemia (Hb < 8g/dl), neutropenia (<1.000/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;
- diarréia recorrente ou crônica;
- hepatite;
- estomatite pelo vírus do Herpes Simples (HSV) recorrente (mais do que 2 episódios/ano);
- pneumonite ou esofagite por HSV, com início antes de 1 mês de vida;
- herpes zoster, com 2 episódios ou mais de um dermátomo;
- pneumonia intersticial linfocítica (LIP);
- nefropatia;
- nocardiose;
- febre persistente (> 1 mês);
- toxoplasmose antes de 1 mês de vida; e
- varicela disseminada ou complicada.

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

- Infecções bacterianas graves, múltiplas ou recorrentes (confirmadas por cultura, 2 episódios em intervalo de 1 ano): sepse, pneumonia, meningite, infecções osteo-articulares, abscessos de órgãos internos;
- candidíase esofágica ou pulmonar;
- coccidioidomicose disseminada;
- criptococose extra-pulmonar;
- criptosporidíase ou isosporíase com diarréia (> 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 cefálico ou atrofia cortical mantida em tomografias computadorizadas ou ressonâncias magnéticas sucessivas 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*, outras espécies ou não identificadas, 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) diarréia 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.

Categorias Imunológicas

Baseiam-se na contagem de LT-CD4$^+$ de acordo com a idade, conforme quadro abaixo:

Quadro 3. Categorias imunológicas da classificação da infecção pelo HIV em crianças e adolescentes menores de 13 anos.

Alteração Imunológica	**Contagem de LT-CD4$^+$**		
	Idade		
	< 12 meses	**1 a 5 anos**	**6 a 12 anos**
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%)

TRATAMENTO ANTI-RETROVIRAL EM PEDIATRIA - ASPECTOS GERAIS

Quando Iniciar

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 a 7 anos de vida. Um terceiro grupo, cerca 10% a 15%, tem progressão lenta e livre de manifestações da doença até 8 anos de idade ou mais.

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 proposta neste documento 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 ARV baseiam-se na classificação da infecção pelo HIV em crianças, conforme critério do *CDC* (Quadros 2 e 4):

- Nas categorias N1 e A1, a recomendação é de acompanhamento clínico e laboratorial regular, sem tratamento.

- Nas categorias N2 e B1 pode-se considerar a introdução da terapia ARV, de forma individualizada e de acordo com a evolução clínica e laboratorial. A decisão de início de terapia nestes pacientes deve ser criteriosa, avaliando-se cuidadosamente os riscos e benefícios e considerando o potencial de adesão ao tratamento. Postergar a introdução do tratamento, observando a evolução clínica e dos parâmetros laboratoriais do paciente por um período de 3 a 6 meses, é uma boa estratégia para uma decisão melhor fundamentada. Portanto, nestes casos, o recomendável é o seguimento clínico mensal e o monitoramento laboratorial a intervalos inferiores a 3 meses.

- Nas categorias N3, A2, A3, B2, B3, C1, C2 e C3 está indicado o início imediato da terapia ARV (quadro 4).

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
- Considerar tratamento
- Tratar

Intervenção Terapêutica Anti-Retroviral Precoce em Menores de 12 Meses

O Grupo Assessor 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 utilizados em 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 imunizações. Não se deve modificar o esquema terapêutico ante a redução em

uma 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 Virológicos

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 que um milhão de 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, nos primeiros 30 meses de vida, entre as crianças que evoluirão como progressores rápidos, intermediários e lentos.

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 LT-$CD4^+$ 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 logaritmo, ou log), no curso de um dia ou em dias diferentes, carecem de relevância clínica. Essa variação biológica, em crianças, pode ser de até 5 vezes (0,7 log) em menores de 2 anos de idade e de até 3 vezes (0,5 log) em maiores de 2 anos.

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 lento até 4 a 5 anos de idade, em média de 0,3 log por ano.

Adolescentes Infectados pelo HIV

A infecção pelo HIV, adquirida 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 verticalmente pelo HIV está atingindo a adolescência e apresenta curso clínico diferente dos adolescentes infectados mais tardiamente.

A prescrição de medicação anti-retroviral, bem como a profilaxia e tratamento de infecções oportunistas, devem ser baseadas no estadiamento da puberdade de Tanner (ver Anexo), e não na idade cronológica. O adolescente nas fases inicias da puberdade (Tanner I e II) deve ser tratado segundo as recomendações pediátricas, enquanto aquele em fase adiantada de maturação sexual (Tanner V) deve seguir as recomendações estabelecidas para adultos (ver o documento ***"Recomendações para Tratamento Anti-retroviral em Adultos e Adolescentes – 2003/2004"***, 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 pode sofrer a influência de algumas peculiariedades 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 a resolutividade do sistema de saúde, 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.

Considerações sobre as Opções de Tratamento Anti-retroviral

Sumarizando os aspectos sociais, psicológicos, clínicos, imunológicos e virológicos discutidos acima, o Grupo Assessor de Terapia Anti-retroviral em Crianças sugere que, ao planejar a terapia ARV, a equipe de saúde considere os seguintes aspectos:

