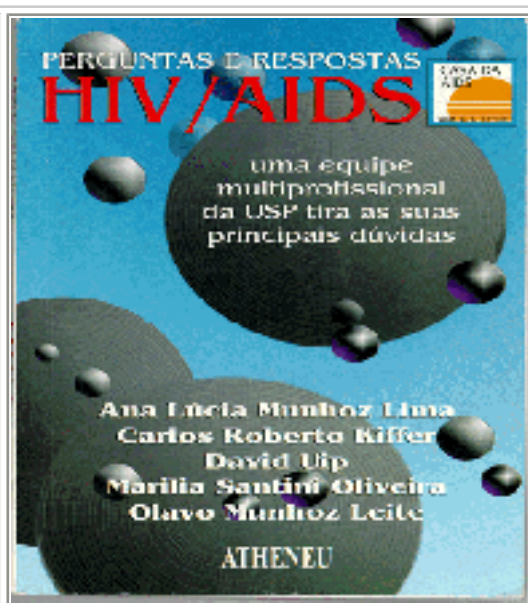


# HIV/AIDS

## Perguntas e Respostas



### - Epidemiologia

- Qual a origem da epidemia de HIV/AIDS ?
- Portanto, esta epidemia é atualmente ligada exclusivamente à comunidade "gay" ?
- Qual a situação real da epidemia de HIV/AIDS no Brasil ?
- Qual a situação real da epidemia de HIV/AIDS no mundo ?
- Quais as formas de transmissão do HIV ?
- A fase da infecção interfere na transmissibilidade do HIV ?
- Para os homossexuais, qual a forma mais comum de transmissão ?
- Quais os fatores mais comumente relacionados à transmissão heterossexual do HIV ?
- Em relação à transmissão heterossexual, quem adquire o HIV com qualidade com mais facilidade, o homem ou a mulher ?
- Qual a real chance de aquisição de HIV após uma relação sexual desprotegida, tanto para o heterossexual quanto para o homossexual ?
- O que pode ser feito para reduzir o risco de transmissão do HIV por via sexual ?
- Que grau de certeza podemos ter de que sangue ou hemoderivados não mais transmitem o HIV ?
- É possível reduzir o risco de um usuário de drogas intravenosas adquirir o HIV ?
- É certo que a transmissão por contato casual não ocorre ?
- Pode-se contrair o HIV mesmo usando o preservativo ?
- Há perspectivas de controle da doença a curto prazo no Brasil e no mundo ?

### - Virologia

- O que é o HIV ?
- Com certeza o HIV é o causador da AIDS ?

- Como é o ciclo vital do HIV e em que pontos podemos interferir neste com fins terapêuticos ?
  - Existem outros vírus que causam AIDS no ser humano ?
  - Quantos tipos de HIV existem ?
  - Qual é a distribuição geográfica mundial das variantes do HIV ?
  - O HIV apresenta maior afinidade por quais células do organismo humano ?
  - Que fatores de virulência viral influenciam no desenvolvimento da AIDS ?
  - Quais são os mecanismos virais de resistência às drogas anti-HIV ?
  - Quais são os fatores virais responsáveis pela dificuldade de desenvolvimento de uma vacina ?
  - Quanto tempo sobrevive o vírus no meio ambiente ?
- 

## **- Imunopatogenia**

- Quais são as respostas imunes humorais (de anticorpos) desenvolvidas pelos pacientes infectados pelo HIV ?
  - E quanto às respostas celulares ?
  - Portanto, se há respostas imune, porque ocorre o desenvolvimento da AIDS ?
  - Se há poucos linfócitos T CD4+ infectados pelo HIV, porque ocorre uma diminuição numérica tão marcada destas células ?
  - Qual a relação do CD4 com o quadro clínico ?
  - Quais as funções imunes que precisam ser monitoradas durante a infecção pelo HIV ?
  - Por que as manifestações cutâneas e/ou orais são de valor prognóstico para o desenvolvimento de AIDS ?
  - Há possibilidade de outras infecções jou vacinas estimularem um desenvolvimento mais rápido da doença ?
  - O que é especificamente apoptose e qual sua relação com o desenvolvimento da doença ?
  - O que é carga viral e qual sua relação com o desenvolvimento da doença ?
  - O que é a teoria auto-imune relacionada à causa da AIDS ?
- 

## **- Prevenção e Controle**

- Qual a probabilidade de aquisição do HIV após os vários tipos de acidentes de trabalho nos profissionais da área de saúde ?
- Quanto tempo após uma exposição pode-se afirmar com certeza que o indivíduo não se contaminou ?

- De que forma um profissional de saúde infectado pelo HIV pode contaminar seus pacientes pela prática da profissão ?
  - Um profissional de saúde nestas condições deve continuar atuando ?
  - Que precauções devem ser tomadas pelo profissional de saúde infectado pelo HIV para prevenir a contaminação de seus pacientes ?
  - O uso de AZT ou outras drogas é indicado após acidente com material pérfuro-cortante contaminado ?
  - Como se deve proceder com um acidentado após uma exposição a material contaminado ?
  - Como se deve proceder caso o acidente tenha ocorrido com material de paciente não testado para o HIV ?
  - O que significa sexo seguro ?
  - O sexo oral é seguro ?
  - O HIV pode ser transmitido por beijo, aperto de mão ou abraço ?
  - Quais as condições de esterilização de material médico-odontológico necessários para eliminar o HIV ?
  - É necessário o uso de preservativos nas relações sexuais entre dois parceiros soropositivos ? Por quê ?
  - Existem restrições à prática desportiva para o soropositivo ?
- 

## **- Aconselhamento e Exames para o HIV**

- Todas as pessoas deveriam realizar o teste anti-HIV ?
- O que é aconselhamento pré-teste para o HIV ?
- O que deve ser abordado em um aconselhamento pré-teste ?
- Quais são os testes disponíveis para a detecção da infecção pelo HIV e como são suas respectivas técnicas ?
- Qual a possibilidade de existência de resultados falso-positivos ou falso-negativos nos exames anti-HIV ?
- O que é soroconversão ?
- O que é janela imunológica e quanto tempo leva para um exame tornar-se positivo ?
- Como deve ser comunicado um resultado de exame positivo ?
- O que é aconselhamento pós-teste e o que deve ser abordado com os pacientes testados negativos ?
- Quem deve ser o conselheiro nestas situações ?
- Como se deve proceder na busca dos contatantes de um indivíduo com teste positivo ?
- Como deve ser passado o resultado para familiares e contatantes caso o paciente solicite ajuda ?

## Aspectos Clínicos e Tratamentos Específicos

[A - Manifestações do HIV](#)

[B - Manifestações de Doenças Oportunistas](#)

[C - Manifestações Neoplásticas](#)

[D - Manifestações Psicológicas e Psiquiátricas](#)

[E - Manifestações em Mulheres](#)

[F - Manifestações Pediátricas](#)

[G - Usuários de Droga e Infecção pelo HIV](#)

[- Tratamento Anti-HIV](#)

[- Abordagens Terapêutico-Profiláticas Adicionais](#)

[- Vacinas Anti-HIV](#)

[- Cuidados Complementares](#)

[- Problemas Éticos e Legais](#)

[- Informações Práticas](#)

## 1. Qual a origem da epidemia de HIV/AIDS ?

A Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS) foi reconhecida em meados de 1981, nos EUA, a partir da identificação de um número elevado de pacientes adultos do sexo masculino, homossexuais e moradores de São Francisco ou Nova York, que apresentavam sarcoma de Kaposi, pneumonia por *Pneumocystis carinii* e comprometimento do sistema imune. Todos estes fatos convergiram para a inferência de que se tratava de uma nova doença, ainda não classificada, de etiologia provavelmente infecciosa e transmissível. Em 1983 o agente etiológico foi identificado: tratava-se de um retrovírus humano, atualmente denominado vírus da imunodeficiência humana, HIV-1, que anteriormente foi denominado LAV e HTLV-III. Em 1986 foi identificado um segundo agente etiológico, também retrovírus, estreitamente relacionado ao HIV-1, denominado HIV-2. Embora não se saiba ao certo qual a origem dos HIV-1 e 2 sabe-se que uma grande família de retrovírus relacionados a eles está presente em primatas não-humanos na África sub-Sahariana. Todos os membros desta família de retrovírus possuem estrutura genômica semelhante, apresentando homologia em torno de 50%. Além disso todos têm a capacidade de infectar linfócitos através do receptor CD4. Aparentemente o HIV-1 e o HIV-2 passaram a infectar o homem há várias décadas. O HIV-1 tem se mostrado mais virulento do que o HIV-2. Numerosos retrovírus de primatas não-humanos encontrados na África têm mostrado grande similaridade com o HIV-1 e com o HIV-2. O vírus da imunodeficiência símia (SIV) presente com muita frequência nos macacos verdes africanos é muito próximo ao HIV-2, sugerindo que ambos evoluíram de uma origem comum. Por estes fatos supõe-se que o HIV tenha origem geográfica africana e que sua disseminação se deve às características da sociedade contemporânea.

## 2. Portanto, esta epidemia é atualmente ligada exclusivamente à comunidade "gay"?

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS) as relações heterossexuais são a principal forma de transmissão do HIV do ponto de vista global.

Desde o início dos anos 80, antes mesmo da identificação do agente etiológico da AIDS já se dispunha de evidências epidemiológicas fortíssimas de que outros grupos populacionais, além dos homens que tinham relações sexuais com outros homens, apresentavam risco aumentado de contrair a doença. Um dos primeiros grupos identificados foi o de receptores de sangue e derivados seguido pelos usuários de drogas intravenosas (UDIV) e seus parceiros, heterossexuais ou não, caracterizando assim de modo inequívoco a transmissão heterossexual. Posteriormente foi identificada a transmissão vertical, de mãe para filho e a transmissão ocupacional, em profissionais da área da saúde, através de ferimentos pérfuro-cortantes contaminados com sangue de pacientes soropositivos para o HIV.

A transmissão do HIV obedece a vários padrões, uma vez que envolve diferentes grupos, com características culturais diversas e que frequentemente mantém laços entre si.

A transmissão por transfusão sempre foi mais intensa nos EUA do que na Europa, exceto na França, devido ao retardo em adotar oficialmente testes para detectar a contaminação do sangue pelo HIV, e na Romênia, onde uma grande epidemia de AIDS, principalmente em crianças, foi atribuída ao uso de sangue contaminado e de agulhas reutilizáveis não esterilizadas. A diminuição da transmissão de HIV por sangue e derivados detectada no início dos anos 90 é resultado das medidas de controle adotadas por muitos países a partir de 1984.

Em alguns países desenvolvidos, como na Espanha, o uso de droga IV é a principal forma de transmissão do HIV. Nos EUA a análise dos primeiros 500.000 casos de AIDS mostrou que esta forma de transmissão aumentou de 17%, no período de 1981-87, para 27% em 1993-95. No Brasil, a transmissão atribuída ao uso de drogas IV foi de 12% no período 80-88 para 22% em 95, segundo informações do Ministério da Saúde.

Em países desenvolvidos, como nos EUA, a transmissão atribuída ao contato sexual de homens que fazem sexo com outros homens continua sendo a principal forma de exposição identificada nos pacientes com AIDS, em números absolutos e relativos. Porém o papel do contato heterossexual vem aumentando proporcionalmente, chegando a constituir a primeira causa em determinados grupos daquele país.

A principal forma de transmissão do HIV se dá hoje através de relações heterossexuais sem proteção. São indícios da sua magnitude o aumento do número absoluto e relativo de mulheres com AIDS, a diminuição da razão homem-mulher entre os casos de AIDS e o aumento da transmissão vertical, de mãe para filho. Este padrão, inicialmente detectado como predominante na África sub-Sahariana é hoje encontrado em países em desenvolvimento, em alguns países asiáticos e até mesmo nos chamados países desenvolvidos, em localidades onde é alta a prevalência de usuários de drogas IV. A transmissão heterossexual obedece a diferentes padrões de acordo com o número de parceiros e a frequência de mudança destes parceiros, características associadas aos padrões culturais de cada povo. Além disso devemos lembrar que a alta frequência de doenças sexualmente transmitidas atua como um amplificador da eficiência da transmissão sexual.

### 3. Qual a situação real da epidemia de HIV/AIDS no Brasil?

Os primeiros dois casos de AIDS do Brasil foram publicados em 1982 e eram referentes a pacientes da Região Sudeste. De acordo com os dados oficiais atuais divulgados pelo Ministério da Saúde foram notificados até hoje mais de 76.000 casos de AIDS no país sendo que 74.000 em pacientes com mais de 13 anos. Nos pacientes com menos de 13 anos a transmissão perinatal foi responsável por 73% dos casos, a sanguínea por 17% e a sexual por 0,5%.

Nos indivíduos com mais de 13 anos a principal forma de transmissão, em números absolutos, continua sendo através do contato sexual de homens que fazem sexo com outros homens. No entanto, observamos um aumento na proporção dos casos em que o uso de drogas IV é o fator identificado como o modo de transmissão da infecção, que evoluiu de 12% no período de 1980-88 para 22% em 1995 e da transmissão heterossexual, que no mesmo período foi de três para 29%. Outros indícios da importância que a transmissão heterossexual vem assumindo são a redução da razão homem-mulher dos casos da doença, que no início da epidemia era de 30:1 e hoje é de 4:1 e o aumento da transmissão vertical.

A transmissão sanguínea por transfusão vem decrescendo ao longo dos anos, como resultado das políticas de controle da qualidade do sangue e derivados que vêm sendo adotadas no país.

A análise pode ser feita sob outro aspecto: o da distribuição geográfica dos casos no território. A epidemia é preponderantemente urbana. Neste sentido o que observamos é um movimento de desconcentração dos casos, identificado pelo aumento de casos em todas as unidades da federação. Nos grandes centros urbanos a epidemia está se difundindo mais intensamente e paralelamente há um progressivo envolvimento dos centros de médio porte. Os deslocamentos de grandes parcelas da população, motivadas pela busca de trabalho, e o fato desta população ser predominantemente jovem e sexualmente ativa seguramente desempenham um papel nesta progressão.

Concluindo, observamos um movimento de comprometimento progressivo de diferentes camadas da população, principalmente as menos favorecidas, dos pontos de vista social e econômico. Enquanto mantém sua atividade nos círculos atingidos desde o início a epidemia está se estendendo a parcelas da população relativamente preservadas, atingindo de forma crescente a população geral.

#### 4. Qual a situação real da epidemia de HIV/AIDS no mundo?

A OMS estima que 18 milhões de adultos e 1,5 milhão de crianças já foram infectados pelo HIV, trazendo como consequência 4,5 milhões de casos de AIDS em todo o mundo. Trata-se de uma epidemia global, ainda que mantidos determinados padrões de expansão e disseminação locais, conforme a situação de cada país ou comunidade. É uma epidemia de características urbanas, e este é um fator decisivo na sua expansão.

A AIDS foi descrita inicialmente nos EUA, na Europa Ocidental e na África. Hoje sabemos que 70% dos casos se concentram na África. Em menos de 20 anos transformou-se numa epidemia de grandes proporções com focos de disseminação e propagação em todos os continentes. Inicialmente parecia confinada, nos países industrializados, a determinadas parcelas da população. Entretanto hoje assistimos sua progressão atingido de forma crescente setores econômica e socialmente desprivilegiados. Embora a epidemia tenha sua dinâmica própria de expansão em cada país ou comunidade determinada por características sociais e culturais, do ponto de vista global a principal forma de expansão desta epidemia se dá através das relações heterossexuais desprotegidas. Mesmo nos países industrializados assistimos, hoje, a convivência de vários padrões de disseminação, sendo que a transmissão heterossexual apresenta uma importância crescente.

Outros fatores, como a migração populacional, a urbanização, o esgarçamento do tecido social, a dificuldade de acesso a serviços de saúde, o declínio da economia, a situação social desfavorável das mulheres e, finalmente, a atual epidemia de doenças sexualmente transmitidas constituem condições favorecedoras da disseminação da epidemia de AIDS.



## 5. Quais as formas de transmissão do HIV?

As principais formas de transmissão do HIV são: sexual, por relações homo e heterossexuais; sanguínea, em receptores de sangue ou hemoderivados e em UDIV; e perinatal, abrangendo a transmissão da mãe para o filho durante a gestação, parto ou por aleitamento materno. Além destas formas mais freqüentes há também a transmissão ocupacional, por acidente de trabalho em profissionais da área da saúde que sofrem ferimentos pérfuro-cortantes contaminados com sangue de pacientes com infecção pelo HIV e, finalmente, há oito casos descritos na literatura de transmissão intradomiciliar nos quais não houve contato sexual nem exposição sanguínea pelas vias classicamente descritas.

A principal forma de exposição no mundo todo é a sexual, sendo que a transmissão heterossexual através de relações sem o uso de preservativo é considerada, pela OMS, como a mais freqüente do ponto de vista global. Na África sub-Sahariana é a principal forma de transmissão. Nos países desenvolvidos a exposição ao HIV por relações homossexuais ainda é a responsável pelo maior número de -casos, embora as relações heterossexuais estejam aumentando de importância na dinâmica da epidemia. Os fatores que aumentam o risco de transmissão do HIV numa relação heterossexual são: alta viremia ou imunodeficiência avançada; relação anal receptiva; relação sexual durante a menstruação; e concomitância de doenças sexualmente transmitidas, principalmente das ulcerativas. Sabe-se hoje que as úlceras resultantes de infecções como cancróide, sífilis, e herpes simples amplificam a transmissão do HIV.

A transmissão sanguínea associada ao uso de drogas IV é um meio muito eficaz de transmissão do HIV devido ao uso compartilhado de seringas e agulhas. Esta forma tem importância crescente em várias partes do mundo, como na Ásia, América Latina e no Caribe. Nos países industrializados também tem sido crescente a transmissão pelo uso de drogas IV, sendo que em alguns países como na Espanha já é a primeira causa de exposição ao HIV.

A transmissão através da transfusão de sangue e derivados tem apresentado importância decrescente nos países industrializados e naqueles que adotaram medidas de controle da qualidade do sangue utilizado, como é o caso do Brasil. A utilização de seringas e agulhas não descartáveis e não esterilizadas foi responsável por muitos casos no mundo todo, sendo que o episódio mais dramático ocorreu na Romênia, causando verdadeira epidemia de AIDS pediátrica.

A transmissão perinatal, decorrente da exposição da criança durante a gestação, parto ou aleitamento materno vem aumentando devido à maior transmissão heterossexual. Na África são encontradas as maiores taxas desta forma de infecção pelo HIV, de 30 a 40%, enquanto em outras partes do mundo, como na América do Norte e Europa se situam em torno de 15 a 29%. Os motivos desta diferença devem-se ao fato de que naquele continente a transmissão heterossexual é mais intensa e também ao aleitamento materno, muito mais freqüente do que nos países industrializados.

A transmissão ocupacional ocorre quando profissionais da área da saúde sofrem ferimentos pérfuro-cortantes contaminados com sangue de pacientes soropositivos para o HIV. Estima-se que o risco de contrair o HIV após uma exposição percutânea a sangue contaminado seja de aproximadamente 0,3%. Os fatores de risco já identificados como favorecedores deste tipo de contaminação são: a profundidade e extensão do ferimento a presença de sangue contaminante visível no instrumento que produziu o ferimento o procedimento que resultou na exposição envolver agulha colocada diretamente na veia ou artéria de paciente HIV+; e, finalmente, o paciente fonte da infecção ser terminal. O uso da zidovudina após a exposição aparentemente reduz a chance de transmissão do HIV.

Nos casos intradomiciliares relatados, a transmissão foi atribuída, em seis pacientes, ao contato com

sangue do paciente fonte. Em um caso a contaminação se deu após contato repetido com excretas e em um caso não foi estabelecida a via de infecção. A possibilidade deste tipo de transmissão implica na orientação rigorosa dos contatantes intradomiciliares quanto aos cuidados e precauções necessários no manuseio adequado de materiais contaminados com sangue, secreções e excretas e também quanto ao descarte de materiais perfuro-cortantes em recipientes rígidos, além da necessidade de manutenção de hábitos de higiene.

## 6. A fase da infecção interfere na transmissibilidade do HIV?

A transmissibilidade do HIV através do sangue, como em hemo-transfusão ou uso de drogas injetáveis, aumenta com a evolução da infecção, ou seja, com o aumento da carga viral no sangue bem como na infecção aguda. Este fato já era conhecido desde os primórdios da epidemia.

Os trabalhos realizados para determinar a magnitude da transmissão heterossexual do HIV e os fatores que a influenciam apontam o estágio avançado da doença pelo HIV (aparecimento dos sintomas, redução do número de células CD4+, detecção de antígeno de HIV) como um fator importante também na transmissão sexual do vírus, do homem para a mulher e, talvez ainda mais, da mulher para o homem. Este dado é concordante com o achado de quantidades aumentadas de partículas virais em secreções genitais de pacientes em estágios avançados da infecção pelo HIV, apresentado por D. Anderson et al. e Y Henin et al., na Sexta Conferência Internacional sobre AIDS, em São Francisco, 1990. A transmissão vertical do HIV também parece ser tanto mais eficiente quanto mais avançada a infecção da mãe.

Com o uso de agentes anti-retrovirais, como o AZT, a transmissibilidade diminui, provavelmente pela redução da quantidade de vírus circulante. Se isto não ocorresse, poderia haver um aumento da disseminação do HIV na população e até um aumento da taxa de mortalidade por AIDS, já que haveria um aumento da sobrevivência dos portadores do vírus, com tempo maior para a propagação da doença aos comunicantes. Espera-se que, com a introdução de novos anti-retrovirais, mais eficazes no sentido da redução da carga viral, possa haver uma redução ainda maior da transmissibilidade.

## 7. Para os homossexuais, qual a forma mais comum de transmissão?

A relação sexual anal receptiva sem proteção. No início da epidemia de AIDS, antes de se conhecer a causa da doença, foram aventadas várias hipóteses para explicar por que a doença era mais comum entre homossexuais do que entre heterossexuais ou mulheres, incluindo a utilização de substâncias tidas como afrodisíacas chamadas de drogas "recreativas", como o nitrito volátil ou "*popper*", e alterações congênitas ou genéticas que aumentariam a susceptibilidade.

Com a identificação do vírus e suas formas de transmissão, ficou claro que a maior incidência inicial neste grupo foi decorrência de uma maior exposição à contaminação através de relações sexuais com múltiplos parceiros, relação sexual anal receptiva e atividades que podem levar à lesão da mucosa retal, como as duchas retais, a prática *do 'FISTING'*, que consiste na penetração manual do reto, além da presença de doenças sexualmente transmitidas que podem provocar soluções de continuidade da mucosa. Os fatores que influenciam o risco de infecção são o número de relações receptivas, idade de início de relações sexuais com homens, uso de enemas, contatos com parceiros com HIV/AIDS, contaminação pelo vírus B da hepatite. A relação anal insertiva, a relação oral e a ingestão de sêmen estão associadas em menor grau com a transmissão do HIV. Em locais onde a comunidade homossexual é bem organizada e houve um processo educativo amplo para adoção de práticas de sexo seguro, a incidência de infecção vem diminuindo.

## 8. Quais o fatores mais comumente relacionados à transmissão heterossexual do HIV?

A transmissão sexual do HIV, seja por contato homo ou heterossexual, está relacionada à possibilidade de acesso de um inóculo do vírus proveniente da pessoa contaminada ao sangue do parceiro até então não infectado. Portanto, a transmissão será tanto mais eficiente quanto maior a carga viral presente no indivíduo soropositivo. Por outro lado, a presença de soluções de continuidade na pele e/ou mucosas do parceiro, como na presença de outras DST, facilitam o acesso do vírus à corrente sanguínea. Relações com múltiplos parceiros, prostituição, práticas que provoquem lesões da mucosa vaginal ou anal são fatores que aumentam a probabilidade de contaminação pelo HIV. Discute-se se a presença de ectrópio na cérvix uterina poderia funcionar como porta de entrada para o HIV. É ainda discutível se a relação anal poderia facilitar a transmissão, pela maior probabilidade de provocar pequenas lesões e pela rica população de células do sistema imune no local. Manter relações sexuais durante o período menstrual também aumenta o risco de contágio. A circuncisão foi identificada em alguns trabalhos como fator de proteção em relação à contaminação pelo HIV.

Não é surpreendente que grande número de trabalhos realizados para determinar o risco de contaminação de mulheres pela via heterossexual tenha mostrado associação com baixo nível socioeconômico e com minorias nos países desenvolvidos. Mesmo nos países em desenvolvimento, considerando as profissionais do sexo da Tailândia, por exemplo, observamos taxa de conversão de 10% ao mês, sendo que as mulheres sob maior risco foram as que cobravam o preço mais baixo.

## **9. Em relação à transmissão heterossexual, quem adquire o HIV com mais facilidade, o homem ou a mulher?**

Em uma relação heterossexual entre parceiros discordantes existe maior probabilidade de a mulher soronegativa ser contaminada pelo parceiro soropositivo para o HIV do que o contrário. Quando se estuda em determinada população apenas pessoas contaminadas pelo HIV através de contato heterossexual, verifica-se que a proporção entre homens e mulheres é de aproximadamente 2: 1, evidenciando um maior risco para as mulheres.

Existem muitos trabalhos tentando determinar a magnitude deste risco, e os resultados têm sido muito discrepantes. Parte desta discrepância pode ter origem na variabilidade da transmissibilidade entre indivíduos. Além disso o desenho dos estudos varia, não permitindo comparação direta entre eles, ou os resultados são baseados em amostras pequenas demais para detectar uma diferença de magnitude. Os últimos trabalhos realizados em países desenvolvidos apontam para um risco duas vezes maior para a mulher em relação ao homem. A maioria destes estudos é realizada através do acompanhamento de casais discordantes em relação à contaminação pelo HIV e, em geral, abrangem um número muito maior de casais em que o caso índice, ou seja, o elemento infectado pelo HIV, é o homem. A taxa de soroconversão entre as parceiras inicialmente negativas de homens soropositivos oscila em torno de 40% nos diferentes trabalhos. Quando o caso índice é a mulher, a taxa de conversão do parceiro varia entre os diferentes trabalhos, de 0 até em torno de 15 a 20%.

Talvez o mais importante nesta discussão seja a constatação de que existe a possibilidade de que o homem seja contaminado por mulher em relação sexual sem proteção o que, em se tratando de doença sem possibilidade de cura até o momento, deve constituir uma motivação maior para que o homem adote o preservativo nas relações sexuais se o fato de proteger a parceira não for razão suficiente.

Por outro lado, é importante lembrar que se na nossa sociedade e em países desenvolvidos a contaminação de mulheres por homens tem sido muito mais relevante epidemiologicamente inclusive pelas implicações de transmissão vertical, em países africanos a contaminação de homens por mulheres representa uma grande fatia da epidemia e as repercussões em termos da subsistência de populações inteiras são catastróficas.

## 10. Qual a real chance de aquisição de HIV após uma relação sexual desprotegida, tanto para o heterossexual quanto para o homossexual?

A estimativa da probabilidade de que um indivíduo susceptível seja infectado pelo HIV-1 a partir de um único contato sexual com pessoa infectada pelo HIV é importante para compreender a disseminação epidêmica do HIV- 1 e ajudar a explicar por que a transmissão sexual parece variar em diferentes regiões do mundo. A descoberta da AIDS se deu como consequência da investigação epidemiológica e as primeiras definições de caso e acompanhamento da emergência da epidemia, ainda antes de se conhecer o agente etiológico, foram feitos através dos dados epidemiológicos e estatísticos. Posteriormente, foram desenvolvidos modelos matemáticos tentando estabelecer número de casos esperados para cada região para permitir o planejamento de ações de saúde, alocação de recursos e direcionamento de campanhas de prevenção. Por outro lado, estes modelos permitem avaliar, até certo ponto que as mudanças nos rumos da pandemia sejam provocadas por medidas preventivas adotadas ou por algum fator interveniente não considerado anteriormente. Estes modelos consideram nos cálculos o número de contatos que poderiam propiciar a contaminação, a probabilidade de que um determinado ato seja contagioso e a prevalência da infecção na população considerada.

Em trabalho realizado na Tailândia, por exemplo, avaliou-se homens expostos a profissionais do sexo com soroprevalência de aproximadamente 85% e obteve-se uma probabilidade de transmissão do HIV por contato sexual, da mulher para o homem, de 0,03 1. Esta probabilidade foi maior do que a calculada na América do Norte (homem para mulher, 0,001). As probabilidades de transmissão, no entanto, variaram de acordo com a presença de DST e de circuncisão. Na América do Norte a probabilidade chegou a 0,0057 (oito vezes maior) se o parceiro já apresentava AIDS.

Estima-se que a probabilidade de contaminação em relação sexual anal receptiva sem proteção entre homens seja de 0,005 a 0,030.

## 11. O que pode ser feito para reduzir o risco de transmissão do HIV por via sexual?

As três estratégias principais de intervenção empregadas pelos programas nacionais de controle envolvem a promoção do uso de preservativos, a seleção e redução do número de parceiros sexuais e o controle de outras DST.

O preservativo masculino é a única barreira comprovadamente efetiva contra o HIV e o uso correto e consistente deste método pode reduzir substancialmente o risco de transmissão do HIV e outras DST.

O uso regular de preservativos pode levar ao aperfeiçoamento na técnica de utilização, reduzindo a frequência de ruptura e escape e, conseqüentemente, aumentando sua eficácia.

Usuários constantes apontam como fatores de risco para ruptura ou escape: lubrificação vaginal insuficiente; sexo anal; utilização inadequada por más condições de armazenamento, não observação do prazo de validade, uso de lubrificantes oleosos, presença de ar e/ou ausência de espaço para recolher o esperma na extremidade do preservativo; coito excessivamente vigoroso; tamanho inadequado em relação ao pênis; uso excessivo de lubrificantes adicionados no interior ou exterior do preservativo; perda de ereção durante o ato sexual; contração da musculatura vaginal durante a retirada do pênis e retirada do pênis sem que se segure firmemente a base do preservativo. O uso de dois preservativos pode aumentar o risco de ruptura em função da fricção entre eles e alguns usuários relatam empregar lubrificante adicional entre os dois preservativos visando a redução do atrito. Outras medidas adotadas para relativo controle destes fatores de risco envolvem inspeção do preservativo antes do uso; uso correto de lubrificante adicional se necessário; recusa de sexo excessivamente vigoroso; utilização de preservativos de tamanho adequado e troca do preservativo durante coito prolongado.

As geléias espermicidas à base de nonoxynol-9 são capazes de inativar o HIV *in vitro* e poderiam ter seu papel na redução da transmissão sexual do HIV se usadas em associação aos preservativos. Entretanto, a segurança e eficácia dos espermicidas atualmente disponíveis, nas condições de uso corrente não estão bem estabelecidas e estudos clínicos controlados são necessários a esta determinação.

A ectopia cervical, ou seja, a extensão do epitélio cilíndrico colunar para o exterior do orifício externo do útero é um fator de risco para transmissão do HIV e outras DST, aumentando com o uso de estrógenos por via oral e ocorrendo normalmente na adolescência. Este pode ser um mecanismo para aumentar a vulnerabilidade das adolescentes e das mulheres que usam contraceptivos orais.

Em função disto, é aconselhável postergar o início da atividade sexual, aguardando-se o pleno desenvolvimento dos órgãos reprodutores e particularmente da cérvix uterina.

Reduzir a chance de contato sexual com indivíduos infectados através da seleção de parceiros não-infectados ou com baixo risco de infecção, evitando sexo casual ou anônimo e a troca freqüente de parceiros poderia ser medida efetiva, porém, realisticamente, parece ser dificilmente concretizada na prática.

Outras DST parecem atuar sinergisticamente na transmissão sexual do HIV, estimando-se que a presença de lesões ulcerativas podem elevar em sete vezes o risco de infecção por HIV enquanto que as cervicites e uretrites aumentam tal risco em cerca de três vezes.

A prevenção, o diagnóstico e o tratamento precoces de DST podem reduzir significativamente a transmissão do HIV, tendo-se avaliado que tais medidas produziram impacto de 42% na redução das taxas de soroconversão em dois anos de seguimento nas populações-alvo de intervenções neste sentido.



Porém, a AIDS é um problema de saúde intimamente ligado ao comportamento individual e coletivo.

A tríade essencial da prevenção: informação/educação, serviços sociais e de saúde e ambiente de suporte, necessita ser cuidadosamente adaptada às circunstâncias locais. Na prática, a vulnerabilidade individual é mediada pelo acesso à informação/educação, métodos de proteção e a amplas influências sociais que aumentam, sustentam ou reduzem a capacidade individual de adotar comportamento seguro.

## 12. Que grau de certeza podemos ter de que sangue ou hemoderivados não mais transmitem o HIV?

Nos últimos 10 anos graças aos critérios de seleção de doadores, progressivamente mais restritivos aos avanços técnicos na triagem sorológica de todo o sangue doado e aos métodos de inativação de vírus nas frações sangüíneas acelulares, a transmissão do HIV por via transfusional pôde ser quase completamente prevenida.

No entanto, não foi possível atingir a segurança absoluta em transfusões alogênicas e não é provável que possamos alcançá-la. Embora consideráveis progressos tenham ocorrido e os testes ELISA de terceira geração ofereçam sensibilidade próxima a 100%, ainda ocorrem reações falso-negativas. Porém, a maior parte dos riscos devem-se à doações em períodos de janela imunológica, em que os anticorpos anti-HIV são indetectáveis, e a erros humanos na execução e interpretação dos testes. Dificuldade adicional acrescenta-se em função da grande variabilidade do HIV, tendo-se descrito recentemente na França a variante O de HIV-1 de detecção problemática por meio dos testes de uso corrente. Ainda, a possibilidade de disseminação do HIV-2, cuja ocorrência parece permanecer circunscrita a certos países africanos tendo, porém, se tomado importante em Portugal onde está presente em 10% dos casos de AIDS, pode vir a contribuir negativamente para a segurança transfusional visto que os testes utilizados rotineiramente para detecção de anti-HIV-1 podem reconhecer anticorpos anti-HIV-2 em 60 a 90% dos casos em que estão presentes.

Utilizando-se dados de prevalência de infecção por HIV em doadores, estimativas do período de janela imunológica (quatro a 14 semanas, variável segundo o teste utilizado), o número de doações provavelmente realizadas neste período, a sensibilidade dos testes sorológicos usados na rotina e os erros humanos (avaliados como menores que 0,1 %) podemos calcular os riscos residuais de transfusões para dado local e determinadas condições.

Vemos que tais riscos são bastante reduzidos, da ordem de uma infecção para cada 450.000 a 600.000 doações nos Estados Unidos, de 1:520.000 na Áustria, 1:900.000 na Alemanha e 1:580.000 na França. No Brasil há razões para suspeitar que os riscos sejam maiores, considerando-se que grande parte das doações são dirigidas ou de reposição efetuadas sob pressão, fato que pode inibir a auto-exclusão dos doadores, interferindo negativamente na seleção e aumentando a prevalência de doadores potencialmente infectados. Além disto, nas localidades onde testes confidenciais, anônimos e gratuitos não são facilmente disponíveis, indivíduos sob risco podem ainda estar procurando hemocentros visando a realização de tais exames.

Quanto aos hemoderivados, os processos mais freqüentemente utilizados na produção de fatores de coagulação (calor seco, pasteurização, tratamento com solventes e detergentes) tomam os riscos de transmissão do HIV desprezíveis. A albumina e as imunoglobulinas, em função de seus métodos de preparação, nunca foram demonstradas como envolvidas na transmissão do HIV.

### 13. É possível reduzir o risco de um usuário de drogas intravenosas adquirir o HIV?

Desde 1986 tornou-se claro que os UDIV representavam um grupo focal particularmente importante, devido ao risco específico de ocorrência de epidemias de HIV nesta população e ao potencial de epidemiologicamente representarem a interface através da qual a infecção por HIV se difundiria para a população heterossexual não usuária de drogas e conseqüentemente para as crianças.

A disseminação da infecção por HIV entre usuários de drogas em muitos países diferentes, levantou importantes questões acerca da natureza do comportamento dos dependentes e da possibilidade de modificá-lo através de intervenções preventivas de modo a reduzir a transmissão do HIV.

Houve ceticismo inicial acerca da eficácia de ações educativas nesta população. O temor de que a estratégia de redução de danos baseados na facilitação do acesso a equipamento estéril de injeções pudesse levar ao aumento da população de usuários de drogas não se materializou.

Há atualmente evidências suficientes para concluir que foi possível reduzir o nível epidêmico da transmissão do HIV em locais onde projetos inovadores de saúde pública foram iniciados precocemente. A realização destes projetos determinou seroprevalências de infecção por HIV baixas e estáveis desde 1986 em Glasgow, Escócia (5%), em Lund, Suécia (2%), em Tacoma, Estados Unidos (5%) e em Sidney, Austrália (5%).

Projetos semelhantes proporcionaram um declínio inicial de seroprevalência e posterior estabilização em Londres (de 12,8% em 1990 para 9,8%, em 1991, 7% em 1992 e 6,5% em 1993). Ainda, houve estabilização da seroprevalência associada à redução da incidência de infecção por HIV em Amsterdã onde a seroprevalência se manteve ao redor de 30% de 1986 a 1992 e a incidência declinou de 10/100 pessoas/ano em 1986 a 4/100 em 1987 permanecendo estável até 1991.

Os elementos destes programas de prevenção incluem orientação educativa, disponibilidade de investigação sorológica, facilitação de acesso aos serviços de tratamento da dependência de drogas, acesso a equipamento estéril de injeção, além de ações extramuros que se desenvolvem na comunidade de usuários de drogas a partir de profissionais de saúde e/ou agente comunitários recrutados na própria comunidade. Em relação às mudanças comportamentais, demonstrou-se que os UDIV podem ser sensíveis às ações preventivas e capazes de reduzir a freqüência das situações de risco como observado em Amsterdã quando o uso de seringas reutilizadas declinou de 46% em 1986 para 10% em 1992 e em Edimburgo onde 67 % compartilhavam seringas em 1986 e 33% em 1992.

Porém, se todos os estudos demonstram redução de risco, evidenciam, infelizmente, a persistência de níveis importantes de comportamento de risco, mesmo nas cidades onde se obteve razoável impacto das ações preventivas.

Considerando-se tal fato, vemos a dificuldade com que se defrontam grandes cidades onde são verificados altos níveis de prevalência de infecção por HIV em UDIV, como Bangcoc, 34%; Rio de Janeiro, 39%; Nova York 48%; Santos 60%; Madri 61 %; pois um UDIV que compartilhe seringas nestas regiões tem probabilidade bem maior de exposição ao HIV que um usuário que o faça em Atenas onde a prevalência é de 1%, Glasgow 1% ou Liverpool 3 %.

#### **14. É certo que a transmissão por contato casual não ocorre?**

Os meios alternativos de transmissão propostos incluem contato interpessoal não-sexual e não-percutâneo, também referido como contato casual, vetores artrópodes, fontes ambientais (aerossóis por exemplo) e objetos inanimados (fômites), além de instalações sanitárias.

Até o momento não foi possível evidenciar com segurança nenhum caso de infecção por HIV adquirido por qualquer destas vias teóricas de transmissão.

A investigação de 956 indivíduos co-habitantes de pacientes com AIDS, que freqüentemente compartilhavam objetos como copos, talheres, pratos, cortadores de unhas, pentes, toalhas, roupas, e facilidades domésticas como cozinha e banheiro; e referiam contato íntimo e freqüente incluindo beijos, abraços e cuidados de enfermagem não evidenciou nenhuma soroconversão resultante destas atividades. Vale ressaltar que há seis casos descritos na literatura em que a soroconversão foi atribuída aos contatos intradomiciliares como citado na questão 5 (seção 1).

Há raros relatos anedóticos de hipotética transmissão horizontal do HIV, porém estes não resistem a uma análise mais cuidadosa e as evidências são insuficientes para caracterizar formas não-tradicionais de transmissão.

Dados laboratoriais e epidemiológicos não provêm qualquer suporte à possibilidade teórica de transmissão por artrópodes atuando como vetores biológicos ou mecânicos. Não foi possível evidenciar qualquer multiplicação do HIV em artrópodes após inoculação intraabdominal, intratorácica ou após repasto de sangue infectado. Outros estudos mostraram ausência de replicação do HIV em linhagens celulares derivadas de artrópodes.

Estudos epidemiológicos nos Estados Unidos, Haiti e África Central não mostraram qualquer evidência de transmissão por vetores.

Conclui-se que formas alternativas de transmissão são altamente improváveis e que a experiência cumulativa é suficientemente ampla para se assegurar enfaticamente que não há qualquer justificativa para restringir a participação de indivíduos infectados de seus ambientes domésticos, escolares ou profissionais.

Os dados disponíveis permitem aos profissionais de saúde assegurar suas comunidades de que não há ameaça neste sentido.

## 15. Pode-se contrair o HIV mesmo usando o preservativo?

As recomendações relativas ao "sexo seguro" advogam o uso de preservativos em todas as atividades sexuais envolvendo penetração e sugerem que tal medida profilática é efetiva em relação à transmissão sexual do HIV.

De fato, estudos prospectivos de casais sorologicamente discordantes indicam que o uso consistente de preservativos reduz substancialmente o risco de transmissão. Por exemplo, em estudo longitudinal europeu, nenhum dos 124 parceiros soronegativos que relataram uso regular de tal proteção se infectou, enquanto 12 soroconversões (10%) ocorreram entre os 121 contatantes referindo uso irregular.

No entanto, se os preservativos reduzem substancialmente o risco de transmissão não parecem eliminá-lo completamente, visto que, em outros estudos observam-se soroconversões a despeito da referência ao uso constante de preservativos. Por exemplo, três soroconversões (2%) foram observadas entre 171 contatantes que relataram uso regular de preservativos, estimando-se a taxa de transmissão do HIV em 1,1 por 100 pessoas-ano de observação usando tal medida de proteção. Por outro lado, no mesmo estudo diagnosticaram-se oito soroconversões (15%) entre os 55 parceiros referindo uso inconsistente deste método, avaliando-se neste grupo taxa de transmissão de 9,7 por 100 pessoas-ano. Portanto, neste estudo o uso regular de preservativos reduziu em cerca de nove vezes o risco de transmissão do HIV em contatantes freqüentes de indivíduos infectados.

Uma ampla revisão dos estudos de transmissão sexual do HIV, estimou que os preservativos podem reduzir o risco de infecção por HIV em aproximadamente 69% (variando de 46% a 82%).

A efetividade dos preservativos, evidentemente, depende da qualidade do uso (técnica de utilização, taxas de ruptura e escape) e da permeabilidade da barreira às partículas virais. As propriedades físicas dos preservativos sugerem que estes são barreiras eficazes.

Portanto, tão ampla variação de efetividade provavelmente se relaciona à diversidade das condições e da qualidade do uso, bem como a diferentes freqüências de contato, à infectividade do parceiro soropositivo, à presença de condições genitais favorecendo a transmissão (presença de lesões ulcerativas ou ectrópio, por exemplo), à possibilidade de transmissão anterior ao início do uso regular dos preservativos, ao tipo de prática sexual (sexo vaginal, anal ou oral), variáveis nem sempre controladas nos diversos estudos.

## 16. Há perspectivas de controle da doença a curto prazo no Brasil e no mundo?

No momento a AIDS é a principal causa de morte em adultos entre 20 e 50 anos em 15 países. Durante a próxima década provavelmente será o maior determinante de mortalidade nesta faixa etária em praticamente todos os países do mundo.