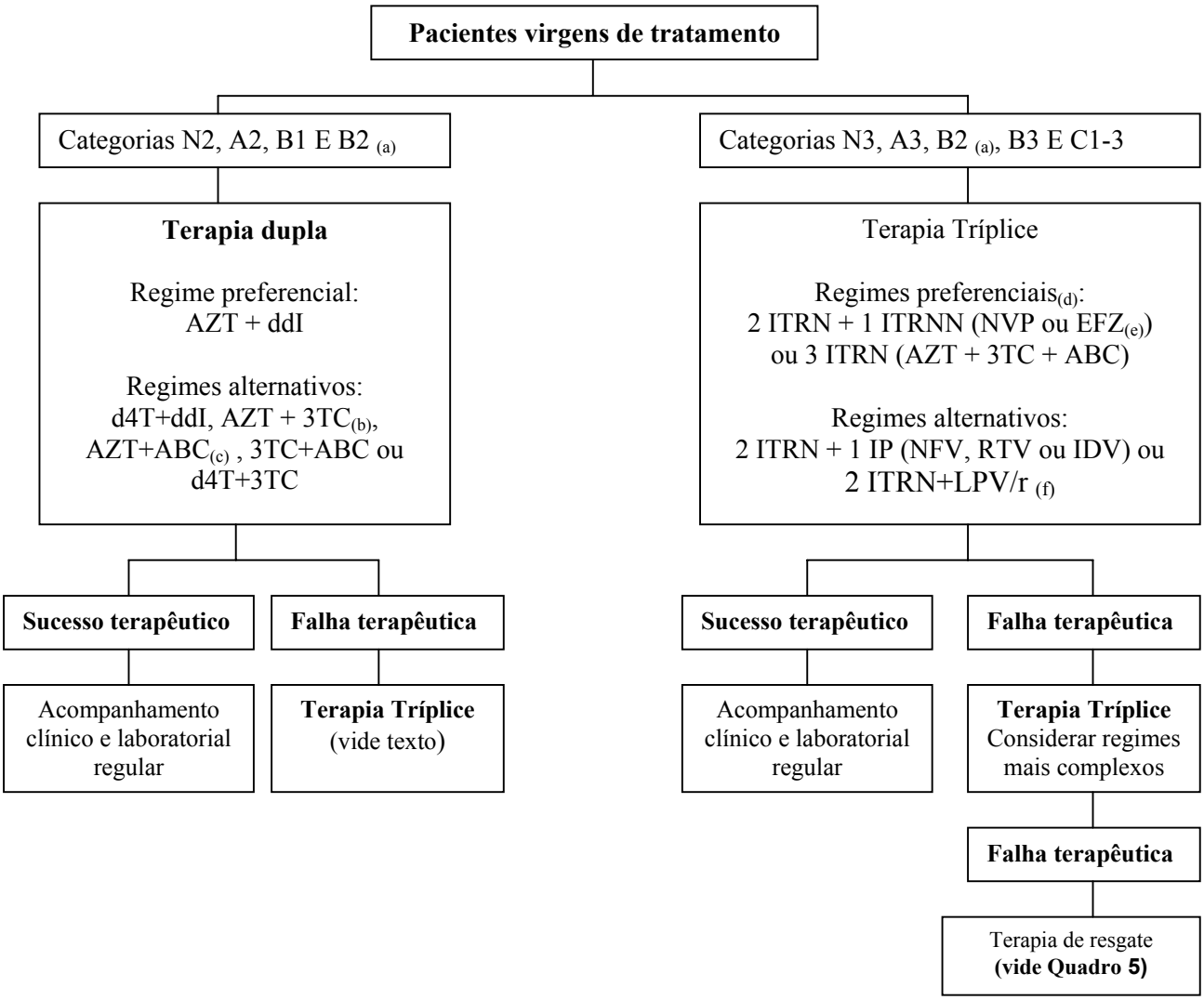
- assegurar adesão satisfatória a longo prazo, e monitorá-la sistematicamente;
- assegurar o menor impacto possível sobre o bem-estar e a qualidade de vida do paciente, com a escolha de esquemas potentes, com atividade farmacológica conhecida em crianças, boa palatabilidade, boa tolerância e a menor toxicidade possível;
- considerar que o potencial de reconstituição imunológica na criança pré-escolar é bastante significativo, devido ao processo de desenvolvimento do timo;
- manter como objetivo principal um estado de preservação do sistema imune que esteja associado à não-progressão da doença clínica, mesmo na impossibilidade de supressão completa da replicação viral;

ESQUEMAS RECOMENDADOS PARA A TERAPIA ANTI-RETROVIRAL

Pacientes Virgens de Tratamento

Para os pacientes virgens de tratamento, as opções terapêuticas são apresentadas na Figura 2. Para facilidade de apresentação, são apresentadas na figura apenas as siglas das drogas ARV. Os nomes completos são apresentados nos comentários adicionais. 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 nesta faixa etária, esta 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, 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 esta for necessária, especialmente a lamivudina (3TC), em virtude de características de seu perfil, ou seja, indução rápida de resistência quando associado ao AZT.
(c) O uso 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 desta 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.

Siglas utilizadas na figura acima:

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 e LPV/r = Lopinavir + ritonavir)

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, e para seus conceptos.
- 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 em risco elevado de restrição para trocas posteriores.
- Na escolha dos ITRN, recomenda-se a inclusão de AZT, d4T ou ABC devido à boa penetração desses agentes no Sistema Nervoso Central.
- 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 e Saquinavir potencializado com Ritonavir (SQV/r) são compatíveis; 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 8). 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 Assessor 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:

redução da carga viral superior a 1 log após 4 a 6 meses de tratamento;
elevação de 5 pontos percentuais na contagem de LT-$CD4^+$ para os pacientes na categoria imunológica 3
elevação ou manutenção na mesma contagem 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. Destaca-se também, como objetivo fundamental do tratamento, a melhora ou a manutenção da qualidade de vida, embora esta última variável seja de difícil mensuração.

MUDANÇAS NA TERAPIA ANTI-RETROVIRAL

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

Intolerância

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. Para alguns medicamentos, como a Nevirapina e o Ritonavir, o início do tratamento com doses subterapêuticas e sua elevação gradual podem melhorar a tolerância e diminuir a ocorrência de efeitos adversos. A eficácia clínica, imunológica ou virológica da terapia anti-retroviral não deverá ser avaliada antes de transcorridas 8 a 12 semanas do início do esquema em uso.

Toxicidade

A descrição dos principais efeitos adversos da terapia anti-retroviral é realizada no quadro 5, e o estadiamento da gravidade das principais alterações clínicas e bioquímicas está definido no quadro 6.

Na presença de toxicidade de grau 2, considerar redução da dose ou monitorização mais freqüente. Na toxicidade de grau 3, a dose deve ser reduzida ou a droga suspensa até normalização. Se o efeito adverso persiste ou recorre após o retorno de dose plena, deve-se considerar interrupção por até 28 dias. Se, após tais procedimentos, persistirem os sinais de toxicidade, a droga deverá ser suspensa. Na toxicidade de grau 4, deve-se considerar suspensão e troca do medicamento, bem como medidas terapêuticas específicas.

Quadro 5. Efeitos adversos dermatológicos, metabólicos, osteoarticulares, cardiovasculares e neuro-psiquiátricos associados à terapia ARV.

MANIFESTAÇÕES	SINAIS E ENTIDADES CLÍNICAS
Dermatológicas	Erupção cutânea disseminada Eritema multiforme Síndrome de Stevens-Johnson Mucosite
Lipodistrofia	Afilamento de face e membros Giba dorsal Distribuição centrípeta de gordura
Cardiovasculares	Miocardiopatia Obstrução Coronariana
Renais	Nefrolitíase
Osteoarticulares	Osteopenia; Necrose Asséptica de cabeça de fêmur Fraturas patológicas
Musculares	Miopatia
Neurológico	Acidente Vascular Cerebral Isquêmico Neuropatia periférica
Psiquiátricas	Alterações de comportamento Distúrbios do sono

Quadro 6. Graus de toxicidade hematológica, gastrointestinal, hepática e metabólica para abordagem das reações adversas aos medicamentos ARV (crianças > 3 meses de idade).

PARÂMETRO	GRAU 1	GRAU 2	GRAU 3	GRAU 4
Hematológico				
Hemoglobina (g%)	10,0-10,9	7,0-9,9	< 7,0	Insuficiência cardíaca devida à anemia
Contagem absoluta de neutrófilos (cél/mm^3)	750-1.200	400-749	250-399	< 250
Plaquetas (cél/mm^3)	> 75.000	50.000-75.000	25.000 - 49.999	< 25.000 ou sangramento
TP	1-1,25 X N [(a)]	1,26-1,5 X N	1,51-3,0 X N	> 3 X N
TTPA	1,1-1,66 X N	1,67-2,33 X N	2,34 – 3,0 X N	> 3 X N
Bioquímicos				
Bilirrubina	1,1-1,9 X N	2,0-2,9 X N	3,0-7,5 X N	> 7,5 X N
TGO (AST)	1,1-4,9 X N	5,0-9,9 X N	10,0-15,0 X N	> 15,0 X N
TGP (ALT)	1,1-4,9 X N	5,0-9,9 X N	10,0-15,0 X N	> 15,0 X N
GGT	1,1-4,9 X N	5,0-9,9 X N	10,0-15,0 X N	> 15,0 X N
Amilase pancreática	1,1-1,4 X N	1,5-1,9 X N	2,0-3,0 X N	> 3,0 X N
Amilase total+lipase [(b)]	1,1-1,4 X N	1,5-2,4 X N	2,5-5,0 X N	> 5,0 X N
Colesterol	1-≤1,3 X N	>1,3-≤1,6 X N	> 1,6-≤ 2 X N	>2 X N
Triglicérides	1,8-2,2 X N	2,3-5,6 X N	5,7-10 X N	>10 X N
Glicemia de jejum	111-157 mg/dL	158-247 mg/dL	248-396 mg/dL	> 396 mg/dL
Gastrointestinal				
Diarréia	Fezes amolecidas	Fezes líquidas	Fezes líquidas e desidratação leve, fezes sanguinolentas	Desidratação requerendo terapia endovenosa ou choque hipovolêmico
Obstipação	Leve	Moderada	Grave	Distensão e vômitos
Náusea	Leve	Moderada, diminuição de ingestão oral	Grave, pouca ingestão oral	Incapacidade de ingerir alimentos ou líquidos por > 24 horas

(a) N = Normal

(b) tanto amilase quanto lipase devem estar elevadas no mesmo grau ou maior (por exemplo, se a toxicidade da amilase-situa-se no grau 4, mas da lipase somente no grau 1, a toxicidade pancreática é estadiada no grau 1)

TP = Tempo de Protrombina
TTPA= Tempo de Tromboplastina Parcial Ativada

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 (LT-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 LT-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 menores de 2 anos, e > 0,5 log em crianças com 2 anos ou mais.

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 destas 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 estes período e dependendo da recuperação dos LT-CD4$^+$, infecções oportunistas e distúrbios imunológicos latentes e sem expressão clínica, devido à falta de reconhecimento do sistema imunológico, podem se tornar aparentes (herpes zoster, tuberculose, dermatite atópica, entre outras). Este quadro faz parte do processo de reconstituição imunológica imediata, de duração média de 4 a 12 semanas e não deve ser considerado como falha terapêutica ou resistência viral.

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, reduzir a dose temporariamente, dentro da margem de eficácia terapêutica, ou, se necessário, trocar a droga.
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.

Os esquemas propostos para mudanças na terapia ARV estão delineados no quadro 7, abaixo.

Quadro 7. 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) + ITRNN ou 2 ITRN (sendo pelo menos 1 novo) (1) + IP (2) ou 1 ITRN (3) + 1 ITRNt (TENOFOVIR) (4) + ITRNN ou 1 ITRN (3) + 1 ITRNt (TENOFOVIR) + IP
2 ITRN + ITRNN	2 ITRN (sendo pelo menos 1 novo) (1) + IP (2) ou 1 ITRN (3) + 1 ITRNt (TENOFOVIR) + IP
3 ITRN	2 ITRN (sendo pelo menos 1 novo) (1) + 1 ITRNN ou 2 ITRN (sendo pelo menos 1 novo) (1) + IP (2) ou 1 ITRN (3) + 1 ITRNt (TENOFOVIR) +1 ITRNN ou 1 ITRN (3) + 1 ITRNt (TENOFOVIR) + IP (2)
2 ITRN + Nelfinavir Ritonavir Indinavir ou Indinavir/r	2 ITRN (sendo pelo menos 1 novo) (1) + APV ou APV/r ou 2 ITRN (sendo pelo menos 1 novo) (1) + LPV/r ou 2 ITRN (sendo pelo menos 1 novo) (1) + ATAZANAVIR (5) ou 1 ITRN (3) + 1 ITRNt (TENOFOVIR) + APV ou APV/r ou 1 ITRN (3) + 1 ITRNt (TENOFOVIR) + LPV/r ou 1 ITRN (3) + 1 ITRNt (TENOFOVIR) + ATAZANAVIR (5)
2 ITRN + LPV/r (em primeiro esquema)	2 ITRN (pelo menos 1 novo) + APV ou APV/r ou 2 ITRN (sendo pelo menos 1 novo) + ATAZANAVIR (5) ou 2 ITRN (pelo menos 1 novo) + ITRNN 1 ITRN (3) + 1 ITRNt (TENOFOVIR) + APV ou APV/r ou 1 ITRN (3) + 1 ITRNt (TENOFOVIR) + ATAZANAVIR (5) ou 1 ITRN (3) + 1 ITRNt (TENOFOVIR) + ITRNN
2 ITRN + APV ou APV/r	2 ITRN (pelo menos 1 novo) (1) + ITRNN + IP (6) ou 1 ITRN (3) + 1 ITRNt (TENOFOVIR) + ITRNN + IP (6)
1 ITRN + 1 ITRNt (TENOFOVIR) + APV ou APV/r	1 ITRN (3) + 1 ITRNt (TENOFOVIR) + ITRNN + IP (6)
2 ITRN + LPV/r (2ª.falha)	2 ITRN (pelo menos 1 novo) (1) + 1 ITRNN + IP (6)
1 ITRN + 1 ITRNt (TENOFOVIR) + LPV/r (2ª falha)	1 ITRN (3) + 1 ITRNt (TENOFOVIR) + ITRNN + IP (6)

(1) Sempre que possível, os dois ITRN deverão ser novos.
(2) IP, exceto APV, LPV/r e ATAZANAVIR.
(3) Preferencialmente ITRN novo
(4) ITRNt = inibidor da transcriptase reversa análogo de nucleotídeo (TENOFOVIR): estudos disponíveis apenas para pacientes maiores de 18 anos
(5) ATAZANAVIR: liberado apenas para pacientes maiores de 16 anos, porém há estudos em andamento para crianças a partir de 3 meses.
(6) Utilizar, preferencialmente, um IP ao qual o paciente não tenha sido exposto.
NOTA: Amprenavir, Saquinavir e Indinavir, poderão ser associados, para resgate, a doses baixas de ritonavir, visando a potencialização e redução de volume.