Ao mesmo tempo em que mantém sua expansão em áreas já atingidas, o HIV se expande a comunidades e países minimamente afetados há poucos anos. Relatos de casos no Paraguai, Groenlândia e ilhas do Pacífico, bem como o potencial explosivo da epidemia no sudeste da Ásia (Tailândia, Índia, e Burma) demonstram dramaticamente a contínua disseminação do HIV. Em Burma, por exemplo, observa-se um aumento da prevalência entre grupos de usuários de drogas de 17% em 1989 a 76% em 1991; na Tailândia a prevalência de 3% observado entre profissionais do sexo em 1989 elevou-se a 29% em 1993.

Calcula-se que no ano 2000, 38 a 110 milhões de infecções terão ocorrido entre adultos desde o início da pandemia, 85% destas nos países subdesenvolvidos. A amplitude desta estimativa considera as incertezas relativas ao curso futuro da pandemia na Ásia, América Latina e Europa Ocidental e a magnitude dos esforços efetuados globalmente para responder à epidemia.

O Brasil apresenta hoje, segundo os indicadores disponíveis, uma epidemia em expansão, com tendência a se disseminar para a dita "população geral", principalmente entre aqueles com menor renda e/ou menor nível educacional. Cresce a participação proporcional das categorias de exposição-transmissão heterossexual e uso injetável de drogas. As mulheres vêm sendo crescentemente atingidas e há indicação de dispersão geográfica e disseminação da epidemia por todo o território nacional com taxas anuais de incidência crescentes.

Assim, especialmente o Estado de São Paulo (19,2 e 12,0 por 100.000 habitantes em 1992 e 1993/4, respectivamente) e o Estado do Rio de Janeiro (10,2 e 9,0; valores relativos a 1992 e 1993/4) persistem com taxas de incidência anuais elevadas, comparáveis às da Zâmbia, no início da presente década, situada no epicentro da epidemia na África sub-Sahariana. Em regiões afastadas como a Centro-Oeste e Roraima observou-se incidências anuais de 7/100.000 e 7,2/100.000 em 1991, evidenciando a dispersão da epidemia para o conjunto do país.

Apesar do conhecimento científico e da tecnologia disponíveis, as estratégias dos programas de controle adotados não lograram reduzir de modo significativo o curso da epidemia no Brasil e no mundo.

Algumas intervenções em populações específicas, como usuários de drogas e profissionais do sexo demonstraram-se relativamente eficazes na redução de incidência da infecção. Tais populações, desempenham papel importante na manutenção e dispersão da epidemia e demonstraram-se suscetíveis às modificações comportamentais requeridas à redução do risco de infecção/transmissão.

O conceito de focalizar ações em grupos específicos que contribuem desproporcionalmente à epidemia pela excessiva vulnerabilidade vêm ganhando destaque nos esforços internacionais. Estes grupos incluem adolescentes no início da vida sexual, prostitutas e seus clientes e homens em ocupações específicas (caminhoneiros, por exemplo). A eficiência desta abordagem, calculada a partir de modelos matemáticos, estima que a prevenção de 100 infecções nestes grupos poderia prevenir 2.000 novas infecções nos 10 anos seguintes, enquanto que "sexo seguro" entre 100 indivíduos da população em geral evitaria cerca de 200 novas infecções no mesmo período. Tais intervenções, portanto, teriam uma relação custo/efetividade mais favorável. No entanto, à medida que a prevalência na população em geral se eleva, a efetividade desta abordagem é mais dificilmente demonstrável.

Em alguns países, particularmente nas sociedades industrializadas, intervenções efetivas vêm diminuindo a

transmissão do HIV por práticas homossexuais masculinas. Embora dados de incidência sejam esparsos, em cerca de 20 países o número de novas infecções adquiridas deste modo provavelmente se estabilizou ou mesmo decresceu nos últimos cinco anos, atribuindo-se tal tendência não só às intervenções realizadas mas também a características comportamentais destas populações, supostamente mais suscetíveis à organização, mobilização e reconhecimento dos riscos.

Por outro lado, em todas as sociedades, a transmissão heterossexual responde por um número crescente de infecções.

Considerando-se que a grande maioria dos infectados vive em áreas subdesenvolvidas, e que as ações preventivas envolvem mobilização de recursos técnicos e financeiros a universalização de informações, da educação, de serviços e recursos diagnósticos e terapêuticos e do acesso aos métodos de proteção, vemos que as perspectivas, a curto prazo, não são muito animadoras.

Em algumas áreas da África, por exemplo, ainda hoje a triagem sorológica dos doadores de sangue não ultrapassa 50%.

Em resumo, o Brasil e o mundo persistem altamente vulneráveis ao HIV, a pandemia continua a progredir em todas as regiões do globo e conviveremos com a AIDS nas próximas décadas.

## 1. O que é o HIV?

O HIV, vírus da imunodeficiência humana, é um vírus com genoma RNA, da família Lentiviridae. Pertence ao grupo dos retrovírus não-citopáticos e não-oncogênicos que necessitam, para multiplicar-se, de uma enzima denominada transcriptase reversa, responsável pela transcrição do RNA viral para uma cópia DNA, que pode então integrar-se ao genoma do hospedeiro.

O HIV foi isolado em 1983 de pacientes com AIDS pelos pesquisadores Robert Gallo, nos EUA, e Luc Montaigner, na França, recebendo os nomes de HTLV-111 (Vírus Linfotrópico Humano tipo III) e LAV (Vírus Associado a Linfadenopatia) respectivamente nos dois países. Em 1986 um comitê internacional recomendou o termo HIV para denominar esse vírus, reconhecendo-o como capaz de infectar seres humanos.

O HIV compartilha muitas propriedades morfológicas, biológicas e moleculares com lentivírus animais incluindo o vírus visna, o vírus da encefalite-artrite caprina e vírus da anemia infecciosa eqüina. Como o HIV em humanos estes vírus causam doenças graves e progressivas nos animais infectados, incluindo neurodegeneração.

Estudos filogenéticos indicam que o HIV-1 e o HIV-2 (ver pergunta 5) tem uma origem comum a partir do SIV (vírus da imunodeficiência símia) estimando-se entre 40 e 280 anos a época entre as separações dos vírus.

O vírion do HIV-1 tem pouco mais que 100nm e na microscopia eletrônica aparece como um core cilíndrico denso circundado por um envelope lipídico. O genoma RNA contém aproximadamente 10.000 pares de bases e é caracterizado pela presença de duas LTR's (Long Terminal Repeats) e nove regiões, três delas codificadoras de proteínas (gag, pol, env) e outras seis reguladoras (tat, rev, nef, vif, vpr, vif). As regiões do gag, pol e env codificam as proteínas e glicoproteínas p24, p17, gp 120, gp41 -- as enzimas transcriptase reversa, proteases e integrases (Figs. 2.1 e 2.2).



## 2. Com certeza o HIV é o causador da AIDS?

Há várias evidências de que o HIV é o causador da AIDS, entre elas:

- Evidências epidemiológicas: Estudos realizados por diversos grupos de pesquisadores em diferentes locais mostram que tanto pacientes com AIDS quanto pessoas com risco de desenvolver AIDS (homossexuais, heterossexuais com múltiplos parceiros e seus parceiros, usuários de drogas endovenosas, filhos de mães com AIDS, etc.) apresentam em seus organismos algum fator relacionado ao HIV: anticorpos específicos, antígenos relacionados ao vírus e/ou genoma viral.
- Evidências experimentais: apesar de não existir um modelo experimental que reproduze de forma perfeita a infecção pelo HIV em seres humanos o vírus foi inoculado e mantido em várias espécies, sendo os primatas os animais em que o agente melhor se adapta. Macacos babuínos infectados endovenosamente com o HIV-2 (ver pergunta 5) apresentam soroconversão e evoluem com linfadenopatia, depleção dos gânglios linfáticos e caquexia, um quadro semelhante ao de seres humanos com infecção pelo HIV. O estudo dos tecidos desses animais demonstra que o HIV-2 dissemina-se por todos os tecidos linfáticos do organismo, assim como no homem.
- Evidências indiretas: outros retrovírus citopáticos não-oncogênicos causam doença semelhante a AIDS em seus hospedeiros naturais. O melhor exemplo dessa situação é o SIV, vírus da imunodeficiência símia, um provável ancestral do HIV (ver pergunta 1) que causa em macacos a síndrome da imunodeficiência símia.
- Postulados de Koch: Há 100 anos Robert Koch, um cientista alemão, propôs que, para comprovar-se que um patógeno específico causa determinada doença, esse patógeno deveria cumprir três requisitos: 1) ser isolado de um hospedeiro doente, 2) ser isolado em cultura, e 3) o produto da cultura, inoculado num indivíduo ou animal saudável, deveria causar a mesma patologia. Um acidente laboratorial pode comprovar esses postulados em relação ao HIV e a AIDS: três trabalhadores de um laboratório infectaram-se com uma cepa de HIV em cultura, proveniente de um paciente com AIDS, todos apresentaram soroconversão, um deles apresentou pneumocistose pulmonar 68 meses após o acidente (quadro de AIDS plenamente manifesta) e os outros dois mostravam baixas contagens de linfócitos T CD4+ em sangue periférico 25 e 83 meses após a inoculação, sendo iniciada nessas ocasiões terapêutica anti-retroviral (William Blattner, comunicação pessoal - VIII Conferência Internacional Sobre AIDS, Berlim, Alemanha, 1993).

Peter Duesberg, um pesquisador da Universidade de Berkeley, na Califórnia, vêm contestando sistematicamente essas evidências, acreditando que a AIDS seria causada pelo uso de AZT e por excesso de antígenos estranhos adquiridos, por exemplo, em múltiplas transfusões de fatores sanguíneos. Esse ponto de vista é rebatido pela grande maioria dos pesquisadores, baseando-se nos dados descritos acima.

### 3. Como é o ciclo vital do HIV e em que pontos podemos interferir neste com fins terapêuticas?

Na figura seguinte (Fig. 2.3) são descritos os principais passos do ciclo vital do HIV na célula humana.

1 - ligação de glicoproteínas virais (gp120) ao receptor específico da superfície celular (principalmente CD4).

2 - fusão do envelope do vírus com a membrana da célula hospedeira.

3 - liberação do "core" do vírus para o citoplasma da célula hospedeira.

4 - transcrição do RNA viral em DNA complementar, dependente da enzima transcriptase reversa.

5 - transporte do DNA complementar para o núcleo da célula, onde pode haver integração no genoma celular (provírus), dependente da enzima integrase, ou permanecer em forma circular isoladamente.

6 - o provírus é reativado e produz RNA mensageiro viral indo então para o citoplasma da célula.

7 - proteínas virais são produzidas e quebradas em subunidades através das enzimas proteases.

8 - as proteínas virais produzidas regulam a síntese de novos genomas virais e formam a estrutura externa de outros vírus que serão liberados pela célula hospedeira.

9 - o vírion recém-formado é liberado para o meio circundante da célula hospedeira, podendo permanecer no fluído extracelular ou infectar novas células.

A interferência em qualquer um destes passos do ciclo vital do vírus impediria a multiplicação e/ou a liberação de novos vírus. Atualmente estão disponíveis comercialmente drogas que interferem em duas fases deste ciclo: número 4 (inibidores da transcriptase reversa) e número 7 (inibidores das proteases).

#### **4. Existem outros vírus que causam AIDS no ser humano?**

Não. Os outros retrovírus humanos determinam quadros clínicos diferentes daquele associado aos HIV-1 e HIV-2, não sendo conhecido outros agentes infecciosos que determinem situações clínicas semelhantes a AIDS.

## 5. Quantos tipos de HIV existem?

Existem dois tipos de HIV, denominados HIV-1 e HIV-2. O HIV-1 foi originalmente denominado vírus linfotrópico de células T humanas do tipo 111 (HTLV-III) ou vírus associado à linfadenopatia (LAV), quando de seu isolamento em 1983, a partir de células de linfonodo de paciente com a síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) ou com sintomas precoces relacionados a essa síndrome. Em 1985 isolou-se o HIV-2. A homologia genética observada nos genomas provirais dos dois tipos de HIV é de aproximadamente 40-45%, o que determina a codificação e síntese de diversos produtos gênicos semelhantes. Este fato justifica certa taxa de sororreatividade cruzada entre ambos, observada aos testes sorológicos diagnósticos.

Recentemente, têm sido descritas ainda variantes genômicas (subtipos) tanto de HIV-1 como de HIV-2, em pacientes infectados procedentes de diferentes regiões geográficas. Classificam-se assim os isolados de HIV-1 em dois grupos M (major) e O (outlier), com variabilidade genética de até 30% no segmento *env*. No grupo M identificam-se nove subtipos (A, B, C, D, E, F, G, H e I) e no grupo O apenas um. Em relação ao HIV-2 descrevem-se cinco subtipos: A, B, C, D, e E. Embora ainda não conhecida, especula-se a possibilidade de variantes virais possuírem diferentes índices de transmissibilidade ou patogenicidade.

Além da variabilidade genômica interindividual, descrita acima para isolados de HIV, observa-se ainda nessa infecção intensa variabilidade entre isolados de um mesmo indivíduo ao longo do tempo. Esta é decorrente de erros de transcrição da enzima transcriptase reversa, formação de recombinantes *in vivo* ou mesmo de falhas nos mecanismos de reparação do DNA. Assim, pode-se detectar variabilidade genética de 1 a 6% nas seqüências genômicas de HIV de um mesmo indivíduo, caracterizando o conceito de quasi-espécie. A gênese de variantes pode ser induzida pela pressão seletiva da resposta imunitária do hospedeiro infectado, através da produção de anticorpos neutralizantes.

## **6. Qual é a distribuição geográfica mundial das variantes do HIV?**

O vírus HIV-1 encontra-se atualmente disseminado em todos os continentes do globo. Já o vírus HIV-2 possui distribuição geográfica por ora mais limitada e restrita a países da África Ocidental. Em relação a subtipos virais têm sido identificados em nosso meio isolados de HIV-1 dos subgrupos B, C, D e F, enquanto que nos Estados Unidos da América, por exemplo, os isolados são apenas do subtipo B.

O reconhecimento de variantes genômicas de ambos os tipos de HIV e sua distribuição geográfica mundial é útil para estudos da origem desses retrovírus em diferentes grupos populacionais, a monitorização da introdução de novas variantes em uma determinada região ou população e serve ainda a investigações de epidemiologia molecular para esclarecimento de fontes comuns de infecção.

## 7. O HIV apresenta maior afinidade por quais células do organismo humano?

O tropismo celular do HIV baseia-se nos mecanismos envolvidos na etapa de invasão de células susceptíveis do hospedeiro. Para que as partículas virais infectantes penetrem em suas células-alvo, há necessidade de que ocorra interação molecular entre glicoproteínas do envelope viral externo e receptores, expressos na membrana das células-alvo. Participam desta interação inicialmente a gp 120 (glicoproteína externa do envelope) e a molécula CD4, expressa na superfície da membrana celular. Deste modo poderão se infectar células do organismo que exibam esse marcador de superfície em suas membranas. Destacam-se entre essas células os linfócitos T auxiliares (CD3+, CD4+, CD8-), por exibirem grandes concentrações da molécula CD4 em suas membranas. Outras células infectadas são as da linhagem monocítico-macrofágica, incluindo a microglia do sistema nervoso central, as células dendríticas foliculares dos linfonodos e as células de Langerhans da pele. Observa-se ainda adesão do HIV a outras células, entre as quais podemos citar células endoteliais, neurônios, astrócitos e células M das placas de Peyer intestinais.

## 8. Que fatores de virulência (vira) influenciam no desenvolvimento da AIDS?

A evolução na história natural da infecção pelo HIV dos estágios iniciais assintomáticos para as fases avançadas (AIDS), caracteriza-se por uma contínua e progressiva deficiência imunológica, que pode ser acompanhada e mensurada em termos de redução das contagens de linfócitos T CD4+ circulantes. Assim, para o acompanhamento clínico-laboratorial dos pacientes infectados, seria importante definir marcadores prognósticos que pudessem prever essa evolução, tanto do ponto de vista viral como de fatores próprios do hospedeiro. Em relação ao vírus em si, destacam-se entre esses fatores:

- a carga viral,
- o fenótipo biológico predominante nas amostras de vírus do indivíduo infectado,
- a existência ou não de variantes genômicas virais resistentes aos medicamentos e
- eventualmente o subtipo genômico em si.

A carga viral do indivíduo infectado pode ser aferida através de métodos de diagnóstico molecular, baseados na amplificação de seqüências genômicas virais (DNA proviral ou RNA viral) em células mononucleares periféricas ou no plasma. Estudos têm demonstrado que indivíduos que possuem maiores cargas virais, ou que não apresentem redução de carga em resposta à terapêutica anti-retroviral, apresentam potencial mais elevado de evolução para os estágios mais avançados da doença. Por outro lado acredita-se que o fenótipo biológico predominante entre as amostras de vírus de um mesmo indivíduo pode também ter importância na evolução da doença. Assim verifica-se que em fases mais precoces da infecção, não associadas a intensa imunodepressão, predominam as cepas virais não indutoras de sincício, macrófago-tropicadas, de replicação lenta. Já nas fases mais avançadas da doença, ao contrário, passam a predominar as cepas indutoras de sincício, linfotrópicas e de ritmo de replicação viral mais acelerado. Com o passar do tempo verifica-se ainda que parcelas significativas das amostras virais isoladas de um indivíduo exibem resistência a drogas anti-retrovirais. Esta resistência depende de alterações genômicas adquiridas (ver questão seguinte) e seu surgimento revela um pior prognóstico para o paciente. Discute-se ainda se diferentes variantes genômicas virais podem ter influência na evolução clínica dos infectados.

## **9. Quais são os mecanismos virais de resistência às drogas anti-HIV?**

A resistência a drogas anti-retrovirais é mediada por alterações genômicas virais, adquiridas ao longo da infecção, em decorrência de falhas no mecanismo de transcrição reversa do RNA viral para DNA complementar, ou ainda dependendo da ocorrência de recombinações gênicas ou de falhas nos mecanismos de reparação do DNA. Em relação aos compostos pertencentes ao grupo de drogas inibidoras nucleosídicas de transcriptase reversa, reconhecem-se hoje mutações genômicas específicas, que conferem a essas cepas resistência medicamentosa.



**10. Quais são os fatores virais responsáveis pela dificuldade de desenvolvimento de uma vacina?**

A variabilidade genômica interpessoal exibida pelo HIV representa um obstáculo importante à obtenção de um imunógeno, capaz de inibir a infecção viral, causada por diferentes variantes virais. A extensão dessa variabilidade pode ser melhor compreendida ao se analisarem os diferentes subtipos de HIV-1, agrupados nos grupos M (major) e O (outlier). Classificam-se os subtipos de HIV-1, em relação a seqüência do determinante neutralizante principal, epítipo representado por peptídio de 32 a 35 aminoácidos, localizado na alça variável V3 da glicoproteína externa viral (gp120). Esse determinante pode apresentar variação de até 30% entre os diferentes subtipos, o que aponta para real dificuldade no desenvolvimento de imunógenos, que pudessem induzir proteção cruzada entre os diferentes subtipos virais.

## **11. Quanto tempo sobrevive o vírus no meio ambiente?**

O vírus HIV é bastante lábil no meio externo, sendo inativado por uma variedade de agentes físicos (calor) e químicos (hipoclorito de sódio, glutaraldeído). As partículas virais intracelulares parecem sobreviver no meio externo por até no máximo um dia, enquanto que partículas virais livres podem sobreviver por 15 dias a temperatura ambiente ou até 11 dias a 37°C.

## **1. Quais são as respostas imunes humorais (de anticorpos) desenvolvidas pelos pacientes infectados pelo HIV?**

A resposta humoral é representada pela produção de anticorpos a partir das células B do sistema imune do hospedeiro. Nos indivíduos infectados pelo HIV os linfócitos B estão ativados desde as fases mais precoces da infecção levando à produção de grandes quantidades de anticorpos contra antígenos virais, outros antígenos e mesmo autoanticorpos. Os anticorpos neutralizantes específicos contra glicoproteínas do envelope do HIV produzidos neste período inicial da infecção comportam-se de maneira eficaz em sua função permitindo o rápido clareamento da viremia plasmática. Anticorpos fixadores do complemento produzidos também nesta fase contribuem para o clareamento plasmático por estimularem a entrada do vírus nas células dendríticas do centro germinativo dos linfonodos. Na maioria dos indivíduos esta resposta neutralizante não é sustentada, perdendo sua eficácia com o decorrer da infecção.

Anticorpos inespecíficos (contra antígenos variados e auto-anticorpos) são também produzidos em grandes quantidades desde o início da infecção. As células B, produtoras destes anticorpos, tornam-se refratárias a desafios com novos antígenos e como conseqüência o hospedeiro é incapaz de montar uma resposta humoral adequada ficando mais suscetível a infecções bacterianas e menos responsivos às vacinas em geral. Esta situação é particularmente evidente nas crianças onde a freqüência de doenças bacterianas é maior. Os auto-anticorpos possivelmente também possuem papel na patogênese da doença, conforme será discutido mais a frente.

Os testes diagnósticos disponíveis baseiam-se na produção, em duas a seis semanas, de anticorpos específicos para o HIV.

## 2. E quanto às respostas celulares?

A imunidade mediada por células encontra-se globalmente alterada desde o início da infecção pelo HIV.

A resposta T citotóxica, mediada pelos linfócitos T CD4+ e CD8+, é ativada contra diversas proteínas virais desde a infecção aguda pelo HIV, sendo bastante efetiva para o clareamento plasmático do vírus, demonstrada pela alteração dos níveis destas células no sangue periférico. Logo a seguir observa-se uma restauração dos níveis destas células, durante a fase de latência. A atividade citotóxica das células *Natural Killer* (NK) também está prejudicada na infecção pelo HIV, provavelmente dependente do desbalanço das citocinas produzidas no curso da infecção.

As células T CD8+ exercem atividade supressora sobre a replicação do HIV através de um mecanismo não-citotóxico que provavelmente envolve a ação de um fator solúvel ainda não identificado, secretado por elas. Este tipo de atividade é proeminente nas fases iniciais da infecção pelo vírus tendendo a diminuição com a progressão para AIDS.

As células T CD4+ são representadas por duas populações celulares de acordo com as citocinas produzidas, descritas inicialmente para modelos murinos, denominadas Th1 e Th2. A resposta do tipo Th1 caracteriza-se por produção de IL-2 e interferon Gama dependente de IL-10 e é essencialmente do tipo celular. A resposta do tipo Th2 caracteriza-se pela produção de IL-4, IL-5 e IL-6 dependente de IL-12 sendo essencialmente do tipo humoral. Acredita-se que no curso da infecção pelo HIV predomine inicialmente a resposta protetora do tipo Th1, controlando a replicação do vírus, sendo gradualmente substituída pela resposta do tipo Th2 não protetora, com a progressão da doença. Não são conhecidos os mecanismos que determinam a alteração do tipo de resposta Th1 para Th2.

Os monócitos e macrófagos dos pacientes infectados pelo HIV apresentam anormalidades na suas funções de quimiotaxia, clareamento de antígenos mediado por receptores C3, respostas proliferativas de células T dependente de monócitos e produção de radicais óxido. Macrófagos infectados pelo HIV agem como células apresentadoras de antígenos defeituosas por expressarem menor número de moléculas de adesão e por secretarem citocinas inadequadamente. Estas alterações nos macrófagos seriam responsáveis por anergia das células Th1 e por predomínio das células Th2. As outras funções destas células estão aparentemente preservadas.

O papel das células dendríticas do sangue periférico dos pacientes infectados pelo HIV é desconhecido havendo resultados conflitantes nos trabalhos publicados.

### 3. Portanto, se há resposta imune, porque ocorre o desenvolvimento da AIDS?

A interação vírus-hospedeiro, nas fases iniciais da infecção pelo HIV, determina uma resposta imune bastante eficaz no clareamento plasmático deste vírus e ao mesmo tempo um prejuízo do sistema imune. Paralelamente, células do sistema retículo-endotelial e linfonodos funcionarão como reservatório do HIV, onde a replicação do vírus continuará. A replicação do HIV, durante esta fase, ocorre com alta taxa de mutação, devido a características inerentes ao próprio vírus, podendo chegar até a uma mutação por genoma por ciclo replicativo. Desta forma, com o decorrer do tempo, vírus com componentes antigênicos diferentes são produzidos e liberados.

A resposta **imune** montada pelo hospedeiro, representada pelos linfócitos, monócitos, macrófagos e os sistemas de citocinas, ficará incapaz de continuar respondendo adequadamente e ocorrerá uma passagem de uma resposta Th 1 para Th2 menos eficaz na resposta a estes novos mutantes. Desta forma, ocorrerá a evolução para AIDS.

Infecção 6 anos (tempo médio) Tempo (em anos)

#### 4. Se há poucos linfócitos T CD4+ infectados pelo HIV, porque ocorre uma diminuição numérica tão marcada destas células?

A depleção de células T CD4+, observado no decorrer da infecção pelo HIV, é provavelmente multifatorial podendo envolver os seguintes mecanismos:

- Infecção direta - o HIV é capaz de causar na célula infectada vários tipos de alterações incluindo destruição da membrana celular devido ao "brotamento" de muitos vírus, prejuízo da síntese protéica celular devido a presença de altos níveis de RNA viral e alterações citopáticas causadas pela presença de DNA viral não integrado. Além disto as células infectadas expressam proteínas virais em sua superfície desencadeando morte celular por citotoxicidade.
- Morte indireta - as células que possuem genoma viral produzem e secretam glicoproteínas do envelope do vírus (gp 120). Estas podem ligar-se a molécula CD4 de linfócitos T não infectados levando a união de várias destas células formando sincícios. Este fenômeno é bem observado *in vitro*, mas seu papel *in vivo* não está bem estabelecido. Outra consequência da ligação da gp 120 às células não-infectadas é tornar estas células alvo para citotoxicidade direta e dependente de anticorpos. - Alteração nas células progenitoras - o HIV interfere com as células precursoras mielóides e linfóides por mecanismos diretos (infecção destas células) e indiretos. Os efeitos indiretos são mediados principalmente por produção aumentada de citocinas supressoras, fatores solúveis secretados por macrófagos e células T infectadas e pela presença de grande quantidade de anticorpos séricos contra o HIV.
- Auto-imunidade - algumas proteínas virais, especialmente gp 120 e gp 4 I, possuem homologia com as moléculas do complexo principal de histocompatibilidade (MHC) e de interleucina 2 expressas na superfície de algumas células do organismo, incluindo as T CD4+. Assim, anticorpos contra estas proteínas virais provocariam reação cruzada com as proteínas próprias do hospedeiro causando morte, mediada por anticorpos, de células não infectadas pelo HIV (ver pergunta 11 desta seção).
- Apoptose (ver pergunta 9 desta edição)
- Superantígenos - os receptores de células T (TCR), necessários para o reconhecimento de antígenos, são formados por uma região variável (cadeias alfa e beta) e outra fixa. No organismo humano o reconhecimento da maioria dos antígenos é dependente de uma combinação específica entre as cadeias alfa e beta da porção variável. Superantígenos são proteínas reconhecidas pelos TCR usando apenas a cadeia beta variável para a sua ligação, sendo assim capazes de ativar um grande número de células T. Este tipo de ativação diferenciada leva a expansão inicial de todos os clones de células T, dependente da cadeia beta da porção variável, com posterior deleção ou anergia dos clones expandidos. Analogia com outros retrovírus e estudos *in vitro* com o HIV tem apontado para a possibilidade de que este vírus codifique proteínas que funcionariam como superantígenos, podendo ser um dos mecanismos responsáveis pela depleção de células T CD4+ não infectadas pelo HIV.

## 5. Qual a relação do CD4 com o quadro clínico?

A contagem de células CD4+ em sangue periférico tem implicações prognósticas na evolução da infecção pelo HIV pois é a marca registrada de déficit imunológico e se associa a certos parâmetros clínicos. É a medida de imunocompetência celular mais útil clinicamente no acompanhamento de pacientes infectados pelo HIV e a mais amplamente aceita embora não seja a única. De maneira didática pode-se dividir a contagem de células CD4+ em sangue periférico em quatro faixas:

**CD4+ > 500 CélS/MM3:** Estágio da infecção pelo HIV com baixo risco de doença. Há boa resposta às imunizações de rotina e boa confiabilidade nos testes cutâneos de hipersensibilidade tardia como o PPD. Casos de infecção aguda podem ter estes níveis de CD4, embora de modo geral esses pacientes tenham níveis mais baixos.

**CD4+ entre 200 e 500 CélS/MM3:** Estágio caracterizado por surgimento de sinais e sintomas menores ou alterações constitucionais. Risco moderado de desenvolvimento de doenças oportunistas. Nesta fase podem aparecer candidíase oral, herpes simples recorrente, herpes zóster, tuberculose, leucoplasia pilosa, pneumonia bacteriana.

**CD4+ entre 50 e 200 CélS/MM3:** Estágio com alta probabilidade de surgimento de doenças oportunistas como pneumocistose, toxoplasmose de SNC, neurocriptococose, histoplasmose, citomegalovirose localizada. Beneficiam-se de profilaxia antibiótica para *Pneumocystis carinii*. Risco de progressão para AIDS é de 31% em um ano, 54% em dois anos e 87% em três anos de acordo com Kaplan e cols. Está associado à síndrome consumptiva, leucoencefalopatia multifocal progressiva, candidíase esofagiana, etc.

**CD4+ < 50 CélS/MM3:** - Estágio com grave comprometimento de resposta imunitária. Alto risco de surgimento de doenças oportunistas como citomegalovirose disseminada, sarcoma de Kaposi, linfoma não-Hodgkin e infecção por micobactérias do complexo *Avium-Intracellulare*. Alto risco de vida com baixa sobrevida. Beneficia-se de profilaxia para micobacteriose, além das indicadas para as faixas anteriores de CD4+.

Estes valores levam em conta apenas a avaliação quantitativa de população linfocitária. Alterações qualitativas na função dos linfócitos podem permitir o surgimento de condições oportunistas em pacientes com níveis diferentes de CD4. Em crianças a contagem de CD4 tem níveis diferentes de interpretação.

Quando não há disponibilidade de quantificação da carga viral pode-se basear na contagem de células CD4+ para iniciar ou alterar terapêutica anti-retroviral.

## 6. Quais as funções imunes que precisam ser monitoradas durante a infecção pelo HIV?

Contagem de subpopulações linfocitárias (CD4+/CD8+). a Dosagem de Beta-2-microglobulina.

- Concentração sérica de neopterinina.

Estes marcadores servem como indicadores do *status* imunológico de portador do HIV e encerram em si mesmos um valor prognóstico para o desenvolvimento de AIDS pois acompanham ou precedem a deterioração clínica. Servem também para monitorar o resultado do tratamento anti-retroviral. A combinação destes marcadores com aspectos clínicos fornece melhor avaliação da expectativa prognóstica.

Outros marcadores como dosagem de interferon alfa, CD8 solúvel, concentração sérica de anticorpo anti-P24 e anti-CMV têm utilidade clínica indefinida e pouca disponibilidade para uso rotineiro.



## 7. Por que as manifestações cutâneas e/ou orais são de valor prognóstico para o desenvolvimento de AIDS?

Algumas manifestações orocutâneas são marcadores clínicos precoces de imunossupressão, e desta forma precedem o surgimento de AIDS em muitos pacientes, pois ocorrem usualmente em pessoas com baixa contagem de CD4. Têm portanto valor preditivo na evolução para doença manifesta. São elas:

- a) Candidíase oral - Em estudo de Polk, Fox e Brookmeyer a presença de candidíase oral em uma coorte de homens homo e bissexuais esteve associada com risco aumentado de pneumonia por *Pneumocystis carinii* subsequente independente da contagem de CD4. Para Dodd e cols. a infecção pelo HIV evolui para AIDS aproximadamente após três anos do surgimento de candidíase oral, qualquer que seja sua forma de apresentação (clássica, pseudomembranosa ou eritêmato-atrófica). Formas de candidíase oral resistentes a tratamento estão particularmente relacionadas a contagem especialmente baixa de CD4.
- b) Leucoplasia pilosa - Está associada a baixas quantidades de CD4 circulante. Greenspan e cols. detectaram que uma população homossexual masculina com LP tinha taxa de progressão para AIDS de 48% em 16 meses e 83% ao cabo de 31 meses.
- c) Sarcoma de Kaposi - Tumor de origem linfático-endotelial que acomete pele e vísceras, em geral está associado a pior prognóstico com queda de CD4, antígeno P24 detectável e Beta-2-microglobulina elevada. As lesões simples podem surgir em uma fase mais precoce da imunossupressão.
- d) Dermatite seborréica - De acordo com Grossier e cols. a queda de CD4 permite o crescimento do fungo *Pityrosporum* associado a esta entidade.
- e) Dermatofitose generalizada crônica - Em geral ocorre em pacientes com CD4 < 200 Célis/MM3.
- f) Onicomicose - Causada pelo *Tricophyton rubrum*, usualmente se correlaciona com CD4 inferior a 100 Célis/MM3 de acordo com Dompmartin e cols.

## **8. Há possibilidade de outras infecções ou vacinas estimularem um desenvolvimento mais rápido da doença?**

Quanto às infecções, sim. Modelos de co-infecções ou co-transfecção simultânea de células com HIV e outros vírus, têm demonstrado que o citomegalovírus, o vírus herpes simples, o vírus herpes 6, vírus da hepatite B, vírus da hepatite C e o vírus linfotrópico humano de células T tipo I (HTLV- I), podem suprarregular a expressão viral do HIV. A presença de outros patógenos, como o micoplasma, pode induzir o mesmo efeito.

Já quanto a estimulação antigênica vacinar, sempre se cogitou que pudesse acelerar a progressão da doença. Porém, até o momento, a única evidência plausível disto foi relatada com a administração da vacina antivariólica, cujo uso atualmente está restrito aos militares de alguns países, como os EUA. O relato foi de um recruta americano, totalmente assintomático, que duas semanas e meia após ter recebido a vacina antivariólica desenvolveu quadro de meningite criptocócica, ocasião em que foi feito o diagnóstico de AIDS. Subseqüentemente, o paciente apresentou quadro de vaccínia disseminada. Contudo, neste relato não se determinou a contagem de linfócitos CD4+, e portanto não fica claro se houve realmente aceleração da doença ou se foi coincidência a manifestação da AIDS após a vacinação.

## **9. O que é especificamente apoptose e qual sua relação com o desenvolvimento da doença?**

A apoptose, ou morte celular programada, é um mecanismo normal de morte celular pelo qual o organismo elimina clones de linfócitos T auto-reativos.

A relação deste mecanismo com o desenvolvimento da AIDS está na possibilidade dele provocar depleção de células CD4+ não infectadas pelo HIV. Isto ocorreria quando glicoproteínas do envelope viral, especificamente a gp120, ou complexos imunes gp120-anti gp120 se ligam ao receptor CD4 do linfócito T. Assim, quando um macrófago expressa um antígeno no contexto MHC2 para o receptor de antígenos do linfócito T (TCR), ocorre ativação do linfócito previamente preparado, o que pode levar à sua destruição, sem que ele esteja diretamente infectado pelo HIV. Seria como uma amplificação da capacidade de destruição celular do HIV.

## 10. O que é carga viral e qual sua relação com o desenvolvimento da doença?

Carga viral é a quantificação de células infectadas pelo HIV por mililitros de plasma.

A carga viral está correlacionada com a evolução da doença, sendo que já foi demonstrado, por exemplo, que pacientes com uma alta carga viral (em média  $572 \pm 202$  células infectadas pelo HIV/ml) apresentaram rápida progressão da doença, ao passo que indivíduos com níveis menores (em média  $28 \pm 4$  células infectadas/ml) apresentaram uma progressão mais lenta para AIDS. Na verdade, ela nada mais é do que a expressão do grau de viremia presente em um indivíduo.

## 11. O que é a teoria auto-imune relacionada à causa da AIDS?

A teoria auto-imune relacionada ao mecanismo imunopatogênico da AIDS tem por fundamento a homologia estrutural entre as glicoproteínas gp120 e gp41 do HIV e as moléculas do complexo principal de histocompatibilidade da classe 2 (MHC 2) HLA-DR e HLA-DQ. Sendo assim, anticorpos contra estas glicoproteínas do HIV, apresentariam uma reação cruzada contra as referidas moléculas da classe 2. Conseqüentemente, estes anticorpos impediriam a interação entre a molécula CD4 e as moléculas MHC 2 das células apresentadoras de antígenos, interferindo na própria apresentação do antígeno, inibindo, pois, as funções antígeno-específicas mediadas pelos linfócitos CD4+. Por outro lado, a homologia destas glicoproteínas do HIV com as moléculas HLA-DR e HLA-DQ, poderia fazer com que a glicoproteína funcionasse como um "aloepitopo" e após sua ligação ao receptor CD4 dos linfócitos T, deflagrasse uma resposta imune alogênica.

Ambas as possibilidades, se confirmadas por evidências experimentais mais convincentes, contribuiriam tanto para a depleção como para a disfunção de linfócitos CD4+.

## **1. Qual a probabilidade de aquisição do HIV após os vários tipos de acidentes de trabalho nos profissionais da área de saúde ?**

Embora tipos de exposição acidental, como através do contato de sangue ou secreções com membranas mucosas ou pele íntegra possam, teoricamente, ser responsáveis por infecção pelo HIV, o risco relativo desses meios são insignificantes quando comparados com a exposição percutânea, através de instrumental pérfuro-cortante.

A partir de estudos prospectivos, o risco de um profissional de saúde infectar-se com HIV após acidente percutâneo é estimado em aproximadamente 0,3%, sendo essa taxa passível de sofrer influências de vários fatores.

Sabe-se que o risco de infecção pelo HIV é maior se a exposição envolver grande quantidade de sangue indicado por ferimento visivelmente contaminado com sangue do paciente HIV positivo, procedimento que envolva cateter diretamente ligado a veias ou artérias e ferimentos perfurantes profundos.

A exposição percutânea com sangue de doentes em estágios avançados de AIDS ou com infecções agudas pelo HIV, aumenta o risco de contaminação pois nesses dois momentos da infecção a carga viral circulante é muito elevada.

Outros fatores, como prevalência da infecção pelo HIV na população de pacientes, nível de experiência dos profissionais de saúde, uso de precauções universais (luvas, óculos de proteção, máscaras, aventais) bem como a frequência de aplicação dos procedimentos invasivos, podem também influir no risco de transmissão do HIV.

## **2. Quanto tempo após uma exposição pode-se afirmar com certeza que o indivíduo não se contaminou?**

O CDC (Center for Diseases Control and Prevention, Atlanta, USA) recomenda seguimento sorológico em seis semanas, doze semanas e seis meses após exposição, sem deixar de realizar a sorologia no tempo "zero" após o acidente. Pode-se optar, se disponível, pela pesquisa do HIV por PCR, que ao detectar o genoma viral, informa precocemente e com certeza a condição de portador ou não do profissional.

### **3. De que forma um profissional de saúde infectado pelo HIV pode contaminar seus pacientes pela prática da profissão?**

A transmissão do HIV para pacientes pode ocorrer diretamente pela inoculação de sangue ou outro fluido corpóreo ou indiretamente através do uso de instrumentos contaminados. Inoculação direta é possível quando um profissional infectado é ferido e sangra sobre uma ferida cirúrgica do paciente, ou quando um instrumento contaminado causador de ferimento, entrar novamente em contato com os tecidos do paciente.

A frequência de lesões severas o suficiente para determinar contaminação pelo sangue em feridas cirúrgicas ou nos tecidos dos pacientes submetidos a procedimentos invasivos é desconhecida, mas provavelmente é extremamente rara.

A frequência de exposição de material contaminado, tal como, a que ocorre quando uma agulha de sutura fere um profissional infectado e continua sendo usada através dos tecidos do paciente, parece ser a situação mais comum, contudo, o risco de contaminação por esta via é desconhecida. Até o presente não há referência na literatura sobre esta forma de contaminação.

Instrumentos contaminados com sangue de profissionais podem transmitir o HIV para o paciente se os procedimentos de desinfecção apropriados não forem observados.



#### **4. Um profissional de saúde nestas condições deve continuar atuando?**

Sim, desde que haja conscientização inerente aos riscos de exposição para terceiros, sobretudo para aqueles que realizam procedimentos invasivos. O CDC sugere que os profissionais infectados e que realizam procedimentos passíveis de exposição, devem evitá-los voluntariamente. O profissional deve manter-se alerta para as preocupações que os pacientes possam experimentar e discutir abertamente estes assuntos, tais como: comunicação sobre os riscos de transmissão e práticas sobre controle de infecção.

Tais medidas podem ajudar a estabelecer confiança mútua entre profissionais e pacientes, aliviando os receios.

## **5. Que precauções devem ser tomadas pelo profissional de saúde infectado pelo HIV para prevenir a contaminação de seus pacientes?**

Baseados na epidemiologia e no conhecimento dos meios de transmissão pode-se dizer que os riscos de um profissional de saúde infectar seus pacientes são pequenos e de difícil mensuração.

Além de todas as precauções universais que devem ser usadas por todos os profissionais de saúde, como uso de luvas, aventais, máscaras e óculos de proteção, deve-se ter sempre em mente os cuidados adicionais na manipulação de instrumentos cortantes e perfurantes.

Recomenda-se também aos profissionais portadores de HIV não executarem procedimentos invasivos por serem estes os de maiores riscos de transmissão. Essa restrição à atuação profissional é muito discutível, pois uma técnica pode ser executada com risco substancial por um profissional, enquanto para outro pode não estar associada a tanto risco.

Além disso, deve ser lembrado, que o meio mais eficiente de reduzir-se tanto a transmissão profissional-paciente quanto a paciente-profissional, baseia-se na determinação dos fatores associados aos riscos e eliminá-los eficientemente, bem como implementando os avanços da tecnologia e da instrumentação usadas na rotina de procedimentos invasivos.

## **6. O uso de AZT ou outras drogas é indicado após acidente com material pérfuro-cortante contaminado?**

A quimioprofilaxia com AZT ou outra droga, após acidente percutâneo com sangue de paciente HIV positivo, é ainda conduta muito complexa devido à alta incidência de efeitos adversos com seu uso, além de poder gerar resistência a esse anti-retroviral.

Antes de optar-se pelo uso da profilaxia, alguns fatores inerentes à exposição devem ser avaliados, tais como: tipo de acidente, severidade do ferimento e estágio da infecção no paciente

O profissional acidentado deve ainda ser alertado que a quimioprofilaxia, além de não eliminar totalmente o risco de vir a tomar-se portador do HIV, pode também causar efeitos adversos de vários graus de intensidade.

Entretanto, se a decisão for pelo uso da profilaxia, esta deve ser iniciada nas primeiras horas após a exposição, na dosagem de 1.000 mg/dia de AZT durante quatro a seis semanas. O seguimento detalhado desses profissionais deve ser planejado, tanto do ponto de vista sorológico, quanto para monitorização de efeitos adversos.

Outros anti-retrovirais começam a ser estudados para uso profilático, sendo que uma futura opção poderá vir a ser a terapia combinada com mais de uma medicação, incluindo outros inibidores da transcriptase reversa e antiproteases. A Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo recomenda em manual recente que seja realizada a profilaxia pós-exposição com esquema de associação de AZT, lamivudina e inibidores da protease nos casos de contaminação de alto risco, ou seja, com sangue contaminado através de ferimentos perfurantes. Além disso, recomenda este esquema em contaminação das mucosas com sangue contaminado ou secreções contendo sangue visível.

## 7. Como se deve proceder com um acidentado após uma exposição a material contaminado?

Após exposição a material contaminado deve-se imediatamente proceder à avaliação sorológica do profissional acidentado, a fim de se poder posteriormente caracterizar ou não acidente de trabalho, além da necessidade dessa sorologia para optar-se pelo uso de tratamento com anti-retroviral.

É necessário, também, pormenorizar o tipo de acidente ocorrido visto que o risco de infecção pelo HIV após exposição acidental está diretamente ligado à gravidade e ao tipo de acidente.

Esses profissionais devem ser orientados quanto: à epidemiologia, vias de transmissão e riscos para parceiros sexuais, além da importância da notificação de qualquer doença febril subsequente que poderá caracterizar infecção aguda pelo HIV.

Obrigatoriamente, o seguimento desses profissionais deve ser feito pelo menos por seis meses, com repetição da sorologia após seis semanas, 12 semanas e seis meses da exposição. Apesar da grande maioria dos profissionais que se infectaram com HIV acidentalmente apresentarem viragem sorológica até seis meses após o acidente, preconiza-se a realização de sorologia adicional um ano após exposição.

Como na maioria dos profissionais de saúde que soroconverteram após acidente foram evidenciados sintomas de infecção retroviral aguda, é importante que na presença de doença febril após a exposição proceda-se imediatamente a investigação sorológica com pesquisa de antígeno p24, que estará elevado na infecção aguda, mesmo na presença de pesquisa de anticorpos anti-HIV negativa.

Por fim, após exposição a material contaminado e havendo disponibilidade, deve-se proceder à pesquisa do HIV através de PCR (*polymerase chain reaction*) que trará um diagnóstico de certeza precoce quanto à infecção pelo vírus, eliminando a angústia de um período longo de incertezas e permitindo tratamento precoce.

## 8. Como se deve proceder caso o acidente tenha ocorrido com material de paciente não testado para o HIV?

A detecção da presença de infecção do paciente de origem é geralmente difícil mais pode ajudar a classificar o grau de risco possível no evento da exposição. A infecção pelo HIV pode ser identificada quando o paciente é sabidamente portador ou desenvolveu infecções oportunistas relacionadas a AIDS. Dentre as instituições existem diversidades em relação às políticas de realização dos testes anti-HIV em pacientes que foram fonte da possível contaminação, quando o *status* em relação a esse vírus não é ainda conhecido. Na maioria das vezes a probabilidade de infecção pelo HIV é avaliada por critérios clínicos, epidemiológicos e os pacientes suspeitos de risco, são então consultados para a realização de testes. Vem ganhando aceitação a realização de testes compulsórios, sem consentimento por escrito. Independente da estratégia dos testes usados, esforços devem ser feitos para garantir a manutenção da privacidade dos pacientes.

O profissional da área de saúde exposto deve ser encorajado a realizar uma avaliação de base para o HIV, ou no mínimo armazenar soro o mais cedo possível após a exposição. Sem um teste de base negativo, provar que a infecção mantém uma relação temporal com o evento de exposição é extremamente difícil. Testes subseqüentes para o HIV são geralmente realizados com seis semanas, três meses e seis meses. Quando o paciente fonte tem sorologia positiva ou potencialmente positiva, testes subseqüentes são extremamente úteis no alívio dos medos e na documentação do caso.

O CDC recomenda prática sexual segura e mudanças no comportamento tais como: evitar contato com fluidos corpóreos, gravidez e doação de sangue para minimizar o potencial de transmissão por período de seis meses após a exposição.

Em alguns centros as recomendações são individualizadas para cada situação específica. As pessoas que sofreram ferimentos pequenos por agulhas de diâmetro estreito, contaminada de maneira mínima com sangue de paciente não testado, devem ser testadas de imediato e seis meses após. Nos acidentes graves onde ocorre injeção profunda intramuscular de sangue contaminado, deve-se seguir a recomendação por seis meses e preventiva após um ano.

É essencial que a avaliação seja realizada por profissional médico experiente e familiarizado com as necessidades especiais médica e psicológica em questão.

## 9. O que significa sexo seguro?

O contato sexual é a rota mais comum de transmissão do vírus HIV. A meta quando se fala em sexo seguro não é simplesmente prover informações mas também prover aconselhamentos que ajudem a população a fazer as escolhas sexuais mais apropriadas para redução do risco de contaminação com o HIV e outras DST. Em adição, quando possível os serviços de saúde devem facilitar a implementação de suas recomendações, tais como abstinência de contatos sexuais, redução ou seleção cuidadosa dos parceiros, evitar certas práticas sexuais consideradas de elevado risco como o coito anal passivo e ativo, coito vaginal receptivo, prática braquioprótica (*fisting*), duchas e enemas, e de risco relativo como o uso de dispositivos sexuais anais, *analingus*, sexo oral sem preservativo e beijo "francês" (com mordedura e sangramento).

## 10. O sexo oral é seguro?

O sexo oral é considerado de risco moderado se praticado sem proteção e de baixo risco com a proteção de preservativos de látex não-lubrificadas. Tais ponderações são feitas em virtude do vírus poder ser isolado a partir de amostras de saliva com frequência menor que 10%. Por técnicas tipo PCR, células infectadas por vírus foram raramente encontradas na saliva mesmo na presença de doença periodontal. Os baixos índices de HIV na saliva podem refletir não apenas baixa carga viral, mas possíveis propriedades antivirais ou presença de substâncias inibidoras do vírus e não específicas tais como fibronectina e glicoproteínas. Desta forma o sexo oral impõe menor risco que o sexo anal ou vaginal mas não há estudos sobre índices de infecções em pessoas que praticam única e exclusivamente sexo oral. Há na literatura relatos "folclóricos" citados por DeVitta (1992) de homens e mulheres que soroconverteram após prática exclusiva de sexo oral.

## **11. O HIV pode ser transmitido por beijo, aperto de mão ou abraço?**

Não. Embora o vírus tenha sido isolado de vários fluidos corporais como saliva, urina, lágrimas, somente o contato com sangue, sêmen, secreções genitais e leite materno têm sido implicados como fonte de infecção.

Para avaliação do risco da transmissão por contato casual (indivíduos com contatos familiares, em escolas, internatos, etc.) foram feitos vários estudos no EUA, Europa e França, onde foram avaliados os riscos da transmissão não sexual do HIV. Muitos dos contatos, adultos e crianças, compartilhavam vários itens com os indivíduos portadores do vírus HIV, como escovas de dentes, toalhas, utensílios domésticos, banheiros, pratos, copos. Em nenhum contato casual a soroconversão foi observada.

O risco da transmissão do vírus HIV por saliva foi avaliado em vários estudos laboratoriais e epidemiológicos. Esses estudos mostram que a concentração e a infectividade dos vírus da saliva de indivíduos portadores do HIV é extremamente baixa.



## 12. Quais as condições de esterilização de material médico-odontológico necessários para eliminar o HIV?

Todo instrumental utilizado no atendimento médico-odontológico deve ser esterilizado por métodos físico ou químicos. Sabendo-se que a esterilização inativa todos os vírus, as bactérias e esporos e que a desinfecção de alta eficácia inativa todos os vírus, as bactérias, mas não os esporos, o HIV pode ser eliminado por:

- Esterilização pelo vapor sob pressão: 121°C (ou 250°F) por 70 minutos em autoclave ou esterilizador a vapor tipo OMS/Unicer.;
- Esterilizações pelo calor seco: 170°C (340°F) por duas horas em forno ilíbrico.
- Imersão em glutaraldeído a 2% por 10 horas;
- Solução de formaldeído a 4% por 18 horas.
- Desinfecção de alta eficácia:
  - fervura por 20 minutos em recipientes adequados
  - imersão por 30 minutos em desinfetante de alta eficácia como: hipoclorito de sódio a 0,4%, cloramina a 2%, álcool etílico a 70%, polivinilpirrolidona iodado (PVPI) a 2,5% formaldeído a 4%, glutaraldeído a 2%, água oxigenada a 6%, álcool isopropílico a 70%, peróxido de hidrogênio a 6%.

Vale ressaltar que o vírus HIV não é inativado por irradiação gama (2.105 rad) e irradiação ultravioleta ( $5.10^3 \text{ J./M}^3$ ).

### **13. É necessário o uso de preservativos nas relações sexuais entre dois parceiros soropositivos? Por quê?**

Todo indivíduo desenvolve após a infecção com o vírus HIV uma resposta imunológica com a produção de anticorpos. Com o tempo há uma diminuição nessa resposta e os anticorpos neutralizantes não são protetores, por isso o uso de preservativos se faz necessário nas relações sexuais entre dois soropositivos. Existem também, vários fatores que influenciam na maior ou menor infectividade dos parceiros, como:

- imunossupressão severa pela doença podendo ser avaliada por um menor número de células CD4, presença de antígenos p24, ausência de anticorpos anti-HIV, doenças indicativas de AIDS, elevação de linfócitos CD8, carga viral alta e provável aumento concomitante da excreção do HIV.
  
- terapia anti-retroviral, estudos mostram que o tratamento anti-retroviral tem sido associado com uma diminuição da detecção do HIV no sêmen. Porém, todo efeito protetor exercido pelas drogas anti-retrovirais são parciais e portanto nenhum indivíduo é completamente não infectante.
  
- doenças genitais ulceradas facilitam a transmissão do HIV em ambos os parceiros, porque as ulcerações podem servir como porta de entrada para secreções genitais infectadas pelo HIV como também causam uma resposta inflamatória que aumenta o número de linfócitos T estimulados, que são mais susceptíveis à infecção pelo HIV. Há também um aumento da disseminação viral através de resposta inflamatória local mediada pelo recrutamento e ativação de macrófagos infectados pelo HIV e linfócitos para a superfície da mucosa rompida.
  
- doenças sexualmente transmitidas não ulceradas, que também podem aumentar a transmissão sexual do HIV.
  
- práticas sexuais traumáticas, que resultam no rompimento da mucosa retal e ulcerações que permitem o contato com sangue assim como o uso de contraceptivos químicos em mulheres, que causam irritação e inflamação que também podem facilitar a transmissão do vírus HIV.
  
- cepas diferentes do vírus, que mostram maior ou menor virulência. Estudos indicam a possibilidade da progressão da doença com o aparecimento de cepas mais virulentas virem dos mesmos indivíduos.

Assim, o uso de preservativos deve ser uma constante nas relações sexuais entre os indivíduos.

## 14. Existem restrições à prática desportiva para o soropositivo?

O advento recente de atletas profissionais com infecção pelo HIV tem levantado uma série de questões sobre os riscos de contaminação de outros indivíduos envolvidos em competições e sobre os efeitos da prática desportiva sobre os atletas soropositivos.

Alguns itens devem ser analisados como a participação de esportistas com infecção pelo HIV nas competições e a influência da atividade física sobre a evolução da doença bem como as medidas preventivas com a adoção de precauções universais com sangue e secreções orgânicas.

Sabe-se, por estudos realizados, que o risco de transmissão em acidente percutâneo entre atletas é extremamente baixo e depende de vários fatores como a ocorrência de sangramento ou lesão de pele de um atleta infectado, presença de um atleta susceptível de lesão de pele ou exposição de membrana mucosa como porta de entrada, contato substancial entre a porta de entrada do atleta susceptível e material infectado. Estas condições só ocorrem em limitada taxa de atividades esportivas.

A prevenção da infecção na prática esportiva com medidas de segurança deve ser habitual e generalizada e não somente com os indivíduos HIV positivos. Todos devem estar cientes para evitar ao máximo a ocorrência de ferimentos, acidentes com materiais cortantes, exposição de pele e mucosa a sangue e secreções.

Quanto à influência da prática esportiva sobre a infecção pelo HIV, alguns estudos foram feitos para sua avaliação. Já se sabe que um aumento na atividade física está freqüentemente associado com a melhora de certas doenças crônicas, como hipertensão arterial sistêmica e doença coronariana.

Estudos recentes também mostraram a influência que o exercício traz sobre os sistemas imune e neuroendócrino, resultando em um potencial benéfico para a imunodeficiência crônica.

Indivíduos soropositivos foram submetidos a exercícios físicos, sendo que nenhum efeito prejudicial foi observado além do que parece que o exercício pode aumentar o número de células CD4, além da melhora psicológica dos indivíduos.

Portanto, parece que o exercício físico pode influenciar a evolução de infecção pelo HIV, principalmente nos seus aspectos psicossomáticos e imunológicos.

Assim, o exercício moderado pode ser uma atividade segura nos indivíduos soropositivos, porém são necessárias maiores informações quanto à intensidade, freqüência e modalidade do exercício no indivíduo HIV e nos diferentes estágios da doença.

## 1. Todas as pessoas deveriam realizar o teste anti-HIV?

Não há indicação de se aplicar o teste anti-HIV indiscriminadamente para toda a população. Do ponto de vista epidemiológico, pode-se considerar que todo exame aplicado de forma inadequada apresenta maior possibilidade de interpretação enganosa. No entanto, em função das características pandêmicas da AIDS, é importante considerar a aplicação precoce do teste, desde que nas populações adequadas. Logo, as pessoas com história de exposição a uma possível situação de risco devem realizar o teste, desde que desejem.

Por outro lado, cumpre lembrar que o exame anti-HIV tem que ser realizado invariavelmente em algumas populações específicas por motivos óbvios de controle da epidemia, tais como os doadores de sangue, sêmen e órgãos. Alguns outros grupos devem ser orientados a realizar o teste, porém sem obrigatoriedade, tais como os profissionais da área da saúde, as mulheres durante o pré-natal, as crianças nascidas de mães infectadas pelo HIV, os profissionais do sexo e a população carcerária.

Portanto, vale mais uma vez ressaltar que, em termos de saúde pública, não existe justificativa ética, científica ou legal para realização do exame anti-HIV de forma indiscriminada. Todavia, todas as pessoas devem ser conscientizadas e incentivadas em relação à necessidade de testagem precoce, com a intenção de aumentar a busca espontânea aos serviços de saúde especializados.

## 2. O que é aconselhamento pré-teste para HIV?

O aconselhamento pré-teste existe fundamentalmente para favorecer as pessoas que queiram realizar o teste anti-HIV. O princípio básico é de beneficiar a todos, independente dos resultados posteriores (positivos ou negativos) e do motivo para realização do teste ser baseado em um risco real ou imaginário de infecção. Em caso de resultado negativo, o paciente no mínimo teria a oportunidade de aprender sobre a infecção pelo HIV/AIDS, poderia avaliar melhor seus próprios riscos relativos ao HIV e a outras DST e ainda teria a chance de ouvir sobre práticas sexuais mais seguras e outros cuidados médicos gerais. Por fim, com estas noções básicas, esta pessoa poderia atuar como um potencial multiplicador de conhecimento. Em caso de teste positivo, o paciente poderia ser beneficiado pelo aconselhamento prévio, que incluiria: um ensaio preparatório para um possível resultado positivo, uma adaptação prévia ao resultado positivo, informações sobre possíveis tratamentos e aconselhamentos pós-teste. O acompanhamento posterior poderia envolver uma continuidade da relação estabelecida na consulta pré-teste.

### 3. O que deve ser abordado em um aconselhamento pré-teste?

Antes de tudo, deve ser uma consulta realizada com tempo e confidencialidade, respeitando os limites do paciente. Deve ser realizada em um tom positivo, sem ser obrigatória. Alguns pontos devem sem falta ser abordados na consulta e, portanto, uma lista poderia ser útil. Não se deve, no entanto, utilizar esta lista como forma preestabelecida de comunicação. Deve-se apenas usá-la como guia, uma vez que o mais importante desta lista seria trazer à tona alguns tópicos, deixando que o paciente levante suas próprias dúvidas e chegue a suas conclusões.

Os tópicos que devem ser abordados em um aconselhamento pré-teste são:

- a) Aspectos relacionados ao teste - quanto a soroconversão e a janela imunológica, a sensibilidade e a especificidade do teste usado, valores preditivos positivo e negativo. Deve-se realçar quando e onde obter o resultado, assim como quem será o profissional responsável em fornecer o resultado.
- b) Fatores de risco relacionados a maior exposição ao vírus como hábito sexual, uso de drogas injetáveis, transfusão sanguínea ou hemoderivados. Estes fatores são importantes para o indivíduo avaliar suas próprias condições de risco. Porém deve-se lembrar que muitas vezes não é possível determinar um fator com tanta facilidade, eventualmente até por não se conhecer o histórico sexual do próprio parceiro.
- c) Aspecto confidencial - deve-se enfatizar a preservação da privacidade do paciente e da confidencialidade do resultado.
- d) Ensaio de resultado positivo - caracterizar as diferenças entre portador do HIV e AIDS, assim como a possibilidade de tratamento para maior sobrevida e melhor qualidade de vida. Explicar sobre o acompanhamento médico e multiprofissional. Levantar alguns aspectos sobre tratamento medicamentoso e período de tempo livre da doença (AIDS). Determinar com o paciente quais seriam os possíveis efeitos da infecção sobre suas vidas.
- e) Transmissão da infecção - deve-se discutir este aspecto, principalmente sobre transmissão sexual. Aqui devem ser levantadas questões e explicações sobre sexo mais seguro, uso de preservativo e transmissão materno-fetal (este último tópico especificamente para homens e mulheres que desejem ser pais).
- f) Discussão geral sobre promoção de saúde - fumo, alcoolismo, nutrição, etc.

Todos estes aspectos devem ser abordados previamente à realização do teste anti-HIV. Nesta ocasião os pacientes encontram-se mais disponíveis para esclarecer dúvidas a respeito da doença, assim como para conhecer mecanismos preventivos da infecção.

#### 4. Quais são os testes disponíveis para a detecção da infecção pelo HIV e como são suas respectivas técnicas?

Os testes para detecção da infecção pelo HIV podem ser divididos basicamente em quatro grupos: testes de detecção de anticorpos; testes de detecção de antígenos; técnicas de cultura viral; testes de amplificação do genoma do vírus. As técnicas rotineiramente utilizadas são baseadas na detecção de anticorpos contra o vírus. Estas técnicas apresentam excelentes resultados e são menos dispendiosas, sendo de escolha para toda e qualquer triagem inicial. Porém detectam a resposta do hospedeiro contra o vírus, e não o próprio vírus diretamente. As outras três técnicas detectam diretamente o vírus ou suas partículas. São menos utilizadas rotineiramente, sendo aplicadas em situações específicas (tais como: exames sorológicos indeterminados ou duvidosos, acompanhamento laboratorial de pacientes, medição de carga viral, etc.). A seguir, cada técnica será explicada separadamente.

##### l) Testes de detecção de anticorpos:

a) ELISA (teste imunoenzimático) - esta técnica tornou-se possível após o isolamento do HIV em 1983/84, sendo amplamente utilizada a partir do final do primeiro semestre de 1985. Este teste utiliza antígenos virais (proteínas) produzidos em cultura celular (testes de primeira geração) ou através de tecnologia molecular recombinante. Os antígenos virais são adsorvidos por cavidades existentes em placas de plástico e, a seguir, adiciona-se o soro do paciente. Se o soro possuir anticorpos específicos, estes serão fixados sobre os antígenos. Tal fenômeno pode ser verificado com a adição de uma antiimunoglobulina humana conjugada a uma enzima (p. ex. peroxidase). Em caso positivo ocorre uma reação corada ao se adicionar o substrato específico da enzima. Esta técnica é amplamente utilizada em nosso meio como teste inicial para detecção de anticorpos contra o vírus. Apresenta atualmente (testes de última geração) altas sensibilidade e especificidade.

b) Western-blot - este ensaio envolve inicialmente a separação das proteínas virais por eletroforese em gel de poliacrilamida, seguida da transferência eletroforética dos antígenos para uma membrana de nitrocelulose. Em um terceiro momento a membrana é bloqueada com proteínas que são adsorvidas por sítios não ocupados pelos antígenos. Posteriormente a membrana é colocada em contato com soro que se deseja pesquisar. As reações antígeno-anticorpo são detectadas por meio da reação com antiimunoglobulina humana, conjugada com um radioisótopo ou uma enzima. A revelação é feita por autoradiografia ou por substrato cromogênico. Geralmente utilizado em nosso meio para confirmação do resultado dos testes ELISA, ou seja, teste confirmatório da infecção. Também com alta especificidade e sensibilidade, porém na prática considera-se com maior especificidade.

c) Radioimunoprecipitação - a detecção dos anticorpos decorre de reações com antígenos radioativos. Estes antígenos são obtidos de células infectadas mantidas, na presença de radioisótopos durante a síntese de proteínas virais. Precipitados formados da reação desses antígenos com anticorpos específicos são sedimentados, dissociados com detergente e depois analisados por eletroforese em gel de poliacrilamida. Segue-se a autoradiografia. Em alguns locais é uma técnica também bastante utilizada para confirmação de diagnóstico.

d) Imunofluorescência indireta - fixadas em lâminas de microscópio, as células infectadas (portadoras de antígenos) são incubadas com o soro que se deseja testar. Depois são tratadas com outro soro que contenha anticorpos específicos para imunoglobulina humana (anti-Ig) conjugados a um fluorocromo. A presença dos anticorpos é revelada por meio de microscopia de fluorescência. Também amplamente utilizada em alguns serviços como teste inicial.

e) Outros testes para detecção de anticorpos - um grande número de testes rápidos para estudos de campo e triagens de grandes populações tem sido desenvolvidos, geralmente baseados em técnicas de aglutinação em látex e hemaglutinação.

## 2) Testes de detecção de antígeno:

a) Pesquisa de Antígeno p24 - este teste quantifica a proteína viral presente no plasma ou no sobrenadante de cultura de tecido. Embora esta proteína esteja presente no plasma de pacientes em todos os estágios da infecção pelo HIV, sua maior prevalência ocorre antes da soroconversão e na fase final da doença, o teste é feito com a técnica de ELISA (imunoenzimático).

## 3) Técnicas de cultura viral:

a) Cultura de células mononucleares de sangue periférico para isolamento do HIV - esta técnica foi inicialmente utilizada para caracterizar o HIV como agente causador da AIDS. As culturas são observadas quanto a evidência de formação sincicial (células gigantes multinucleadas), presença de atividade da transcriptase reversa e produção de antígeno p24 em sobrenadantes. São consideradas positivas quando dois testes consecutivos detectam a presença dos achados acima descritos em valores superiores ao limite de corte (*cut-off*).

b) Cultura quantitativa de células - é uma técnica que mede a carga viral intracelular, através de diluição seriada decrescente de uma população de  $10^6$  células do paciente infectado. Considera-se como positivo, a menor diluição capaz de isolar alguma célula infectada.

c) Cultura quantitativa de plasma - técnica semelhante a anterior, porém utilizando alíquotas decrescentes de plasma. Considerase como positiva a menor diluição capaz de infectar células mononucleares.

Nenhum desses exames é considerado superior à sorologia de rotina em termos de acurácia, porém, podem ser úteis para esclarecimento de resultados indeterminados e monitorização virológica em ensaios clínicos/terapêuticos.

## 4) Testes de amplificação do genoma do vírus:

a) Técnica de reação em cadeia de polimerase (PCR) - desenvolvida no final da década de 1980, representou um grande avanço no diagnóstico de muitas doenças, incluindo a infecção pelo HIV. A técnica inicialmente descrita era realizada da seguinte forma: após tratamento inicial da amostra, o RNA viral era transcrito em seu DNA complementar (cDNA) pela ação da enzima transcriptase reversa. Posteriormente era amplificado em duas reações em cadeia de polimerase consecutivas, utilizando oligonucleotídeos iniciadores (*primers*) e a enzima Taq polimerase. Ao final, um fragmento de bases em gel de agarose era obtido, sendo revelado nas amostras positivas para o RNA-HIV-1 pelo brometo de etídio em luz ultravioleta. Portanto, pode-se dizer ser uma técnica que "multiplica" *in vitro* a quantidade de material genético viral existente (RNA-HIV-1), tornando mais fácil sua detecção. Tem grande importância em diversas situações, tais como em dúvidas de diagnóstico (no adulto e na criança), medição de carga viral durante o seguimento médico, etc. Vale ressaltar que posteriormente foram desenvolvidos vários outros métodos para a execução desta técnica, permitindo detecções virais qualitativas e quantitativas.



## 5. Qual a possibilidade de existência de resultados falso-positivos ou falso-negativos nos exames anti-HIV?

Inicialmente, é necessário avaliar algumas definições básicas sobre os testes aplicados de forma rotineira. Deve-se primeiro considerar o significado de especificidade e sensibilidade. Estas são condições inerentes aos testes empregados, não variando de acordo com a população estudada e sendo de importância na interpretação dos resultados. A especificidade e a sensibilidade dos exames anti-HIV aumentaram muito nos últimos três a cinco anos, porém ainda não atingem 100%. Por isto, ao avaliar um determinado exame é preciso levar em consideração as características da população submetida ao mesmo. Conclui-se, então, que o parâmetro mais importante na análise de um teste para o HIV é o seu Valor Preditivo Positivo, ou seja, a probabilidade de um teste de resultado positivo ocorrer num indivíduo verdadeiramente infectado. Como o valor preditivo de um teste varia conforme a população estudada, deve-se sempre avaliar os aspectos clínico-epidemiológicos individuais na interpretação dos exames anti-HIV.

A frequência de testes *falso-positivos* em população de baixa prevalência é de 1/135.000. Exames ELISA falso-positivos estão relacionados à reação cruzada com anticorpos antiantígeno classe 11 de leucócitos (HLA-DR4 e Dqw-3), freqüentes em mulheres multíparas e pacientes politransfundidos. Altos níveis de auto-anticorpos também estão relacionados a resultados falso-positivos (p. ex. em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico). Indivíduos participantes de ensaios de vacinas anti-HIV também podem apresentar resultados falso-positivos, em função da soroconversão pós-vacinal.

Resultados *falso-negativos* em população de alta prevalência acontecem em 0,3% dos casos. Em populações de baixa prevalência a ocorrência varia entre 1/40.000 e 1/150.000. A janela imunológica é a causa mais comum de resultados falso-negativos. Outras causas incluem agamaglobulinemia, transplante de medula óssea e pacientes infectados por cepas de baixa homologia genética (infecção por variantes do HIV-1 ou pelo HIV-2).

Resultados *indeterminados* também têm sido descritos (ELISA positivo e Western-blot indeterminado ou negativo) nas seguintes situações: pacientes em fase de soroconversão; pacientes em fase terminal da doença; reação cruzada com aloanticorpos; pacientes com doenças auto-imunes; infecção pelo HIV-2; participantes de ensaios com vacinas anti-HIV.

## 6. O que é soroconversão?

É a positivação da sorologia para o HIV. A soroconversão é acompanhada de uma queda expressiva na quantidade de vírus no plasma (carga viral), seguida pela recuperação parcial dos linfócitos T CD4+ no sangue periférico. Esta recuperação é devida tanto à resposta imune celular quanto à humoral. Nesta fase observa-se o seqüestro das partículas virais e das células infectadas (CD4+) pelos órgãos linfóides responsáveis por nossa imunidade, particularmente os linfonodos.

## **7. O que é janela imunológica e quanto tempo leva para um exame tornar-se positivo?**

**É** o tempo compreendido entre a aquisição da infecção e a soroconversão (também chamada de janela biológica). O tempo decorrido para a sorologia anti-HIV tornar-se positiva é de seis a 12 semanas após a aquisição do vírus, com o período médio de aproximadamente 2,1 meses. Os testes utilizados apresentam geralmente níveis de até 95% de soroconversão nos primeiros 5,8 meses após a transmissão. Já foi demonstrada a possibilidade de soroconversão tardia mesmo após anos da infecção, porém estes resultados não foram confirmados posteriormente pelos próprios autores.

Em função do exposto, não há dúvida quanto à necessidade de um período de seguimento sorológico, com a repetição do exame a determinados intervalos. Geralmente este período de acompanhamento é de 18 meses após a última exposição considerada de risco. A periodicidade da realização do exame anti-HIV é variável de acordo com o serviço de saúde. Em nossa unidade, os exames são feitos no momento inicial (quando o paciente procura o serviço) e após três, seis, 12 e 18 meses, caso não exista outra exposição de risco.

## 8. Como deve ser comunicado um resultado de exame positivo?

O momento da revelação do diagnóstico é de fundamental importância para o paciente. Neste momento uma nova realidade será inserida em sua vida. Portanto, a forma de comunicação e o estado emocional do paciente, anterior à realização do exame, podem influenciar em sua reação frente ao resultado.

Inicialmente, deve-se verificar junto ao paciente quais as circunstâncias da realização do exame e as suas expectativas relativas ao teste. Estes dados podem facilitar a tarefa médica, favorecendo a percepção do estado do paciente e alertando para as possíveis respostas. Mesmo durante o período de espera do exame muitos sentimentos são despertados, dentre eles: ansiedade; medo; angústia; fantasias; crenças e valores acerca do resultado, da infecção pelo HIV e da própria morte. Todos estes sentimentos são intensificados no momento do diagnóstico. O médico deve, portanto, estar atento ao estado emocional do paciente durante e após a comunicação. É importante possibilitar a construção de uma relação de ajuda no contato com o paciente, servindo de continência para suas angústias e respeitando suas peculiaridades. O acompanhamento psicológico pode ser necessário após a comunicação do diagnóstico, eventualmente até mesmo desde o momento da solicitação do exame. Deve-se, sempre que possível, discutir esta possibilidade com o paciente, oferecendo-lhe a oportunidade de um seguimento psicológico.

A informação do resultado deve ser precisa, deixando sempre claro se é confirmado ou inconclusivo, principalmente se há necessidade de repetição de exame. Desta forma, são evitadas dúvidas ou expectativas relacionadas a um novo teste.

As informações que o paciente possui sobre a infecção pelo HIV/AIDS também são de fundamental importância. Deve-se averiguar se são corretas, dando-lhe as orientações necessárias e enfatizando sobre as possibilidades de tratamento e de controle da doença. Assim pode-se tentar desmistificar a associação freqüente entre diagnóstico, doença e morte. Sabe-se, contudo, que estas orientações nem sempre são assimiladas completamente pelo paciente, sendo muitas vezes retomadas no aconselhamento pós-teste. Entretanto, é imprescindível para alguns pacientes ouvir várias vezes sobre estas questões, eventualmente de diferentes profissionais de saúde, com o fim de facilitar seu entendimento.

Vale ressaltar que o processo de comunicação do diagnóstico pode também influenciar na aderência do indivíduo ao tratamento. Nota-se até que alguns pacientes só conseguem retomar ao seguimento médico após algum tempo ou após o aparecimento dos primeiros sintomas.

Uma vez tomados todos estes cuidados, a informação do diagnóstico poderá ter um menor impacto para o paciente, favorecendo a aderência e o processo terapêutico.

## 9. O que é aconselhamento pós-teste e o que deve ser abordado com os pacientes testados negativos?

O aconselhamento pós-teste faz parte de um atendimento ao paciente voltado para a orientação frente ao resultado do exame anti-HIV. Os objetivos deste aconselhamento são: fornecer informações sobre a infecção pelo HIV/AIDS; esclarecer as dúvidas existentes; orientar sobre as formas de prevenção; explicar sobre os comportamentos de risco, levantando as questões relativas ao sexo mais seguro. O enfoque poderá variar de acordo com o resultado do teste. Ainda não é bem definido se o aconselhamento pós-teste é capaz de gerar mudanças de hábitos de risco, principalmente nas pessoas com resultados negativos. Porém, tem-se como consenso a necessidade de reforçar os aspectos citados com a finalidade de obter uma mudança nos comportamentos de risco, conseqüentemente diminuindo a incidência da infecção.

No caso de resultado negativo, os aspectos preventivos deverão ser ressaltados. É importante investigar o motivo da realização do exame para os pacientes com testes negativos, procurando perceber se o mesmo mantém ou manteve algum comportamento de risco. Esta observação tem como objetivo realçar as medidas preventivas de forma direcionada para os comportamentos específicos. Também deve-se avaliar a possibilidade do paciente estar durante o período de janela imunológica, explicando seu significado e verificando a necessidade de programar novas testagens sorológicas. É sempre necessário reforçar o valor da prevenção e das mudanças de hábitos de risco, procurando não gerar medo, mas tão-somente a necessidade de cuidados próprios.

Com os pacientes testados positivos, os mesmos cuidados básicos devem ser tomados. Porém, o conselheiro deve estar atento aos aspectos psicológicos do paciente neste contato, procurando observar suas expressões não-verbais e verbais e percebendo através de seu relato as fantasias, crenças e valores acerca do HIV/AIDS. Deste modo, pode-se notar como o paciente está vivenciando o diagnóstico e se há necessidade de encaminhamento à outro profissional da equipe (psicólogo, assistente social).

Para ambos os casos, é importante que o conselheiro permita durante o aconselhamento que o paciente se expresse e diga o que compreendeu sobre as orientações e informações recebidas. O conselheiro poderá assim perceber e intervir nas dúvidas e compreensões errôneas do paciente. Os aspectos do aconselhamento devem ser retomados sempre que necessário ao longo do acompanhamento.

## 10. Quem deve ser o conselheiro nestas situações?

Qualquer profissional de saúde (médico, enfermeiro, psicólogo, assistente social e educador) deve estar habilitado a realizar o aconselhamento. Para isto, é preciso dispor de conhecimentos éticos, especificamente dos aspectos relacionados à AIDS. Deve-se utilizar uma linguagem comum à equipe, adequando-se ao paciente e às questões a serem abordadas. Este profissional também deve estar apto a perceber, durante o aconselhamento, expressões de ansiedade ou outros sintomas que possam indicar a necessidade de encaminhamento do paciente para uma avaliação psicológica com possível seguimento.

## 11. Como se deve proceder na busca dos contatantes de um indivíduo com teste positivo?

É fundamental discutir com o paciente a importância de comunicar seu resultado positivo às pessoas com quem ele tenha mantido contatos de risco. Porém, por se tratar de um tópico extremamente delicado, o profissional responsável pela busca deve procurar estabelecer um vínculo com o paciente antes de discutir este assunto. Pode-se, para tal, tentar compreender os motivos que trouxeram a pessoa até a realização do exame, estando atento à sua história de vida.

Geralmente, a culpa é um sentimento presente nos pacientes, em função da possibilidade de terem contaminado outra(s) pessoa(s). Este sentimento pode tanto mobilizá-los como paralisá-los frente à necessidade da comunicação. É neste exato momento que o paciente expõe seu estilo de vida, sua sexualidade, seus relacionamentos e também suas dificuldades em relação a estes. Muito comumente, com a revelação do diagnóstico revela-se um modo de vida escondido até então. É igualmente importante verificar o significado que a pessoa atribui ao seu diagnóstico. Após ter tomado conhecimento dos fatores citados anteriormente, o profissional terá maior possibilidade de efetuar uma abordagem mais eficiente.

A partir disto pode-se, então, introduzir a discussão da necessidade de informar ao(s) contatante(s). Deve-se, no entanto, procurar não exigir do paciente que a comunicação seja feita logo após a informação de seu próprio diagnóstico. Desta forma evita-se que o paciente seja confrontado simultaneamente com sua soropositividade e com a necessidade de comunicar a outro(s) seu diagnóstico. Pois certamente, estas novas situações juntas seriam demasiadamente angustiantes e desestruturantes. É fundamental que seja fornecido ao paciente um tempo para que ele possa elaborar sobre a nova condição. Ainda na tentativa de aliviar a culpa vivenciada pelo paciente, o profissional deve assinalar que até o momento o paciente desconhecia seu diagnóstico e que em uma relação as pessoas são co-responsáveis pelos cuidados próprios. Também com o objetivo de minorar o sofrimento, pode-se ressaltar que a testagem de seu(s) parceiro(s) tem a possibilidade de resultar negativa após o período de seguimento.

Nesta situação, determinadas questões externas somam-se às dificuldades internas do paciente. A discriminação, o isolamento, o preconceito e o abandono são algumas destas questões que devem ser consideradas. Pois, em alguns casos elas podem se tornar reais frente à comunicação ao contatante, gerando até mesmo dificuldades materiais para o paciente. Mais uma vez o profissional deve ser capaz de permitir ao paciente refletir sobre todas as possibilidades e também de reconhecer o momento de indicar um acompanhamento psicológico.

## 12. Como deve ser passado o resultado para familiares e contatantes caso o paciente solicite ajuda?

É fundamental considerar a relação existente entre o paciente e a família e/ou o contatante. Desta forma pode-se compreender as dificuldades que o levaram a solicitar ajuda para a comunicação do diagnóstico. Geralmente, o diagnóstico remete a vivências ocultas relativas à singularidade do indivíduo, muitas vezes vinculadas à intensos sentimentos de culpa. Também com o diagnóstico podem-se tornar evidentes questões relacionadas à afetividade, aos valores pessoais, aos limites, ao adoecimento e à morte. Soma-se a isto o temor da discriminação e da exclusão social.

Diante deste quadro, o profissional deve preferencialmente atuar como um facilitador para que o próprio paciente comunique ou, caso este não consiga, comunicar na presença do mesmo. Deve ainda orientar os familiares e/ou contatantes sobre o estado de saúde do paciente, os tratamentos, as formas de transmissão e os cuidados necessários. É extremamente importante que o profissional esteja habilitado para intervir de acordo com as situações emergentes específicas, detectando a necessidade de acompanhamento psicológico e social. É fundamental respeitar os limites da família e do(s) contatante(s) referentes a esta nova realidade. A reação emocional das pessoas envolvidas pode ser semelhante à do paciente, ocorrendo uma intensificação dos sentimentos citados anteriormente. O profissional também deve estar apto para detectar a necessidade de acompanhamento dos familiares/contatantes, oferecendo-lhes esta oportunidade sempre que possível.



# Aspectos Clínicos e Tratamento Específicos

## A - Manifestações do HIV

01 - Que classificações existem para a infecção pelo HIV/AIDS em adultos e qual a mais utilizada em nosso meio ?

02 - O que é período de incubação para o HIV ?

03 - Quais são as características da doença da soroconversão ou infecção aguda pelo HIV ?

04 - Esta manifestação ocorre em todos os que contraem o HIV ?

05 - Que características auxiliam na diferenciação clínica da infecção aguda pelo HIV e da mononucleose infecciosa ?

06 - Que exames podem ser úteis no diagnóstico da infecção aguda pelo HIV ?

07 - Qual o tratamento para esta manifestação aguda ?

08 - O que acontece após a infecção aguda ?

09 - É possível um indivíduo infectado pelo HIV permanecer assintomático por um longo período ?

10 - Existe então um período de latência viral ?

11 - Pode-se vacinar pacientes com infecção pelo HIV ?

12 - O que é linfadenopatia persistente generalizada e qual sua importância

13 - Deve-se tratar esta manifestação ?

14 - O que deve ser avaliado clínico-laboratorialmente em um paciente com infecção precoce pelo HIV ao início de seu seguimento ?

15 - O que é complexo relacionado à AIDS (AIDS Related Complex - ARC) ?

16 - Qual o significado e como podem ser tratadas as seguintes manifestações do ARC ?

17 - Quais as condições definidoras de AIDS no paciente com infecção pelo HIV ?

18 - Qual a sobrevida média dos pacientes com diagnóstico de infecção pelo HIV e de AIDS ?

Bibliografia Consultada

## 1. Que classificações existem para a infecção pelo HIV/AIDS em adultos e qual a mais utilizada em nosso meio?

Desde o reconhecimento do HIV e do quadro clínico decorrente da infecção por esse vírus foram propostas várias classificações por diversos grupos de estudos, entre elas citaremos:

1. A primeira classificação foi elaborada pelo CDC em 1986 e baseava-se em dados clínicos e laboratoriais disponíveis na época, de acordo com o esquema que se segue:

- Grupo I - Infecção aguda (ver pergunta 3)
- Grupo II - Infecção assintomática (ver perguntas 8 e 9)
- Grupo III - Linfadenopatia persistente generalizada (ver pergunta 12)
- Grupo IV - Outras Doenças:
  - Subgrupo IV - A: Doença constitucional

Define-se como a presença de três ou mais dos seguintes eventos, com duração maior que um mês e sem outra causa conhecida de imunodeficiência, em indivíduo soropositivo para o HIV: linfadenomegalia generalizada, astenia, diarreia, febre, sudorese noturna e emagrecimento superior a 10% do peso corporal anterior. - Subgrupo IV - B: Doença neurológica noturna.

Define-se como a presença de uma ou mais das seguintes síndromes sem causa identificada: demência, mielopatia, neuropatia periférica.

- Subgrupo IV - C: Doenças infecciosas secundárias

Doenças infecciosas associadas ao HIV e pelo menos moderadamente indicativas de um defeito na imunidade celular. Os pacientes deste subgrupo são divididos em duas categorias: - pneumonia por *Pneumocystis carinii*, criptosporidíase crônica, toxoplasmose, estrogiloidíase extra-intestinal, isosporíase, candidíase (esofágica, brônquica ou pulmonar), criptococose, histoplasmose, infecção com *Mycobacterium avium-Mycobacterium kansasii*, citomegalovirose, infecção *cellulare* ou isseminada por herpes simples, e leucoencefalopatia Categoria C2, leucoplasia pilosa o recorrente por *Salmonella* (não-tifóide), nocardiose, tuberculose associada à candidíase oral. - Subgrupo IV - D: Neoplasias secundárias de Kaposi, linfoma não-Hodgkin (pequeno linfoma de núcleo celular não-chafrado, sarcoma imunoblástico), ou linfoma primário do cérebro.

- Subgrupo IV - E: clínico não classificados acima, que possam Doenças ou quadro ser atribuídos à infecção pelo HIV e/ou ser indicativos de defeitos na imunidade celular. Inclui pacientes com pneumonite intersticial linfóide ou com doenças infecciosas não-listadas no subgrupo IV-C, ou com neoplasias não-listadas no subgrupo IV-D.

II. Os critérios CDC foram modificados em 1987 para permitir classificação e definição do diagnóstico de AIDS em países e regiões onde não havia condições de se fazer investigação diagnóstica mais precisa. Essa modificação considera preferencialmente critérios clínicos e métodos presuntivos de diagnóstico.

A) Em pacientes com evidência laboratorial de infecção pelo HIV, independente da presença de outras causas de imunodeficiência as seguintes doenças serão consideradas indicativas de AIDS, se diagnosticadas por método definitivo ou presuntivo:

- Pneumonia por *Pneumocystis carinii*:
- Toxoplasmose cerebral
- Retinite por citomegalovírus
- Herpes simples mucocutâneo
- Candidíase de esôfago

B) Em pacientes com evidência laboratorial de infecção pelo HIV, independente da presença de outras causas de imunodeficiência as seguintes doenças serão consideradas indicativas de AIDS, se diagnosticadas exclusivamente por método definitivo:

- Isosporíase com diarreia persistente > um mês.
- Criptosporidíase com diarreia persistente > um mês.
- Citomegalovirose em local que não o olho, e, além do fígado, baço ou linfonodos.
- Leucoencefalopatia multifocal progressiva.
- Candidíase da traquéia, brônquios ou pulmão.
- Herpes simples dos brônquios, pulmão ou trato gastrointestinal.
- Histoplasmose disseminada (em órgãos outros que não o pulmão, ou linfonodos cervicais ou hilares, ou em um desses órgãos associada a qualquer outra localização).
- Coccidioidomicose disseminada (em órgãos outros que não o pulmão ou linfonodos cervicais ou hilares, ou em um desses órgãos associada a qualquer outra localização).
- Septicemia recorrente por *Salmonella* (não-tifóide).
- Qualquer micobacteriose disseminada que não seja tuberculose (em órgãos outros que não o pulmão, pele ou linfonodos cervicais ou hilares, ou em um desses órgãos associada a qualquer outra localização).
- Linfoma primário do cérebro em qualquer idade;
- Outro linfoma não-Hodgkin de células B ou fenótipo imunológico desconhecido e dos seguintes tipos histológicos:

- a. Linfoma maligno de células grandes não-clivadas (tipo Burkitt ou não-Burkitt);
- b. Linfoma maligno imunoblástico (termos equivalentes: linfoma maligno de células grandes imunoblástico, linfossarcoma imunoblástico, sarcoma imunoblástico, linfoma *high-grade*).