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, podem determinar a falha terapêutica, tais como altas taxas de replicação viral pré-terapia, 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 1ª. ou 2ª. falha terapêutica. Em pacientes multi-experimentados em terapia ARV os testes de genotipagem não têm 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.

Descrição Pormenorizada das Drogas Anti-Retrovirais de Uso Pediátrico

Quadro 8a. Inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeo para uso pediátrico.

Nome Genérico e apresentação	Dosagem	Efeitos Adversos	Interações
Abacavir (ABC) Comprimido 300 mg Solução oral 20 mg/mL fr. 240 mL	**Neonato:** não aprovado para < 3 meses **Crianças > 3 meses a adolescentes:** 8 mg/kg 12/12h (dose máxima: 300 mg 12/12h)	**Freqüentes:** náuseas, vômitos, cefaléia, erupção cutânea, febre, anorexia e fadiga **Infreqüente (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 100 mg Pó p/ solução oral 10 mg/mL fr.400 mL (administrar 1h antes ou 2h após alimentação)	**Neonato** (< 90 dias): 50 mg/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^2:100 mg 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**: ≥ 60 kg: 200 mg 12/12h e < 60 kg: 125 mg 12/12h	**Freqüentes**: diarréia, dor abdominal, náusea, vômito, neuropatia periférica **Infreqüentes**: 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, tetraciclinas 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, astenia, náuseas/vômitos, diarréia, dor abdominal, prurido, cefaléia, fadiga, mialgia, febre, calafrios mucosite, sintomas respiratórios, linfadenopatia), a droga deve ser suspensa imediatamente e não deverá ser reintroduzida. Esse quadro ocorre, em geral, nas primeiras 6 semanas de terapia. Lembrar que a reação de hipersensebilidade pode ocorrer na ausência de rash cutâneo.

Cálculo da superfície corporal em m^2 (SC):
SC = √[peso (kg) x est. (cm)] /3600 (√ = raiz quadrada)
SC = {[peso (kg) x 4] + 7}/[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 8b. Inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeo ou nucleotídeo* para uso pediátrico (continuação)

Nome Genérico e Apresentação	Dosagem	Efeitos Adversos	Interações
Estavudina (d4T) Cápsula 30 e 40 mg Pó p/solução oral 1 mg/mL fr.200 mL	**Neonato:** dose sob estudo em ensaios clínicos **Crianças**: 1 mg/kg 12/12h (até 30 kg) **Adolescentes**: ≥ 60 kg: 40 mg 12/12h e < 60 kg: 30 mg 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 150 mg Solução oral 10 mg/mL fr.240 mL	**Neonatos**: 2 mg/kg 12/12h **Crianças**: 4 mg/kg 12/12h (dose máxima: 150 mg 12/12h) **Adolescentes**: ≥ 50 kg: 150 mg 12/12h e < 50 kg: 4 mg/kg 12/12h	**Freqüentes**: Cefaléia, fadiga, náusea, diarréia, exantema e dor abdominal **Infreqüentes**: pancreatite, neuropatia periférica, potencialização da anemia pelo AZT, ↑ enzimas hepáticas, neutropenia	↑ 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.
Tenofovir* (TDF) Comprimido 300 mg	**Neonatos, crianças e adolescentes < 18 anos**: não está indicado **Adolescentes > 18 anos**: 300 mg 24/24h.	**Freqüentes**: Náuseas, vômitos, cefaléia e flatulência **Infreqüentes**: Acidose lática grave, hepatomegalia com esteatose, osteomalácia	↑ nível sérico do **ddI**, devendo ser monitorizada sua toxicidade. Administrar o **tenofovir** 2 horas antes ou 1 hora após o **ddI**.

Quadro 8c. Inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeo para uso pediátrico (continuação)

Nome Genérico e Apresentação	Dosagem	Efeitos Adversos	Interações
Zidovudina (AZT) Cápsula 100 mg Solução oral 10 mg/mL fr.200 mL Frasco-ampola 10 mg/mL 20 mL	**Prematuros < 34 semanas de gestação** (dose sob estudo em ensaios clínicos): 1,5 mg/kg, VO ou IV, 12/12h, nas primeiras duas semanas, e 2 mg/kg 8/8h, por mais 4 semanas **Neonatos e crianças** < 90 dias: 2 mg/kg VO 6/6h ou 1,5 mg/kg IV 6/6h **Crianças**: 90-180 mg/m^2 8/8h ou 135-270 mg/m^2 12/12h (dose máxima: 600 mg/dia) **Adolescentes**: 200 mg 8/8h ou 300 mg 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 de 4h

Quadro 9. Inibidores da transcriptase reversa não-análogos de nucleosídeo para uso pediátrico

Nome Genérico e Apresentação	Dosagem	Efeitos Adversos	Interações
Efavirenz Cápsula 600 mg Solução oral 30 mg/mL fr.180 mL (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: 270 mg ou 9mL 1x/d 15 a < 20 kg: 300 mg ou 10 mL 1x/d 20 a < 25 kg: 360 mg ou 12 mL 1x/d 25 a 32,5 kg: 450 mg ou 15 mL 1x/d 32,5 a <40 kg: 510 mg ou 17mL 1x/d ≥ 40 kg: 720 mg ou 24 mL 1x/d - Cápsula: 13 a < 15 kg: 200 mg 1x/d 15 a < 20 kg: 250 mg 1x/d 20 a < 25 kg: 300 mg 1x/d 25 a 32,5 kg: 350 mg 1x/d 32,5 a <40 kg: 400 mg 1x/d ≥ 40 kg: 600 mg 1x/d **Adolescentes**: 600 mg (3 cápsulas de 200 mg) 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 200 mg Suspensão oral 10 mg/mL fr.240 mL	**Neonatos:** 5 mg/kg ou 120 mg/m² (iniciar por 14 dias 1x/dia,seguido de 120 mg/m² 12/12hs por 14 dias, ajustar a dose para 200 mg/m² 12/12hs) Protocolo ACTG356 **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**: 200 mg 12/12h (iniciar 200 mg 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, reação de hipersensibilidade	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 10a. Inibidores da protease para uso pediátrico.

Nome Genérico e Apresentação	Dosagem	Efeitos Adversos	Interações
Amprenavir (APV) Cápsula 150 mg Solução oral 15 mg/mL fr. 240 mL	**Crianças < 3 anos:** não recomendado **Crianças > 4 anos/adolescentes** (< 50 kg): **- Solução oral**: 22,5 mg/kg 12/12h ou 15 mg/kg 8/8h (dose máxima: 2.800 mg/dia) **- Cápsula**: 20 mg/kg 12/12h ou 15 mg/kg 8/8h (dose máxima: 2.400 mg/dia) **Adolescentes** (> 50 kg): 1.200 mg (8 cápsulas de 150 mg) 12/12h	**Freqüentes:** vômitos, náuseas, diarréia, parestesia perioral e erupção cutânea. **Infreqüentes:** ↑ colesterol, hiperglicemia, *diabetes mellitus*, 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 **nelfinavir** 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).