Nota: Não estão incluídos linfomas de células T (fenótipo imunológico) ou de tipo histológico não descrito ou descrito como "linfócito", "linfoblástico", "células pequenas não-clivadas", ou "linfoplasmocítico".

c. Critério excepcional: pacientes com teste laboratorial para HIV não-realizado ou de resultado desconhecido caso de das outras causas de imunodeficiência: será considerado caso de AIDS todo adulto com teste laboratorial para HIV não-realizado, ou de resultado desconhecido, e que apresente pelo menos uma doença indicativa de AIDS diagnosticada definitivamente, desde que excluídas as seguintes causas de imunodeficiência: - corticoterapia sistêmica em altas doses ou de longo tempo, ou outra terapia imunossupressiva/citotóxica, iniciada pelo menos três meses antes do diagnóstico da doença indicativa; - pelo menos uma das seguintes doenças diagnosticadas em até três meses após o diagnóstico da doença indicativa: Hodgkin, linfoma não-Hodgkin (outro que não o linfoma primário do cérebro), leucemia linfocítica, mieloma múltiplo, qualquer outro câncer de tecido linforreticular ou histiocítico, linfadenopatia angioimunoblástica;

- síndrome de imunodeficiência genética (congenita), ou uma síndrome de imunodeficiência que não seja pelo HIV, como a que envolve hipogamaglobulinemia.

Nesse grupo de pacientes as seguintes doenças serão consideradas indicativas de AIDS se diagnosticadas exclusivamente por método definitivo:

- Pneumonia por *Pneumocystis carinii*;
- Toxoplasmose cerebral;
- Criptosporidíase com diarreia persistente > um mes;
- Citomegalovirose em local que não ou além do fígado, baço ou linfonodo;
- Herpes simples mucocutâneo > um mês, dos brônquios, pulmão ou trato gastrointestinal;
- Leucoencefalopatia multifocal progressiva;
- Candidíase do esôfago, traquéia, brônquios ou pulmão;
- Micobacteriose disseminada por *Mycobacterium avium complex* ou *M. kansasii* (em órgão outros que não o pulmão, pele, ou linfonodos cervicais ou hilares, ou em um desses órgãos associada a qualquer outra localização);
- Linfoma primário do cérebro em pacientes < 60 anos;
- Sarcoma de Kaposi em paciente < 60 anos.

III. A classificação mais atual do Centro de Prevenção e Controle de Doenças (CDC) dos EUA foi elaborada

em 1993, e reflete o espectro clínico e a progressão da doença. Foi sistematizada com a combinação de duas variáveis: contagem de linfócitos CD4+ em sangue periférico e avaliação de categorias clínicas.

### **Categoria A:**

Infecção assintomática

Linfoadenopatia persistente e generalizada Infecção aguda ou primária

### **Categoria B - Sintomático** Incluindo:

Angiomatose bacilar

Candidíase vulvovaginal - persistente (> um mês) Candidíase orofaríngea

Displasia cervical severa ou carcinoma *in situ* sintomas constitucionais: febre > 38,5' ou diarreia > um mês

### **Categoria C**

Candidíase esofagiana, traqueal, brônquica

Criptococose extrapulmonar, carcinoma invasivo cervical, criptosporidiose crônica intestinal (> um mês).

**Tabela 6A.1**

### **Classificação da Infecção pelo HIV revisada - 1993**

#### Categorias Clínicas

| Categorias              | A   | B           | C                                   |
|-------------------------|---|-------------|-------------------------------------|
| Contagem de céls. CD4+  | Assintomático<br>Infecção Aguda<br>Linfoadenopatia PG | Sintomático | Condições<br>Definidoras de<br>AIDS |
| 1. $\geq 500/\text{ml}$ | A1  | B1          | C1                                  |
| 2. 200 -- 490ml         | A2  | B2          | C2                                  |
| 3. $< 200\text{ml}$     | A3  | B3          | C3                                  |

- Retinite por citomegalovírus ou do fígado, baço ou gânglios.

- Encefalopatias do HIV

- Herpes simples com úlceras mucocutâneas por período maior que um mês, bronquite, pneumonia

- Histoplasmose disseminada, extrapulmonar
- Isosporíase crônica > um mês
- Sarcoma de Kaposi
- Linfoma de Burkitt imunoblástico, primário de cérebro.
- *Mycobacterium avium* ou *M. kansasii*, extrapulmonar
- Pneumonia por *Pneumocystis carinii*
- Pneumonia recorrente ( $\geq$  dois episódios em um ano)
- Leucoencefalopatia multifocal progressiva, bacteremia recorrente por *Salmonella*
- Toxoplasmose de sistema nervoso central
- Síndrome consumptiva secundária ao HIV.

IV. A Organização Mundial de Saúde (OMS), órgão da ONU (Organização das Nações Unidas), propôs em 1990 uma classificação para ser usada em situações em que os recursos médicos disponíveis

#### Tabela 6A.2

#### Definição de Casos de AIDS - Adultos - OMS

##### **Sinais Maiores:**

- Perda de peso > 10%
- Diarréia com duração > um mês
- Febre com duração > um mês

##### **Sinais menores:**

- Tosse com duração > um mês
- Dermatite pruriginosa generalizada
- Herpes zóster recorrente
- Candidíase oroesofagiana

- Herpes simples disseminada
- Linfadenopatia generalizada

**Diagnóstico de AIDS:**

- Meningite criptocócica
- Sarcoma de Kaposi disseminado

Tabela 6A- HIV

Estadiamento do Walter Reed para Doença pelo HIV

| Estadiamento | HIV<br>Anticorpo/<br>Antígeno | Linfoadenopatia | CD4<br>Linfócitos/<br>m <sup>3</sup> | Teste<br>Cutâneo  | Monilíase<br>Oral | Infecções<br>Oportunistas |
|--------------|-------------------------------|-----------------|--------------------------------------|-------------------|-------------------|---------------------------|
| WRO          | -                             | -               | > 400                                | NL                | -                 | -                         |
| WR1          | +                             | +               | > 400                                | NL                | -                 | -                         |
| WR2          | +                             | +               | > 400                                | NL                | -                 | -                         |
| WR3          | +                             | ±               | < 400                                | NL                | -                 | -                         |
| WR4          | +                             | ±               | < 400                                | Anergia<br>Facial | +                 | +                         |
| WR5          | +                             | ±               | < 400                                | Anergia           | +                 | +                         |
| WR6          | +                             | ±               | < 400                                | Completa          |                   |                           |

*NL = Normal*

são escassos, principalmente do ponto de vista laboratorial, baseada em sinais, sintomas e diagnósticos laboratoriais mais simples.

A presença de pelo menos dois sinais maiores e um menor confirma o diagnóstico de AIDS.

V. O Instituto Walter Reed do Exército Americano elaborou, já em 1986, a seguinte classificação para a infecção pelo HIV, baseada em dados clínicos e estadiamento imunológico (Tabela 6A.3).

VI. A Organização Pan-Americana de Saúde (OPAS) propôs, em reunião realizada em Caracas, Venezuela, em 1992, uma classificação que considera um conjunto de sinais e sintomas, definindo o diagnóstico de AIDS nos pacientes que somam 10 pontos (Tabela 6A.4).



Os sinais, sintomas e doenças acima citados são definidos da seguinte forma: definitivo

- **Sarcoma de Kaposi:** diagnóstico definitivo (microscopia) ou presuntivo, através do reconhecimento macroscópico de nódulos, tumorações ou placas eritematosas ou violáceas características na pele e/ou mucosas.
- **Tuberculose disseminada/extrapulmonar não-cavitária**
- Tuberculose do SNC;

**Tabela 6A.4**

**Classificação OPAS/Caracas - 1992**

| <i>Sinais/Sintomas/Doenças</i>                               | <i>Pontos</i> |
|--|---------------|
| Sarcoma de Kaposi  | 10            |
| Tuberculose disseminada/extrapulmonar/pulmonar não-cavitária | 10            |
| Candídiase oral e/ou leucoplasia pilosa                      | 5             |
| Tuberculose pulmonar cavitária ou não-especificada           | 5             |
| Herpes zóster em indivíduo < 60 anos                         | 5             |
| Disfunção do sistema nervoso central                         | 5             |
| Diarréia > 1 mês   | 2             |
| Febre > 38°C > 1 mês   | 2             |
| Caquexia ou perda de peso > 10%                              | 2             |
| Astenia > 1 mês  | 2             |
| Dermatite persistente  | 2             |
| Anemia e/ou linfopenia e/ou trombocitopenia                  | 2             |

- Tuberculose pulmonar com padrão radiológico atípico (miliar / infiltrado intersticial/não-cavitário);
- Tuberculose pulmonar (padrão radiológico atípico ou não) associada a outra localização extrapulmonar;
- Tuberculose extrapulmonar em mais de uma localização.
- Tuberculose ganglionar, quando ocorrer em mais de uma cadeia.

. **Tuberculose pulmonar cavitária ou não-especificada:** considerar também aquelas de ocorrência em uma única localização

(por exemplo: tuberculose ganglionar em apenas uma cadeia tuberculose renal, tuberculose hepática, etc.).

. **Disfunção do sistema nervoso central:** indicada por confusão mental (exemplo: desorientação temporal ou espacial), demência, diminuição do nível de consciência (exemplo; estupor ou coma), convulsões, encefalite, meningites de qualquer etiologia (exceto por criptococo), incluindo as de etiologia desconhecida, mielites e/ou testes cerebelares anormais.

. **Candidíase oral:** pode ser diagnosticada pela aparência macroscópica de placas brancas em base eritematosa, removíveis, na mucosa oral.

. **Leucoplasia pilosa:** placas brancas pilosas não removíveis na língua.

. **Diarréia  $\geq$  um mês:** duas ou mais evacuações frouxas ou líquidas por dia, constante ou intermitente, por pelo menos um mês. **Febre  $\geq 38^{\circ}\text{C}$   $\geq$  um mês:** constante ou intermitente.

. **Caquexia ou perda de peso  $> 10\%$ :** emaciação ou perda de peso  $> 10\%$  do peso normal do paciente.

. **Anemia:** hematócrito  $< 30\%$  em homens e  $< 25\%$  em mulheres, ou hemoglobina  $< 11\text{I mg/ml}$  em homens e  $10\text{mg/ml}$  em mulheres.

. **Linfopenia:** contagem absoluta de linfócitos  $< 1.000/\text{mm}^3$

. **Trombocitopenia:**  $< 100.000/\text{mm}^3$

. **Tosse persistente ou qualquer pneumonia** (exceto tuberculose): qualquer pneumonia ou pneumonite determinada radiologicamente, ou por outro método de diagnóstico.

As classificações mais usadas em nosso meio são a da OPAS/Caracas e a do CDC de 1993.

## **2. O que é período de incubação para o HIV?**

Por definição, período de incubação é o período que varia da exposição ao HIV (momento da inoculação) até o início dos sintomas da infecção aguda pelo HIV. Esse período varia de duas a quatro semanas, embora casos com períodos mais longos tenham sido descritos.

### 3. Quais são as características da doença da soroconversão ou infecção aguda pelo HIV?

A infecção aguda pelo HIV, ou síndrome retroviral aguda, evolui com quadro clínico semelhante ao da mononucleose e reflete tanto o tropismo linfocitopático como o neurológico do vírus.

Os pacientes apresentam sintomas agudos caracterizados por febre, letargia, mal-estar geral, mialgias, cefaléia, dor de garganta, linfadenopatia e exantema maculopapular.

As manifestações clínicas da infecção primária do HIV podem ser classificadas em:

1. Gerais: Febre, laringite, artralgia, mialgia, letargia/mal estar geral e anorexia.
2. Dermatológicas: Exantemamaculopapular eritematoso, urticária difusa, alopecia, ulceração mucocutânea (boca, gengiva, palato, esôfago, ânus e pênis).
3. Neurológicas: Cefaléia, dor retro-orbitária, meningoencefalite, neuropatia periférica, mielopatia, radiculopatia, neurite braquial, síndrome de Guillain-Barré, paralisia facial, depressão e irritabilidade.
4. Linfocitopáticas: Adenomegalia generalizada, sendo os linfonodos axilares, occipitais, cervicais os comumente mais envolvidos.

A presença de esplenomegalia já foi descrita em quadros agudos.

5. Gastrointestinais: Anorexia, náusea, vômitos e diarreia, candidíases oral e esofágica.

O quadro clínico é variável e os sinais e sintomas acima descritos podem aparecer em número e intensidade variáveis. Numa revisão de 209 casos os achados típicos foram: febre (96%); adenopatia (74%); faringite (70%); *rash* cutâneo maculopapular-eritematoso, em geral simétrico, com lesões de 5 a 10mm na face ou tronco, e às vezes nas extremidades, incluindo palma das mãos e planta dos pés (70%); ulcerações mucocutâneas envolvendo boca, esôfago ou genitais; mialgias ou artralgias (54%); diarreia (32%); cefaléia (32%); náusea e vômito (27%); hepatoesplenomegalia (14%); candidíase oral (12%); encefalopatia (6%); neuropatia periférica (6%); mais raramente paralisia facial, síndrome de Guillain-Barré, neurite braquial, radiculopatia, desordens cognitivas e psicoses.

O período de estado dessas manifestações tem duração de uma a duas semanas, e elas geralmente são autolimitadas e não recorrem após resolução clínica.

#### **4. Esta manifestação ocorre em todos os que contraem o HIV ?**

Não. Estudos em diversas partes do mundo com diferentes grupos de pacientes indicam que 20 a 70% das pessoas com infecção primária pelo HIV desenvolvem doença aguda. Esses números são bastante variáveis pois os sintomas de infecção aguda podem ser discretos e inespecíficos, muitas vezes não valorizados pelo paciente ou pelo médico que eventualmente o atenda nesta ocasião. A síndrome retroviral aguda ocorre com frequência relativamente maior em indivíduos que adquiriram a infecção pelo HIV através de transmissão sexual ou exposição de mucosas quando comparados à transmissão por uso de drogas injetáveis (33% vs 4% respectivamente).

## **5. Que características auxiliam na diferenciação clínica da infecção aguda pelo HIV e da mononucleose infecciosa?**

O contexto epidemiológico é um fator importante que deve ser considerado no diagnóstico diferencial entre síndrome retroviral aguda e mononucleose infecciosa, sendo as formas de transmissão do HIV em geral bem estabelecidas após anamnese detalhada, já que a transmissão sem risco definido corresponde a apenas 0,2% do total de casos notificados ao CDC (descritos até 31 de dezembro de 1994).

Na infecção pelo HIV a laringite é grave e mais incômoda, o *rash* cutâneo é fugaz, a cefaléia é de forte intensidade, podendo haver sinais de irritação meníngea ou mesmo meningite do tipo linfocitária, achados infreqüentes na mononucleose infecciosa.

O diagnóstico diferencial definitivo é feito por exames laboratoriais, conforme discutido na próxima questão.

## 6. Que exames podem ser úteis no diagnóstico da infecção aguda pelo HIV?

Os testes sorológicos para o HIV tomam-se positivos de seis a 12 semanas após a transmissão, e na fase aguda a sorologia pela técnica ELISA pode ainda ser negativa ou apresentar exame Western Blot indeterminado, ou seja, com positividade para uma única banda, em geral a P24, que é o primeiro anticorpo a aparecer na fase em que está ocorrendo a soroconversão.

A infecção aguda sintomática caracteriza-se por um alto nível de viremia pelo HIV e altos títulos de HIV nas células mononucleares do sangue periférico. O HIV pode ser demonstrado no sangue pela pesquisa de antígeno P24 livre ou P24 imunocomplexo dissociado (ICD P24). A pesquisa de antigenemia p24 é uma técnica mais grosseira, com sensibilidade de 20% em indivíduos com contagem de céls. CD4+ em sangue periférico entre 200 e 500/MM<sup>3</sup> e 37 a 95% naqueles com células CD4+ menor que 200/mm<sup>3</sup>. O ICD p24 é um método com melhor sensibilidade, 45 a 70% em indivíduos com contagem de linfócitos CD4+ entre 200 e 500/MM<sup>3</sup> e 75 a 100% naqueles com CD4+ menor que 200/mm<sup>3</sup>.

A determinação da viremia pode ser realizada através da técnica do PCR (reação em cadeia da polimerase) com detecção do RNA viral (com sensibilidade de 99 a 100% em pacientes com CD4 < 300/mm<sup>3</sup>) ou do pro-vírus (forma em DNA que é cópia do RNA viral dentro das células linfóides), com sensibilidade de 99 a 100% em todos os estádios da infecção pelo HIV.

Achados específicos durante o período de sintomatologia aguda incluem níveis do antígeno P24 de 1.200 a 4.200 pg/mL, títulos de HIV-RNA de 10<sup>5</sup> a 10<sup>8</sup> cópias/mL e títulos de HIV em monócitos de 10<sup>2</sup> a 10<sup>4</sup> TCID (dose infectante em tecido celular)/10<sup>6</sup> células.

A antigenemia p24 geralmente torna-se indetectável sete a 12 dias após o desaparecimento dos sintomas.

Outros exames menos específicos incluem hemograma com anemia leve, plaquetopenia, linfopenia inicial seguida de linfocitose, presença de linfócitos atípicos em percentagens variáveis, linfocitose de células CD8+ e depleção de células CD4+ em sangue periférico. Pode haver ainda aumento de transaminases e anormalidades nos testes de função hepática.

## 7. Qual o tratamento para esta manifestação aguda?

A síndrome retroviral aguda é acompanhada por uma rápida queda na contagem de linfócitos CD4+ e altos níveis de viremia, existindo uma correlação entre a gravidade da fase aguda e a progressão para AIDS. O risco de desenvolver AIDS é oito vezes maior nos pacientes com doença aguda mais grave que naqueles com sintomas leves ou com infecção aguda assintomática. Assim, têm sido empregado o tratamento precoce com anti-retrovirais para modificar este processo, prevenindo a queda de células CD4+ e prolongando o período de vida livre de doença.

Experiências com profilaxia pós-exposição ou tratamento precoce ainda são limitados. Até o momento a grande maioria dos estudos realizados usava apenas o AZT, sendo que uso de combinações ou esquemas alternativos estão sendo avaliados atualmente.

Tindall e cols. trataram 11 pacientes com infecção aguda sintomática pelo HIV-1 com 1 g de AZT/dia por uma média de 56 dias. O tratamento em geral, foi bem tolerado, entretanto o pequeno número de pacientes e a falta de grupos controle tomou a interpretação destes resultados problemática. Num subsequente estudo retrospectivo caso-controle, estes 11 pacientes, mais três casos novos foram comparados com 28 controles históricos, em relação ao tempo de desenvolvimento da AIDS e imunodeficiência de células CD4. De 14 pacientes tratados com AZT, 7% desenvolveram AIDS comparados com 25% dos 28 pacientes controle.

Dois estudos clínicos: o DATRI (Division of AIDS Treatment Research Initiative) 002 (National Institutes of Health) e o European Australian Trial compararam o uso de AZT versus placebo, num estudo controlado, randomizado, duplo cego, em pacientes com infecção primária pelo HIV; com melhor resposta de CD4 no grupo AZT e menor número de infecções oportunistas. O estudo não mostrou diferença significativa na duração da síndrome retroviral aguda, nem nos níveis de antigenemia P24 e níveis de RNA - HIV. Também não foram observados mutações no códon 215 ou desenvolvimento de resistência à droga ao final de seis meses de uso de AZT.

A terapia com AZT pós-exposição utilizada em 265 profissionais de saúde, de um total de 848 acidentes percutâneos comunicados ao CDC, mostrou falha em 13 indivíduos.

O protocolo para uso de AZT profilático estabelecido pelo CDC, San Francisco General Hospital, Clinical Research Center e National Institutes of Health recomenda o uso mais precoce possível de AZT, iniciando-se no decorrer de 72 horas pós-exposição, com dose de 200 mg a cada quatro horas durante 72 horas, seguido de 100 a 200 mg a cada quatro horas durante 25 dias. Os controles sorológicos são realizados nas semanas 0, 6, 12, 26 e também um ano se a profilaxia de AZT foi escolhida devido ao possível retardo na soroconversão.

Durante a 11ª Conferência Internacional sobre AIDS, realizada em Vancouver, no Canadá, em julho de 1996, Martin Markowitz comunicou a negatificação da carga viral, medida por PCR quantitativo, em sangue periférico, em 11 pacientes recentemente infectados tratados com associação de drogas, incluindo um inibidor de protease, o ritonavir, e dois inibidores de transcriptase reversa, o 3TC e o AZT. Esses pacientes continuam recebendo as drogas e planeja-se realizar análise de seus tecidos linfóides para saber se eles ainda albergam o vírus. O trabalho é bastante recente, não se podendo falar ainda em erradicação da doença. (Comunicação pessoal - Abbot Laboratórios Satellite Symposium - Emergence of a new approach in HIV disease management - Vancouver, Canadá, 1996.)

Frente à disponibilidade das novas drogas antivirais estudos mais amplos e com maior tempo de acompanhamento devem ser conduzidos neste sentido, para melhor estabelecermos o tratamento ideal desses pacientes.





## 8. O que acontece após a infecção aguda?

Durante a infecção aguda muitos tipos celulares são infectados, incluindo monócitos, macrófagos, células microgliais e linfócitos CD4+. A disseminação viral durante a infecção primária é determinada por diversos fatores, como inoculo viral, forma de transmissão, estado imunológico do indivíduo exposto, e a resposta primária do hospedeiro na infecção aguda.

Os sintomas da infecção aguda regridem geralmente em uma a quatro semanas e paralelamente ocorre à diminuição da carga viral sanguínea graças ao surgimento de resposta imunecelular (resposta das células T citotóxicas) e humoral (anticorpos anti-HIV-1) do hospedeiro.

Após seis a 12 semanas da transmissão do vírus, o exame sorológico para o HIV torna-se positivo, seguindo-se então um período sem sintomas ou alterações no exame físico, exceto por uma eventual linfadenopatia generalizada persistente, chamado de infecção assintomática. Apesar da ausência de sintomas o vírus está presente no organismo, mantendo sua replicação dentro de tecidos linfóides que funcionam como reservatório do HIV.

Com o passar do tempo, a resposta imunológica não é mais capaz de conter a replicação viral surgindo a infecção sintomática inicial conhecida como ARC, e posteriormente infecções e neoplasias que caracterizam a progressão para AIDS.

A evolução completa da soroconversão até a progressão para AIDS é em média de 10 anos, na ausência de tratamento anti-retroviral. Um resumo de 20 relatos mostrou que o tempo médio decorrido da soroconversão até AIDS (de acordo com definição do CDC de 1987) é de cerca de sete anos para pacientes infectados por transfusão, 10 anos para hemofílicos e usuários de drogas injetáveis e oito a 12 anos para homossexuais.

Em aproximadamente 5% dos casos a infecção permanece estável, assintomática e com contagem células CD4+ estáveis apesar de vários anos decorridos após a transmissão viral (oito a 15 anos). Os pacientes com tais características são denominados sobreviventes de longo prazo ou "*long term nonprogressors*". Estes indivíduos apresentam maior integridade da arquitetura do linfonodo e de seu estroma, bem como menor hiperplasia destes órgãos do que nos progressores. A expressão viral do HIV nos tecidos linfóides também é muito menor do que nos progressores. Não se conhecem os mecanismos exatos responsáveis por essa forma de convivência entre vírus e hospedeiro, porém muito se estuda a esse respeito, e talvez a chave da terapêutica imunológica para o HIV esteja no melhor conhecimento da resposta imunológica dessa categoria de indivíduos.

## 9. É possível um indivíduo infectado pelo HIV permanecer assintomático por um longo período?

Sim. Em alguns casos, a infecção permanece estável, com o paciente assintomático e com contagem de células CD4+ em sangue periférico normal, por sete a 10 anos após a transmissão viral. Tais pacientes, denominados sobreviventes de longo prazo (SLP) ou *long term non progressors*, são definidos arbitrariamente como aqueles que apresentam contagem normal e estável de células CD4+, sem tratamento anti-retroviral, por mais de sete anos. Uma caracterização alternativa e mais rigorosa dos SLP é infecção pelo HIV por treze anos ou mais, nenhum tratamento anti-retroviral, linfócitos CD4+ maior do que  $600/\text{MM}^3$  e nenhuma diminuição dessas células há, pelo menos cinco anos. Outra categoria é a dos SLP com baixas, mas estáveis contagens de células CD4+: valor absoluto menor do que  $200/\text{mm}^3$  por cinco ou mais anos, sem qualquer doença relacionada com a AIDS.

## 10. Existe então um período de latência viral?

Inicialmente acreditava-se que a doença tinha um longo período de latência clínica, entre a infecção e o desenvolvimento da doença manifesta. Contrária a essa visão, recente pesquisa sobre as contagens de células CD4+ e a replicação viral, revela que esse estágio intermediário da doença é, na verdade, altamente dinâmico. Esse estudo demonstrou, através da análise da meia-vida das células, da taxa de replicação viral e da vida média do HIV, que diariamente sobrevivem quantidades de vírus levemente maiores do que as de células CD4+. Ao longo do tempo essa diferença confere um desequilíbrio em favor do HIV, levando à apresentação clínica dos sintomas relacionados à AIDS. Os autores concluem que a AIDS é primariamente uma consequência dos altos níveis de replicação contínua do HIV- 1, que leva à destruição dos linfócitos CD4+, mediada pelo próprio vírus ou por mecanismos imunológicos.

## 11. Pode-se vacinar pacientes com infecção pelo HIV?

Pessoas infectadas pelo HIV não devem receber vacinas de bactérias ou vírus vivos (caxumba-sarampo-rubéola, a MMR, é exceção). Vacinas com patógenos mortos ou inativados não representam perigo para pacientes imunodeprimidos.

Indivíduos HIV-positivos sintomáticos apresentam respostas sub-ótimas à vacinação. Diversos estudos mostram que as respostas humoral e celular a um largo espectro de antígenos decrescem proporcionalmente ao declínio de linfócitos CD4+. Na tentativa de obtenção da resposta imunológica ideal, todas as vacinas devem ser dadas o mais precocemente possível no curso da infecção pelo HIV.

Vacinas recomendadas:

- 1) Vacina contra o pneumococo - a resposta humoral é melhor na fase em que as células CD4+ estão acima de 350/mm<sup>3</sup>.
- 2) Vacina contra hepatite B - usar quando indicada. Indicações são para: usuários de drogas injetáveis, homens homossexuais sexualmente ativos, prostitutas, homens e mulheres com atividade sexual e doenças sexualmente transmissíveis ou mais de um parceiro sexual nos últimos seis meses e pessoas que vivem na mesma casa ou tiveram contato sexual com portadores do antígeno de superfície da hepatite B (Ag HbS). Recomenda-se determinação dos níveis de anticorpos anti-HBs nos indivíduos HIV-positivos um e seis meses após a última dose da vacina contra o HBV. Níveis maiores ou iguais a 10 IU/ml são considerados protetores. Os pacientes que não os atingem devem receber uma a três doses adicionais.
- 3) Vacina contra o *Haemophilus influenzae* tipo b (HIB). - a resposta com vacina conjugada a proteína é mais eficiente nos estádios precoces da infecção pelo HIV; o tipo não conjugado é mais eficaz nos estágios mais tardios.
- 4) Vacina contra tétano-difteria - recomendação geral é de uma dose de reforço a cada 10 anos.
- 5) Vacina contra sarampo, caxumba e rubéola (MMR)
- 6) Vacina inativada contra poliomielite com potência aumentada - VIP e (Salk) - é preferível a vacina oral nos HIV-positivos e seus comunicantes próximos.

## **12. O que é linfadenopatia persistente generalizada e qual sua importância?**

Esta é caracterizada pelo aumento no volume dos linfonodos de duas áreas não contíguas, excetuando-se as regiões inguinais, com linfonodos maiores que 1 cm de diâmetro, por mais de três meses, sem outra causa que justifique esse quadro. A importância é que nesta fase, os linfonodos exibem altas concentrações de HIV aprisionado extracelularmente na rede de células dendríticas foliculares, no interior dos centros germinativos. Em localização intracelular, o vírus encontra-se predominantemente na forma latente. Nessas condições, ocorrem os seguintes fenômenos: o tecido linfóide serve como reservatório principal para o HIV; as células dendríticas foliculares filtram e perdem partículas virais livres e células CD4+ infectadas; e a carga viral nas células mononucleares do sangue periférico mantém-se relativamente baixa. Com a progressão da doença, a arquitetura dos linfonodos é rompida e mais vírus liberados.

### **13. Deve-se tratar esta manifestação?**

Baseando-se na evidência que a replicação viral é ativa em todos os estágios da doença pelo HIV, como pode ser demonstrado pelos níveis de RNA viral em sangue periférico, e no fato de que o objetivo da terapêutica anti-retroviral é reduzir a carga viral ao mínimo possível, pelo maior tempo possível, no maior número possível de pessoas infectadas pelo HIV, permitindo a recuperação do sistema imunológico, conclui-se que a linfopenia persistente generalizada representa "falsa" latência viral. Nesta fase indica-se tratamento se a contagem de células CD4+ for menor que  $500/\text{mm}^3$  e/ou se a carga viral for alta.

## 14. O que deve ser avaliado clínico-laboratorialmente em um paciente com infecção precoce pelo HIV ao início de seu seguimento?

Na infecção precoce pelo HIV, também conhecida como fase assintomática, o estado clínico básico é mínimo ou inexistente. O que há na maioria dos pacientes é uma linfadenopatia persistente indolor. Portanto, a abordagem clínica nestes indivíduos no início de seu seguimento prende-se a uma história clínica prévia, investigando condições de base como hipertensão arterial sistêmica, diabetes, DPOC, doenças hepáticas, renais, pulmonares, intestinais, doenças sexualmente transmissíveis, tuberculose, e outras doenças endêmicas, doenças psiquiátricas, uso prévio ou atual de medicamentos, enfim, situações que podem complicar ou serem agravantes em alguma fase de desenvolvimento da doença pelo HIV. A história familiar, hábitos de vida, como também uma avaliação do perfil emocional e psicossocial do paciente, seu nível de entendimento e orientação sobre a doença pelo HIV são extremamente importantes. No que diz respeito à avaliação laboratorial nesta fase, uma ampla variedade de alterações podem estar presentes, em particular as hematológicas, como anemia, leucopenia, linfopenia, trombocitopenia que costumam ser tipicamente leves, não necessitando de terapêutica. Os exames laboratoriais de rotina recomendados são:

- Hemograma completo: para avaliação de anemia, leucopenia, linfopenia e plaquetopenia.
- Exame bioquímica: para uma visão das condições clínicas gerais, em particular para conhecimento dos níveis bioquímicas iniciais dos pacientes principalmente funções hepática e renal, desidrogenase láctica, amilase.
- Sorologia para sífilis: em função do aumento da incidência de coinfeção, visto que a infecção pelo HIV pode acelerar a história natural da sífilis. Recomenda-se o VDRL e se positivo o exame confirmatório FTA-ABS.
- Sorologia para os vírus da hepatite: devido a alta incidência de coinfeção com hepatite B e C nos grupos de homossexuais, bissexuais, heterossexuais com múltiplos parceiros e usuários de drogas injetáveis. O *screening* recomendado para hepatite B é antígeno de superfície (HBS Ag) e o anticorpo anticore do vírus B (anti-HBc); para a hepatite C: anticorpo contra o vírus da hepatite C (Anti-HCV)
- Sorologia para toxoplasmose (IgG): em decorrência da maioria dos pacientes apresentar exposição prévia ao *Toxoplasma gondii*, sendo indicada a profilaxia em momento oportuno. Os métodos preferenciais:
  - hemoaglutinação, imunofluorescência, ELISA.
- Sorologia para citomegalovírus e herpes: embora questionada, indica-se para detecção de infecção latente.
- Radiografia de tórax: recomenda-se na avaliação inicial como parâmetro para prováveis alterações evolutivas em pacientes assintomáticos ou com história de doença pulmonar freqüente.
- PPD (derivado protéico purificado) - teste recomendado de rotina anual. Em paciente com infecção considera-se teste positivo uma endureção  $\geq 5$ mm. (A questão de quimioprofilaxia para tuberculose baseada no PPD é discutida na seção de quimioprofilaxias para as infecções oportunistas).



Papanicolaou - Recomendado na avaliação ginecológica inicial, seis meses após e se resultados normais, uma vez a cada ano. Sua indicação é de fundamental importância, devido a alta incidência de displasia cervical e rápida progressão para o câncer cervical em jovens HIV positivas.

Perfil imunológico: a abordagem do *status* imunológico é, sem dúvida, uma das fases mais importantes na avaliação inicial do paciente com infecção precoce pelo HIV, pois é a partir dela, através da interpretação dos vários testes atualmente disponíveis, que se pode ter parâmetros do real estadiamento da doença, progressão, decisão de início de terapia anti-retroviral e resposta ao tratamento, bem como uso de profilaxia das infecções oportunistas na ocasião propícia. A contagem de células CD4+/CD8+ e relação CD4/CD8 é ainda o exame mais utilizado para monitorização da infecção pelo HIV, muito embora os seus valores expressos perifericamente, não traduzam fielmente a real atividade viral nos órgãos linfóides. Outros marcadores disponíveis da replicação viral são: medidas da carga viral (RNA-PCR ou b-DNA), antigenemia P24, antigenemia P24 ácido-dissociado, anticorpo anti-P24, níveis de IgA no soro, receptores solúveis de interleucina-2, testes cutâneos de hipersensibilidade tardia, caracterização fenotípica do HIV, B-2 microglobulina no soro, neopterinina (no soro e na urina), VHS (velocidade de hemossedimentação).

**15. O que é complexo relacionado à AIDS (AIDS Related Complex - ARC)?**

O complexo relacionado à AIDS, que atualmente recebe a denominação de infecção sintomática inicial ou precoce pelo vírus da imunodeficiência adquirida, inclui as manifestações mais comuns nos estágios iniciais da infecção pelo HIV e que, por definição não são indicadores de AIDS. Primariamente, é formado por sintomas constitucionais: astenia, febre, sudorese noturna, diarreia, emagrecimento maior do que 10% do peso do corpo real anterior, linfadenopatia generalizada em sítios extra-inguinais. Neste estágio os níveis de células CD4+ encontram-se em valores estáveis. Com a evolução da infecção e gradual queda das células CD4+, podem surgir outras condições clínicas como herpes zóster, herpes simples, infecções bacterianas recorrentes (sinusites, bronquites, etc.), candidíase oral e vaginal recorrentes, dermatite seborréica, infecções em pele e unhas (impetigo, foliculite, onicomicose), manifestações neurológicas tipo neuropatia periférica, dentre outras manifestações não implicadas como definidoras de AIDS.

## 16. Qual o significado e como podem ser tratadas as seguintes manifestações do ARC?

### \*SUDORESE NOTURNA E FADIGA:

Sudorese noturna é uma queixa bastante comum e tipicamente inespecífica entre os pacientes com infecção sintomática inicial pelo HIV. Pode ser recorrente e pode ou não vir acompanhada de febre.

Nessa situação deve ser considerada a possibilidade de infecção oportunista, particularmente tuberculoses, lançando-se mão de investigação clínica e laboratorial. Enquanto isso, o tratamento é sintomático. De igual modo, a fadiga também é freqüente manifestação da infecção sintomática inicial pelo HIV e pode ser referida como mais intensa no final de tarde e após atividade física excessiva. Fadiga progressiva e debilitante deve alertar para a presença de infecção oportunista, devendo ser pesquisada.

### \*EMAGRECIMENTO:

É um dos mais comuns entre os sintomas gerais associados com infecção pelo HIV, sendo referido em 95-100% dos pacientes com doença em progressão. Geralmente encontram-se associadas outras condições como anorexia, embora existam situações em que o ganho calórico seja adequado. A associação com diarreia aquosa o faz mais intenso. O tratamento varia de acordo com a identificação da possível causa, em especial quando a diarreia acha-se presente e nesta fase os principais agentes etiológicos ainda são protozoários e bactérias, comuns à população geral. Quanto ao suporte nutricional como tratamento suplementar, este tem por objetivo manter a massa corpórea, oferecer nutrientes adequados; melhorar a qualidade de vida dos pacientes. As formulações têm em geral, altas concentrações de proteínas, metais e vitaminas entre outros. Outras sugestões recentes são agentes como esteróides anabolizantes, acetato de megestrol que aumentam o apetite e a ingestão oral dos pacientes.

### \*DIARREIA:

Consiste em uma manifestação freqüente da doença pelo HIV desde a fase inicial da infecção e pode refletir uma consequência direta do próprio vírus, como uma variedade de outros agentes infecciosos. Determinar a causa da diarreia pode ser difícil e o exame das fezes para agentes específicos se faz necessário. Na infecção precoce pelo HIV, patógenos entéricos mais comuns devem ser suspeitados: *Salmonella sp*, *Shigella sp*, *Campylobacter sp*, *Giardia lamblia*, *Entamoeba histolytica*, adenovírus, rotavírus. Agentes como *Cryptosporidium parvum* e *Isospora belli*, reconhecidos em fase mais avançada da doença do HIV, podem apresentar-se com expressão clínica autolimitada. Uma vez identificado o patógeno entérico responsável, terapia específica deve ser administrada. Quando a identificação torna-se difícil ou falha, provas terapêuticas empíricas podem ser lançadas, baseando-se nas características clínicas do quadro. Tratamento sintomático com antidiarréicos, modificação da dieta e suporte nutricional são indicados.

### \*SINUSITE:

Sinusopatias ocorrem com relativa freqüência entre os pacientes com infecção pelo HIV com relatos de prevalência de 20-68%, manifestando-se como sinusite aguda, sinusite aguda recorrente e sinusite crônica com secreção mucóide espessa. A forma aguda é mais comum no estágio inicial da doença pelo HIV, incluindo os mesmos agentes considerados em pacientes imunocompetentes: *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis* e *H. influenzae*. Outros agentes como *S. aureus* e *P. aeruginosa* têm sido achados em sinusite aguda, porém seu comprometimento em sinusites crônicas é maior. Febre, cefaléia, sintomas locais, drenagem mucopurulenta nasal fazem parte do quadro. O tratamento é similar ao empregado em pacientes não infectados pelo HIV, envolvendo terapia antimicrobiana oral por um período de no mínimo três semanas. Descongestionantes de acordo com a necessidade também podem ser usados por tempo mais prolongado, o mesmo podendo ocorrer com esteróides de uso tópico ou sistêmico.

**\*CANDIDÍASE ORAL (inclusive a recorrente):**

A candidíase oral é a mais comum infecção fúngica em pacientes portadores do HIV e apresenta-se com sintomas e aparência macroscópica característicos. A forma pseudomembranosa consiste em placas esbranquiçadas removíveis em língua e mucosas que podem ser pequenas ou amplas e disseminadas. Já a forma eritematosa é vista como placas avermelhadas em mucosa, palato mole e duro ou superfície dorsal da língua. A queilite angular, também freqüente, produz eritema e fissuras nos ângulos da boca. As espécies patogênicas incluem *Candida albicans*, *C. tropicalis*, *C. parapsilosis* e outras menos comumente isoladas. Na fase inicial de infecção pelo HIV os pacientes costumam responder ao uso tópico de agentes antifúngicos como pastilhas, soluções, comprimidos vaginais acompanhados de higiene com soluções de água bicarbonatada ou, gluconato de clorexidina (0,2%). Com os episódios recorrentes e sintomatologia mais importante, o uso de antifúngicos sistêmicos é recomendado: clotrimazol, cetoconazol, itraconazol, fluconazol e até anfotericina B. Com a evolução da doença, a maioria dos pacientes apresentará recidiva algum tempo após término do tratamento. As opções nesses casos são tratar cada episódio ou fazer manutenção quando as recorrências se tornarem mais freqüentes.

**\*LEUCOPLASIA PILOSA:**

É um espessamento epitelial benigno causado provavelmente pelo vírus Epstein-Barr, que clinicamente apresenta-se como lesões brancas que variam em tamanho e aparência, podendo ser planas ou em forma de pregas ou projeções. Ocorre mais freqüentemente em margens laterais da língua, mas podem ocupar localizações da mucosa oral: mucosa bucal, palato mole e duro. Usualmente é assintomática e não requer tratamento, embora tenda a desaparecer em pacientes recebendo altas doses de acyclovir para tratamento de outras doenças virais.

**\*GENGIVITE:**

A gengivite pode manifestar-se de forma leve ou agressiva em pacientes com infecção pelo HIV, sendo a evolução rapidamente progressiva, observada em estágios mais avançados da doença, levando a um processo necrotizante acompanhado de dor, perda de tecidos moles periodontais, exposição e seqüestro ósseo, e então uma periodontite progressiva acelerada. O tratamento habitual parece ser eficaz nestas situações, sendo a terapia emergente com debridamento e curetagem necessários e, na seqüência, tratamento tópico com irrigação de Povidine-Iodine, seguido de bochechas com gluconato de clorexidina (0,2%), associado a antibioticoterapia, tendo como alvo os agentes anaeróbicos.

**ÚLCERAS AFTOSAS:**

Em indivíduos infectados pelo HIV é comum a presença de úlceras consideravelmente extensas, resultantes da coalescência de pequenas úlceras em cavidade oral e faringe, de caráter recorrente e etiologia não definida. Resultam em grande incômodo produzindo odinofagia, anorexia e debilitação do estado geral com sintomas constitucionais acompanhando o quadro. O tratamento é basicamente sintomático. Solução de fluocinonida (0,05%) em orabase, lidocaína viscosa (2%), cloridrato de diclonina (10%), solução de dexametasona (0,5 mg/ml) podem ser efetivos. Uso de corticóide oral, tópico ou intralesional também é indicado. A talidomida é uma opção cada vez mais usada e com bons resultados, respeitando suas contra-indicações. Nos casos com infecção secundária associada, antibioticoterapia sistêmica com cobertura para anaeróbicos deve ser iniciada.

**\*HERPES SIMPLES RECORRENTE:**

A maioria dos indivíduos infectados pelo HIV é co-infectada com um ou ambos os tipos de vírus herpes simples (1 e 2), sendo mais comum a evidência de recorrência do que infecção primária. Embora o HSV-1

seja responsável por lesões orolabiais e o HSV-2 por lesões genitais, os dois tipos podem causar infecção em qualquer sítio. Geralmente a apresentação clínica dos quadros de recorrência é atípica ao comparar-se aos quadros em indivíduos imunocompetentes, no entanto, a sintomatologia clássica pode manifestar-se independente do estágio da doença pelo HIV. Erupções vesiculares que ulceram e aumentam de tamanho ao longo da mucosa e superfície epitelial, tomando-se extensas e dolorosas são freqüentemente observadas. O tratamento antiviral específico costuma ser efetivo neste estágio de infecção pelo HIV com o acyclovir, ganciclovir, foscarnet, vidarabina. Outros que estão entrando no mercado nacional são o valaciclovir e famciclovir.

#### \*HERPES ZÓSTER:

De modo similar ao que ocorre com o HSV em pacientes com doença pelo HIV, a maioria dos adultos foi previamente infectada pelo vírus varicela zóster, desenvolvendo episódios de herpes zóster freqüentes. O quadro inicia com dor radicular, *rash* localizado ou segmentar comprometendo um a três dermatômos, seguindo o surgimento de maculopapulas dolorosas que evoluem para vesículas com conteúdo infectante. Pode também apresentar-se com disseminação cutânea extensa. O tratamento com antiviral em doses habituais para infecção pelo HSV parece não ser adequado, necessitando de doses mais elevadas para atingir nível sérico satisfatório para inibir o vírus da varicela zóster.