Quadro 10b. Inibidores da protease para uso pediátrico (continuação).

Nome Genérico e Apresentação	Dosagem	Efeitos Adversos	Interações
Atazanavir (ATV) Cápsula 200 mg Administrar com alimentos	**Adolescentes ≥ 16 anos**: 400 mg 24/24h	**Freqüentes:** ↑ assintomáticos de Bi (30%), icterícia (10%), cefaléia, febre, artralgia, depressão, insônia, tonturas, náuseas, vômitos, diarréia, parestesias. Infreqüente (grave): ↑ espaço PR no ECG; Raros: sangramento em hemofílicos, pancreatite, hiperglicemia, cetoacidose, diabetes e hepatite	Não co-administrar com anti-histamínicos, antagonistas do cálcio, ergotamínicos, estatinas, cisaprida, omeprazol, midazolam, triazolam, rifampicina; Antiácidos e antagonistas H2 reduzem a concentração sérica por diminuirem a absorção; Se co-administrado com **Efavirenz**, deve-se usar doser de reforço de **Ritonavir** (300mg ATV/100mg rtv) Evitar co-administração com **IDV** (↑ Bi) Aumenta a concentração de contraceptivos orais; Aumenta a concentração de claritromicina (reduzir dose da claritromicina em 50% ou usar droga alternativa) **Tenofovir** ↓ concentração sérica de ATV. Evitar co-administração.
Indinavir Cápsula 400 mg (administrar 1h antes ou 2h após alimentação) Hidratação abundante para minimizar o risco de nefrolítiase	**Neonatos:** dados não disponíveis **Crianças** (dose sob estudo em ensaios clínicos): 500 mg/m² 8/8 h. Em crianças com pequena superfície corporal (<0.6 m^2), dose pode ser menor: 300-400 mg/m^2 8/8h. **Adolescentes**: 800 mg 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):** Nefrolitíalise (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 10c. Inibidores da protease para uso pediátrico (continuação).

Nome Genérico e Apresentação	Dosagem	Efeitos Adversos	Interações
Lopinavir/ritonavir (LPV/r) Cápsula 133,3/33,3 mg Solução oral 80/20 mg/mL fr.160 mL (administrar com alimentos)	**Neonatos e crianças** < 6 meses**:** dados não disponíveis **Crianças** de 6 meses a 12 anos: 230 mg **LPV**/m^2 12/12h (dose máxima: 400 mg **LPV** 12/12h) Dose usual (SC): 0,25 m^2: 0,7 mL 12/12h 0,5 m^2: 1,4 mL 12/12h 0,75 m^2: 2,2 mL 12/12h 1 m^2 : 2,9 mL 12/12h 1,25 m^2 : 3,6 mL 12/12h 1,5 m^2 : 4,3 mL 12/12h 1,75 m^2 : 5 mL 12/12h **Adolescentes**: 400 mg **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, etiniestradiol. Metronidazol ou dissulfiram (efeito antabuse com o conteúdo de álcool etílico da preparação de **ritonavir**).

Quadro 10d. Inibidores da protease para uso pediátrico (continuação).

Nome Genérico e Apresentação	Dosagem	Efeitos Adversos	Interações
Nelfinavir Comprimido 250 mg Pó p/susp. 50 mg/g (1 medida =50 mg) (administrar com alimentos não-ácidos)	**Neonatos:** dose sob estudo em ensaios clínicos **Crianças**: 30 mg/kg 8/8h (dose máxima: 750 mg 8/8h) **Adolescentes**: 750 mg 8/8h ou 1250 mg 12/12h	**Freqüentes**: diarréia **Menos freqüentes**: astenia, dor abdominal, exantema e exarcebação de doença hepática crônica **Infreqüentes**: Sangramento espontâneo em hemofílicos, hiperglicemia, cetoacidose e diabetes	**Didanosina** (↓ absorção do **NFV**). Administrar com intervalo mínimo de 2h antes ou 1h após **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.
Ritonavir Cápsula 100 mg Solução oral 80 mg/mL fr.240 mL	**Neonatos:** dose sob estudo em ensaios clínicos **Crianças**: 350 a 400 mg/m^2 12/12h (dose máxima: 600 mg 12/12h) (iniciar com 200 mg/m^2 e ↑ 50 mg/m^2 de 3/3 dias, até atingir a dose usual) **Adolescentes**: 600 mg 12/12h (iniciar com 300 mg 12/12h e ↑ 100 mg 12/12h, a cada 3 ou 4 dias, até atingir a dose usual)	**Freqüentes**: naúsea, vômitos, diarréia, cefaléia, dor abdominal e anorexia **Menos freqüentes**: parestesias perioral e periférica, ↑ da enzimas hepáticas **Infreqüentes**: Sangramento espontâneo em hemofílicos, pancreatite, aumento de colesterol e triglicérides, hiperglicemia, cetoacidose e diabetes	**Didanosina** (↓ absorção de do **RTV**). Administrar com intervalo mínimo de 1h **Saquinavir** (↑ níveis séricos de **SQV**). Ajustar a dose de **SQV** (cápsulas duras ou moles) para 400 mg 2 x/dia e de **RTV** para 400 mg 2 x/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**).

Quadro 10e. Inibidores da protease para uso pediátrico (continuação)

Nome Genérico e Apresentação	Dosagem	Efeitos Adversos	Interações
Saquinavir (SQV) Cápsula mole ou dura de 200 mg Utilizar **sempre** associado ao **RTV**	Doses estabelecidas no momento apenas para **adolescentes ≥ 18 anos e adultos**. Associado com **RTV**: **SQV** (cápsula mole ou dura): 400mg 2x/dia + **RTV** 400mg 2x/dia ou **SQV** (cápsula mole ou dura): 1000mg 2x/dia + **RTV** 100mg 2x/dia	**Freqüentes**: diarréia, náuseas, dor abdominal, mais intensas com a formulação de cápsulas moles; cefaléia. **Infreqüentes**: ↑ sangramentos em hemofílicos; ↑ AST-ALT, dislipidemia, lipodistrofia, hiperglicemia, diabetes.	**Didanosina**: ↓ absorção de **SQV**. Administrar com intervalo mínimo de 1 hora. **Efavirenz**: ↓ **SQV** e **EFV**. Administrar somente associado com **RTV**. **Nevirapina:** ↓ **SQV**. Administrar somente associado com **RTV**. **Nelfinavir**: ↓ **SQV** e **NFV**. Considerar ajuste da dose de SQV (cápsula mole) para 800 mg 3x/dia ou 1200 mg 2x/dia. **Ritonavir**: ↑ **SQV**. Ajustar as doses para: **SQV** (cápsula dura ou mole) 400 mg 2x/dia + **RTV** 400 mg 2x/dia ou **SQV** (cápsula dura ou cápsula gel) 1000 mg 2x/dia + **RTV** 100 mg 2x/dia. **Delavirdina, amprenavir ou indinavir:** contra-indicada coadministração. O **saquinavir** não deve ser coadministrado com sinvastatina, lovastatina, derivados do ergot, rifabutina, astemizol, terfenadina, cisaprida, midazolam e triazolam. Fenobarbital, fenitoína, dexametasona e carbamazepina (↓ **SQV**). Considerar alternativas terapêuticas. Rifampicina (↓ **SQV**). Administrar somente associado com **RTV** Suplementos a base de alho (↓ **SQV**). Evitar uso.

TRATAMENTO E PROFILAXIA DAS INFECÇÕES ASSOCIADAS À AIDS EM CRIANÇAS

Infecções Bacterianas

Infecções por patógenos comuns

Crianças infectadas pelo HIV apresentam risco aumentado de infecções bacterianas moderadas ou graves, com recorrências freqüentes. 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.

Tuberculose

A tomada de decisão no tratamento da tuberculose deve levar em conta a interação de vários antiretrovirais com a Rifampicina. Desta forma, no paciente virgem de terapia ARV, deverá seguir o estadiamento imunológico:

Categoria 1: tratamento completo da tuberculose por 6 meses; postergar o início da terapia ARV e usar as recomendações do Grupo Assessor após estadiamento clínico e imunológico.

Categoria 2: Iniciar apenas o esquema para tuberculose e avaliar após 2 meses a necessidade de introdução de terapia ARV;

Categoria 3: Iniciar concomitantemente o esquema para tuberculose e a terapia ARV, nos seguintes esquemas:

AZT + 3TC + ABC ou
2 ITRN + EFV ou
2 ITRN + RTV ou
2 ITRN + SQV/r

Na criança em vigência de terapia ARV, o tratamento deverá ser adaptado conforme os esquemas acima.

Esquemas para o tratamento da tuberculose:

Esquema 1 (todas as formas de tuberculose, exceto meningite):

Isoniazida (INH) 10/mg/kg/dia VO 1x/dia (dose máxima: 400 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

Esquema 2 (meningite tuberculosa)

Isoniazida (INH) 20 mg/kg/dia VO 1x/dia (dose máxima: 400 mg/dia);
Rifampicina (RMP) 20 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 7 meses

Esquema 1R:

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

Informações mais detalhadas sobre o tratamento da co-infecção HIV-tuberculose, embora não especificamente pediátricas, poderão ser encontradas no documento "***Atualização das Recomendações para o Tratamento da Co-infecção HIV/Tuberculose em Adultos e Adolescentes***", do Ministério da Saúde, de outubro de 2001.

Micobacteriose Atípica (*Mycobacterium avium-intracellulare*) – 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

Infecções Fúngicas

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.

Candidíase

Oral:

Tratamentos tópicos: Nistatina solução 500.000-1.000.000UI 3-5 x/dia, 5-7 dias ou 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.

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

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 Fluconazo 3-6 mg/kg/dia por 7 dias.

Sistêmica:

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

Criptococose – Cerebral, pulmonar, ganglionar, disseminada

Tratamento primário: Anfotericina B 0,5-1,0 mg/kg/dia IV 1x/dia até negativação 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

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

Pneumonia por *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:

Prednisona 1-2 mg/kg/dia, VO 2x/dia, por 5 dias, depois dar a metade da dose por mais 5 dias, ou Hidrocortisona 5-10 mg/kg/dia, IV, 6/6h, por 5-10 dias ou equivalente.

Tratamento alternativo: Dapsona, 1 mg/kg/dia, VO, 1x/dia + Trimetoprim, 20 mg/kg/dia VO 4x/dia por 21 dias ou Pentamidina, 4 mg/kg/dia, IV, 1x/dia, por 21 dias.

Infecções Parasitárias

Criptosporidiose – Diarréia

Tratamento primário:

Espiramicina 100 mg/kg/dia VO 2x/dia ou Azitromicina 10 mg/kg/dia VO ou Paromomicina 30mg/kg/dia VO 3x/dia

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

Isosporíase – Diarréia

Tratamento primário: Sulfametoxazol (SMX) – trimetropima (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 º 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.

Toxoplasmose

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

Infecções Virais e Outras Manifestações

Citomegalovirose

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.

Herpes Simples – 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: A dose de Aciclovir deve ser reduzida em vigência de insuficiência renal.

Varicela-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.

Pneumonia Intersticial Linfocítica

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

Tratamento alternativo: Cloroquina, 15 mg/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, ou Cloroquina: 15 mg/kg/dia VO 1 semana/mês.

Púrpura Trombocitopênica Imune

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

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

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

Quanto a infecções prevalentes em alguns estados de nosso país, como Calazar, Leishmaniose cutâneo-mucosa, malária e doença de Chagas, não existem relatos conclusivos até o momento caracterizando evolução clínica diversa da observada em pacientes não infectados pelo HIV. O Grupo Assessor sugere que sejam utilizadas as mesmas diretrizes de tratamento utilizadas em pacientes sem comprometimento do sistema imune.

Profilaxia de Infecções Oportunistas

Quadro 11. Profilaxia primária para infecções oportunistas em crianças infectadas pelo HIV

Patógeno	Indicação	Regime	
		1ª Escolha	Alternativo
Pneumocystis. carinii	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
Mycobacterium tuberculosis	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	
Toxoplasma gondii	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	Claritromicina 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 $LTCD4^+$, 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.

Quadro 12. profilaxia secundária para infecções oportunistas em crianças infectadas pelo HIV.

Patógeno	Indicação	Regime	
		1ª Escolha	Alternativo
I . Por Tempo Indeterminado			
Pneumocystis carinii	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
Toxoplasma gondii	Encefalite por toxoplasma prévia	Sulfadiazina 75mg/kg/dia, 12/12h + pirimetamina 1mg/kg/dia + ácido folínico 5-10 mg/dia, 3x/ semana	Clindamicina 20-30mg/kg/dia, 4 doses + pirimetamina+ ácido folínico
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)
Cryptococcus neoformans	Doença prévia	Fluconazol 5mg/kg/dia	Itraconazol 5mg/kg/dia 3x/semana Anfotericina B 1mg/kg, IV, 3x/semana
Histopasma. capsulatum	Doença prévia	Itraconazol 5mg/kg/dia, a cada 24-48h	Anfotericina B: 1mg/kg, IV, 3x/semana
Citomegalovirus	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 profilaxia pode ser considerada nos pacientes em terapia ARV eficaz, com controle da replicação viral mantido em duas avaliações, que evidenciarem melhora da condição imune. Considera-se a possibilidade da suspensão da profilaxia primária em pacientes que apresentarem porcentagem de linfócitos T-CD4$^+$ maior que 15%.