#### \*TROMBOCITOPENIA:

É uma condição que está regularmente associada a fase sintomática inicial de doença pelo HIV. Apesar de inúmeras etiologias serem aventadas para a trombocitopenia em pacientes com HIV, na maioria das vezes é uma anormalidade hematológica isolada com um número normal ou aumentado de megacariócitos na medula óssea e níveis elevados de imunoglobulinas associadas a plaquetas síndrome clínica chamada púrpura trombocitopênica imune. Ocorre geralmente em pacientes com contagem de células CD4 entre 300-600 CélS./mm<sup>3</sup>. Clinicamente, os pacientes podem apresentar somente sangramentos mínimos como petéquias, equimoses e ocasionalmente epistaxes. Laboratorialmente considera-se o número de plaquetas menor que 100.000 celS/mm<sup>3</sup>. O tratamento é reservado para pacientes com sintomas clinicamente significantes: epistaxes intensas recorrentes, sangramento gengival ou subconjuntival, hemorragia gastrointestinal, como também para hemofílicos. O uso de corticóides em doses recomendadas eleva o número de plaquetas, mas com a redução das doses, a contagem plaquetária tende a cair. O tratamento com AZT tem mostrado bons resultados com aumento no número de plaquetas na vigência de seu uso, uma vez que sugere-se que a infecção direta dos megacariócitos pelo HIV altera a produção das plaquetas contribuindo para a plaquetopenia.

## 17. Quais as condições definidoras de AIDS no paciente com infecção pelo HIV?

Atualmente emprega-se a definição dos casos de AIDS para adolescentes e adultos revisada pelo CDC de 1993, onde além das condições já existentes na publicação de 1987, foi acrescentado: pneumonia bacteriana recorrente, tuberculose pulmonar e câncer de colo uterino invasivo, e ainda a inclusão de todos os pacientes que apresentam contagem de células CD4+ abaixo de 200 cels./mm<sup>3</sup> em sangue periférico, mesmo sem história de infecção oportunista (ver questão 1).

Tabela 6A.5

### Condições Definidoras de AIDS - CDC, 1993

- Candidíase de esôfago, traquéia, brônquios ou pulmões - Câncer cervical invasivo \* - Coccidioidomicose extrapulmonar - Criptococose extrapulmonar \* Criptosporidiose com diarreia por mais de um mês \* Citomegalovírus em qualquer órgão, exceto, fígado, baço ou linfonodos \* Herpes simples com úlceras mucocutâneas por mais de um mês ou bronquite, pneumonite, esofagite
- Histoplasiose extrapulmonar \* Demência associada ao HIV: distúrbios cognitivos e/ou disfunção motora, interferindo nas atividades ocupacionais ou na rotina diária
- Síndrome consumptiva associada ao HIV \*: perda involuntária de peso superior a 10% do valor basal e diarreia crônica ( $\geq 2$  evacuações diárias durante  $\geq 30$  dias); fraqueza crônica: e febre enigmática documentada  $\geq 30$  dias
- Isosporíase com diarreia por mais de um mês \*
- Sarcoma de Kaposi em paciente com menos de 60 anos (ou mais de 60\*)
- Linfoma de cérebro em pacientes com menos de 60 anos (ou mais de 60\*)
- Linfoma não Hodgkin de células B ou fenótipo imunológico desconhecido e histologia mostrando linfoma de células pequenas não crivadas ou sarcoma imonoblástico.
  - *Mycobacterium Avium* ou *M. Kansasi* disseminado
  - *Mycobacterium Tuberculosis* disseminado \*
  - *Mycobacterium Tuberculosis* pulmonar \*
  - Nocardiose \*
  - Pneumonia por *Pneumocystis carinii*
  - Pneumonia bacteriana recorrente (dois ou mais episódios em 12 meses) \*

- Leucoencefalopatia multifocal progressiva
- Septicemia recorrente\* por *Salmonella* (não tifóide)
- Estrongiloidíase extra-intestinal
- Toxoplasmose envolvendo órgãos internos

\* *Requer sorologia positiva para HIV.*

**18. Qual a sobrevida média dos pacientes com diagnóstico infecção pelo HIV e de AIDS?**

No início da epidemia, a sobrevida média após diagnóstico definidor de AIDS era em torno de 190 a 13 meses. Atualmente com os novos avanços no que se refere às drogas anti-retrovirais, suas combinações, profilaxias para as infecções oportunistas, em particular para a pneumonia por *Pneumocystis carinii*, tida como uma das mais frequentes condições que definem diagnóstico de AIDS, a história natural da doença pelo HIV vem se modificando, aumentando a sobrevida após o diagnóstico da infecção com uma média de 10 anos, variando em relação ao comportamento de risco, como também naqueles em que se instala diagnóstico de AIDS, com média de dois anos de sobrevida. Tem-se relatado ainda casos de pacientes com baixas, porém estáveis contagens de células CD4 ( $200 \text{ celS/mm}^3$ ) sem apresentar qualquer infecção relacionada a AIDS por sete anos ou mais, os *long term non progressors*.



# Aspectos Clínicos e Tratamento Específicos

## B - Manifestações de Doenças Oportunistas

01 - O que são doenças oportunistas ?

02 - Quais são as doenças oportunistas mais comuns e importantes na AIDS ?

03 - Quais pacientes com infecção pelo HIV são suscetíveis ao desenvolvimento de doenças oportunistas ?

04 - O que é PCP e quais são suas possíveis manifestações ?

05 - Como diferenciar PCP das pneumonias bacterianas ?

06 - Como fazer o diagnóstico definitivo de PCP ?

07 - Quais os possíveis tratamentos para PCP e quais os efeitos colaterais mais comuns para cada tratamento ?

08 - Qual a prevenção para PCP e por que se deve utilizá-la ?

09 - Qual a relação da AIDS com a tuberculose ?

10 - Como se deve tratar a tuberculose no paciente com infecção pelo HIV ?

11 - Como se manifesta a candidíase esofágica e qual seu tratamento ?

12 - O CMV causa que tipos de doenças ?

13 - Como são tratadas as doenças causadas pelo CMV ?

14 - A profilaxia é necessária para prevenir a reativação da citomegalovirose ?

15 - Que doenças o *Cryptosporidium* causa e quais seus possíveis tratamentos ?

16 - Que doenças a *Isospora* causa e quais seus possíveis tratamentos ?

17 - Quais as manifestações da toxoplasmose cerebral e como se deve proceder quanto ao diagnóstico e ao tratamento ?

18 - Quais as manifestações da criptococose de SNC e como se deve proceder quanto ao diagnóstico e ao tratamento ?

19 - O que é leucoencefalopatia multifocal progressiva e como se deve proceder quanto ao diagnóstico e ao tratamento ?

20 - Quais as doenças disseminadas relacionadas à AIDS ?

21 - O que é doença pelo complexo MAI e como se manifesta ?

22 - Como se deve proceder quanto ao diagnóstico e ao tratamento desta doença ?

23 - Quando o herpes simples passa a ser uma condição definidora de AIDS ?

24 - Qual o prognóstico do paciente que desenvolve uma doença oportunista ?

**Bibliografia Consultada**

## 1. O que são doenças oportunistas?

São doenças que se desenvolvem em decorrência de uma alteração humanitária do hospedeiro. Logo, as alterações imunitárias ou imunodeficiências oferecem oportunidade para o surgimento de determinadas doenças. Estas são geralmente de origem infecciosa, porém várias neoplasias também podem ser consideradas oportunistas. As doenças infecciosas oportunistas relacionadas à AIDS, ou simplesmente infecções oportunistas (IO), são o tópico fundamental deste capítulo. As principais neoplasias oportunistas serão abordadas na seção seguinte.

As IO podem ser causadas por microrganismos não considerados usualmente patogênicos, ou seja, não capazes de desencadear doença em pessoas com sistema imune normal. No entanto, microrganismos normalmente patogênicos também podem, eventualmente, ser causadores de IO. Porém, nesta situação, as infecções necessariamente assumem um caráter de maior gravidade ou agressividade para serem consideradas oportunistas.

Por outro lado, as imunodeficiências podem ser definidas como congênicas ou adquiridas. Existem várias doenças, portanto, que podem se manifestar através de imunodeficiências. Pode-se citar dentre as imunodeficiências congênicas ou primárias: agranulocitose familiar crônica; síndrome de Di George; hipogamaglobulinemia infantil; deficiências seletivas de IgA ou IgM; síndrome de ataxia-teleangiectasia; síndrome de Wiskott-Aldrich; e distúrbios do sistema do complemento. Já as imunodeficiências adquiridas ou secundárias podem ser decorrentes de: neoplasias; doenças auto-imunes (artrite reumatóide, lúpus eritematoso sistêmico); esplenectomia; enteropatias perdedoras de proteínas; síndromes nefróticas; uso de quimioterápicos citotóxicos e imunossupressores para transplantes; e, muito freqüente em nosso meio, da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV)/AIDS. Cada uma destas condições propicia, em graus e formas diferentes, o aparecimento de doenças oportunistas.

## 2. Quais são as doenças oportunistas mais comuns e importantes na AIDS?

As doenças oportunistas associadas à AIDS são várias, podendo ser causadas por vírus, bactérias, protozoários e fungos. Na Tabela 6.1 pode-se observar as doenças mais importantes relacionadas à AIDS, com os patógenos divididos por grupos.

|              |  |
|--------------|--|
| Vírus        | - Citomegalovirose<br>- Herpes simples<br>- Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva (vírus JC)         |
| Bactérias    | - Micobacterioses (tuberculose e complexo MAI)<br>- Pneumonias ( <i>S. pneumoniae</i> )<br>- Salmonelose |
| Fungos       | - Pneumocistose<br>- Candidíase<br>- Criptococose<br>- Histoplasmose                                     |
| Protozoários | - Toxoplasmose<br>- Criptosporidiose<br>- Isosporíase  |

Porém, sabe-se que algumas destas apresentam freqüência elevada em todas as regiões do globo, enquanto outras têm uma característica mais regional. Pode-se considerar, no entanto, que as doenças associadas à AIDS mais comuns mundialmente são a candidíase e a pneumocistose pulmonar. A toxoplasmose cerebral encontra-se também com alta incidência mundial, ao passo que a tuberculose está em ascensão em diversos países.

No Brasil, de acordo com o último Boletim Epidemiológico do as mais comumente cornuPrograma Nacional DST/AIDS, as doenças mais comumente comunicadas quando da notificação dos casos de AIDS foram candidíase, pneumocistose pulmonar, tuberculose (disseminada /extrapulmonar/pulmonar não-cavitária) e toxoplasmose cerebral. Também com freqüência bastante elevada encontram-se o herpes simples, o sarcoma de Kaposi, a criptococose extrapulmonar e a citornealovirose.

### 3. Quais pacientes com infecção pelo HIV são suscetíveis ao desenvolvimento de doenças oportunistas?

Todos aqueles que apresentem sinais de deterioração do sistema imune, aferida por alguns marcadores clínicos e laboratoriais. Os marcadores laboratoriais geralmente acompanham a piora clínica, podendo até mesmo precedê-la. Raramente observa-se uma doença oportunista em pacientes sem evidência laboratorial de comprometimento grave do sistema imune. A seguir estão expostos alguns marcadores laboratoriais para avaliação e seguimento de pacientes com infecção pelo HIV:

a) Contagem de linfócitos TCD4+ (sangue periférico) - pacientes com contagem superior a 500/mm<sup>3</sup> têm muito baixo risco de evolução para doença. Contagens entre 200 e 500 apresentam maior risco a médio prazo. Porém, pode-se dizer que as infecções oportunistas são raras com contagem maior do que 200/mm<sup>3</sup> e incomuns com valores acima de 150/mm<sup>3</sup>. Níveis inferiores a 200/mm<sup>3</sup> indicam necessidade de profilaxia para algumas doenças oportunistas e inferiores a 50/mm<sup>3</sup> demonstram comprometimento grave de imunidade com tendência a surgimento de infecções graves.

b) Carga viral - a dosagem desta variável, feita através de diversas técnicas (tais como PCR quantitativo, ramificação de DNA, etc.), pode mostrar se há aumento de partículas virais no organismo. Até o momento mostra-se um método de maior sensibilidade na predição de progressão para a doença. Assume-se que os pacientes com carga viral inferior a 5.000 cópias/ML<sup>3</sup> apresentem baixo risco de progressão para a doença, enquanto que aqueles com contagem superior a 30.000/ML<sup>3</sup> tenham maior chance de adoecerem. Os valores intermediários podem significar probabilidade de progressão média, devendo ser analisados também dentro de um contexto global. Pode-se dizer que ao passo que a contagem de linfócitos TCD4+ significa, de forma figurativa, a distância que o trem se encontra da parada, a carga viral representa a velocidade com que este trem percorre tal distância. Quando associada a contagem de linfócitos TCD4+ vem a ser uma medida muito útil no seguimento dos pacientes com infecção pelo HIV.

b) Número total de linfócitos - abaixo de 1.000/MM<sup>3</sup>, em situações onde não é possível se obter a contagem de linfócitos TCD4+, pode-se considerar este valor como preditivo para desenvolvimento de doenças oportunistas.

c) Antigenemia p24 - quando positiva indica a reprodução viral. Quando não é decorrente de infecção recente pelo HIV, demonstra falência dos mecanismos que impedem a expressão antigênica. Nesta fase há aumento de risco de progressão para AIDS.

d) Anticorpo Anti-p24 - de acordo com alguns autores a perda deste anticorpo está relacionada a aumento de risco de progressão para AIDS.

e) Níveis séricos de B2-microglobulina - Trata-se de imunoglobulina de baixo peso molecular que forma a cadeia leve do complexo de histocompatibilidade principal tipo 1 (MHC- 1). É produzida pelas células linfóides estimuladas e está elevada particularmente em indivíduos com infecção avançada. São considerados elevados níveis acima de 5mg/ml. Pode declinar com o tratamento antiviral. Seu aumento parece preceder a queda subsequente de linfócitos TCD4+. Seu valor preditivo em usuários de drogas não está bem definido, pois pode estar elevada nesta população simplesmente pelo estímulo da droga.

f) Níveis séricos ou urinários de neopterin - produzida por macrófagos estimulados por interferon-gama (INF-γ), refletindo ativação do sistema imune. Podem significar progressão da infecção pelo HIV, com níveis séricos maiores do que 5,4 Nmól/l sendo significativos. Seus níveis não são afetados pelo tratamento antiviral.

g) Testes cutâneos de hipersensibilidade tardia - Pacientes enérgicos a testes com quatro antígenos diferentes apresentam geralmente queda mais expressiva na contagem de linfócitos TCD4+ (em geral,  $< 200/\text{mm}^3$ ). Aqueles completamente enérgicos progridem mais rapidamente para AIDS do que os com resposta cutânea parcial ou total.

h) Outros - Dosagem de vitamina A, interferon-alfa, CD8 solúvel, IgA, receptores de IL-2, anticorpos anti-CMV, ainda não apresentam utilidade clínica bem definida.

Do ponto de vista clínico, pode-se afirmar que os pacientes com manifestação clínica prolongada no momento da soroconversão ( $> 14$  dias) e os transfundidos apresentam maior velocidade de evolução para AIDS. Observa-se também que os pacientes com manifestações clínicas ditas menores (não definidoras de AIDS) apresentam maior velocidade de progressão para a doença totalmente manifesta.

#### 4. O que é PCP e quais são suas possíveis manifestações?

A pneumocistose pulmonar (PCP ou pneumonia por *Pneumocystis carinii*) é uma das infecções mais freqüentemente associadas à AIDS, ocorrendo em mais de 50% dos adultos (segundo alguns autores podendo chegar a 80%) e em cerca de 50% das crianças. É causada pelo *Pneumocystis carinii*, microrganismo classificado atualmente como pertencente ao grupo dos fungos.

Geralmente tem início insidioso (forma subaguda), podendo ser precedida por sintomas constitucionais relacionados a queda imunitária tais como febre, sudorese noturna, perda de peso e candidíase oral. Aproximadamente 5- 10% dos pacientes não apresentam sintomas respiratórios iniciais. Tosse seca ocorre em cerca de 80% dos pacientes, podendo também haver irritação retroesternal à inspiração, fato que leva a inspirações curtas. Ocasionalmente a tosse pode ser produtiva, sendo a hemoptise de ocorrência mais rara. Os sintomas podem se intensificar gradualmente até atingir a insuficiência respiratória. A doença pode ter curso lento (forma crônica), eventualmente com sintomas escassos perdurando por semanas a meses. Ainda vale ressaltar que a PCP pode ter manifestações graves logo de início (forma aguda), com insuficiência respiratória de instalação rápida.

Pode-se notar ao exame físico tosse, febre, taquipnéia, dispnéia, taquicardia e cianose, variando de acordo com a gravidade de cada forma de apresentação. Pode-se observar outros sinais de insuficiência respiratória além de cianose, tais como batimento de asa de nariz e tiragem intercostal (principalmente em crianças). Os casos graves podem evoluir para síndrome da angústia respiratória. Outros achados podem ser raros, porém a ausculta pulmonar mostra estertores (crepitanes e subcrepitanes) em 1/3 dos casos.

Os exames laboratoriais relevantes são a oximetria de esforço e a gasometria arterial. Na oximetria de esforço pode-se observar uma queda da saturação do O<sub>2</sub> arterial durante um esforço físico controlado, sendo porém uma prova pouco utilizada em nosso meio. Já na gasometria arterial pode-se notar de início uma hipoxemia, eventualmente com outras alterações tais como alcalose respiratória compensatória. Este último exame também serve para avaliação de gravidade e monitoração de progressão da doença.

A apresentação radiológica clássica é de infiltrado intersticial difuso bilateral em região peri-hilar, acometendo principalmente o 1/3 médio. Outras formas de apresentação podem ocorrer mais ocasionalmente, tendo-se descrito até mesmo infiltrado unilateral. Não é rara a existência de radiografia de tórax normal, fundamentalmente nos casos menos graves. Mais raramente notam-se condensações lobares, nódulos, pneumatoceles e derrame pleural.

## 5. Como diferenciar PCP das pneumonias bacterianas?

Como dito anteriormente, a PCP freqüentemente manifesta-se de forma insidiosa. Apesar de poder apresentar início agudo, tal ocorrência é mais comum nas pneumonias bacterianas. Também pode-se dizer em linhas gerais que tosse com expectoração purulenta, febre acima de 38° e sinais de condensação pulmonar ao exame do aparelho respiratório são mais sugestivos de pneumonia bacteriana. O paciente com PCP comumente apresenta uma dispnéia desproporcional aos achados de exame físico e, muitas vezes, radiológico.

Entretanto, a investigação laboratorial é fundamental para a obtenção de um diagnóstico definitivo, até mesmo porque a pneumonia bacteriana freqüentemente coexiste com a PCP. Obviamente há casos em que não se pode afastar com clareza um diagnóstico de PCP e que, por outro lado, não necessitam de hospitalização imediata com fins terapêutico-diagnósticos. Em tais situações, estes pacientes poderiam ser beneficiados com um tratamento antimicrobiano empírico para pneumonia bacteriana e uma reavaliação precoce (cerca de 48-72 horas), com a finalidade de detectar possíveis sinais de melhora pós-tratamento. Sugere-se que sejam evitados antimicrobianos com atividade sobre o *P. carinii*, para não falsear uma eventual investigação diagnóstica posterior para pneumocistose.



## 6. Como fazer o diagnóstico definitivo de PCP?

O diagnóstico padrão-ouro é a identificação do *Pneumocystis carinii* em tecido ou secreções. Os seguintes métodos diagnósticos são utilizados na prática clínica diária com este intuito:

- a) Escarro induzido - realizado após inalação com solução salina a 3%, sendo amplamente utilizado. As técnicas de coloração são o Wright-Giemsa ou o Giemsa modificado (Dif-Quick), que coram todas as fases de desenvolvimento do *P. carinii*. O azul-de-toluidina ou metenamina de prata coram as paredes dos cistos e também são colorações usadas. A sensibilidade deste teste em laboratórios experientes é de cerca de 70-80%, em alguns centros podendo atingir até 92%. O uso da técnica de imunofluorescência com anticorpos monoclonais pode elevar a sensibilidade para acima de 90%.
- b) Broncoscopia com lavado broncoalveolar: utilizado nos casos em que os exames de escarros resultarem negativos. Apresenta uma positividade em torno de 85-95%, variando em alguns estudos entre 60 a 97%. Tem a capacidade de detectar o *P. carinii* mesmo após o tratamento.
- c) Broncoscopia com biópsia transbrônquica: quando associada ao lavado tem positividade de aproximadamente 100%. As colorações habituais citadas anteriormente são as utilizadas, somando-se às mesmas o *imprint* a fresco em lâmina e a imuno-histoquímica.
- d) Biópsia pulmonar aberta: mais raramente utilizada, geralmente nos casos incomuns que apresentam piora do quadro clínico em vigência de dificuldade do diagnóstico pelos outros métodos.
- e) outros métodos: o uso da reação em cadeia da polimerase (PCR) para amplificação do DNA ainda necessita de mais estudos para estabelecer seu real papel no diagnóstico de PCP. Outras tentativas envolvem o uso de anticorpos monoclonais altamente específicos em combinação com exames de radioimagem nuclear. Por outro lado, o mapeamento pulmonar com Gálio é altamente sensível, porém quando utilizado como método único não é recomendado, devido a sua inespecificidade e à sua alta relação custo-benefício.

## **7. Quais os possíveis tratamentos para PCP e quais os efeitos colaterais mais comuns para cada tratamento ?**

A droga de escolha para tratamento da PCP é a associação sulfametoxazol-trimetoprim (ou co-trimoxazol), tendo como alternativa o isotianato de pentamidina (ou pentamidina).

O co-trimoxazol é administrado por via oral ou intravenosa, na dosagem de 75-100mg/kg/dia de sulfametoxazol (ou 15-20mg/kg/dia de trimetoprim) durante 21 dias. As reações adversas mais frequentes são: hipersensibilidade imediata com surgimento de exantema, síndrome de Stevens-Johnson, intolerância gastrointestinal, neutropenia, trombocitopenia, anemia e hepatite medicamentosa.

A escolha da pentamidina geralmente é feita nos casos que apresentaram efeitos adversos graves com o uso do co-trimoxazol. O tratamento com a pentamidina deve também ser realizado durante 21 dias, através de infusão intravenosa lenta, na dose de 4mg/kg/dia. As reações adversas com este tratamento ocorrem em aproximadamente 90% dos pacientes, com a intensidade dos sintomas dependendo diretamente das doses cumulativas e do tempo de infusão da droga. Os efeitos colaterais clínico-laboratoriais mais comuns são: labilidade tensórica (hiper/hipotensão), arritmias cardíacas, azotemia, pancreatite, hipocalcemia, hipomagnesemia, alterações de enzimas hepáticas e variação glicêmica (hipo/hiperglicemia). O tempo de infusão deve ser prolongado caso haja aparecimento de algum efeito indesejável, tratando-se tais efeitos de acordo com seu aparecimento. A monitorização dos sinais vitais e da glicemia durante e após a infusão é imperiosa.

Existem outros tratamentos, em nosso meio considerados de segunda linha, tais como dapsona (100-200mg/dia) associada a trimetoprim e clindamicina (450-900mg/4x ao dia) associada a primaquina (15-30mg/dia). Devem ainda ser citadas outras drogas como o atovaquone, com bom perfil de tolerabilidade porém com eficácia pouco menor, e o trimetrexate, podendo haver recorrências da doença com este medicamento. Atualmente estão em estudos outras drogas contra a PCP, dentre estas as diamidinas, os benzimidazólicos e o epiroprim.

Por último, deve-se ressaltar que a terapia adjuvante com corticosteróides, iniciada nas primeiras 72 horas após o início do tratamento, reduz a gravidade da insuficiência respiratória.

## 8. Qual a prevenção para PCP e por que se deve utilizá-la?

A quimioprofilaxia para pneumocistose é indicada para todos os pacientes com contagem de linfócitos TCD4+ abaixo de 200 células/mm<sup>3</sup> (profilaxia primária) e/ou para aqueles que já tiveram um episódio de PCP (profilaxia secundária). Esta medida deve ser mantida por tempo indeterminado ou até que a contagem de linfócitos TCD4+ ultrapasse os 200/mm<sup>3</sup>. Justifica-se tal conduta porque aproximadamente 60% dos pacientes com AIDS apresentam recidivas da PCP no primeiro ano após o primeiro episódio, fato este que aumenta consideravelmente a morbimortalidade dessa doença. O principal motivo para o uso padronizado de quimioprofilaxia nesses casos é a não erradicação do *P. carinii* mesmo após tratamento, predispondo os pacientes imunossuprimidos a infecções graves de repetição.

A droga de escolha para a profilaxia é o co-trimoxazol, na dose de 800mg de sulfametoxazol e 160mg de trimetoprim uma-duas vezes por dia, três vezes por semana. Contra-indicações relativas para seu uso são o surgimento de hipersensibilidade cutânea e/ou intolerância gástrica. As reações adversas graves podem constituir contra-indicação absoluta, tais como leucopenia grave e síndrome de Stevens Johnson.

Outra alternativa é a pentamidina utilizada através de nebulizador tipo Respigard II, na dosagem de 300mg, com intervalo entre as aplicações de 14-21 dias. Deve-se lembrar que 30-40% dos pacientes podem apresentar broncoespasmo durante o uso, geralmente contornável por nebulização prévia com broncodilatador. Deve-se registrar que nos pacientes em esquema de profilaxia com pentamidina inalatória pode-se evidenciar quadros atípicos de PCP, com infiltrados apicais pulmonares, devido a dificuldade da droga administrada desta forma atingir os lobos superiores dos pulmões. Esta via de administração também não previne as manifestações extrapulmonares do *P. carinii*. Na tentativa de contornar ambas as situações anteriores, pode-se tentar utilizar a pentamidina por via intravenosa, também na dose de 300mg com intervalo de 14-21 dias.

Mais uma alternativa é a dapsona, administrada por via oral, na dosagem de 100mg/dia três vezes por semana, apesar de ter uso reservado para quando as duas opções anteriores estiverem contra-indicadas.

## 9. Qual a relação da AIDS com a tuberculose?

A pandemia de HIV/AIDS tem causado grande impacto sobre a epidemiologia da tuberculose (TB), tanto nos países em desenvolvimento como nos já desenvolvidos.

A deterioração do sistema imune torna os indivíduos infectados pelo HIV mais suscetíveis ao desenvolvimento da tuberculose, tanto após exposição primária e/ou secundária ao bacilo, como após reativação de infecção latente.

Estima-se que mais de um milhão de infectados pelo HIV vivam nos Estados Unidos e no Canadá, ao passo que aproximadamente um milhão e meio reside em outros países do continente americano. Entretanto, a estimativa de pessoas coinfetadas com o bacilo da tuberculose e o HIV nestes outros países da América é cerca de quatro vezes superior ao número de coinfetados nos EUA e no Canadá. Conclui-se, então, que a taxa de coinfeção é diretamente proporcional à prevalência da tuberculose nas regiões específicas.

Por outro lado, também tem-se notado uma alta prevalência de infecção pelo HIV entre os pacientes com tuberculose em todo mundo. A ponto desta doença estar se tornando uma das doenças oportunistas mais freqüentes dentre os pacientes com AIDS.

Calcula-se que de cada mil indivíduos infectados pelo *Mycobacterium tuberculosis*, dois desenvolverão tuberculose-doença. Entretanto, os cálculos entre os pacientes com coinfeção HIV/TB são menos favoráveis, uma vez que dentre mil pacientes coinfetados, a taxa anual é de oitenta indivíduos com tuberculose ativa.

Outras peculiaridades podem dificultar o diagnóstico e o tratamento específicos da infecção pelo *Mycobacterium tuberculosis* em pacientes com AIDS, tais como a ocorrência de TB extrapulmonar e disseminada, o menor número de exames diretos (baciloscopias) com amostras positivas e a não reatividade do teste cutâneo (PPD) nos pacientes com deficiência da imunidade celular.

Todos esses fatos são de suma importância do ponto de vista epidemiológico global, uma vez que também contribuem para a maior incidência da tuberculose não só entre os pacientes com infecção pelo HIV, mas entre a população em geral.

## 10. Como se deve tratar a tuberculose no paciente com infecção pelo HIV?

Pacientes coinfectados HIV/tuberculose de forma geral ainda respondem bem ao tratamento específico, sendo que costumemente apresentam melhora clínica após uma semana do início do tratamento. Pode-se observar picos febris esparsos durante as duas - três semanas iniciais da terapêutica. Porém, havendo persistência de febre ou piora clínica depois de iniciado o tratamento, deve-se pesquisar duas possibilidades: infecção associada ou resistência às drogas antituberculosas. Este último fato tem sido motivo de extensos debates recentemente, devido à sua freqüência cada vez maior na atualidade.

O esquema de tratamento recomendado para pacientes não tratados anteriormente está explicitado na tabela seguinte:

|              |                    |                       |
|--------------|--------------------|-----------------------|
| - 1ª fase    | Duração de 2 meses |                       |
| Rifampicina  | 10 mg/kg/dia       | máximo de 600mg/dia + |
| Isoniazida   | 5 mg/kg/dia        | máximo de 400mg/dia + |
| Pirazinamida | 15-30mg/kg/dia     | máximo de 2g/dia      |
| - 2ª fase    | Duração de 7 meses |                       |
| Rifampicina  | 10 mg/kg/dia       | máximo de 600mg/dia + |
| Isoniazida   | 5 mg/ kg/dia       | máximo de 400mg/dia   |

Nas formas de tuberculose que acometem o sistema nervoso central deve-se prolongar a segunda fase por 10 meses, associando-se a prednisona na dose de 0,5- 1 mg/kg/dia (máximo 30mg/dia).

Alguns pacientes apresentam reações adversas, por vezes graves, sendo que as principais são as seguintes:

- Isoniazida - neuropatia periférica, náuseas, vômitos e icterícia;
- Rifampicina - náuseas, vômitos, icterícia, asma, urticária e manifestações hemorrágicas;
- Pirazinamida - artralguas, náuseas, vômitos e icterícia.

Com relação às intolerâncias, os seguintes tópicos devem ser realçados:

- Intolerância à pirazinamida - deve-se substituí-la pelo etambutol na dosagem de 25mg/kg/dia (máximo de 1.200mg/dia);
- Intolerância à rifampicina - recomenda-se usar estreptomicina na dosagem de 20mg/kg/dia (máximo de 1.000 mg/dia) e etambutol na dosagem referida. Na segunda fase do tratamento, manter somente etambutol e isoniazida;
- Intolerância à isoniazida - substituí-la por etambutol e estreptomicina, mantendo somente etambutol e rifampicina na segunda fase.

Cuidados específicos devem ser tomados em relação à associação com outras drogas ou tratamentos concomitantes, tão comuns em pacientes com AIDS. Dentre os tratamentos mais comumente coprescritos, pode-se citar as drogas antifúngicas. Por exemplo, a rifampicina e o cetoconazol apresentam competição farmacológica com redução de 70% na absorção de ambas quando administradas juntas, devendo-se portanto evitar seu uso concomitante. A associação de isoniazida e rifampicina reduz concentrações séricas não só do cetoconazol, mas também do fluconazol e do itraconazol, necessitando de monitorização e ajuste de suas doses.

Em casos de retratamento em recidivas e retorno após abandono de tratamento, o Ministério da Saúde recomenda acrescentar etambutol em ambas as fases. Esta recomendação é devida ao maior risco destes pacientes serem acometidos por bacilos resistentes a múltiplas drogas.

## 11. Como se manifesta a candidíase esofágica e qual seu tratamento?

A candidíase esofágica ou esofagite por *Candida* sp, doença fúngica muito comum em pacientes com AIDS, deve-se particularmente à disseminação da doença oral, presente em 50-70 % dos casos. Considerada uma doença definidora de AIDS, pode se apresentar quando há moderado comprometimento da imunidade celular com contagem de linfócitos TCD4+ em sangue periférico geralmente abaixo de 300/mm<sup>3</sup>. Usualmente de início subagudo, com os sintomas mais freqüentes sendo odinofagia, disfagia, dor retroesternal à deglutição, náuseas, vômitos e epigastralgia.

O diagnóstico de certeza é feito através de endoscopia digestiva alta, detectando-se placas pseudomembranosas aderidas à parede do esôfago. Nesta ocasião pode-se realizar biópsia que evidenciará hifas e pseudo-hifas na mucosa esofágica. Vale lembrar que a esofagite por *Candida* sp pode ocorrer simultaneamente a lesões esofágicas por herpes ou por citomegalovírus, devendo-se fazer diagnóstico diferencial com estas doenças através de endoscopia com biópsia.

O tratamento deve acompanhar as seguintes orientações, ressaltando-se que há variações locais na escolha da droga para a terapêutica inicial:

Fluconazol - na dosagem de 100-400mg/dia, VO, é a droga de eleição na maior parte das vezes, devido a boa eficácia e absorção, com bom perfil de tolerabilidade;

- Cetoconazol - na dosagem de 200-400mg/dia, VO, ainda é utilizado em alguns locais, apesar de sua menor eficiência;

- Anfotericina B - na dosagem de 0,5-0,6mg/kg/dia, IV. Embora seja a droga "padrão-ouro" para tratamento da maioria das infecções fúngicas profundas, tem sido reservada para pacientes com manifestações mais graves e para casos de resistência às drogas já citadas. Tal fato é devido ao seu limitado perfil de tolerabilidade e às freqüentes reações adversas.

## 12. O CMV causa que tipos de doenças?

A citomegalovirose (doença pelo citomegalovírus ou citomegalia) em pacientes com AIDS é, na grande maioria das vezes, resultado de reativação de foco latente. Sua gravidade é diretamente proporcional ao grau de imunossupressão presente, sendo mais freqüente em pacientes com contagem de linfócitos TCD4+ abaixo de 100/mm<sup>3</sup>.

O quadro mais freqüente de citomegalovirose é a coriorretinite, te' do como sintomas mais comuns embaçamento de visão, escotomas e diminuição da acuidade visual de início súbito. Usualmente o quadro é progressivo e irreversível, particularmente quando há envolvimento da região central da retina.

O citomegalovírus (CMV) pode acometer os diversos segmentos do trato gastrointestinal. Dentre os segmentos comumente envolvidos estão o intestino, o esôfago e, menos freqüentemente, o estômago. O CMV apresenta lesões que vão desde hiperemia com edema, até múltiplas ulcerações mucosas. Em caso de acometimento esofágico, os sintomas mais freqüentes são odinofasia, disfagia, dor retro-esternal principalmente à deglutição e febre. Quando no acometimento gástrico, os sintomas mais comuns são os de gastrite. Já o envolvimento intestinal pelo CMV leva ao aparecimento de colite e enterite, com diarréia, febre e eventualmente enterorragia, podendo ocorrer até mesmo perfuração intestinal.

Devem ser citados ainda como conseqüência da infecção pelo CMV quadros de hepatite de grave intensidade, colecistite com estenose papilar, colangite esclerosante e pancreatite muitas vezes fatal. O quadro pulmonar por CMV se apresenta de forma subaguda ou crônica, muitas vezes associado à PCP, com infiltrado intersticial, podendo levar à hipoxemia grave. Os acometimentos neurológicos aparecem em 40% dos pacientes com AIDS, sendo que alguns achados de necrópsia revelam 78% de envolvimento do SNC. Os quadros mais comuns são de encefalite, meningoencefalite, demência, polirradiculomielites, mielites ascendentes e lesões espinhais necrotizantes. Dentre todas estas, as mais freqüentes são as radiculomielites, que se manifestam por diminuição de força ascendente em membros inferiores, com dores, parestesias, arreflexia, retenção urinária e descontrole esfinteriano.



### **13. Como são tratadas as doenças causadas pelo CMV?**

A droga de escolha para o tratamento das doenças causadas pelo CMV é o ganciclovir. Trata-se de uma pró-droga análoga de nucleosídeo que é fosforilada preferencialmente no interior de células infectadas pelo CMV em trifosfato de ganciclovir. Esta é a forma ativa que inibe a replicação do CMV. O tratamento de indução é realizado na dose de 5mg/kg/dose duas vezes ao dia, por 14-21 dias. Geralmente a via de administração é intravenosa, embora recentemente a droga tenha tornado disponível em formulação oral. Acredita-se que a formulação intravenosa ainda seja mais eficaz para o período de indução da remissão (ataque). Posteriormente, segue-se a terapêutica de manutenção com o objetivo de evitar a recidiva da doença (explicada a seguir).

Estima-se que haja cerca de 8% de resistência ao ganciclovir entre cepas de CMV, particularmente nos casos de terapêutica prolongada superior a três meses. Este fato, somado às freqüentes recidivas das infecções e aos efeitos adversos desta droga apontam para a necessidade de alternativas terapêuticas.

Na prática clínica, o medicamento a ser usado alternativamente é o foscarnet, um análogo pirofosfato que não requer fosforilação para que ocorra sua atividade anti-CMV. A dose de indução do foscarnet é de 180mg/kg/dia, dividido em intervalos de oito ou 12 horas, durante 14-21 dias. Também com esta droga segue-se o esquema de manutenção (explicado a seguir).

Estão em estudo outras alternativas, tais como o valaciclovir, um análogo do ganciclovir. Em casos específicos de coriorretinite, podem ser utilizados implantes intra-oculares de ganciclovir na tentativa de burlar os efeitos adversos da administração sistêmica. Outra abordagem, especificamente reservada para os casos resistentes, é a terapêutica combinada de ganciclovir e foscarnet.

#### **14. A profilaxia é necessária para prevenir a reativação da citomegalovirose?**

Sim, pois a significativa morbidade deste patógeno associada ao alto custo e à toxicidade do tratamento fazem da doença por citomegalovírus um excelente alvo para profilaxia. Somando-se a isto, o citomegalovírus é o agente viral mais comumente causador de infecção oportunista em pacientes com AIDS.

Existe consenso com relação à profilaxia secundária, ou seja, aquela que se segue a um episódio de doença para prevenir a recidiva. Também chamada de tratamento de manutenção. A droga de escolha para profilaxia secundária é o ganciclovir na dose de 5mg/kg/dia diariamente. As opções na prática clínica são o foscarnet intravenoso (dose de 90 a 120 mg/kg/dia), o ganciclovir por via oral (mesma dose recomendada para o uso parenteral) e o implante intra-ocular de ganciclovir. Em todos estes casos é necessário a reavaliação clínica periódica, tanto para controle dos efeitos colaterais, como para as eventuais recidivas.

Quanto à profilaxia primária, não existem indicações absolutas, principalmente devido ao alto custo e à toxicidade das drogas disponíveis. A potencial indicação seria nos pacientes com uma contagem de linfócitos TCD4+ em sangue periférico inferior a 100/mm<sup>3</sup> e uma sorologia prévia com IgG reagente para CMV. Nesta situação cogita-se experimentalmente o uso do ganciclovir oral ou do valaciclovir oral.

**15. Que doenças o *Cryptosporidium* causa e quais seus possíveis tratamentos?**

No paciente imunodeprimido com AIDS, o *Cryptosporidium* causa intensa diarreia aquosa, acentuada perda de peso e dor abdominal, que podem perdurar por meses. Quadros de colangite esclerosante também podem ocorrer, com intensa dor abdominal localizada em hipocôndrio direito, náuseas, vômitos e icterícia. Pacientes não imunodeprimidos também podem ser acometidos por este patógeno, porém, geralmente, ocorrem quadros menos intensos e até mesmo sem sintomatologia.

Com referência ao tratamento, a medida fundamental é a reposição de água e eletrólitos. Não há atualmente nenhum medicamento totalmente eficaz contra este parasito. A espiramicina, na dose de VO três vezes ao dia por 15 dias, tem baixa eficácia. A paramomicina, 500-750mg VO duas-três vezes ao dia por tempo ainda não totalmente definido, pode ser uma alternativa razoável. Um dos novos macrolídeos, a roxitromicina, na dose de 600mg/dia VO durante quatro semanas, parece ser uma alternativa promissora, porém necessita de estudos mais amplos. Outros agentes como atovaquone, claritromicina, azitromicina e octreotida ainda não tem eficácia totalmente comprovada, mas podem ser úteis em determinadas situações.

**16. Que doenças a *Isospora* causa e quais seus possíveis tratamentos?**

As manifestações clínicas da *Isospora* incluem diarreia aquosa sem sangue e sem células inflamatórias, dor abdominal em cólica e perda de peso. Também tem sido descrito síndromes disabsortivas e eosinofilia. O quadro pode ser autolimitado ou ter evolução crônica, persistindo por meses e estando sujeito a recorrências.

O tratamento de escolha é com a associação co-trimoxazol na dose de 3.200mg/dia de sulfametoxazol, ou seja, 800mg de sulfametoxazol quatro vezes ao dia VO durante 10 dias, seguindo-se uma dose menor de 1.600mg/dia de sulfametoxazol por três semanas, O esquema alternativo é com a pirimetamina na dose de 75mg/dia VO durante 14 dias. Recomenda-se o uso do ácido folínico, 15 mg/dia, para reduzir o risco de anemia. Como as recidivas são freqüentes, também recomenda-se o uso de terapia de manutenção com co-trimoxazol.

## 17. Quais as manifestações da toxoplasmose cerebral e como se deve proceder quanto ao diagnóstico e ao tratamento?

A toxoplasmose cerebral (neurotoxoplasmose ou toxoplasmose de SNC) ocorre mais freqüentemente como reativação de foco infeccioso latente, tendo sido adquirida em fase mais precoce da vida. Suas manifestações freqüentemente são aquelas de uma lesão expansiva intracraniana. Portanto, são habituais os ditos sinais de localização com perda de força em determinados grupos musculares, assim como também as convulsões focais ou generalizadas, os sinais de hipertensão intracraniana (cefaléia e vômitos) e as alterações visuais. Menos comumente encontram-se febre e sinais de irritação meníngea. Geralmente tais manifestações são de evolução aguda ou subaguda, instalando-se por completo em um período variável compreendido entre algumas horas e poucos dias. É uma doença mais comum em pacientes com uma contagem de linfócitos TCD4+ em sangue periférico abaixo de 200/mm<sup>3</sup>.

A análise do líquido cefalorraquidiano pode ser completamente normal ou apresentar discreta elevação de leucócitos e de proteínas, com glicorraquia preservada. Os métodos de imagem são as ferramentas diagnósticas mais precisas do ponto de vista clínico, com a tomografia computadorizada de crânio (TAC) e a ressonância nuclear magnética (RNM) detectando os aspectos mais típicos. A TAC revela lesões intraparenquimatosas geralmente múltiplas, embora possam ser únicas, envolvendo hemisférios cerebrais, núcleos da base, tronco cerebral e cerebelo. Após injeção de contraste, observa-se lesão com realce em anel ou nodular. O edema perilesional faz-se normalmente presente com efeito de massa. A RNM revela os mesmos aspectos, sendo porém um exame mais sensível e podendo detectar lesões não observadas pela TAC. Os exames sorológicos não são de utilidade diagnóstica nestes casos, embora possam fornecer alguma informação sobre infecção pregressa.

O tratamento de escolha é feito por meio da associação sulfadiazina (dose de 75-100mg/kg/dia, VO dividido em quatro doses) e pirimetamina (25-50mg/dia, VO uma vez ao dia). A duração do tratamento é de quatro-seis semanas. Recomenda-se o uso concomitante de ácido fólico para evitar anemia, na dose de 15mg/dia. Nos casos de contra-indicação ao uso de sulfa (mais comumente hipersensibilidade grave), utiliza-se como alternativa a clindamicina (dose de 40-80mg/kg/dose, VO ou IV de 6/6 h), mantendo-se a pirimetamina na mesma dose. Existem esquemas alternativos com o uso isolado da pirimetamina ou associado a um dos seguintes medicamentos: claritromicina, azitromicina, atovaquona ou dapsona.

É absolutamente necessária a terapêutica de manutenção após episódio de doença, devido ao alto índice de recidivas observado (*para maiores esclarecimentos ver seção 8*).

## 18. Quais as manifestações da criptococose de SNC e como se deve proceder quanto ao diagnóstico e ao tratamento?

A criptococose do SNC (neurocriptococose) é uma das micoses profundas mais comuns nos pacientes com AIDS em nosso meio. Acomete aqueles com sistema imune já com alto grau de comprometimento, embora também possa ocorrer mais raramente em pessoas sem nenhum fator imunossupressor detectado. Apresenta caracteristicamente início subagudo com sinais de hipertensão intracraniana, quais sejam cefaléia, náusea, vômitos e confusão mental. Alguns pacientes podem manifestar apenas cefaléia de discreta intensidade e febre.

Os achados quimiocitológicos liquóricos são inespecíficos, podendo variar desde a celularidade normal até discreta pleocitose, com pouca ou nenhuma alteração dos níveis de glicose e proteína. O exame direto no liquor através da coloração com nanquim (tinta da China) é na maioria das vezes diagnóstico, mostrando a presença de estruturas arredondadas com membrana birrefringente característica do *Cryptococcus* sp. Porém, em alguns casos só a cultura revela a presença do fungo. A pesquisa do antígeno criptocócico pela técnica de látex-aglutinação é útil, especialmente quando realizada concomitantemente no liquor e no soro. O método do látex quantitativo apresenta maior valor para o diagnóstico, sendo também importante para o seguimento após tratamento. Os métodos de imagem são de utilidade restrita na neurocriptococose, exceto nos raros casos de manifestação pseudotumoral desta doença (criptococoma).

O tratamento recomendado é com anfotericina B na dose de 0,5 - 1,0mg/kg/dia, IV, geralmente até negatização das culturas ou até dose total de 2,5g. A associação com flucitosina embora mostre melhores resultados em pacientes não infectados pelo HIV, aumenta a freqüência de efeitos adversos nos pacientes com AIDS. No intuito de reduzir os efeitos colaterais da anfotericina B mantendo ou aumentando sua potência, foram desenvolvidas novas formulações a partir de sistemas de entrega da droga menos tóxicos. Estas formulações são conhecidas como complexos lipídicos da anfotericina B, sendo divididas em três apresentações diferentes. Uma das apresentações não lipossomal e duas lipossomais, como exposto a seguir: 1) anfotericina B em dispersão coloidal (não lipossomal, ABCD ou Amphocil<sup>R</sup>); 2) anfotericina B lipossomal com fosfolipídios unilamelares (lipossomal, LAB ou AmBisome<sup>R</sup>); 3) anfotericina B lipossomal também com fosfolipídios (lipossomal, ABLC ou Abelcet<sup>R</sup>). Todas estas formulações apresentam um perfil de tolerabilidade muito melhor, com redução importante dos efeitos adversos agudos e crônicos. Apresentam como principal fator limitante ao uso disseminado o preço elevado. Uma quarta formulação, apesar de não recomendada ou autorizada pelos fabricantes, é feita em ambiente hospitalar através da manipulação de anfotericina B convencional e solução lipídica para nutrição parenteral (intralipid<sup>R</sup> 20%).

Pode-se utilizar como segunda escolha o fluconazol na dose de 400-800mg/dia, por seis a 10 semanas, VO ou IV. É uma droga que pode ser usada com sucesso nos casos de moderada gravidade e padrões liquóricos sugestivos de melhor prognóstico. No entanto, geralmente evita-se o uso do fluconazol nos pacientes com neurocriptococose e AIDS que apresentem doença grave ou sinais de prognóstico ruim.

Como em outras situações, aqui também é imprescindível a terapia de manutenção para evitar recidivas, seja com anfotericina B IV ou fluconazol VO (*para maiores esclarecimentos ver seção 8*).

## 19. O que é leucoencefalopatia multifocal progressiva e como se deve proceder quanto ao diagnóstico e ao tratamento?

A leucoencefalopatia multifocal progressiva é uma doença causada pelo vírus JC, um *Polyomavirus* pertencente à família *Papovaviridae*. Acomete o sistema nervoso central no nível da substância branca com conseqüente desmielinização, podendo ter múltiplos focos ou lesão isolada. Apresenta incidência de cerca de 1 % dos casos de AIDS, sendo condição definidora para diagnóstico de AIDS segundo critérios do CDC (Atlanta - EUA). As manifestações clínicas incluem hemiparesias, amaurose, cegueira cortical, tetraparesia, demência, cefaléia, confusão mental, coma.

Os métodos diagnósticos são a tomografia axial computadorizada de crânio (TAC), a ressonância nuclear magnética (RNM) e a identificação do vírus JC por biópsia de tecido. A TAC revela lesões hipodensas na substância branca, ao passo que a RNM é mais sensível para definir as lesões de sistema nervoso central, revelando múltiplas áreas de aumento de intensidade em T2 localizadas na substância branca. Também podem ocorrer hemorragias e atrofia.

A definição diagnóstica é realizada através da identificação de modificações do tecido cerebral submetido à biópsia, que geralmente mostra oligodendrócitos com efeito citopático e núcleos alargados, perda da cromatina e acúmulo de material basofílico. A microscopia eletrônica demonstra partículas do *Polyomavirus* nos núcleos alargados dos oligodendrócitos. A demonstração do vírus JC pode ser realizada por imunohistoquímica, hibridização *in situ*, imunofluorescência e PCR.

O tratamento tem sido preconizado através do uso de arabinosídeo (Citarabine - ARA C 2mg/kg/dia - por cinco dias a cada quatro-seis semanas). Os resultados desta abordagem não se mostram muito promissores. Outras drogas são descritas como capazes de melhorar o curso clínico, tais como interferon, zidovudina em altas doses (1,2g/dia) e 5 iodo-2'deoxiuridina (IUDR).

## 20. Quais as doenças disseminadas relacionadas à AIDS?

A infecção pelo HIV e a AIDS variam quanto a seus aspectos clínicos, desde infecção aguda até a imunodeficiência avançada. As infecções oportunistas que ocorrem em pacientes com AIDS podem ser localizadas ou disseminadas e causadas por vírus, fungos, bactérias e/ou protozoários. As doenças, geralmente oportunistas, que podem se apresentar sob a forma disseminada nos pacientes com AIDS são:

### Bactérias Fungos

a) Micobactérias *Cryptococcus neoformans*

*Mycobacterium tuberculosis* *Candida sp*

*Mycobacterium avium-intracellulare* *Histoplasma capsulatum*

*Mycobacterium kansasii* *Histoplasma duboisii*

*Mycobacterium malmoense* *Paracoccidioides brasiliensis*

*Mycobacterium fortuitum* *Fusarium sp*

*Mycobacterium gordonae* *Penicillium mameffeii*

*Mycobacterium xenopi* *Pseudallescheria boydii*

*Mycobacterium marinum* *Pneumocystis carinii*

b) Bactérias gram positivas

*Listeria monocytogenes* Vírus

c) Bactérias gram negativas Citomegalovírus

*Salmonella sp*

*Shigella flexneri*

*Neisseria meningitidis* Protozoários

*Bartonella henselae* *Toxoplasma gondii*

*Bartonella quintana* Microsporídios

Entretanto, pode-se dizer que as doenças disseminadas mais comuns nos pacientes com AIDS em nosso meio são: tuberculose, citomegalovirose, criptococose, histoplasmose, doença pelo complexo MAI,



toxoplasmose.

## 21. O que é doença pelo complexo MAI e como se manifesta?

Esta doença disseminada é causada pelo complexo *Mycobacterium avium-intracellulare*, ocorrendo principalmente em fase avançada de imunossupressão resultante da infecção pelo HIV. É, portanto, mais comumente detectada em pacientes com AIDS e contagem de linfócitos TCD4+ em sangue periférico abaixo de 100/mm<sup>3</sup>.

A doença pelo complexo MAI é definida pelo isolamento do *M. avium* e do *M. intracellulare* a partir do sangue, medula óssea, linfonodos, fígado e/ou liquor. Comumente manifesta-se por febre persistente, perda de peso, caquexia, diarreia e sudorese noturna. Outros achados clínico-laboratoriais de importância incluem adenomegalia intra-abdominal e mediastinal, hepatoesplenomegalia, anemia e elevação dos valores séricos de fosfatase alcalina.

A forma localizada da doença é pouco freqüente em pacientes com AIDS, podendo-se apresentar como adenopatia cervical, lesões cutâneas, nódulos e/ou infiltrados e/ou cavitações pulmonares, endoftalmite e osteomielite.

## 22. Como se deve proceder quanto ao diagnóstico e ao tratamento desta doença?

O diagnóstico da doença pelo complexo MAI em pacientes com AIDS é usualmente feito através do isolamento do agente a partir do sangue periférico. Esta forma de isolamento é superior em frequência ao isolamento a partir da medula óssea. O isolamento do agente pode ser feito também a partir do fígado e de linfonodos. Quando o isolamento é feito de secreção pulmonar não se pode considerá-lo conclusivo para o diagnóstico definitivo de doença, embora a colonização respiratória por este complexo de micobactérias seja de valor preditivo para o desenvolvimento da mesma. De forma semelhante, o isolamento do agente a partir de fezes é sugestivo da doença, porém não sendo definidor.

O complexo MAI é comumente resistente aos agentes antituberculosos de uso rotineiro. Atualmente os esquemas de tratamento propostos são baseados na associação de algumas das seguintes classes de drogas:

- quinolonas - ciprofloxacina, ofloxacina e sparfloxacina (em estudo) têm atividade antibacteriana *in vitro*;
- novos macrolídeos - ligam-se à subunidade 50S' ribossômica, mostrando-se de valor nos esquemas de tratamento com atividade *in vitro* e *in vivo*, principalmente a claritromicina e a azitromicina;
- rifamicinas - tanto a rifampicina como a rifabutina também são importantes nos esquemas terapêuticos;
- aminoglicosídeos - podem ser usados em associação com as demais drogas, especialmente a amicacina e a gentamicina. Possibilidade de formações lipossomais com menos efeitos colaterais;
- etambutol - droga antimicobacteriana rotineiramente utilizada nos esquemas;
- clofazimina - também de utilidade em algumas situações;
- etionamida - geralmente reservada como alternativa.

Os pacientes com doença pelo complexo MAI devem ser tratados com esquemas constituídos por pelo menos três drogas das classes anteriormente citadas, devido à rápida emergência de resistência durante a monoterapia. Vale ressaltar que, dentro do possível, os esquemas terapêuticos devem ser individualizados e norteados por testes de sensibilidade de cada um dos isolados. A seguir mostra-se um exemplo de um esquema terapêutico utilizado em algumas situações:

| <b>Drogas</b>  | <b>Dose (mg/dia)</b> | <b>VIA</b> |
|----------------|----------------------|------------|
| Claritromicina | 1.000-2.000          | VO         |
| ou             |                      |            |
| Azitromicina   | 500                  | VO         |
| + Etambutol    | 1.200                | VO         |
| + Rifabutina   | 300-600              | VO         |

|             |       |    |
|-------------|-------|----|
| Amicacina   | 1.000 |    |
| + ou        |       | VO |
| Clofazimina | 100   |    |

**23. Quando o herpes simples passa a ser uma condição definidora de AIDS?**

A doença pelo vírus herpes simples é considerada como definidora de AIDS quando manifesta-se das seguintes formas: mucocutânea com duração maior do que um mês; doença invasiva, acometendo brônquios, esôfago e/ou outras estruturas internas; doença progressiva e generalizada.

## 24. Qual o prognóstico do paciente que desenvolve uma doença oportunista?

A sobrevivência de pacientes que desenvolvem doença oportunista tem aumentado nos últimos tempos. Vários estudos demonstraram que a sobrevivência no início da epidemia era de 10-18 meses e dependente do tipo de infecção oportunista, da idade no momento do diagnóstico e do uso de anti-retrovirais. Estes parâmetros ainda atuam como definidores de melhor ou pior prognóstico, porém acredita-se que a sobrevivência média tenha aumentado também devido ao desenvolvimento de novas abordagens terapêutico-profiláticas e ao melhor conhecimento geral sobre a doença.

A utilização de profilaxias específicas alterou o prognóstico e a evolução da doença por possibilitar que o paciente permaneça sem infecções adicionais por um maior período de tempo. Como dito anteriormente, o tipo de infecção oportunista também é considerado preditivo para a progressão da doença, pois algumas infecções ocorrem em situações de imunossupressão avançada e, logo, com maior possibilidade de óbito. A presença de sintomas constitucionais (febre, emagrecimento, sudorese noturna) podem ser igualmente preditores de evolução para a doença, independente de ocorrência de infecção oportunista prévia.

O prognóstico não depende apenas do desenvolvimento de uma doença oportunista, mas também de variáveis laboratoriais e da própria variante viral. A progressão da doença pode ser mais acelerada em pacientes infectados por variantes indutoras de formação de sincício, mostrando um risco de progressão da doença seis vezes maior do que nos indivíduos não infectados por tais variantes. A presença de alguns marcadores laboratoriais alterados, tais como dosagem de P2-microglobulina e neopterina, é preditiva de progressão para a doença, independentemente da contagem de linfócitos TCD4+ em sangue periférico. A dosagem da carga viral também é um marcador de prognóstico para pacientes com infecção pelo HIV, mostrando-se até o momento um método com muito boa sensibilidade. Como explicado em questão anterior, entende-se que os pacientes com carga viral inferior a 5.000 cópias/uL3 apresentem baixo risco de desenvolvimento de doença, enquanto que aqueles com contagem superior a 30.000/gL3 tenham maior chance de adoecer. A contagem de linfócitos TCD4+ em sangue periférico ainda é utilizada como marcador prognóstico pela maioria dos serviços de forma rotineira. Apesar de ser afetada por vários fatores, tais como tabagismo, infecções intercorrentes e exercício, é um marcador laboratorial que permite definir o risco aproximado de progressão para a doença. Logo, pacientes com contagens inferiores a 200/MM3 apresentam maior risco de adoecer.

Por fim, o prognóstico também pode ser influenciado por fatores geográficos, devido ao risco de exposição a infecções específicas relacionadas a características locais. Vale ressaltar que os fatores sócio-econômicos influem também na evolução da doença, mesmo que somente através da oportunidade de acesso a tratamentos médicos especializados, uso de anti-retrovirais de forma correta e profilaxias primárias adequadas.

# Aspectos Clínicos e Tratamento Específicos

## C - Manifestações Neoplásicas

01 - Por que a infecção pelo HIV influencia no desenvolvimento de neoplasias malignas ?

02 - Quais são as neoplasias malignas associadas à infecção pelo HIV ?

03 - O que é SK e quais suas manifestações ?

04 - Que formas de SK devem ser tratadas e quais as modalidades de tratamento ?

05 - As drogas anti-HIV afetam o SK ?

06 - O que são linfomas não-Hodgkin e quais as manifestações clínicas ?

07 - Quais as formas de tratamento ?

08 - As mulheres com infecção pelo HIV têm maior propensão ao desenvolvimento de neoplasia cervical uterina ?

09 - Os pacientes com infecção pelo HIV, submetidos a quimioterapia, devem receber terapia anti-retroviral concomitantemente ?

10 - Qual a relação existente entre o carcinoma de borda anal e a AIDS ?

Bibliografia Consultada

## 1. Por que a infecção pelo HIV influencia no desenvolvimento de neoplasias malignas?

O desenvolvimento de certas neoplasias malignas já havia sido descrito em disfunções do sistema imunológico antes do início da epidemia da síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS).

Em deficiências congênitas da imunidade, o risco de câncer é 100 vezes maior do que na população em geral, sendo o tipo mais freqüente o linfoma não-Hodgkin.

A imunossupressão iatrogênica que ocorre em pacientes submetidos a transplantes de órgãos, devido ao uso de drogas imunossupressoras para prevenir a rejeição, provoca um aumento das neoplasias malignas neste grupo de pacientes.

O primeiro tipo de câncer que aparece em pacientes transplantados é o sarcoma de Kaposi, com uma freqüência 500 vezes maior do que a esperada, e com possibilidade de regredir espontaneamente em 30% dos pacientes pós-transplante, após a interrupção ou redução da imunossupressão. A segunda neoplasia maligna mais freqüente encontrada em pacientes transplantados é o linfoma não-Hodgkin. O terceiro tipo de câncer que ocorre pós-transplante de órgão é o câncer de células escamosas dos lábios e pele. As neoplasias malignas em pacientes transplantados incluem também tumores da região anogenital, e estão geralmente associadas com a infecção pelo papilomavírus (HPV), encontradas tardiamente ao transplante.

O modelo de transplante possibilita avaliar as neoplasias malignas encontradas em pacientes infectados pelo HIV, não apenas em termos dos cânceres específicos que ocorrem, mas também no tempo de doença e período latente destas neoplasias.

Semelhante ao que ocorre nas disfunções das imunidades congênita e iatrogênica, na infecção pelo HIV também existe uma imunossupressão, sendo o requisito básico que influencia no desenvolvimento de neoplasias malignas. Embora todas as etapas da patogênese destas neoplasias sejam desconhecidas, muitos modelos têm sido desenvolvidos, na tentativa de elucidar o preciso mecanismo dos cânceres associados à AIDS.

Com relação ao desenvolvimento dos linfomas associados a AIDS, embora a etiologia precisa seja desconhecida, muitas investigações laboratoriais demonstram que além da imunossupressão causada pelo HIV, múltiplos fatores estão envolvidos, como as infecções virais concomitantes, principalmente pelo vírus de Epstein-Barr; alterações cromossômicas; desregulação do *c-myc* e de outros oncogenes.



## 2. Quais são as neoplasias malignas associadas à infecção pelo HIV?

No início da década de 80, paralelamente ao aumento no número de casos de AIDS, também houve um significativo acréscimo no número de casos de sarcoma de Kaposi (SK) nesses indivíduos, tornando clara a relação entre as duas doenças. Posteriormente, uma associação entre AIDS e linfomas não-Hodgkin (LNH), incluindo o linfoma primário do sistema nervoso central (SNC), ficou estabelecida. Outros tumores, tais como as neoplasias intra-epiteliais anal e cervical, relacionadas principalmente ao papilomavírus humano (HPV), também têm sua incidência aumentada nos pacientes com AIDS.

Até o momento três tipos de neoplasias malignas são considerados como condições que definem a síndrome da imunodeficiência adquirida. Estes são: sarcoma de Kaposi, associado com a epidemia desde o início de 1981; linfoma não-Hodgkin, de célula B, de grau intermediário e alto grau, que define AIDS desde 1985, e carcinoma cervical definindo AIDS desde 1993.

As neoplasias malignas comprometem 40% dos pacientes com infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV). Com o aumento da sobrevivência destes pacientes, maior número de pacientes com doenças neoplásicas é esperado.

O sarcoma de Kaposi é a neoplasia mais freqüente em pacientes infectados pelo HIV. Dos casos diagnosticados de AIDS, 9% tem o SK como a primeira manifestação, comparado com menos de 1% com LNH. Muitos outros pacientes desenvolvem SK ou linfoma tardiamente, durante o curso da doença. O SK afeta desproporcionalmente homens homossexuais, enquanto que o linfoma não é restrito a nenhum fator de risco. A incidência de SK está diminuindo, 36% no início da epidemia contra 6% recentemente. Este declínio, em parte, ocorre devido ao aumento dos heterossexuais com AIDS.

O espectro total de neoplasias malignas associadas ao HIV não está totalmente estabelecido e um grande número de cânceres tem sido diagnosticado nos pacientes infectados, não sendo conhecidas as relações destas com a imunodeficiência induzida pelo HIV. Estas outras neoplasias que não definem AIDS, incluem, doença de Hodgkin, neoplasias de células plasmáticas, seminoma e outros tumores testiculares, carcinoma basocelular, carcinoma do pulmão, melanoma, leucemias agudas e crônicas. Entretanto, como muitos estudos de neoplasias em pacientes infectados por HIV envolvem um pequeno número de casos, sem grupo controle, não fica claro se há um aumento na incidência de doenças malignas acima do esperado na população em geral. Resultados conflitantes são particularmente evidentes no linfoma de Hodgkin onde são descritos aumentos de incidência em populações com comportamentos de risco diversos.

### 3. O que é SK e quais suas manifestações?

O sarcoma de Kaposi é uma neoplasia endotelial de origem capilar ou linfática. São descritos três grupos clínicos: o sarcoma de Kaposi clássico que acomete homens idosos, procedentes do mediterrâneo e do oeste da Europa, com lesões particularmente em membros inferiores, de crescimento lento e baixa letalidade. O segundo tipo é conhecido como o sarcoma de Kaposi endêmico africano podendo acometer adultos, com apresentação clínica similar a forma clássica, e crianças sendo nestas uma doença rapidamente progressiva e fatal. O terceiro grupo é conhecido como o sarcoma de Kaposi epidêmico que acomete pacientes imunocomprometidos, incluindo aqueles com AIDS. Entre os pacientes acometidos pela AIDS o sarcoma de Kaposi é mais freqüentemente encontrado em homens homossexuais, sendo mais raramente descrito em usuários de drogas intravenosas e nas mulheres.

Estudos epidemiológicos e de história natural apontam para uma provável etiologia infecciosa do sarcoma de Kaposi. Neste sentido vários estudos foram conduzidos e diferentes agentes foram incriminados e posteriormente afastados. Os trabalhos mais recentes indicam que um vírus da família herpes - denominado *Herpesvirus hominis* 8 (HHV-8) ou herpes vírus associado ao sarcoma de Kaposi (KSHV) - está fortemente relacionado à etiopatogenia desta doença, inclusive nos pacientes com as formas clássicas desta neoplasia.

Nos pacientes com AIDS a pele e as mucosas são mais freqüentemente acometidas, sendo representadas por lesões que podem variar desde pápulas e nódulos violáceos ou avermelhados até lesões vegetantes e eventualmente necróticas. As lesões podem ser localizadas ou acometer vários sítios de pele e mucosas. Associado às lesões cutâneas pode ainda ocorrer um prejuízo da drenagem linfática resultando em grande edema, principalmente em membros inferiores e face.

O acometimento visceral do sarcoma de Kaposi é mais freqüentemente encontrado em trato gastrointestinal e nos pulmões. No trato digestivo as áreas mais freqüentemente acometidas são a boca, o estômago, o duodeno e o reto, geralmente assintomático podendo em alguns casos determinar obstruções ou sangramentos. Na endoscopia as lesões são modulares e de aparência vascularizada, variando em tamanho e número. O sarcoma de Kaposi pulmonar é bastante sintomático e com alta letalidade, observando-se vida média de três meses após o diagnóstico. Os sintomas incluem dispnéia, tosse importante não produtiva, dor torácica e menos freqüentemente febre; bronquioconstrição e hemoptóicos eventualmente ocorrem. A broncoscopia revela mais freqüentemente lesões pequenas de coloração avermelhada e aspecto vascularizado, sendo bem visibilizadas na mucosa endobrônquica, embora o parênquima pulmonar seja o principal sítio de acometimento da doença. Outras vísceras, incluindo o fígado, linfonodos, pâncreas, baço entre outros, podem ser acometidos.

Apesar de o sarcoma de Kaposi ser uma doença agressiva nos pacientes com AIDS, geralmente não é uma causa direta de morte.

#### 4. Que formas de SK devem ser tratadas e quais as modalidades de tratamento?

Várias modalidades de tratamento para o sarcoma de Kaposi podem ser propostas, podendo variar desde intervenções estéticas para as formas localizadas até o uso da quimioterapia antineoplásica nas formas mais avançadas ou com acometimento visceral, apesar de o sarcoma de Kaposi não se comportar formalmente como uma neoplasia.

Nas formas localizadas de pele (lesão única ou em pequeno número) a excisão da(s) lesão(ões) pode ser o tratamento de escolha, sendo freqüentemente curativo. Ainda nestas formas pode-se optar por crioterapia com nitrogênio líquido, baixas doses de radiação local, *laser*, escleroterapia ou quimioterapia intralesional com vinblastina. Nestas opções terapêuticas as lesões pequenas são curadas, enquanto as lesões maiores poderão deixar uma cicatriz.

A radioterapia é eficiente na redução de lesões individuais de sarcoma de Kaposi, podendo ser usada nos casos em que as lesões determinem obstrução, dor, sangramentos ou linfedema.

O tratamento sistêmico do sarcoma de Kaposi está indicado no tratamento das formas com múltiplas lesões cutâneas, linfedemas e/ou acometimento visceral. O uso do interferon-alfa recombinante em altas doses é recomendado para os pacientes com formas cutâneas extensas e com marcadores de imunossupressão menos avançados, com índice de resposta total de aproximadamente 40%. Os pacientes com acometimento visceral e/ou formas cutâneas mais agressivas, particularmente em membros inferiores e face devem receber quimioterapia sistêmica antineoplásica. Para estas situações vários esquemas já foram propostos, a monoterapia com vinblastina, doxorubicina, vincristina, bleomicina, etopósido - VP-16, entre outros, tem sido utilizadas com índices de resposta variável, entre 26 a 76%, e com toxicidade tolerável. Drogas antineoplásicas combinadas tem sido propostas mais recentemente, a associação de adriamicina +bleomicina+vincristina apresenta resposta em 88% dos casos, com remissão completa podendo atingir 38% dos pacientes. A substituição da vincristina pela vinblastina, no esquema anterior, também foi utilizada com resposta de até 84% e 23% de resposta completa. A associação de bleomicina com vincristina tem eficácia semelhante aos esquemas citados acima. O uso destas drogas antineoplásicas combinadas não é um fator importante no aumento do quadro de imunossupressão e o conseqüente aumento da incidência de infecções oportunistas.

Estudos clínicos com novas drogas incluindo a doxorubicina e daunorubicina associados a lipossomos e agentes antiangiogênicos estão sendo realizados com o objetivo de diminuição da toxicidade associada a estas drogas e melhor resposta ao tratamento.

Nenhum dos esquemas atuais para o tratamento do sarcoma de Kaposi é curativo sendo freqüentes respostas parciais e/ou recorrências.

## 5. As drogas anti-HIV afetam o SK?

As drogas anti-retrovirais não são efetivas contra o sarcoma de Kaposi, sendo porém indicadas neste grupo de pacientes pois o sarcoma de Kaposi é um evento definidor de AIDS e portanto indicação precisa para o uso de anti-retrovirais. Especial atenção deve ser dada à associação de drogas antineoplásicas e a zidovudina (AZT) tendo em vista o potencial de mielotoxicidade de ambas as drogas.

## 6. O que são linfomas não-Hodgkin e quais as manifestações clínicas?

Os linfomas não-Hodgkin (LNH) constituem um grupo heterogêneo de doenças neoplásicas do tecido linfóide, que diferem muito na biologia, história natural e resposta ao tratamento, sendo necessário distinguir e caracterizar os diversos tipos de linfomas, a fim de se poder individualizar e melhorar os resultados da terapêutica.

A incidência de linfoma dobrou nos EUA de 1940 a 1980. A partir da década de 80, com a epidemia da AIDS o risco de linfoma aumentou entre 60 e 100 vezes do esperado. O linfoma é uma manifestação tardia da infecção pelo HIV, como documentado na França, onde 33% dos linfomas ocorreram depois do diagnóstico de AIDS. Nos Estados Unidos, aproximadamente 3% dos casos de AIDS apresentam-se com linfoma, ocorrendo dentro de todas as populações com fatores de risco para o HIV, em todas as idades, e diversas regiões geográficas.

As características clínicas, patológicas e resposta ao tratamento são distintas nos indivíduos infectados pelo HIV com diagnóstico de linfoma não-Hodgkin e pacientes com linfoma não-Hodgkin não relacionados à AIDS.

Os linfomas podem ocorrer por proliferação de células B ou T. Conforme a classificação histopatológica, aproximadamente 80-90% dos linfomas descritos em AIDS são de grau intermediário ou de alto grau, de célula B, incluindo o linfoma imunoblástico ou de grandes células, e de pequenas células não clivadas, tipo Burkitt ou não-Burkitt. Isto é um contraste com a situação em pacientes com linfoma não infectados pelo HIV, onde os linfomas de alto grau ocorrem em somente 10-15%.

Aproximadamente 75% dos pacientes com linfoma relacionados à AIDS apresentam sintomas sistêmicos B, consistindo de febre, sudorese noturna, e/ou perda de peso. Embora estes sintomas sejam comuns em linfoma, é imperativo excluir outras causas em potencial, tais como uma infecção oportunista oculta.

Além dos sintomas sistêmicos, o paciente com linfoma associado à AIDS pode apresentar qualquer outro sintoma, dependendo dos locais e extensão da doença linfomatoso. Sintomas aparentemente pouco significantes, como uma infecção dentária ou mudanças discretas da personalidade ou do comportamento podem ser indícios precoces de um linfoma da mandíbula ou do sistema nervoso central, respectivamente.

Um dos quadros distintos dos linfomas relacionados à AIDS é a extensão da doença ao diagnóstico, com comprometimento extranodal em 80 a 90% dos pacientes. Estas doenças extranodais são esperadas em aproximadamente 40% dos casos não relacionados à AIDS.

Os locais mais frequentes de comprometimento são o SNC (32%), o trato gastrointestinal (26%), medula óssea (25%), e fígado (12%). Entretanto, virtualmente qualquer local pode estar comprometido. Um relato multiinstitucional de 90 pacientes mostrou comprometimento por linfoma na maxila, bexiga, fossa poplíteia, órbita, pele, adrenal, rim, pâncreas, e outros locais raros.

Após a confirmação do diagnóstico de linfoma, é necessário estadiar o paciente, ou seja, constatar o grau de disseminação da doença, para definir-nos o prognóstico e a terapêutica. Para o estadiamento são necessários além da história do paciente e exame físico, exames laboratoriais, avaliação radiológica, exame da medula óssea e líquor. Os pacientes com linfoma não-Hodgkin associado à AIDS, geralmente apresentam estágio avançado da doença (estádio IV).

O prognóstico dos pacientes com LNH associado à AIDS, difere daqueles não relacionados. As condições clínicas do indivíduo constituem-se no mais importante fator prognóstico. Aqueles indivíduos sem infecção oportunista prévia e com número de linfócitos CD4 superior a 300 células/MM3 apresentam melhor prognóstico, com sobrevida mediana de 12 meses. Por outro lado, indivíduos com doença disseminada, infecção oportunista prévia e contagem de linfócitos CD4 inferior a 100 células/MM3 têm pior prognóstico, com uma sobrevida mediana inferior a seis meses. Os pacientes com linfoma primário de SNC, geralmente apresentam pior prognóstico, com contagem de linfócitos CD4 inferiores a 100 células/MM3 e história de doença oportunista anterior, sendo sua sobrevida mediana inferior a três meses.

## 7. Quais as formas de tratamento?

Em linfomas de grau intermediário e alto grau não relacionados à infecção pelo HIV, esquemas quimioterápicos com múltiplas drogas foram utilizados na década de 80. Estes protocolos utilizavam doses mais altas, com a finalidade de atingir melhores resposta e sobrevida. Inicialmente acreditava-se na superioridade destes esquemas, mas, recentemente foi demonstrado que estes regimes não mostram vantagem sobre os esquemas iniciais, exceto o esquema CHOP (ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina e prednisona).

Ao princípio da epidemia da AIDS em 1981, também pareceu razoável utilizar esquemas com doses intensivas em pacientes com linfoma e AIDS. Infelizmente, estes esquemas foram associados a baixas taxas de remissão completa (20-33%) e com altas taxas de complicações por infecções oportunistas, sendo a causa do óbito em 28 a 78% dos casos. Enquanto estudos ocasionais mostraram a eficácia de regimes intensivos, estes foram caracterizados pela inclusão de pacientes que apresentavam bons fatores prognósticos.

Devido à fragilidade dos pacientes afetados e significativa morbidade e mortalidade dos esquemas intensivos, Levine *et al.* recomendou que talvez "menos poderia ser melhor" e desenhou uma modificação do M-BACOD, com doses menores (metotrexate, bleomicina, doxorrubicina, ciclofosfamida, vincristina e dexametasona) e profilaxia do SNC com arabinosídeo-C, para tentar reduzir o risco de disseminação no SNC (ver tabela abaixo). Após a avaliação deste tratamento em 35 pacientes, observou-se uma taxa de remissão completa de aproximadamente 50%, com uma sobrevida mediana de 15 meses.

Vários esquemas quimioterápicos têm sido utilizados, e os resultados mostram que os pacientes assintomáticos, sem infecção oportunista e com contagem de linfócitos CD4 superior a 300 células/MM3, são os que melhor respondem ao tratamento.

Numa tentativa de melhorar e contornar a toxicidade da quimioterapia, os fatores de crescimento hematopoético têm sido acrescentados aos esquemas, podendo possibilitar o uso de regimes mais intensivos.

A melhor terapia para o tratamento do linfoma primário do SNC não está definida. Apesar de a radioterapia estar associada com remissão completa em 20 a 50% dos casos, a sobrevida média é de dois a três meses, com óbito geralmente devido a infecção oportunista. Embora a radioterapia não possa melhorar a duração da sobrevida, melhora a qualidade de vida, com enorme freqüência, em aproximadamente 75% dos pacientes tratados.

O uso combinado de quimioterapia e radioterapia melhora a sobrevida de pacientes com linfoma primário do sistema nervoso central não relacionado à AIDS, mas isto parece não ocorrer na AIDS.

O tratamento dos LNH associados à AIDS ainda é controverso. São necessários estudos para definir a melhor estratégia terapêutica, sendo importante a estratificação dos pacientes quanto aos fatores prognósticos para melhor avaliar o esquema ideal para cada grupo.

## **8. As mulheres com infecção pelo HIV têm maior propensão ao desenvolvimento de neoplasia cervical uterina?**

Sim. O *Center for Disease Control and Prevention* (CDC-EUA) incluiu o câncer cervical invasivo como doença definidora de AIDS em 1993.

A neoplasia da cérvix uterina está fortemente relacionada a infecção pelo papilomavírus humano (HPV) especialmente os subtipos 16,18,31,33 e 35. As mulheres infectadas pelo HIV estão também expostas a infecção pelo HPV já que ambos são sexualmente transmitidos. Com a imunodepressão que ocorre nestas mulheres o HPV passa a ter um comportamento mais agressivo, com doença associada a este último de progressão mais rápida, pouco responsiva ao tratamento e maior risco de recorrência.



**9. Os pacientes com infecção pelo HIV, submetidos a quimioterapia, devem receber terapia anti-retroviral concomitantemente?**

A terapêutica anti-retroviral é indicada nos pacientes com evidência de replicação do vírus e naqueles com AIDS. Nas neoplasias que definem AIDS a terapêutica anti-retroviral é mantida durante todo o tratamento antineoplásico devendo ser usados concomitantemente os fatores de crescimento hematopoiéticos, quando indicados, particularmente quando se associa o AZT, para a manutenção das terapêuticas.

**10. Qual a relação existente entre o carcinoma de borda anal e a AIDS?**

Da mesma forma que o carcinoma de cérvix uterina, o carcinoma escamoso de borda anal está relacionado à infecção pelo HPV. Esta neoplasia tem maior frequência em homossexuais masculinos, inclusive naqueles não infectados pelo HIV. Como este tipo de neoplasia não é um achado tão comum quanto as outras neoplasias encontradas nos pacientes infectados pelo HIV, os estudos realizados até agora envolveram pequenos grupos de indivíduos, não conseguindo determinar as diferenças entre incidência, risco, apresentação clínica e resposta ao tratamento entre homossexuais HIV(+) e HIV(-) com carcinoma de borda anal.

# Aspectos Clínicos e Tratamento Específicos

## D - Manifestações Psicológicas e Psiquiátricas

01 - Quais são as manifestações psiquiátricas mais comuns nos pacientes com infecção pelo HIV ?

02 - Como caracterizar o luto vivido pelos pacientes infectados pelo HIV, em função da perda de pessoas próximas e como devemos intervir para minorar este sofrimento ?

03 - Como se deve conduzir a depressão nos pacientes infectados pelo HIV ?

04 - Como devem ser abordados os pacientes dependentes de álcool com infecção pelo HIV ?

05 - Qual o significado das psicoses funcionais associadas a infecção pelo HIV e como melhor abordá-las ?

06 - Como detectar e melhor abordar os distúrbios de personalidade nos pacientes infectados pelo HIV ?

07 - O que é o complexo demencial da AIDS, quais suas manifestações e como melhor abordá-lo ?

08 - Qual o valor dos testes neuropsicológicos na detecção precoce do complexo demencial da AIDS ?

09 - Qual o risco de suicídio nos pacientes com infecção pelo HIV e qual a melhor forma de abordá-lo ?

10 - Existe evidência de alteração cognitiva na infecção precoce pelo HIV ?

11 - Como abordar indivíduos soronegativos para o HIV, sem comportamento de risco, que procuram repetidamente serviços de saúde para realização da sorologia anti-HIV ?

12 - Qual a reação dos pacientes ao diagnóstico de infecção pelo HIV/AIDS e como melhor abordar aqueles que respondem de forma adversa ?

13 - Qual o papel do AZT nas funções cognitivas em pacientes com AIDS e ARC ?

14 - Como encarar o dilema de se testar para o HIV pacientes com problemas psiquiátricos e como se deve fazê-lo ?

15 - De que forma os profissionais de saúde que trabalham com pacientes infectados pelo HIV podem receber suporte psicológico ?

16 - Como abordar a questão da morte com os pacientes infectados pelo HIV ?

Bibliografia Consultada

## 1. Quais são as manifestações psiquiátricas mais comuns nos pacientes com infecção pelo HIV?

A AIDS tem-se tomado objeto de grande interesse por parte de psiquiatras e psicólogos essencialmente por duas razões: o tropismo do vírus pelo sistema nervoso central (SNC) e o dramático impacto psicológico do diagnóstico e da evolução da infecção nos indivíduos afetados. Acrescenta-se a estes fatores o fato dos pacientes comumente serem jovens, pertencerem a grupos estigmatizados e marginalizados socialmente. Diante disso formaram-se duas grandes áreas de interesse. A primeira situa-se nos limites da psiquiatria e neurologia e tem como foco de interesse as conseqüências clínicas da ação do HIV no cérebro. A segunda situa-se nos limites entre a psiquiatria e a psicologia e estuda as reações agudas ao estresse e as reações de ajustamento em indivíduos infectados.

O neurotropismo do vírus pode ser confirmado pelo achado de alterações patológicas no SNC e periférico em autópsias de mais de 90% dos indivíduos que morrem por AIDS. Na verdade, os sinais de invasão do SNC podiam ser detectados antes da morte dos pacientes. Desde o início da epidemia, os profissionais que cuidavam destes pacientes observaram e descreveram uma síndrome caracterizada por depressão, apatia, isolamento social que freqüentemente associava-se à AIDS e foi inicialmente compreendida como conseqüência psicológica "natural" de apresentar AIDS. Rapidamente, no entanto, levantou-se a suspeita de que esta síndrome tivesse etiologia orgânica.

Em 1987, em reconhecimento à prevalência e a gravidade das alterações neuropsiquiátricas relacionadas à AIDS, o *Centerfor Disease Control and Prevention (CDC)* - órgão dos Estados Unidos que centraliza as normas e ações relacionadas às doenças - acrescentou as alterações neuropsiquiátricas aos critérios dos distúrbios que definem a AIDS.

Antes da discussão dos quadros psiquiátricos mais comumente encontrados nos pacientes infectados, é importante ressaltar que o médico deve sempre atentar ao fato que esta doença é causada por um vírus neurotrópico que invade precocemente o SNC e pode, devido a esta invasão, provocar várias síndromes psiquiátricas. Por outro lado, o impacto psicossocial da doença também é muito grande, podendo propiciar o aparecimento de sintomas psiquiátricos. Durante uma avaliação, deve-se levar em conta estes dois aspectos visando obter um diagnóstico mais completo e preciso.

Os quadros psiquiátricos mais freqüentes nesta população são: alterações do humor (especialmente os quadros depressivos), síndromes ansiosas, *delirium* e demência. Outros quadros menos freqüentes são: psicoses e efeitos colaterais de drogas (AZT, ganciclovir, esteróides, entre outros) utilizadas no tratamento da infecção pelo HIV e condições oportunistas. Os distúrbios psiquiátricos serão discutidos nas respostas que se seguem.

A investigação de distúrbios psiquiátricos nesta população é sempre um exercício de elaboração de diagnósticos diferenciais. Na abordagem do paciente, deve-se avaliar os vários fatores associados à doença.

## **2. Como caracterizar o luto vivido pelos pacientes infectados pelo HIV, em função da perda de pessoas próximas e como devemos intervir para minorar este sofrimento?**

O luto é considerado uma reação normal à perda de pessoas e objetos de amor. Caracteriza-se pela perda temporária do ânimo e do interesse pelas atividades habituais e pelo mundo externo, com manifestações de tristeza e choro, um recordar e falar constante do ente querido. O *trabalho de luto* pode dar-se não só de forma saudável como descrito acima, mas também de forma patológica, com grande perda da auto-estima, melancolia, depressão e mania. A perda nestes casos não parece ser da pessoa amada mas de si mesmo: há uma *identificação narcísica* com a pessoa perdida, com empobrecimento e fragilização do ego. É a observação da manifestação do processo de luto que possibilitará a diferenciação entre o luto normal e o patológico.

A pessoa infectada pelo HIV ou com AIDS, a partir do momento que recebe o diagnóstico, ou mesmo antes da realização do exame anti-HIV, vivencia diversos lutos pelos limites impostos, pelas perdas emocionais, sociais e da própria condição física. Estes lutos nem sempre são passíveis de elaboração intrapsíquica, que depende dos recursos emocionais, da possibilidade de receber ajuda psicológica e também do tempo decorrido entre o diagnóstico e o desenvolvimento de AIDS.

O luto vivido por pessoas infectadas pelo HIV, principalmente se a perda é de um companheiro que morreu por AIDS, pode levar a uma "identificação natural" com o mesmo. Esta situação faz com que o paciente pense na sua própria finitude, na sua doença, nas suas negações, temores e angústias, provocando uma intensificação da dor e do sofrimento. Em algumas pessoas o luto pode suscitar a necessidade de rever seus sentimentos e talvez uma elaboração psíquica de seu próprio morrer, em outras uma maior negação e fuga de sua realidade, refletindo, por exemplo, no abandono do tratamento.

O início do processo descrito acima dá-se, muitas vezes, quando uma pessoa soropositiva assintomática vê uma outra com manifestações da AIDS, o que geralmente desperta grande sofrimento e até dificuldades emocionais em comparecer a um serviço específico para o tratamento necessário. O indivíduo não consegue considerar que a forma como a AIDS pode se desenvolver não é exatamente igual para todas as pessoas com HIV (não ocorrem as mesmas doenças em seqüência e tempos iguais, nem são manifestas do mesmo modo por todos).

A possibilidade de um *trabalho de luto* normal ou patológico depende da dinâmica psíquica do indivíduo, portanto cabe ao profissional que esteja acompanhando o paciente a devida atenção para discriminar de que forma este se apresenta. O processo de elaboração do luto pode dar-se sem a necessidade de uma intervenção profissional, distinguindo-se o tempo e os recursos emocionais de cada um para tal, mas, principalmente se patológico, é preciso uma ajuda psicoterapêutica para elaboração psíquica do luto.