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, que evidenciarem estabilidade clínica e imunológica e que não tenham apresentado nos últimos 12 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 15%.

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

Quadro 13. 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), VIP ou VOP (1), VP7 (1)
4	DTP ou DTPa (2), Hib (2), VIP ou VOP (2), VP7 (2)
6	DTP ou DTPa (3), Hib (3), HepB (3), VOP (3), Infl. (1), VP7 (3)
7	Influenza (2)
12	Hib (4), HepB (4), Hep A (1), TV (1), Va (1), VP7(4)
15	DPT ou DPTa (4), VIP (3) ou VOP (4),Va (2)*
18	Hep A (2)
24	23PS (1)
48	TV (2)
60	23PS (2), DTP ou DTPa (5), VIP (4) ou VOP (5)
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 subseqüentes.

HepB = hepatite B; Hib = *Haemophilus influenzae* tipo b; DTP = difteria, tétano e pertussis; DTPa = difteria, tétano e pertussis acelular; VIP = vacina injetável contra pólio; VOP = vacina oral 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.

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. 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.
- Podem-se utilizar vacinas combinadas como a DTP/Hib, DTPa + Hib + VIP e DTPa + Hib + VIP + HepB, com indicação potencial em casos de discrasias sanguíneas como plaquetopenia. Deve-se ressaltar, no entanto, a inexistência de estudos de imunogenicidade deste esquema em crianças infectadas.
- Quando a vacina combinada que contenha DTP ou DTPa + Hib for utilizada na vacinação de rotina no primeiro ano de vida, obrigatoriamente deverá ser aplicada a quarta dose da Hib a partir dos 12 meses de idade.
- Vacina contra varicela: deve ser aplicada em crianças nas categorias N1 e A1. Recomenda-se, caso disponível, uma segunda dose, com um intervalo mínimo de um mês e máximo de três meses.

- 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 nos, 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 (contra 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 hepatite A: indicada a partir dos 12 meses de idade, em duas doses com intervalo entre seis e 12 meses.
- 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.
- A vacina conjugada contra o meningococo C, aos 3, 5 e 7 meses e a partir de 12 meses em dose única, deve ser recomendada de acordo com as condições epidemiológicas regionais ou locais.

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)

CUIDADOS COM O PACIENTE TERMINAL

O tratamento de crianças infectadas pelo HIV desafia o pediatra frente à doença até o momento incurável. Impõem-se com freqüência decisões delicadas, como a manutenção ou suspensão de um esquema de tratamento mal tolerado pelo paciente, quando este demonstra não se beneficiar mais, por apresentar sinais clínicos, imunológicos ou virológicos de irreversibilidade. Não há critérios precisos para caracterizar tal irreversibilidade, sendo necessário o uso da experiência e de bom senso pelos membros da equipe de saúde.

Os efeitos colaterais de medicamentos antiretrovirais e daqueles utilizados para profilaxia primária ou secundária de infecções oportunistas podem sobrepujar seus efeitos terapêuticos, tornando-se insuportáveis para a criança ou adolescente. Nos pacientes em que esgotaram-se as possibilidades terapêuticas, a simplificação do tratamento antiretroviral ou mesmo a sua suspensão e manutenção de medicação paliativa devem ser cuidadosamente discutidas no âmbito da equipe multidisciplinar, com os familiares e/ou cuidadores e, na medida do possível, com o próprio paciente, conforme os princípios bioéticos fundamentais de autonomia, beneficência, não-maleficência e justiça.

É importante ressaltar que a suspensão do tratamento específico e o uso exclusivo de medicação paliativa, constituem-se reais, válidas e éticas modalidades terapêuticas. O pediatra e sua equipe, atendendo sempre às recomendações de boa relação profissional-paciente e mantendo o paciente, familiares e/ou cuidadores participantes do processo decisório, devem estar preparados para sempre oferecer o melhor aos que procuram seus cuidados.

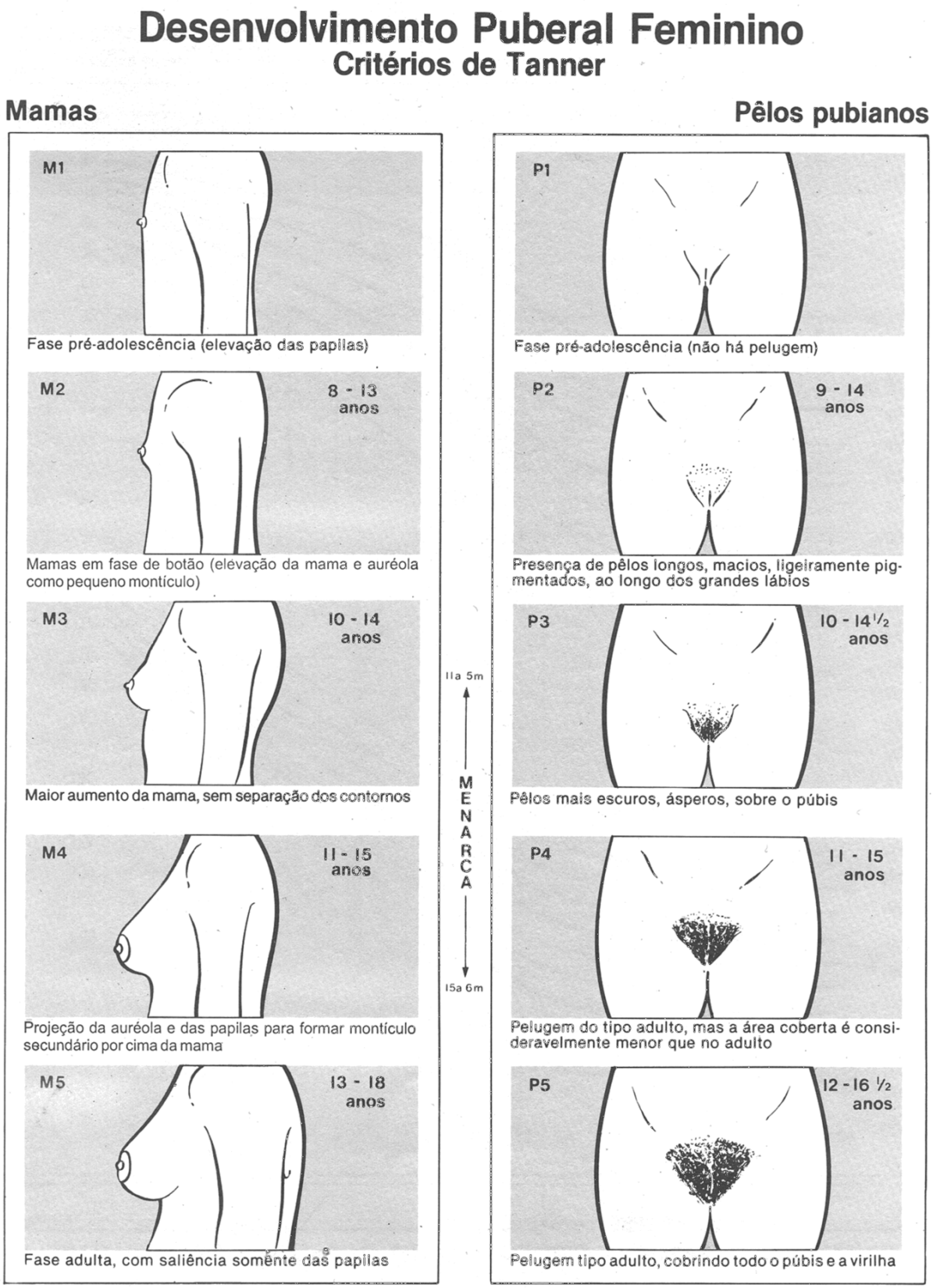
BIBLIOGRAFIA CONSULTADA

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. BARNHART, HX; CALDWE,LL, MB; THOMAS, P et al. Natural history of human immunodeficency virus disease in perinatally infected children: an analysis from the Pediatric Spectrum of Disease Project. **Pediatrics**, v. 97, p. 710-6, 1996.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. 1995 Revised guidelines for prophilaxis 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.
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 transmition in the United States**.** **MMWR,** v. 47:, n. RR-2, p. 1-30, 1998.

9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. HIRSCH, MS; BRUN-VEZINET, F; CLOTET, B et al. Antiretroviral Drug Resistance Testing in Adults Infected with Human Immunodeficiency Virus Type 1: 2003 Recommendations of an International AIDS Society–USA Panel. CID, v.37, p. 113-28, 2003
15. 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.
16. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Coordenação Nacional de DST e AIDS**. Atualização das Recomendações para Tratamento da Co-infecção HIV-Tuberculose em Adultos e Adolescentes. Documento eletrônico: http://www.aids.gov.br/final/biblioteca/hiv_tuberculose/hiv_tuberculose.htm, 2001.
17. 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.
18. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Secretaria Executiva - Coordenação Nacional de DST e AIDS**. Guia de Tratamento Clínico da Infecção pelo HIV em Crianças. Brasília, 2002/2003, 94 pp.
19. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Secretaria Executiva - Coordenação Nacional de DST e AIDS**. Recomendações para Profilaxia da Transmissão Vertical do HIV e Terapia Anti-Retroviral em Gestantes. Brasília, 2002/2003, 76 pp.
20. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Secretaria Executiva - Coordenação Nacional de DST e AIDS**. Recomendações para Terapia Anti-Retroviral em Adultos e Adolescentes Infectados pelo HIV. Brasília, 2002/2003, 98 pp.
21. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Tratamento de pneumonias em hospitais de pequeno e médio portes. **Coordenação da Saúde da Criança e Adolescente**, 1997.
22. 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.
23. PAEDIATRIC EUROPEAN NETWORK FOR TREATMENT OF AIDS (PENTA).Comparison of dual nucleoside-analogue reverse-transcriptase inhibitor regimens with and without nelfinavir in children with HIV-1 who have not previously been treated: the PENTA 5 randomised trial. **Lancet**, v. 359, p. 733-40, 2002.
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. SAEZ-LLORENS, X; VIOLARI, A; DEETZ, CO et al. Forty-eight-week evaluation of lopinavir/ritonavir, a new protease inhibitor, in human immunodeficiency virus-infected children. **Pediatr Infect Dis J**. v. 22, p. 216-24, 2003.
26. SHARLAND, M; GATTINARA DI ZUBA, GC; RAMOS, JT et al. PENTA guidelines for the use of antiretroviral therapy in pediatric HIV infection. Documento eletrônico: www.pentatrials.org, 2002.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. WORKING GROUP ON ANTIRETROVIRAL THERAPY AND MEDICAL MANAGEMENT OF HIV-INFECTED CHILDREN. Guidelines for the use of antiretroviral agents in pediatric HIV infection. Documento eletrônico: http://AIDSinfo.nhi.gov, 2003.

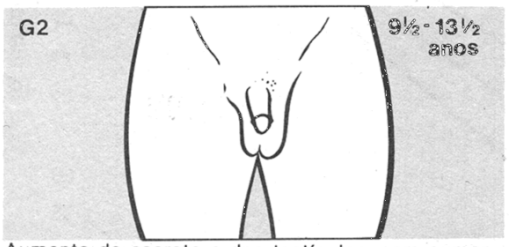
ANEXO - Desenvolvimento Puberal - Critérios de Tanner



Desenvolvimento Puberal Masculino
Critérios de Tanner

Genitália

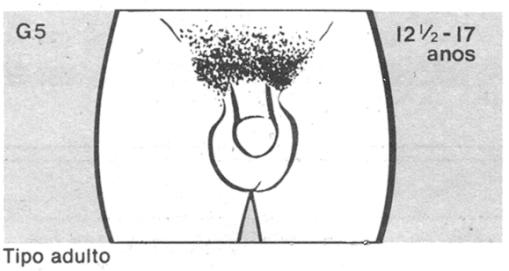
Pré-adolescência (infantil)



Aumento do escroto e dos testículos, sem aumento do pênis

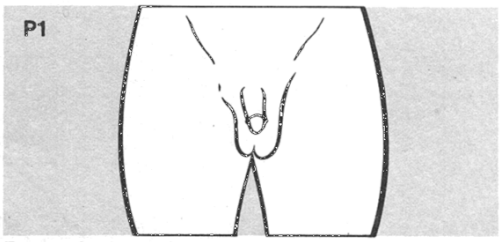
Ocorre também aumento do pênis, inicialmente em toda a sua extensão

Aumento do diâmetro do pênis e da glande, crescimento dos testículos e escroto, cuja pele escurece



Tipo adulto

Pêlos pubianos



Fase pré-adolescência (não há pelugem)

Presença de pêlos longos, macios, ligeiramente pigmentados, na base do pênis

Pêlos mais escuros, ásperos, sobre o púbis

Pelugem do tipo adulto, mas a área coberta é consideravelmente menor que no adulto

Tipo adulto, estendendo-se até a face interna das coxas