### 3. Como se deve conduzir a depressão nos pacientes infectados pelo HIV?

O estudo da depressão relacionada à AIDS apresenta dificuldades devido ao amplo espectro dos distúrbios do humor, variando desde a tristeza até a depressão maior. O diagnóstico de depressão é também dificultado devido ao fato de que alguns dos indicadores de depressão (anorexia, fadiga, fraqueza e perda de peso) são de pouca valia como critério diagnóstico em algumas fases da doença, já que os sintomas físicos debilitantes da doença podem mimetizar os sintomas depressivos.

Vários estudos têm sugerido que nos pacientes com AIDS, tanto usuários de droga quanto homossexuais, a solidão e o isolamento aumentam a morbidade psiquiátrica, particularmente a depressão.

A depressão é o diagnóstico mais freqüente na consultoria psiquiátrica de pacientes infectados ou que apresentam AIDS e a reação de ajustamento é a mais prevalente entre as síndromes depressivas. Os sintomas mais comuns são: fadiga, dificuldade de concentração, prejuízos de memória, apatia, ansiedade, hipocondria e diminuição da libido. A intensidade dos sintomas é muito variável e depende da personalidade pré-mórbida e da capacidade do indivíduo de lidar com o estresse.

A prevalência de depressão maior na população HIV positiva é em torno de duas vezes maior do que na população geral e está dentro da variação encontrada em outras doenças crônicas (5 a 8%). Surpreendentemente, esta prevalência não é diferente da prevalência encontrada em homossexuais HIV negativos. Em pacientes hospitalizados, esta prevalência é maior, variando entre 30 a 40%. Quando analisados prospectivamente, 10 a 25% dos homossexuais masculinos infectados vão apresentar uma síndrome depressiva no período de dois anos.

O tratamento da depressão apresenta algumas particularidades em pacientes HIV positivos. Nos assintomáticos, o uso de antidepressivos tricíclicos (ex.: imipramina, clomipramina, amitriptilina, nortriptilina) é mais tolerado do que em fases mais avançadas da doença. Os indivíduos infectados tendem a ser mais sensíveis aos efeitos colaterais dos tricíclicos do que a população em geral. Recomenda-se, assim, cautela em sua administração e o uso de drogas que tenham menos efeitos anticolinérgicos, tal como a nortriptilina. Os tricíclicos podem precipitar ou agravar alterações cognitivas e até quadros de *delirium*. O ressecamento de mucosa provocado por estas medicações pode facilitar o desenvolvimento de candidíase. Por outro lado, os tricíclicos podem melhorar a diarreia e a insônia. Recomenda-se iniciar o tratamento com 25mg e aumentar gradativamente a dose plena dependendo da tolerância do paciente. Se bem tolerados, pode-se atingir dose de 300mg ( 150mg para a nortriptilina) por dia.

Os inibidores da recaptura de serotonina (ex.: fluoxetina, sertralina, paroxetina) são mais tolerados pelos pacientes, embora ainda existam dúvidas em relação à sua eficácia em depressões graves. Têm como mais freqüentes efeitos colaterais a perda de apetite e peso, insônia e diarreia. A fluoxetina é usada na dose de 20mg a 80mg por dia. A sertralina pode ser usada em doses de 50 a 200mg por dia e a paroxetina de 20 a 50mg por dia.

Os inibidores da MAO são evitados por apresentarem riscos de interação medicamentosa graves. Lítio deve ser prescrito com cautela em pacientes com infecção por criptosporídeo ou com diarreia grave ou perda importante de fluidos orgânicos.

O tratamento adequado de uma depressão pode inclusive alterar o prognóstico do paciente. Um paciente deprimido tende a não aderir ao tratamento, a não tomar as medicações prescritas e a não acatar as orientações médicas, além do risco aumentado de suicídio.

#### 4. Como devem ser abordados os pacientes dependentes de álcool com infecção pelo HIV?

A dependência de álcool é uma das doenças psiquiátricas de maior prevalência. No Brasil, estima-se (não há estatísticas oficiais) que em torno de 15% da população tenha problemas com o uso de álcool. Em pesquisa nos Estados Unidos, encontrou-se uma prevalência do diagnóstico de dependência de álcool durante a vida (*lifetime prevalence*) de 20,1 %.

Devido a sua alta prevalência e os efeitos devastadores sobre os vários sistemas do organismo, o alcoolista está presente na clientela de praticamente todas as especialidades médicas.

Na infecção pelo HIV, o alcoolismo é ainda mais freqüente. Os homossexuais e usuários de drogas, parcela considerável dos pacientes infectados, apresentam prevalência ainda maior de abuso e dependência de álcool. Outro fato importante é que o uso de álcool é associado a sexo de risco (sem preservativos) em populações de jovens heterossexuais.

O tratamento de pacientes com dependência de álcool é complexo e com resultados ainda pouco animadores. O índice de abandono de tratamento e recaídas são altos.

A abordagem do alcoolista infectado pelo HIV não é diferente do não-infectado. Alguns aspectos básicos do tratamento são listados a seguir:

1. É importante estabelecer um bom vínculo com o paciente. Julgamentos morais impedem o estabelecimento de uma boa relação médico-paciente, essencial nestes casos.
2. O profissional deve encarar o alcoolismo como doença e não como "sem-vergonhice".
3. As diversas formas de tratamento não são excludentes e podem ser empregadas concomitantemente (farmacologia, psicoterapia, abordagem familiar, grupos de auto-ajuda - Alcoólatras Anônimos grupos religiosos, entre outros).
4. As recaídas fazem parte da evolução e não devem ser vistas necessariamente como falha terapêutica.
5. A parada da ingestão do álcool deve ser abrupta e almeja-se a abstinência total na grande maioria dos casos.
6. Não se deve tolerar o uso da substância na instituição nem a vinda do paciente intoxicado à consulta.

O tratamento apresenta duas etapas:

- Desintoxicação e tratamento da abstinência. Uso de benzodiazepínicos, suplementação vitamínica e medidas de suporte.
- Prevenção de recaídas. Psicoterapia e uso de fármacos em determinados casos. Para tratamento do alcoolismo pode-se utilizar medicação aversiva (antabuse) ou antagonista dos receptores opióides - naltrexone - que diminui o desejo de beber e a gravidade das recaídas.



## 5. Qual o significado das psicoses funcionais associadas a infecção pelo HIV e como melhor abordá-las?

A presença de sintomas psicóticos em pacientes com AIDS contribui para dificultar ainda mais os cuidados clínicos, a moradia em casos de problemas sociais e está associada ao aumento do risco de suicídio.

As psicoses podem ocorrer precocemente como manifestação da infecção pelo HIV, em ausência de outros sintomas/sinais de AIDS. Todavia, a maior parte dos casos ocorre em fases mais avançadas da doença.

A etiopatogenia dos quadros psicóticos permanece obscura. Uma das hipóteses é que seja uma encefalopatia pelo HIV. Estudos com SPECT (*Single Photon Emission Computed Tomography*), exame que estuda a dinâmica do fluxo sanguíneo cerebral, sugerem tal associação.

Os pacientes infectados que apresentam quadros psicóticos mostram, em comparação com pacientes infectados sem sintomas psicóticos, maior índice de abuso ou dependência de estimulantes e sedativos no passado, maior prejuízo neuropsicológico e, no seguimento, maior taxa de mortalidade.

Outras hipóteses sugerem a participação de infecções oportunistas como o herpes simples ou citomegalovírus e de fatores estressantes na gênese dos quadros psicóticos.

Ao abordar pacientes infectados pelo HIV que apresentem sintomas psicóticos, especialmente os que não apresentam história de psicoses no passado, é fundamental a investigação minuciosa e incisiva de etiologia orgânica: tomografia computadorizada e/ou ressonância magnética e exame do líquido cefalorraquidiano são fundamentais no esclarecimento diagnóstico.

O tratamento é feito com neurolépticos, preferencialmente as butirofenonas, que apresentam maior segurança em pacientes com patologias orgânicas. Deve-se estar sempre atento ao aparecimento de quadros de liberação extrapiramidal, aos quais estes pacientes são particularmente sensíveis. Para seu tratamento sugere-se a redução da dose e/ou uso de biperideno ou prometazina. A dose de haloperidol situa-se entre 2 a 20mg, embora varie muito para cada paciente.

## 6. Como detectar e melhor abordar os distúrbios de personalidade nos pacientes infectados pelo HIV?

A associação entre distúrbio de personalidade e a infecção pelo HIV é pouco discutida na literatura médico-científica. Além da pequena quantidade de estudos sobre o tema, os resultados são por muitas vezes discordantes. Alguns estudos mostram uma maior prevalência destes distúrbios em indivíduos infectados pelo HIV quando comparados com grupo controle não infectado. Outros estudos não conseguiram replicar tais achados. Em estudo mais recente, pacientes infectados pelo HIV com distúrbio de personalidade referiam maior frequência de sintomas psiquiátricos e pior funcionamento em sua vida do que os sem diagnóstico de distúrbio de personalidade. Eles apresentavam também seis vezes mais chance de ter outro distúrbio psiquiátrico.

A dificuldade de consenso dos estudos nesta área refletem a precariedade dos conceitos e definições de personalidade e dos instrumentos para detecção e diagnóstico. Os distúrbios de personalidade estão entre os diagnósticos psiquiátricos que mais levantam dúvidas em relação a validade e a confiabilidade.

Existem vários distúrbios de personalidade: anti-social, borderline, esquizotípico, histriônico, entre outros. A discussão de cada um deles foge aos objetivos deste livro. Todavia, os pacientes com distúrbio de personalidade compartilham algumas características que podem ser úteis para se fazer o diagnóstico: (1) resposta estereotipada e desadaptada a situações de estresse; (2) dificuldades em vários aspectos de sua vida, especialmente em relações afetivas e no trabalho; (3) círculo social pouco estruturado com problemas nas relações interpessoais; (4) provoca constantemente irritação nas pessoas com quem se relacionam (inclusive médicos).

É importante na elaboração do diagnóstico a realização de extensa anamnese psiquiátrica, ficando atento a abuso e/ou dependência de álcool e outras drogas e história familiar. Deve-se sempre realizar entrevista familiar.

A abordagem e tratamento dos distúrbios de personalidade são ainda uma difícil tarefa até para os mais experientes psiquiatras. A abordagem, psicoterápica e/ou farmacológica, varia de acordo com o diagnóstico do distúrbio de personalidade em questão. Todavia algumas condutas gerais podem ser úteis ao abordar o paciente: (1) sempre deixe claro os seus limites e os da instituição; (2) não faça promessas que não possa cumprir; (3) evite fornecer grandes quantidades de medicação para o paciente levar para casa; (4) repita as orientações e condutas para os familiares, se o paciente consentir; (5) evite sentir ou pelo menos expressar raiva ou irritação com o paciente, seja claro, objetivo e firme sem ser rude.

A presença de um distúrbio de personalidade tende a ser um fator de pior prognóstico para a evolução dos quadros psiquiátricos, como por exemplo depressão, dependência de drogas, entre outros.

## 7. O que é o complexo demencial da AIDS, quais suas manifestações e como melhor abordá-lo?

A demência associada à AIDS (DAA) - também denominada complexo demencial da AIDS ou encefalite subaguda - é causada pela infecção pelo HIV em nível de SNC, evidenciada por diferentes técnicas de detecção viral. As células mais freqüentemente infectadas são os macrófagos e as células multinucleadas derivadas dos macrófagos. É importante notar que os neurônios são pouco infectados pelo vírus. Estas células infectadas aparecem com mais freqüência em nível subcortical.

A patogênese da demência ainda é discutida mas a imunossupressão parece ser necessária para seu desenvolvimento. Provavelmente a lesão celular é devida a dois mecanismos: a ação citotóxica direta do HIV e a lesão indireta através de produtos liberados pelos macrófagos infectados pelo vírus.

A Prevalência da DAA é estimada pelo CDC em 7%. Em adultos, ela cresce com a idade. McArthur e col. encontraram uma incidência anual de 7% em homossexuais masculinos com AIDS. Fatores de risco para a DAA são: anemia, sintomas constitucionais, imunodeficiência e baixo peso, sugerindo que são os pacientes mais debilitados que vão desenvolver o quadro.

O aparecimento dos sintomas em geral é insidioso. As manifestações clínicas sugerem comprometimento predominantemente subcortical, pelo menos no início do quadro. Os sintomas são: prejuízo da memória e da concentração, lentificação, apatia, diminuição da iniciativa, tendência ao isolamento social. Depressão, irritabilidade, labilidade emocional e agitação ocorrem menos freqüentemente. Prejuízos na coordenação motora, diminuição de força nos membros, hipertonia e hiper-reflexia são os sintomas motores mais freqüentes.

O exame neurológico pode apresentar tremor, hiper-reflexia, sinais de liberação frontal e disartria.

Em estágios mais avançados, encontra-se em geral uma deterioração global das funções cognitivas e lentificação Psicomotora grave. O discurso é lento e monótono. O paciente pode não conseguir andar e apresentar incontínências urinária e fecal. Mioclonia e convulsões podem ocorrer. O paciente evolui para a morte em torno de seis meses.

Os exames neuropsicológicos demonstram prejuízos no controle motor fino, na resolução rápida e seqüencial de problemas visuoespaciais, fluência verbal e memória visual. Estes achados são consistentes com uma demência subcortical.

Radiologicamente, encontra-se atrofia cerebral nos exames de tomografia computadorizada e ressonância magnética. Neste último pode-se encontrar alterações difusas na substância branca, que seriam parcialmente reversíveis com o uso do AZT. O *PET (Positron Emission Tomography)* revela um hipermetabolismo relativo subcortical (tálamo e gânglios da base) nos estágios iniciais da demência, evoluindo para hipometabolismo nos estágios posteriores.

O EEG é em geral normal, podendo mostrar uma identificação difusa em estágios mais avançados.

O exame do liquor mostra aumento das proteínas totais e da fração IgG. Este exame é importante para excluir infecções oportunistas.

O exame anátomo-patológico revela atrofia cerebral, alargamento dos sulcos e dilatação ventricular. As alterações microscópicas são mais proeminentes na substância branca e substância cinzenta profunda, com relativa preservação do córtex.

O uso do AZT parece prevenir e tratar a demência. Com o uso, em geral de doses altas (2.000mg/dia), observa-se melhora clínica e na performance nos testes neuropsicológicos. É importante atentar para os efeitos colaterais quando se usa estas doses de anti-retroviral. Aliado ao tratamento farmacológico da DAA deve-se também visar o controle dos sintomas (como agitação) e suporte psicossocial.

## 8. Qual o valor dos testes neuropsicológicos na detecção precoce do complexo demencial da AIDS?

O complexo demencial associado ao HIV consiste de déficit cognitivo de predomínio subcortical caracterizado por déficit de memória de evocação e alentecimento dos processos mentais como dificuldade de concentração da capacidade de abstração e planejamento, dificuldade crescente na realização de tarefas cotidianas, apatia, inércia e diminuição das reações emocionais. A instalação dos sintomas é sutil com progressão geralmente rápida, em semanas ou poucos meses. Distúrbios psiquiátricos como depressão e *delirium* são o principal diagnóstico diferencial.

Os testes neuropsicológicos devem examinar todas as modalidades cognitivas, porém, considerando as características subcorticais da demência, um dos testes mais sensíveis na avaliação dos distúrbios cognitivos associados à infecção pelo HIV é o Teste de Conexão de Números (TRAIL MAKING - A), onde uma folha contendo círculos numerados de 1 a 25 é mostrada ao paciente, que é solicitado a ligá-los no menor tempo possível. Este teste permite a demonstração de diferenças estatisticamente significativas entre pacientes com anomalias neuropsicológicas ainda leves e indivíduos soropositivos assintomáticos, através da avaliação da atenção, concentração e velocidade de processamento de informações, atividades particularmente afetadas nas demências subcorticais.

Outros testes utilizados para a avaliação da atenção são:

1. Teste de Repetição de Dígitos (DIGIT SPAN) em ordem direta e inversa.
2. Teste de Fluência Verbal: o paciente é solicitado a dizer todos os nomes de animais que conseguir lembrar no intervalo de tempo de um minuto.

As outras funções cognitivas também devem ser sistematicamente avaliadas.

Percepção visual: reconhecimento de figuras.

Memória incidental: o paciente é solicitado a dizer os nomes das figuras reconhecidas logo após sua visualização.

Memória tardia: essas mesmas figuras devem ser lembradas após 30 minutos.

Linguagem: compreensão e expressão da linguagem verbal, repetição, leitura e escrita.

Raciocínio e cálculo: o paciente é solicitado a resolver os quatro tipos de operações aritméticas.

Habilidade construtiva: copiar a lápis os desenhos de um círculo, um losango, de retângulos interseccionados e um cubo. Solicitar que desenhe uma casinha em folha de papel em branco.

Abstração: interpretação de provérbios e identificação de semelhanças entre objetos.

Planejamento: o examinador faz três movimentos com a mão e pede ao paciente que os repita. O paciente é solicitado a desenhar um relógio com todos os números e os ponteiros marcando 02h45min.

Humor, comportamento e atividades da vida diária: através de questionários para o paciente e o acompanhante.

Os testes neuropsicológicos permitem a identificação precoce dos distúrbios cognitivos, sua quantificação, e o seguimento da evolução natural da doença ou sua resposta às medidas terapêuticas. Os resultados devem ser analisados considerando-se o grau de escolaridade do paciente, estados pré-mórbidos, e o uso de medicações ou outras substâncias que atuam no SNC. Como todos os outros métodos de diagnóstico, no entanto, sua interpretação deve sempre se somar aos dados obtidos pela anamnese, e pelos exames neurológico, laboratorial e de neuroimagem.

## 9. Qual é o risco de suicídio nos pacientes com infecção pelo HIV e qual a melhor forma de abordá-lo?

Estudos mostram que o risco de suicídio pode estar aumentado 35 a 40 vezes em pacientes infectados quando comparados com HIV negativos. Outros têm descrito riscos menores. Esta discrepância é resultado da análise de diferentes grupos de risco, fases da infecção, fatores sócio-econômicos e outros vieses de amostragem. Em estudo para identificar similaridades e diferenças entre indivíduos com e sem AIDS constatou-se que o suicídio não se dá em maior número nos portadores do vírus HIV.

O diagnóstico da AIDS não só insufla o medo da morte mas também levanta temores relativos a mudanças na aparência, a mudanças no corpo, além de refletir-se na auto-estima do indivíduo. O paciente, muitas vezes, no desejo de controlar este processo de morrer pode, por mais paradoxal que seja, abreviá-la, matando-se ou usando drogas de uma maneira descontrolada visando uma overdose.

Nesta situação, ocorre o desequilíbrio e uma crise é vivida. No entanto, os mecanismos utilizados para lidar com ela e manter a segurança e o controle podem não surtir resultado. A situação toma-se ainda mais crítica pelos problemas sociais e emocionais que decorrem do diagnóstico. Falta de suporte de família, amigos e amante; alterações nas relações íntimas e sexuais e uma inesperada, porém rápida diminuição dos recursos financeiros.

As pessoas com AIDS estão particularmente propensas a sentir-se desesperançadas e vulneráveis com relação a sua doença e ao mesmo tempo a sentir-se socialmente isoladas. Estas condições parecem ser as principais responsáveis pelas crises suicidas. Por estas razões, uma detecção precoce do potencial do paciente para lidar com estas crises e adaptar-se a elas é essencial.

O risco de suicídio deve ser avaliado em todos os pacientes. Alguns fatores podem ser considerados como de risco e devem ser investigados e abordados: depressão, tentativas prévias de suicídio, isolamento, sexo masculino, possuir arma, abandono da família e/ou companheiro e dificuldades financeiras.

Se diante de um paciente com forte ideação suicida, o profissional deve comunicar à família, e pedir avaliação psiquiátrica urgente. Em casos extremos pode-se indicar internação, mesmo contra a vontade do paciente, se o profissional julgar que o mesmo não tem, naquele momento, capacidade de julgamento como no caso de depressões graves. É importante ressaltar que os antidepressivos levam, em média, 14 dias para promover sua ação. Em casos de extrema gravidade, pode-se indicar a eletroconvulsoterapia (ECT), hoje um procedimento bastante seguro.

## 10. Existe evidência de alteração cognitiva na infecção precoce pelo HIV?

O sistema nervoso central é afetado freqüente e precocemente no curso da infecção pelo HIV, determinando alterações detectáveis no líquido cefalorraquidiano mesmo durante a fase assintomática da doença. Considerando esse fato, alguns estudos clínicos iniciais demonstraram que indivíduos soropositivos assintomáticos apresentavam déficits cognitivos como redução significativa na capacidade de retenção de dados e no processamento de informações, medidos através de testes neuropsicológicos. Alguns autores relataram distúrbios de raciocínio e de abstração e alentecimento dos processos mentais em cerca de metade dos indivíduos soropositivos assintomáticos quando comparados a indivíduos homossexuais soronegativos de idade e escolaridade semelhantes, embora considerassem que essas alterações também pudessem decorrer de outros fatores biológicos associados ao próprio indivíduo ou ao vírus.

Estudos amplos, mais recentes, revelaram não haver diferença significativa entre a performance cognitiva e intelectual dos indivíduos soropositivos assintomáticos (grupos II e III do CDC) e indivíduos homossexuais ou bissexuais soronegativos. As alterações neuropsicológicas não se manifestam nas fases iniciais, assintomáticas da infecção, sugerindo que, para que haja prejuízo da cognição é necessário o estado de imunodepressão e/ou a evolução da doença para as fases sintomáticas. O HIV exerceria pouco efeito patogênico sobre o SNC na ausência de imunodepressão significativa, e embora essa condição seja necessária para o surgimento de déficits cognitivos, ela não parece ser suficiente e única, pois mesmo na presença de intenso comprometimento imunológico, a síndrome demencial não se desenvolve em todos os casos de SIDA, atingindo prevalência de cerca de 30%, com franca demência ocorrendo em até 20% dos pacientes. Além da intensidade da imunodeficiência, outros fatores biológicos como a susceptibilidade genética do indivíduo, neurotropismo e neurovirulência do vírus, infecções oportunistas associadas, efeito de medicações que atuam no SNC ou alterações tóxico-metabólicas são outros fatores que parecem estar implicados no desenvolvimento de disfunções cognitivas.



## 11. Como abordar indivíduos soronegativos para o HIV, sem comportamento de risco, que procuram repetidamente serviços de saúde para realização da sorologia anti-HIV?

O traço comum a estes indivíduos é o fato deles considerarem-se sob o risco de contaminação. Muitas vezes o medo da contaminação deriva de algo real, como a existência no passado de um comportamento de risco, e outras vezes este medo decorre de fantasias ou mesmo de delírios e alucinações. Tudo isto resulta em um intenso sentimento de culpa que só poderia ser aplacado pela presença de infecção pelo HIV, que significaria castigo.

Esta representação do HIV/AIDS como castigo faz parte do imaginário social em torno da AIDS. Nesta construção social, derivada da dificuldade em se lidar com a sexualidade e a morte, a AIDS foi caracterizada inicialmente como doença de homossexuais. Num, segundo momento passou a ser associada a grupos sociais considerados transgressores, marginais à sociedade (profissionais do sexo, homossexuais, travestis, usuário de droga). A AIDS enquanto doença é caracterizada como contagiosa, incurável e mortal, por isso ela se toma a própria metáfora da *peste*, com a função de desmascarar e punir aqueles que ousaram transgredir as normas sociais. Apesar de sabermos que a AIDS pode atingir a todos os indivíduos, esta significação subsiste no imaginário social e pessoal.

Cercado por estas representações sociais, o medo da contaminação adquire *status* de certeza na dinâmica psíquica do sujeito. O que está em jogo é a eclosão dos desejos inconscientes reprimidos até então, considerados proibidos, sendo portanto fonte de angústia e intensos conflitos. Em busca de livrar-se da angústia e do sentimento de culpa este sujeito pode de forma inconsciente colocar-se em situações de risco e até mesmo se contaminar.

Este funcionamento pode existir com diferentes especificidades nas várias estruturações psíquicas. É fundamental que todos estes indivíduos sejam encaminhados para uma avaliação psicológica e psicoterápica, e se necessário um acompanhamento psiquiátrico.

## **12. Qual a reação dos pacientes ao diagnóstico de infecção pelo HIV/AIDS e como melhor abordar aqueles que respondem de forma adversa?**

É difícil delimitar o que podemos chamar de usual ou adverso na reação de uma pessoa frente a um diagnóstico de HIV/AIDS, por isso todos os pacientes merecem especial atenção neste momento, devendo o resultado ser dado com cuidado e responsabilidade, levando-se em conta a singularidade de cada um.

A reação emocional ao resultado positivo para HIV depende da dinâmica psíquica do indivíduo, anterior ao diagnóstico. Geralmente é vivido pelas pessoas como a marca de sua finitude, como uma sentença de morte com data marcada para muito breve - não só a morte plena mas também a perda de seus sonhos ilimitados do amanhã. É como se estivesse ouvindo pela primeira vez que é um ser mortal, a crença inconsciente em sua imortalidade torna-se ilusão, resta uma realidade paralisadora e angustiante. Surgem temores de discriminação, de abandono e de perdas sociais - estes pela própria percepção da construção social em torno da AIDS: é o medo de algo real.

Vemos o paciente em um estado de desamparo e desorganização emocional, com sentimentos de culpa, raiva e pânico. Alguns sentem-se impotentes e ficam paralisados em estado de choque. A crença na AIDS/HIV como provocadora de uma morte imediata, entre outros sentimentos do sujeito, pode levá-lo à tentativa de suicídio. Outros ficam ansiosos e maníacos tentando correr contra o tempo. A confusão emocional e a ansiedade podem aparecer também sob a forma de muitas perguntas ao médico, como tentativa de controlar a situação emergente, que precisam, sem dúvida, ser ouvidas e respondidas.

A demonstração de tranquilidade emocional como reação deve ser verificada se é real ou só aparente, pois pode esconder um estado de choque. É imprescindível tentar perceber o estado emocional do paciente, saber o que ele pensa e sente naquele momento, que significado está sendo dado para esta nova realidade.

Cabe ressaltar que a resposta ou significação dada inicialmente pelo indivíduo ao diagnóstico de HIV/AIDS pode passar por uma "Re-significação" através de um processo de elaboração psíquica e possibilitar, para algumas pessoas, uma reconstrução de vida nos diversos níveis, muitas vezes de forma bela, dando-lhe muito mais qualidade.

**13. Qual o papel do AZT nas funções cognitivas em pacientes com AIDS e ARC?**

Evidências recentes e das fases iniciais do uso do AZT, em pacientes infectados pelo HIV, têm demonstrado a eficácia desta droga quanto a prevenção e melhora das funções cognitivas, tanto nas fases iniciais como tardias da doença. Estudos controlados têm corroborado tais informações tanto em adultos como em crianças, justificando a manutenção desta droga nos regimes terapêuticos anti-retrovirais atuais.

#### **14. Como encarar o dilema de se testar para o HIV pacientes com problemas psiquiátricos e como se deve fazê-lo?**

Comportamentos de risco para a infecção pelo HIV são freqüentes entre os pacientes psiquiátricos. A prevalência da infecção em pacientes internados em instituições Psiquiátricas na cidade de Nova York situa-se entre 5,5% e 8,9%, números significativamente maiores do que na População geral. Em Milão, Itália, a freqüência encontrada foi de 6,5%.

Entre os diagnósticos psiquiátricos, o risco de infecção está relacionado ao uso de drogas injetáveis e à doença bipolar em mulheres. Neste caso, mulheres em quadros maníacos apresentam desinibição sexual e têm maior freqüência de relacionamentos sexuais sem uso de preservativos.

Estudos mostram que pacientes Psiquiátricos crônicos são desinformados (ou não conseguem assimilar as campanhas de esclarecimento voltadas para o público em geral) e acabam assim pondo-se em risco.

É cada vez mais freqüente a testagem para o HIV em pacientes Psiquiátricos. Não só pelo fato de ser uma População de maior Prevalência do vírus mas também como diagnóstico diferencial de vários quadros psiquiátricos (depressão, quadros confusionais, demência entre outras).

Para se obter o consentimento, deve-se pedir ao paciente a permissão para fazê-lo. Se o médico assistente considerar que o mesmo não tem condições de julgamento naquele momento e tal quadro colocar em risco a vida do paciente ou de seus contatantes, pode-se fazer o exame mesmo sem consentimento do paciente.

Os estudos mostram que os pacientes psiquiátricos crônicos são carentes de informação e devem ser abordados e orientados sobre as formas de transmissão do vírus e métodos de Prevenção.

## 15. De que forma os Profissionais de saúde que trabalham com pacientes infectados pelo HIV podem receber suporte psicológico ?

É sabido que a abordagem de pacientes contaminados pelo HIV é geradora de vários sentimentos nos profissionais de saúde: ansiedade, frustração, raiva, impotência entre outros. A AIDS é uma doença que envolve vários temas difíceis de serem discutidos: sexualidade, uso de drogas, valores morais e morte. Os profissionais de saúde, em sua maioria, são pouco instrumentalizados para lidar com estas questões, principalmente devido a falhas na formação.

O médico, além de elaborar diagnósticos, discutir resultados de exames e instituir terapêuticas, exerce uma função psicoterápica, embora, em muitos casos, não tenha consciência disto. Este fato aumenta ainda mais a responsabilidade do profissional diante do paciente e seu compromisso no sentido de evitar iatrogenias.

Para ocupar o lugar de terapeuta, o médico precisa instrumentalizar-se. A discussão de casos sob a ótica da relação médico-paciente, os grupos de estudos e as supervisões podem auxiliar nesta qualificação do profissional. Os grupos de inspiração Balintiana (Michael Balint, médico húngaro) podem ser uma importante ferramenta para alcançarmos tais objetivos. Nos grupos Balint, a discussão dos atendimentos é realizada buscando o entedimento da forma como a intervenção se dá. Desta forma, a atitude do médico poderá sofrer uma transformação à medida que são discutidos também as atitudes, os sentimentos e a postura do médico diante do caso. Daí surgir a possibilidade para o médico de desenvolver uma compreensão de si mesmo como objeto de relação, que pode suportar ou não as demandas do paciente.

Ao se lidar com os sentimentos de frustração, raiva e ansiedade citados acima, os grupos de profissionais vão ser beneficiados e terão seu trabalho facilitado. Poder-se-á entrar em contato com seus preconceitos, valores morais e seus sentimentos em relação a determinados pacientes. Trazendo estas questões para o "consciente" elas poderão ser elaboradas e evitar-se-á que interfiram de maneira negativa no atendimento.

Além do atendimento, o médico também pode se beneficiar como pessoa, discutindo suas limitações, suas angústias e dificuldades, podendo assim melhorar sua qualidade de vida.

## 16. Como abordar a questão da morte com os pacientes infectados pelo HIV?

Falar sobre a morte, seja a do outro ou a de si próprio, não é tarefa fácil na atualidade, pois vivermos como se fôssemos imunes à condição de mortais, em um pacto coletivo de silêncio sobre a morte, talvez na tentativa de mantê-la afastada, entre os mortos, e não chamá-la aos vivos. Mas, de repente, a morte se impõe, torna-se presente através do adoecimento e de doenças sem cura e obriga o seu sujeito a nomeá-la. Impõe-se também à família do doente, a seu médico e demais profissionais que o acompanham. No entanto, é o sujeito que vivencia seu morrer, a finitude de sua existência, que pode dizer-nos como e quando pode falar e ouvir falar sobre sua morte.

Abordar a morte com o paciente de forma que possibilite escuta e compreensão dos seus sentimentos, exige que o profissional esteja capacitado a ouvir sobre a condição de mortal do ser humano, *sem excluí-lo* e, portanto, remetendo também à sua mortalidade.

A pessoa com AIDS tem seu sofrimento intensificado pelo temor de como se dará o seu morrer. Nesse sentido, cada um, de forma diferente, antecipa em suas fantasias que doenças terá e o quanto será sua dor física e emocional decorrentes destas, ou seja, a vulnerabilidade que a AIDS, em especial, provoca.

É importante, portanto, estar atento às necessidades e possibilidades do paciente para falar sobre o assunto, respondendo às questões levantadas por ele, pois o paciente sinaliza ao profissional o que lhe é possível e em que momento. Poderá ainda, repetir inúmeras perguntas sobre seu estado de saúde/doença, e estas devem ser novamente respondidas. Outros podem não fazer perguntas, agir como se não estivesse acontecendo com eles, não querendo saber ou mesmo não entendendo o que lhe está sendo dito, o que pode indicar não só dificuldades de compreensão mas também um ausentar-se de cena, como uma forma de agüentar e lidar com seu morrer e com sua morte. Faz-se necessária uma avaliação psicológica para que se possa entender e discriminar melhor o que está acontecendo.

Ao falar com o paciente sobre sua morte deve-se ressaltar as (im)possibilidades de tratamentos existentes, assim como dividir a responsabilidade com o paciente, a família e/ou alguém delegado pelo paciente, nas decisões das terapêuticas e procedimentos adequados nas diferentes fases de evolução, principalmente na fase avançada da doença.

# Aspectos Clínicos e Tratamento Específicos

## E - Manifestações em Mulheres

01 - O esfregaço cérvico-vaginal é adequado para detectar anormalidades cervicais em mulheres infectadas pelo HIV ? Com que frequência deve ser realizado ?

02 - A doença inflamatória pélvica (DIP) é mais comum nas pacientes com HIV ?

03 - Como se deve tratar a candidíase vaginal nas pacientes com HIV ?

04 - A mulher com HIV pode receber terapia oral anovulatória ?

05 - Deve-se utilizar o dispositivo intra-uterino (DIU) na mulher com HIV ?

06 - Qual o efeito da gravidez na infecção pelo HIV ?

07 - A infecção pelo HIV pode provocar aborto espontâneo ?

08 - A mulher com infecção pelo HIV apresenta maior risco de desenvolvimento de complicações na gravidez ?

09 - Que fatores influenciam a transmissão materno-fetal do HIV ?

10 - Como ocorre a transmissão vertical e qual é seu real risco ?

11 - Existe algum teste que indique se uma determinada mulher apresenta maior chance de transmissão do HIV para o feto ?

12 - Quais são as orientações para o pré-natal e as intervenções no parto nas mulheres infectadas pelo HIV ?

13 - Que orientação deve ser dada à mulher em relação à amamentação ?

14 - Há métodos naturais ou artificiais para que mulheres não infectadas pelo HIV engravidem de seus parceiros soropositivos sem correr o risco de serem contaminadas ?

15 - A evolução da AIDS na mulher é diferente do homem ?

## Bibliografia Consultada



## **1. O esfregaço cérvico-vaginal é adequado para detectar anomalias cervicais em mulheres infectadas pelo HIV? Com que frequência deve ser realizado?**

A citologia cérvico-vaginal é método propedêutico amplamente utilizado no rastreamento de neoplasias intra-epiteliais do trato genital inferior feminino, seja de origem cervical, vaginal e/ou vulvar.

As lesões intra-epiteliais estão muitas vezes associadas com infecção pelo HPV (papilomavírus humano), agente etiológico com alguns subtipos específicos (por exemplo 16 e 18) envolvidos na progressão oncogênica de tais lesões.

Diversos estudos têm sido realizados demonstrando que a associação das infecções pelo HIV e HPV permite uma progressão mais rápida para estádios mais avançados de neoplasia intra-epitelial, resistência à terapêutica convencional, maior número de recidivas, e maior frequência de lesões multicêntricas. As lesões de mais alto grau estão diretamente relacionadas a maior imunossupressão.

Baseados em diversos estudos o CDC incluiu, em 1993, o câncer cervical invasivo como definição de AIDS em mulheres HIV positivas.

Para uma análise melhor de pacientes HIV-positivas, além da citologia cérvico-vaginal deve ser realizada simultaneamente a colposcopia, método diagnóstico com visualização direta dos órgãos do trato genital inferior feminino, através de iluminação dirigida e conjunto de lentes, que permitem avaliação de lesões subclínicas de infecção pelo HPV e alterações algumas vezes não detectadas na citologia. A colposcopia fornece também orientação do local a ser biopsiado. No caso de discordância entre citologia e achado colposcópico, ou quando a junção escamocolumnar não é visualizada, está indicada a realização de curetagem endocervical.

Os dois métodos, citologia e colposcopia, são de fácil execução, podendo ser realizados ao mesmo tempo, com um mínimo de desconforto para a paciente.

Mulheres HIV-positivas, sem queixas ou sintomas ginecológicos, devem ser submetidas a citologia cérvico-vaginal e colposcopia a cada seis meses. Em mulheres HIV sintomáticas, ou que apresentem alterações detectadas na citologia, colposcopia ou histologia, o seguimento deve ser realizado em menor espaço de tempo.

## 2. A doença inflamatória pélvica (DIP) é mais comum nas pacientes com HIV?

A doença inflamatória pélvica (DIP) é a principal causa de morbidade infecciosa do trato genital feminino. Além das complicações clássicas como dor pélvica crônica, prenhez ectópica e infertilidade, peritonite, formação de abscesso pélvico, em caso de comprometimento do sistema imunológico a patologia pode levar à sepse bacteriana generalizada e morte.

A DIP foi incluída pelo CDC, em 1993, como pertencente a Categoria B, na classificação clínica da AIDS, sendo condição sintomática que pode sofrer influência da infecção pelo HIV.

O quadro clínico habitual é constituído por desconforto abdominal, mobilização do colo e palpação dos anexos dolorosa; material purulento exteriorizando-se pelo canal cervical ou através de material obtido na punção de fundo-de-saco vaginal, e algumas vezes evidências de abscesso pélvico em exame clínico ou detectado através de exame ultra-sonográfico. A dor pélvica nem sempre é significativa nos casos de DIP em mulheres HIV-positivas. A dor é causada principalmente pela inflamação decorrente da liberação de substâncias envolvidas na resposta imunológica, mais do que pela lesão direta das estruturas anatômicas. Ora, em tais pacientes a resposta inflamatória encontra-se comprometida, e portanto a dor é menos significativa como característica clínica.

A DIP costuma ser mais freqüente e mais severa em mulheres HIV-positivas, provavelmente pela alteração determinada no curso natural da doença sobre influência da infecção pelo HIV. Estes fatos têm sido demonstrados em estudos em Nova Iorque e São Francisco, onde foi observado que a incidência de soropositividade para o HIV era maior em mulheres internadas com DIP (13,6% e 6,7% respectivamente) quando relacionados com outros grupos de mulheres da mesma população. Além de mais comum, a severidade era também maior, com maior freqüência de formação de abscessos, maior número de intervenções cirúrgicas e pior evolução clínica, com persistência de quadro febril.

Estudo de Kamenga e cols. (1995) detectaram a presença de positividade do HIV em 26,7% das mulheres internadas com DIP na Costa do Marfim. As mulheres HIV-positivas apresentavam quadro clínico mais severo, 3,5 vezes mais internações e 6,5 vezes maior necessidade de cirurgia. Indicação cirúrgica por abscesso pélvico foi duas vezes maior em mulheres HIV-positivas.

Por ser mais comum e severa em mulheres HIV-positivas a terapia para DIP deve ser mais agressiva com hospitalização mais freqüente, principalmente se houver imunossupressão. Até o momento a terapêutica da DIP em HIV-positivas não difere do empregado em mulheres HIV-negativas, porque parece não existir diferença significativa nos organismos infectantes.

### 3. Como se deve tratar a candidíase vaginal nas pacientes com HIV?

A candidíase vaginal é afecção ginecológica bastante comum, e o número de mulheres HIV-positivas com vulvovaginite por *Candida sp* é alto. Além disso, freqüentemente ocorrem recorrências nestas pacientes.

A candidíase vaginal tem sido observada em mulheres com contagem de células CD4+ em sangue periférico normal, diferente do acometimento da cavidade oral, do esôfago e de outras formas sistêmicas pela *Candida*, que parecem estar relacionados com a diminuição progressiva dessas células na periferia.

Em mulheres HIV-positivas assintomáticas a presença de recorrência freqüente ou persistência pode ser sinal precoce de imunocomprometimento. Os casos refratários ao tratamento tópico são freqüentemente associados a imunidade severa.

Os principais objetivos do tratamento são a cura microbiológica da infecção, o alívio dos sintomas, a prevenção de seqüelas e a transmissão do agente.

A tendência atual é a menor duração do tratamento, com doses antifúngicas progressivamente maiores, preferencialmente com regimes terapêuticas tópicos ou orais em dose única, que permitem maior aderência ao tratamento. Os regimes que se apóiam na dosagem única são recomendados em episódios infreqüentes de leve ou moderada sintomatologia. Nos casos mais severos e rebeldes a opção é para terapia tópica prolongada, associada a terapia oral.

Entre os agentes tópicos incluem-se os poliênicos (nístatina) e derivados azólicos como clotrimazol e miconazol. A nístatina tópica deve ser utilizada na dosagem de uma aplicação diária por 15 dias. Os imidazólicos, quando usados topicamente, apresentam poucos efeitos colaterais. O clotrimazol é utilizado diariamente durante sete dias. O miconazol é utilizado em aplicação vaginal diária por sete dias.

Os agentes orais apresentam as seguintes vantagens sobre a apresentação tópica: são mais aceitos pelas mulheres em geral, a duração do tratamento geralmente é menor, são altamente eficazes na cura clínica e microbiológica de vaginite aguda por *Candida sp*, permitem a eliminação da colonização retal que pode ser importante para impedir as recorrências. Como desvantagens são mais caros e apresentam alguns efeitos colaterais tais como distúrbios gastrointestinais, hepatotoxicidade e possibilidade de interação medicamentosa. O cetoconazol é utilizado na dosagem de 400mg/dia/cinco dias. O fluconazol na dose de 150mg/dia/dose única e o itraconazol 200mg/dia/três dias ou 200mg/duas vezes ao dia/um dia.

A *Candida albicans* parece estar envolvida nos casos de vulvovaginite fúngica em 80-90% das vezes, o restante dos casos é atribuído a outras espécies como *Candida glabrata*, *Candida tropicalis*, *Candida parapsilopsis* e outras consideradas menos susceptíveis a tratamentos convencionais e mais freqüentemente detectadas nos casos de recorrências.

Não existe ainda consenso sobre qual seria o melhor esquema para a profilaxia das recorrências da candidíase vulvovaginal em mulheres HIV-positivas. Alguns autores preconizam o uso de medicamentos tópicos durante o período pré-menstrual (cinco a sete dias) ou o uso de medicamentos via oral, no mesmo período ou em dose única.

As mulheres HIV-positivas têm apresentado maior índice de falha ao tratamento com o fluconazol, embora este seja considerado por alguns autores mais eficaz que o cetoconazol.

Embora a candidíase vulvovaginal não seja tradicionalmente considerada como uma doença sexualmente transmissível pode ocorrer transmissão através do sêmen contaminado ou pelo contato orogenital. O

tratamento concomitante do parceiro sexual tem diminuído as recorrências. É importante orientar as mulheres com recorrências freqüentes para não terem relação sexual ou usarem condom. Recomenda-se ainda o tratamento do parceiro sexual.

#### 4. A mulher com HIV pode receber terapia oral anovulatória?

O aumento da infecção pelo HIV em mulheres na idade reprodutiva acarreta um aumento da transmissão vertical do vírus, já que a taxa de fertilidade nestas mulheres parece não ser significativamente diferente da encontrada em mulheres HIV-negativas.

A maioria das discussões na escolha de métodos contraceptivos em mulheres HIV-positivas tem sido direcionada para os métodos de barreira, principalmente no uso de condom, que quando utilizado de forma correta e consistente permite proteção adicional contra a transmissão do vírus. Porém, sua ação como contraceptivo parece ser inferior à utilização de outros métodos, como por exemplo os anticoncepcionais orais (ACO). Deve-se pesar então o risco de transmissão do HIV e de concepção para decidir quando usar técnicas de barreira, outro método ou a associação dos dois.

A escolha do método contraceptivo deve levar em conta a eficácia não do mesmo em evitar a gestação, impedir a transmissão do HIV, atuar no curso natural da doença, piorando a imunossupressão ou acelerando a progressão para a AIDS, potencial interação do método com drogas utilizadas na infecção pelo HIV e a possibilidade de uso associado ao condom.

Existem vários fatores que levam a mulher HIV-positiva a escolher o ACO como método contraceptivo entre eles a experiência prévia satisfatória com o método, ou ainda o desejo de experimentar novos métodos.

Os ACO apresentam considerável proteção contra câncer de endométrio, câncer de ovário, doenças benignas da mama e dismenorréia. É de significativa importância nas pacientes HIV-positivas a perda sangüínea regular e em menor quantidade, conseqüente ao uso de ACO, principalmente se utilizadas formulações que contenham derivados estrogênicos e progestogênicos, pois além, de diminuir a possibilidade de contato do parceiro com sangue menstrual rico em linfócitos e macrófagos, ocorre também um menor índice de anemia ferropriva. Além disso, o ACO possibilita a volta à acidez vaginal mais rápida após a menstruação curta, favorecendo assim uma proteção natural no meio vaginal.

A proteção do ACO à doença inflamatória pélvica (DIP) pode ser explicada pelo espessamento do muco endocervical, através da ação da progesterona. Tal fato impede a progressão dos agentes patogênicos do trato genital inferior para o superior. Parece que mulheres que utilizam ACO têm alteração na função imunológica que impedem lesão tubária e conseqüentemente apresentam menores índices de gestação ectópica.

Os estudos, até o presente momento, são contraditórios sobre a ação de hormônios reprodutivos no sistema imune, particularmente para os estrogênios que, segundo alguns autores, promovem aumento na resposta imune e, segundo outros, a diminuição desta. Os níveis aumentados de progesterona na gestação têm demonstrado estarem associados a resposta imune mais fraca contra algumas infecções virais e diminuição da resposta dos linfócitos T. A progesterona inibe a transformação de linfócitos T induzida por antígenos. além de aumentar a atividade de linfócitos T supressores. É descrita diminuição de até 50% na resposta de linfócitos T em usuárias de ACO oral por longa duração.

Os ACO facilitam a instalação de ectopia (exposição do epitélio colunar endocervical, vulnerável a traumas, ao meio vaginal hostil), que por sua vez é responsável pela proliferação de agentes sexualmente transmissíveis como *Neisseria gonorrhoeae* e *Chlamydia trachomatis*. É reconhecido que qualquer DST, ulcerativa ou não, pode facilitar a transmissão do HIV.

Alguns estudos sugerem que os ACO podem influenciar a farmacocinética de outras drogas. Parece ocorrer aumento do metabolismo e inativação da morfina, aumento dos efeitos colaterais dos antidepressivos tricíclicos. Pode ocorrer diminuição da eficácia dos ACO quando da utilização de

rifampicina e tetraciclina. Até o momento não foi descrita nenhuma interação entre zidovudine e ACO.

Os efeitos adversos dos ACO em mulheres HIV-positivas são ainda inconclusivos. Há necessidade de pesquisas prospectivas envolvendo um número grande de mulheres HIV positivas utilizando ACO por longa duração. Devem ser realizadas pesquisas de biologia básica dirigidas, principalmente, ao estudo da imunidade local e geral do trato genital feminino, das mudanças fisiológicas que ocorrem durante o ciclo menstrual e da provável ação dos ACO nesses mecanismos.

A proteção contra uma gestação não desejada e a transmissão do HIV podem requerer a utilização de dois métodos. Para tanto é necessário uma alta motivação do casal.

As informações atuais não são suficientes para contra-indicar o uso de ACO em mulheres HIV-positivas, desde que não haja qualquer outra contra-indicação para o uso de terapia hormonal, ou estado de imunossupressão importante. por outro lado, é importante ressaltar que o uso de contraceptivo hormonal não protege contra a transmissibilidade do HIV.

## 5. Deve-se utilizar o dispositivo intra-uterino (DIU) na mulher com HIV?

As pacientes HIV-positivas não devem ser consideradas para o uso do DIU. Tal método contraceptivo promove uma resposta inflamatória no endométrio determinando ulcerações. Podendo acarretar também anemia ferropriva pelo aumento do fluxo menstrual.

Segundo alguns autores o DIU está associado a aumento da incidência de doença inflamatória pélvica (DIP) e abscessos tuboovarianos. Tal tendência é significativamente maior nas pacientes HIV-positivas, já que durante a inserção há aumento do risco de infecção e conseqüente ascensão de germes do trato genital inferior para o superior. Tais possibilidades necessitam ser confirmadas por estudos epidemiológicos de larga escala.

Estudos realizados na África têm demonstrado que mulheres HIV positivas com DIP apresentam um aumento na progressão para a AIDS quando são usuárias de DIU.

Existem outras razões para contra-indicar-se o uso do DIU em mulheres HIV-positivas. O sangue menstrual abundante e de longa duração pode expor o parceiro sexual a grandes quantidades de linfócitos, macrófagos e possivelmente vírus. A presença de células inflamatórias no conteúdo vaginal induzidos pela presença do fio do DIU no canal endocervical, e a possibilidade desse mesmo fio levar a microulcerações no pênis parecem favorecer a transmissibilidade do vírus da mulher para o homem.

## 6. Qual o efeito da gravidez na infecção pelo HIV?

A redução da imunidade celular durante a gravidez representa um fator de risco para a progressão da infecção pelo HIV. Estudos demonstraram que as subpopulações de linfócitos, principalmente CD4+, caem durante o segundo trimestre da gravidez, tornando essas pacientes mais suscetíveis a infecções oportunistas, e progressivamente retomam aos níveis anteriores, após o parto.

Verificou-se também diferença estatisticamente significativa na evolução da infecção pelo HIV entre pacientes em diferentes estágios da doença, sendo que em grávidas com linfadenopatia generalizada (estágio III) o risco de desenvolvimento de doenças oportunistas é cinco a oito vezes maior do que nas grávidas assintomáticas (estágio II), além do que nestas últimas o índice de sobrevivência de um ano foi de 97,5%, enquanto nas grávidas estágio III foi de 84%.

Concluindo, a gravidez parece ser um fator de risco na evolução da infecção pelo HIV naquelas mulheres com doença avançada, como estágios III e IV, enquanto nas pacientes assintomáticas o curso da infecção parece não se alterar.



## 7. A infecção pelo HIV pode provocar aborto espontâneo?

Uma das mais freqüentes patologias obstétricas presentes em pacientes infectadas pelo HIV grávidas é o abortamento espontâneo, sendo que na África pode chegar a 15%, contra 7% no grupo controle (mulheres da mesma região geográfica, grávidas e com sorologia anti-HIV-negativa).

Teoricamente se o vírus infecta tecido trofoblástico da placenta no início da gravidez, pode-se ter maior taxa de abortamento.

Vários estudos demonstraram a presença de vírus em tecidos de fetos abortados na décima quinta, vigésima e vigésima oitava semanas de gravidez.

*In vitro*, observou-se que o tecido placentário pode ser infectado através da fagocitose ativa de complexo HIV- IgG por macrófagos placentários com receptor CD4 em sua superfície.

O estágio da infecção na mulher grávida também interage na ocorrência de abortamento, sendo que aquelas em estágios III e IV têm maiores riscos quando comparadas com as de estágio II (assintomáticas).

Outros fatores responsáveis pelo abortamento espontâneo em pacientes HIV-positivos são uso abusivo de drogas, álcool e fumo, como também infecção sistêmica materna e déficit nutricional.

## 8. A mulher com infecção pelo HIV apresenta maior risco de desenvolvimento de complicações na gravidez?

A redução de atividade da imunidade celular observada no primeiro trimestre da gravidez torna pacientes HIV-positivas mais suscetíveis a infecções oportunistas, tendendo a complicar o curso da gravidez.

Sabe-se que a frequência dessas infecções está diretamente ligada ao número de células CD4+ em sangue periférico, sendo mais frequentes com este abaixo de 300 células/mm<sup>3</sup>.

Além disso, a presença de estágios clínicos III e IV nessas pacientes aumenta a frequência de infecções oportunistas em até 10 vezes quando comparadas com o estágio II (assintomáticas).

As infecções mais frequentes na gravidez são pneumocistose pulmonar, candidíase, tuberculose principalmente a forma disseminada, toxoplasmose, citomegalovirose e doenças sexualmente transmissíveis como sífilis, herpes genital, clamídia e micoplasma.

A relação entre tuberculose e gravidez em soronegativas tem sido discutida, acreditando-se que a história natural dessa doença não se altere com a gravidez, assim como também a tuberculose não aumente os riscos de complicações durante esse período. Entretanto, o impacto da infecção pelo HIV nas mulheres grávidas com coexistência de tuberculose ainda é objeto de estudos.

Estudos recentes sobre toxoplasmose e gravidez em mulheres HIV-positivas detectaram um aumento do risco de reativação somente com CD4 abaixo de 200 células/mm<sup>3</sup>.

A infecção oportunista mais frequente em mulheres soropositivas é pneumocistose pulmonar, sendo que sua frequência em estágios III e

· IV é de 24%, enquanto nas pacientes estágio II decresce para 3,5%.

Merece citação o aumento significativo da incidência de trombocitopenia entre grávidas com infecção pelo HIV, envolvendo combinação de anticorpos antiplaquetários, complexos imunecirculantes, como também supressão medular.

## 9. Que fatores influenciam a transmissão materno-fetal do HIV?

As taxas de transmissão vertical do HIV variam em diferentes regiões do mundo. De acordo com estudos epidemiológicos, nos países desenvolvidos oscilam de 14 a 33% e em países em desenvolvimento, de 20 a 39%.

Tais diferenças são devidas às variações de metodologias utilizadas nos estudos, as desigualdades nas taxas de prevalência de fatores que influenciam a transmissão, como estágio da doença materna e aleitamento. Assim, nos locais onde a epidemia iniciou-se existem mais mulheres com doença avançada e consequentemente maiores índices de transmissão vertical. Por outro lado, quando as chances de sobrevivência da criança com outro tipo de alimentação são precárias (desnutrição, diarreia, etc.)

Diversas pesquisas têm demonstrado maiores taxas de transmissão vertical em mães com baixos níveis de CD4. Não se sabe se os níveis de CD4 são fatores independentes de risco ou se são marcadores de outros fatores que podem influenciar a maior taxa de transmissão, como por exemplo uma maior carga viral. Existem evidências de que níveis aumentados do antígeno p24 no soro materno também estão associados à transmissão perinatal do HIV.

Estudos realizados na África demonstraram que mães de recém nascidos infectados apresentavam níveis de vitamina A significativamente mais baixos do que mães de recém-nascidos não infectados. São necessárias novas pesquisas para determinar o real papel da vitamina A na transmissão vertical.

A resposta imunológica materna também tem influência na transmissão vertical. Assim, baixos níveis de anticorpos anti-gp120 no soro materno e ausência de anticorpos contra domínios específicos da gp 120 e da gp41 estariam associados a maiores taxas de transmissão. Por outro lado a fase aguda da infecção viral, ou seja, seu estágio inicial, estaria mais associada à transmissão vertical, já que nesta fase ainda não ocorreu formação de anticorpos.

Fatores relacionados à cepa do vírus infectante podem influenciar a transmissão perinatal. Análise do genoma de vírus isolados da mãe e do conceito demonstraram que a população viral da criança é mais homogênea do que a população de vírus na respectiva mãe. Talvez esta relação ocorra devido à pressão imune materna, ou seja, seriam transmitidos ao conceito os vírus que resistissem à neutralização pelos anticorpos da mãe. Propriedades biológicas do vírus também influenciam a transmissão para o conceito. Dentre estas destacam-se a velocidade de replicação em células nononucleares do sangue periférico e o tropismo por linhagens de células T.

Ainda não está claro se o HIV é transmitido para o conceito dentro de células infectadas ou na forma livre, a partir do plasma infectado.

## 10. Como ocorre a transmissão vertical e qual é seu real risco?

A transmissão vertical pode ocorrer durante a gravidez, durante o trabalho de parto e o parto e no período pós-natal. Objetivando um melhor planejamento de intervenções têm-se dividido a transmissão vertical em três períodos: intra-uterino, intraparto e pós-parto, através do aleitamento.

Embora seja difícil precisar com exatidão quando a criança se torna infectada, técnicas de laboratório mais sofisticadas, como o PCR e o isolamento do vírus têm sido utilizadas para determinar o tempo provável de transmissão.

Com relação aos mecanismos de transmissão do HIV da mãe para o conceito devem ser considerados:

- a) transmissão através da placenta, durante a gestação ou durante o trabalho de parto;
- b) exposição ao sangue e/ou secreções durante o trabalho de parto e o parto;
- c) através do leite materno.

O isolamento do HIV em tecidos fetais pós-abortamento e no fluido amniótico leva à conclusão sobre a transmissão intra-uterina. Tal forma de transmissão é mais freqüente no final do que no início da gravidez. Estudos epidemiológicos sugerem que processos inflamatórios e/ou infecciosos do córion e do âmnion, mesmo causados por outros vírus e bactérias, podem facilitar tal tipo de transmissão.

A exposição ao sangue ou secreções maternas durante o trabalho de parto e o parto aumenta o risco de transmissão. Embora alguns estudos de meta-análise tenham apontado para um menor índice de contaminação do feto quando o parto é realizado através da cesárea, as conclusões sobre qual seria a melhor via de parto ainda não são definitivas. Os estudos analisados tiveram duas limitações: não fizeram distinção entre cesárea eletiva e de urgência e não consideraram os diferentes fatores maternos que pudessem influir nas taxas de transmissão.

Para mulheres com mesmos valores de CD4 a taxa de transmissão é mais elevada nas que tiveram ruptura precoce de membranas por um período de quatro horas ou mais.

Procedimentos invasivos como episiotomia e o uso de escalpes fetais aumentam o risco de contato do conceito com as secreções maternas infectadas, aumentando a possibilidade de infecção.

A transmissão através do leite foi documentada entre mulheres que se tornaram infectadas no pós-parto ou através de transfusões de sangue ou de relações sexuais. O isolamento positivo do vírus no leite materno confirmou tal hipótese.

A possibilidade de contaminação da criança através do aleitamento materno é de aproximadamente 14%. Caso a infecção aguda materna ocorra durante o aleitamento, tal possibilidade aumenta para 29%.

Alguns fatores como o uso de cigarros, multiplicidade de parceiros, anemia materna poderiam aumentar o risco de transmissão vertical do HIV, segundo alguns estudos. Tais hipóteses necessitam de maior confirmação.



**11. Existe algum teste que indique se uma determinada mulher apresenta maior chance de transmissão do HIV para o feto?**

A análise de vários parâmetros na mulher grávida portadora de HIV pode sugerir maior chance de transmissão materno-fetal desse vírus. Sabe-se que doença clínica avançada, baixa contagem de células CD4+ e antígeno p24 aumentado estão associados com maior transmissibilidade do HIV para o feto.

A partir de vários estudos, obteve-se que a porcentagem de transmissão em mulheres com doença em estágio III ou IV é de 30%, enquanto nas assintomáticas (estágio II), quando a replicação viral está reduzida no sangue periférico, essa taxa é de 14%.

A avaliação das subpopulações de linfócitos é outro parâmetro de grande importância, porque a porcentagem de transmissão em mulheres com CD4 abaixo de 400 células/mm<sup>3</sup> é alta.

Apesar de validade duvidosa, a positividade de antígeno 24, indicando viremia materna, pode mostrar também maior risco de transmissão materno-fetal.

Atualmente, a técnica RNA-PCR quantitativo e b- DNA (Branched DNA), métodos usados para estimar a carga viral, podem ser usados para se prever o maior ou menor risco de transmissão fetal.

## 12. Quais são as orientações para o pré-natal e as intervenções no parto nas mulheres infectadas pelo HIV ?

O primeiro passo para reduzir a transmissão vertical é a identificação das gestantes HIV-positivas a fim de que recebam os cuidados adequados. Neste sentido, os serviços de pré-natal devem oferecer à gestante o aconselhamento e o teste voluntário, o mais cedo possível, para que seja instituída a terapêutica e tomadas as decisões pertinentes desejadas.

Em pacientes HIV-positivas grávidas são comuns alterações hematológicas, disfunção imune e maior prevalência de outras doenças sexualmente transmissíveis. Ocorrem maiores índices de baixo peso ao nascer, trabalho de parto prematuro, ruptura precoce de membranas e doenças infecciosas. Tais pacientes podem também ser usuárias de drogas ilícitas que por si só prejudicam o transcorrer da gestação.

O pré-natal de gestantes HIV-Positivas é considerado de alto risco e, deverá ser realizado segundo as condutas téticas clássicas para o alto risco, inclusive com perfil biofísico e cardiotocografia em épocas adequadas. Todavia estão proscritos todos os processos invasivos, como por exemplo a cordocentese, amniocentese e biópsia de vilos coriais, já que tais procedimentos aumentam a possibilidade de transmissão vertical.

O rastreamento e a terapêutica das patologias infecciosas devem ser cuidadosos e, dependendo do estado materno, deve ser instituída a profilaxia das infecções do trato respiratório.

As gestantes portadoras do HIV devem receber terapêutica antiviral (AZT) a partir de 14 semanas de gestação, na dosagem de 600mg/dia (seis comprimidos ao dia). Iniciando-se o trabalho de parto, o medicamento deve ser administrado por via endovenosa. O uso do AZT pode reduzir significativamente a transmissão vertical. Alguns estudos demonstraram que a droga atravessa a placenta por difusão passiva, os níveis detectados em recém-nascidos foram os mesmos ou discretamente mais elevados do que os níveis maternos no momento do parto. Dentre os efeitos colaterais, o mais freqüentemente observado tem sido a anemia. Até o momento não foi observada associação do uso de AZT com malformações congênitas.

Existem questionamentos sobre a possibilidade de resistência do vírus ao medicamento e sobre os efeitos a longo prazo sobre o conceito. Para elucidar estas e outras questões estão sendo realizados estudos prospectivos.

Existem ainda poucas informações sobre o uso de outras drogas anti-retrovirais durante a gravidez. Por tal motivo essas ainda não fazem parte dos protocolos de conduta do pré-natal das gestantes HIV positivas. As mesmas considerações são válidas para a administração de imunoglobulina hiperimune a gestante.

Iniciado o trabalho de parto a vagina deve ser lavada para remover todas as secreções maternas presentes. As substâncias utilizadas são polivinil pirrolidona iodo, hipoclorito de sódio e cloreto de benzalcônio, que possuem a propriedade de inativar o vírus.

O AZT deve ser administrado por via endovenosa na dosagem de 2mg/kg de peso por hora até o parto. É importante que o recém-nascido receba o medicamento por um período de seis semanas, na dosagem de 2mg/kg/dia, via oral.

Não existe ainda consenso sobre qual seria a via de parto mais adequada para as pacientes HIV-positivas. Embora existam estudos demonstrando uma redução de 4,9% na transmissão vertical com a utilização da cesárea, esta leva a maior morbidade pós-operatória em tais pacientes. Deve-se postergar a ruptura das membranas até quando possível já que tal situação favorece a contaminação fetal.

Quando for indispensável a realização da episiotomia, esta deve ser protegida com compressas molhadas com a solução utilizada para a lavagem vaginal quando ocorrer o desprendimento do feto. Deve-se proceder rapidamente ao clampeamento do cordão umbilical. A limpeza das vias aéreas do recém-nascido deve ser feita com muita delicadeza, prescrevendo-se aspirações com tubo rígido.



### **13. Que orientação deve ser dada à mulher em relação à amamentação?**

A possibilidade de contaminação da criança através do aleitamento materno é de aproximadamente 14%. Caso a infecção aguda materna ocorra durante o aleitamento tal possibilidade aumenta para 29%.

Frente a estes dados tem-se como norma que a mulher portadora do HIV não deve amamentar, nem doar leite, evitando a potencial transmissão da doença ao recém-nascido não-infectado.

Nos países em desenvolvimento, porém, muitas vezes os benefícios do aleitamento materno são tão importantes que prevalecem sobre os riscos, mesmo em mulheres portadoras do HIV. Assim, quando não há possibilidade do uso de alternativas alimentares seguras e eficazes para o recém-nascido, a mãe biológica deve alimentar, mesmo sendo HIV-positiva. Nessa situação a criança, sempre que possível, deverá receber o leite de sua mãe HIV-positiva desde que este seja adequadamente pasteurizado. A pasteurização consiste no aquecimento do leite a 62,5°C por 30 minutos. Através deste processo as partículas do HIV presentes no leite humano são inativadas. É importante lembrar que o congelamento ou a liofilização do leite não inativam o HIV. Tais processos podem ser utilizados apenas quando, previamente, for realizada a pasteurização.

Frente ao crescente avanço da infecção pelo HIV em mulheres está totalmente desaconselhada a prática do aleitamento pelas "amas de leite". O chamado "aleitamento cruzado", relativamente comum nos alojamentos conjuntos, também está contra-indicado frente ao quadro atual.

São necessários estudos posteriores para identificar os fatores maternos (mastite, estágio da infecção, etc.) e os fatores relacionados a criança que possam facilitar ou inibir a transmissão do HIV através do leite materno.

#### **14. Há métodos naturais ou artificiais para que mulheres não infectadas pelo HIV engravidem de seus parceiros soropositivos sem correr o risco de serem contaminadas?**

A transmissão de agentes infecciosos através da inseminação artificial já foi bastante documentada. A partir de 1985 o CDC recomendou o rastreamento da infecção pelo HIV como rotina no sêmen de doadores. A possibilidade de contaminação pelo HIV através da inseminação, embora, também já foi documentada. No entanto, os fatores de risco para tal contaminação permanecem desconhecidos e dificilmente serão elucidados, pelas dificuldades práticas que as pesquisas em tal sentido ofereceriam. Não está elucidado se existem diferenças na eficácia de transmissão entre o sêmen fresco e o sêmen congelado.

Apenas Semprini e cols., em 1992 e 1993, descrevem com sucesso a não-transmissão do vírus do HIV de homens contaminados para suas parceiras sexuais, quando da realização de inseminação artificial, após processamento do sêmen obtido. Este trabalho porém é contestado, pois não é descrito no mesmo o tempo e estágio da infecção pelo HIV nos parceiros masculinos, assim como a contagem de CD4, leucócitos no ejaculado e utilização de anti-retrovirais no período de coleta. Estes dados são de relevada importância pois parece que a recuperação do vírus do HIV no sêmen é maior em homens com estágio avançado da doença, baixos níveis de CD4, sem terapia anti-retroviral e com leucócitos no sêmen.

**15. A evolução da AIDS na mulher é diferente do homem?**

No início da epidemia da AIDS o número de mulheres infectadas era muito menor que o de homens e o diagnóstico nestas freqüentemente era tardio, já nas fases muito avançada da doença. Tal fato parecia demonstrar que as mulheres poderiam progredir mais rapidamente para o estágio de AIDS quando comparado aos homens. Com a progressão da epidemia e o reconhecimento mais precoce da infecção nas mulheres ficou claro que não havia diferença de evolução da doença entre homens e mulheres.

# Aspectos Clínicos e Tratamento Específicos

## F - Manifestações Pediátricas

01 - Quais as formas de transmissão de infecção no grupo pediátrico ?

02 - Qual o risco de uma criança nascida de uma mãe infectada ser contaminada pelo vírus ?

03 - Como se pode detectar o HIV em crianças nascidas de mães HIV-positivas ?

04 - É possível afirmar, com certeza, que uma criança não esteja infectada pelo HIV sem realizar os exames para detecção do vírus ?

05 - Quem deve dar permissão para realização do teste na criança ?

06 - Quais são os sinais precoces de infecção pelo HIV na criança ?

07 - Por que as infecções bacterianas são tão comuns nas crianças infectadas pelo HIV ?

08 - Por que motivos as crianças levam até após o primeiro ano de vida para produzir uma resposta de anticorpos ao HIV ?

09 - Quando ocorrem mais frequentemente os problemas respiratórios relacionados ao HIV nas crianças ?

10 - O que é pneumonia intersticial linfóide ? Como diagnosticá-la e tratá-la ?

11 - Como diferenciá-la da PCP ?

12 - Quais são as manifestações neurológicas em crianças ?

13 - Qual o prognóstico da infecção pelo HIV na infância ?

14 - Qual a gravidade deste problema em nosso meio e qual sua distribuição pelas faixas etárias pediátricas ?

15 - Que tratamentos anti-HIV são disponíveis para este grupo ?

16 - Como é a classificação de AIDS pediátrica ?

## 17 - Como interpretar a contagem de células CD4 + neste grupo etário ?

### Bibliografia Consultada

## **1. Quais as formas de transmissão de infecção no grupo pediátrico?**

A transmissão vertical responde por 78,3% dos casos de AIDS no grupo pedlátrico no Brasil. As práticas sexuais correspondem a 0,7%, o uso de drogas intravenosas por 2,4%, transfusão de sangue e derivados por 14% (para mais detalhes ver pergunta 9, seção 6E).

A transmissão vertical pode ocorrer durante a gestação, durante o parto ou após o nascimento, por leite materno. A transmissão intra-uterina é possível em qualquer fase da gravidez, porém é menos freqüente no primeiro trimestre. As infecções ocorridas neste período não têm sido associadas a malformações fetais. O risco de transmissão do HIV da mãe para o filho pode ser reduzido em até 67% com o uso de AZT durante a gravidez e o parto, associado à administração da mesma droga ao recém-nascido por seis semanas. A transmissão pelo leite materno é evitada com o uso de aleitamento artificial em filhos de mães soronegativas para o HIV.

## **2. Qual o risco de uma criança nascida de uma mãe infectada ser contaminada pelo vírus?**

Este dado é variável de país para país. Na Europa e Estados Unidos varia de 10% a 39% e na África de 28% a 52%. No Brasil há poucos estudos sobre a transmissão vertical e atualmente considera-se tal risco variando entre 14% e 30%. Um estudo realizado nos Estados Unidos (ACTG-076) demonstrou redução na transmissão vertical de 25,55% para 8,3% com o uso de AZT durante a gravidez.

### 3. Como se pode detectar o HIV em crianças nascidas de mães HIV-positivas?

O diagnóstico precoce da infecção é necessário para identificar crianças que possam beneficiar-se do uso de terapia antiviral precoce, tratamento profilático de infecções oportunistas, desordens do desenvolvimento e problemas psicossociais.

Alguns testes diagnósticos usados podem prover informações que ajudam a estabelecer tempo de transmissão da mãe para criança. A efetividade de medidas preventivas, tais como terapia antiviral, globulina hiperimune anti-HIV ou futuras vacinas, pode depender da determinação do tempo de transmissão.

Dos testes usados os mais comuns são:

**ELISA** (*enzyme linked immunosorbent assays*): foi o primeiro teste introduzido na identificação dos pacientes HIV + com especificidade e sensibilidade maior que 98,8%. Tal teste identifica única e exclusivamente anticorpos, não fazendo diferenciação entre os anticorpos produzidos pela mãe e transferidos por via placentária para o feto e os anticorpos da classe IgG produzidos pelo feto. Quando o acompanhamento do recém-nato se faz única e exclusivamente por teste tipo ELISA deve-se repeti-lo até o segundo ano de vida, quando é possível dizer-se que os anticorpos específicos detectados são produzidos pela própria criança, e não anticorpos maternos transferidos por via placentária.

**WESTERN BLOT:** é usado na prática diária como teste suplementar ou confirmatório do ELISA. Detecta exclusivamente anticorpos da classe IgG. Pode ser usado no acompanhamento de recém-natos comparando as bandas identificadas inicialmente com aquelas que surgem posteriormente, desta forma o diagnóstico pode ser firmado ainda no primeiro ano de vida.

**PESQUISA DE ANTICORPOS IgA E IgM anti-HIV:** por não atravessarem a placenta sua presença no soro da criança indica infecção. As dificuldades com tais anticorpos se devem sobretudo à possibilidade de negatividade até três meses e positividade após seis meses, fato que não possibilita o uso desta técnica para diagnóstico precoce. Isto ocorre porque o anticorpo IgA não é produzido em quantidade suficiente para ser detectado durante os primeiros meses de vida, o mesmo ocorrendo nos anticorpos da classe IgM. Anticorpos das classes IgA e IgM podem ser detectados pelas técnicas de ELISA ou de IMUNOBLOT. Esta técnica requer que a IgG materna seja removida previamente, e a falha nesta remoção é o empecilho no seu uso.

**DETECÇÃO DE ANTÍGENO p24:** pode ser de ajuda porém nos primeiros seis meses de vida geralmente resulta negativa devido ao excesso de anticorpos maternos, que concorrem para a formação de imunocomplexos com partículas p24 produzidas pelo recém-nato, tornando o teste falso-negativo. A acidificação de amostras de sangue da criança pode desfazer os imunocomplexos e aumentar a possibilidade de positividade do teste. Esta é uma técnica diagnóstica utilizada rotineiramente.

**CULTURA PARA HIV:** é uma das técnicas mais sensíveis para detecção da infecção pelo HIV. Não é usada rotineiramente para diagnóstico, já que envolve dificuldades técnicas e exige condições laboratoriais especiais de segurança, não disponíveis na maioria dos serviços. Demora em média de sete a 28 dias para evidenciar o crescimento do vírus.

**PCR** (polimerase-chain-reaction): reação baseada na detecção de genoma viral amplificado em sangue periférico é a técnica mais sensível no diagnóstico de infecção pelo HIV. Detecta o DNA-proviral eliminando



o problema da persistência de anticorpos maternos. Exibe 30% a 60% de positividade ao nascimento e próximo a 100% aos três meses nas crianças infectadas. Esta técnica está disponível em alguns laboratórios de nosso meio.

#### **4. É possível afirmar, com certeza, que uma criança não esteja infectada pelo HIV sem realizar os exames para detecção do vírus?**

Não. Independente do diagnóstico clínico da infecção pelo HIV, a certeza deve ser corroborada com exames laboratoriais específicos.

Isto se deve à necessidade do diagnóstico precoce, quando se leva em consideração que o grupo não exibe as mesmas características de evolução da doença que os adultos. Nas crianças o desenvolvimento de sintomas podem iniciar-se nos primeiros meses (entre nove e 15 meses) de vida, tais como infecções oportunistas e encefalopatia pelo HIV, com rápida progressão e mortalidade precoce. Se tal declínio clínico não ocorre nesta faixa etária, as crianças podem alcançar a idade de cinco anos e a partir de então exibirem quadros infecciosos bastante característicos, tais como pneumonia intersticial linfóide e infecções bacterianas recorrentes, relacionadas com melhor prognóstico. Algumas crianças apresentam longo período de incubação, chegando, às vezes, até a adolescência com ótimo desenvolvimento físico e psicológico sem nenhuma infecção oportunista, situação mais freqüentemente descrita no grupo de crianças hemofílicas.

Esta heterogeneidade na expressão e tempo do início dos sintomas permanece por ser explicada. Fatores genéticos, cepa viral, co-fatores e o tempo e forma de transmissão da infecção podem também contribuir para tal diversidade.

## **5. Quem deve dar permissão para realização do teste na criança?**

Os pais (pai ou mãe) devem ser consultados antes da realização de exames para detecção de infecção pelo HIV. Na ausência dos pais, cabe ao responsável legal pela criança (pessoa determinada pelo Juiz de Menores como responsável pelo menor, geralmente parentes próximos) autorizar a coleta do exame. Caso os pais ou responsáveis negarem autorização e o médico julgar que a realização do teste é essencial para a saúde da criança pode-se recorrer ao Juizado de Menores, pedindo ao juiz que utilize um instrumento de restrição temporária do pátrio poder para permitir que os exames necessários sejam feitos.

## 6. Quais são os sinais precoces de infecção pelo HIV na criança?

De modo geral as crianças infectadas pelo HIV por via vertical nascem saudáveis, sem nenhum sinal clínico que indique a presença do vírus, e assim permanecem nos primeiros meses de vida, mas a grande maioria delas apresenta algum sintoma relacionado ao HIV antes dos 12 meses de idade. Estudos de acompanhamento de crianças nascidas de mães soropositivas demonstraram que a doença pode manifestar-se em padrões distintos. Algumas crianças ficam subitamente doentes entre os três e seis meses de vida, já apresentando condições oportunistas graves e de prognóstico reservado, como pneumocistose pulmonar, citomegalovirose ou encefalopatia. Um outro grupo de crianças infectadas evolui de forma insidiosa, com evidências de atividade linfoproliferativa (pneumonia intersticial linfóide, linfadenomegalia, hepatoesplenomegalia, aumento de parótida e hipertrofia de tonsilas) e sinais gerais inespecíficos (febre, atraso no desenvolvimento neuropsicomotor, infecções bacterianas comuns freqüentes) aparecendo entre oito e 24 meses e progredindo lentamente.

Além dessas crianças que ficam doentes até os dois anos de idade há um grupo bem menor de crianças infectadas por via vertical que permanece assintomática por períodos mais longos, havendo descrição de casos que não manifestaram doença até os 12 anos de idade.

## **7. Por que as infecções bacterianas são tão comuns nas crianças infectadas pelo HIV?**

As células responsáveis pela resposta imune são globalmente afetadas pelo HIV, tanto em adultos quanto em crianças, porém estas últimas, por não terem seu sistema imune totalmente desenvolvido no momento da infecção, sofrem conseqüências diversas das encontradas nos adultos.

As células B, produtoras de anticorpos, encontram-se alteradas em número e função nas crianças infectadas pelo HIV, tornando-as deficientes na produção de resposta anticórpica a antígenos novos ou já conhecidos. Esta alteração funcional é multifatorial, decorrente da interação HIV-células B-células T, e sua manifestação clínica mais proeminente é a suscetibilidade a infecções bacterianas, já que estes germes são primariamente combatidos pela ação das imunoglobulinas.

## **8. Por que motivos as crianças levam até após o primeiro ano de vida para produzir uma resposta de anticorpos ao HIV?**

○ sistema imune fetal é capaz de responder precocemente com a produção de anticorpos a vários antígenos. Alguns experimentos demonstraram que a produção de anticorpos específicos contra o HIV, particularmente da classe IgG, está presente ao nascimento. Ativação policlonal de células B, demonstrada pela elevação de gamaglobulinas plasmáticas, é um achado prematuro sendo inclusive um indicador de diagnóstico da infecção pelo HIV nos primeiros 12 meses de vida, acreditando-se que este tipo de resposta seja específica ao vírus. O que ocorre na realidade é que a incapacidade de diferenciar entre anticorpos de classe IgG secretados ativamente pela placenta (materno) e aqueles produzidos pela criança impossibilitam o diagnóstico sorológico nesta fase da vida, e não que a criança não monte resposta humoral antiviral específica.

## 9. Quando ocorrem mais freqüentemente os problemas respiratórios relacionados ao HIV nas crianças

Pneumonias bacterianas ocorrem com maior freqüência em crianças sintomáticas de qualquer faixa etária do que na população em geral e são causadas pelos agentes etiológicos usuais (*H. influenzae*, pneumococos, *S. aureus*). Por isso recomenda-se um esquema especial de vacinação para crianças infectadas pelo HIV que inclui a vacina contra *Haemophilus influenzae* tipo B aos 2, 4, 6 e 15 meses de idade e vacina contra pneumococos aos 24 meses de idade.

Nos lactentes e pré-escolares com AIDS a forma predominante de tuberculose é a pulmonar, sendo que os quadros extrapulmonares têm maior freqüência em faixas etárias mais elevadas. Doença por *Mycobacterium avium-intracellulare* ocorre nas fases avançadas da doença, relacionada a maior grau de imunodepressão, geralmente sem comprometimento pulmonar.

A pneumonite intersticial linfóide (PIL) é um quadro pulmonar freqüente em crianças anti-HIV positivas, correlacionado a baixas contagens de linfócitos CD4+ em sangue periférico (ver pergunta 10).

A pneumonia por *Pneumocystis carinii* é bastante prevalente no grupo pediátrico. A contagem de células CD4+ indicativa de profilaxia primária para pneumonia por *P. carinii* pode ocorrer nas crianças HIV+ de qualquer faixa etária, sendo a pneumopatia mais relacionada a contagem de células CD4+ que a idade. Pode ser evitada com o uso profilático de cotrimoxazol.

## 10. O que é pneumonia intersticial linfóide? Como diagnosticá-la e tratá-la?

A pneumonia Intersticial linfóide (PIL) é uma doença pulmonar intersticial cronicamente progressiva que ocorre freqüentemente em crianças com infecção pelo HIV, sendo rara em adultos. Sua etiologia não está ainda esclarecida, mas tanto o vírus Epstein-Barr como o DNA e RNA do HIV já foram demonstrados em tecidos pulmonares das crianças com PIL. Essas crianças apresentam altos títulos de anticorpos atípicos que respondem especificamente ao EBV, mas o papel deste vírus na patogênese da doença ainda não está estabelecido.

Os pacientes acometidos inicialmente apresentam pouco ou nenhum sintoma. Gradualmente percebe-se tosse persistente, febre e hipersecreção pulmonar, evoluindo com alterações do ritmo respiratório, hipoxia e cianose progressivas. O baqueteamento dos dedos é sinal característico. Pode ser acompanhado por linfadenomegalia, hepatoesplcnomegalia e hipertrofia de parótidas. Essa evolução pode ser crônica ou subaguda e os pacientes acometidos geralmente apresentam contagem média de CD4 de 200 Cél/mm<sup>3</sup>. A radiografia de tórax tipicamente mostra infiltrado reticulonodular difuso, e mais raramente infiltrado local.

O diagnóstico definitivo requer exame histopatológico. O diagnóstico através de biópsia por broncoscopia é obtido em 30-50% dos casos e biópsia pulmonar a céu aberto é freqüentemente necessária.

O tratamento é feito com anti-retrovirais e corticóide, só devendo se iniciar a terapêutica quando a PO<sub>2</sub> for menor que 65mmHg. Faz-se inicialmente dose de ataque de prednisona (1 -2mg/kg/dia, via oral, por três a quatro semanas). Alternativamente pode-se usar cloroquina (1 5mg/kg/ l x/dia, via oral, por três-quatro semanas). O tratamento de manutenção é realizado com cloroquina (15mg/kg/dia).



## 11. Como diferenciá-la da PCP?

Os sintomas e sinais clínicos da PCP e da PIL são bastante semelhantes, com a diferença que a PCP tem evolução mais aguda, enquanto a segunda tem uma evolução subaguda ou crônica.

Laboratorialmente pode-se notar nos pacientes com PIL maiores elevações das imunoglobinas séricas e menores aumentos da DHL do que nas crianças infectadas pelo HIV com PCP.

O diagnóstico diferencial definitivo é feito pela biópsia na qual são observados agregados linfóides modulares peribronquiolares, alguns com centros germinativos, ou uma infiltração difusa dos septos alveolares e áreas peribronquiolares pelos plasmócitos e linfócitos nas crianças com PIL, além de não se evidenciar agente etiológico.

## 12. Quais são as manifestações neurológicas em crianças?

### I - Encefalopatia pelo HIV:

É uma doença neurológica geralmente progressiva, caracterizada por um ou mais dos seguintes achados evolutivos:

- perda de marcos (estágios) de desenvolvimento ou habilidade intelectual;
- crescimento cerebral retardado (microcefalia adquirida e/ou atrofia cerebral demonstrada por tomografia computadorizada ou ressonância magnética);
- déficits motores simétricos progressivos manifestos por dois ou mais dos seguintes achados: paresia, tônus anormal, reflexos patológicos, ataxia ou distúrbio de marcha.

A doença também pode ter apresentação estática, com déficit neurológico não progressiva. A tomografia computadorizada de crânio geralmente mostra atrofia cortical, ocasionalmente com calcificações de gânglios da base e substância branca. O exame líquórico e o EEG não revelam alterações significativas.

### 2) *Toxoplasma gondii* (Toxoplasmose adquirida)

Doença rara em crianças, sendo mais freqüente em escolares e adolescentes. O quadro clínico é de sinais neurológicos focais, convulsões e cefaléia. A tomografia computadorizada de crânio mostra lesões inflamatórias isoladas ou múltiplas, com lesões características em anel após injeção de contraste. A dosagem de anticorpos específicos antitoxoplasma em sangue e liquor pode auxiliar o diagnóstico. O diagnóstico de certeza é dado pelo exame anátomo-patológico da região acometida, mas os riscos inerentes ao procedimento fazem com que biópsia cerebral seja indicada apenas se não houver resposta a terapêutica.

### 3) Meningite por *Cryptococcus neoformans*

Quadro raro em crianças pré-escolares, causa cefaléia de intensidade variável e mais raramente febre e sinais de localização. O exame líquórico freqüentemente é não-inflamatório, e a Tinta da China mostra a presença do fungo em cerca de 80% dos casos. A pesquisa de antígeno solúvel específico é mais sensível, com positividade em mais de 90% dos casos.

### 4) Meningoencefalite tuberculose

Doença de início insidioso e curso progressivo, caracterizada por irritabilidade, convulsões, sintomas de hipertensão intracraniana e eventualmente sinais de descerebração. O exame líquórico evidencia hipoglicorraquia, hiperproteínoorraquia e pleocitose moderada. A pesquisa direta e a cultura de bacilos álcool-ácido resistentes no liquor pode ou não ser positiva. A incidência nos pacientes HIV não tem se mostrado diferente da população em geral da mesma faixa etária.

### 5) Acidente Vascular Cerebral

Quadro neurológico de instalação aguda, com sinais neurológicos focais e cefaléia. É raro em crianças. Pode ser isquêmico ou hemorrágico, nesse último caso geralmente associado a plaquetopenia.

## 6) Meningites Bacterianas

Quadro clínico de febre, queda do estado geral, vômitos, convulsões, irritabilidade e abaulamento da fontanela. O exame líquórico mostra pleocitose com neutrofilia, hipoglicorraquia e hiperproteiorraquia. Quando realizada antes do início de terapêutica com antibióticos a bacterioscopia no líquor, associada a cultura e prova do látex para meningococo, *Haemophilus* e pneumococo é bastante sensível.

## 7) Tumores

Tumores de sistema nervoso central . (SNC) são raros em crianças HIV+, aparentemente com a mesma incidência que em crianças soronegativas para HIV da mesma faixa etária. o tumor mais frequentemente encontrado, definidor de AIDS, é o linfoma primário de SNC, caracterizado clinicamente por convulsões, hemiparesia e perda de memória. A tomografia computadorizada de crânio mostra lesão geralmente solitária de 3cm, com captação de contraste variável.

Quando se institui terapêutica antitoxoplasmose, baseando-se no quadro clínico e nos achados radiológicos, não se observa o diagnóstico confirmatório é feito por biópsia cerebral e análise histológica do material coletado.

### 13. Qual o prognóstico da infecção pelo HIV na infância?

O intervalo entre a infecção pelo HIV e o início dos sintomas ou desenvolvimento de AIDS plenamente manifesta é mais curto em crianças menores do que nos adultos, especialmente naquelas infectadas no período perinatal. Embora a idade no momento do diagnóstico de AIDS tenha aumentado, as crianças afetadas no período perinatal apresentam uma idade média de nove meses no evento do diagnóstico, enquanto que, nas crianças que adquiram AIDS através de transfusão, o intervalo entre a transfusão e o diagnóstico é, em média, de 17 meses. O diagnóstico de AIDS foi bastante retardado (até sete anos e meio após a infecção pelo HIV) em algumas crianças infectadas por transfusão.

A doença pelo HIV é mais complicada no lactente que no adulto, em decorrência das anormalidades funcionais significativas na imunidade humoral e também na imunidade celular. Assim, as crianças infectadas podem não somente apresentar PCP e as complicações da AIDS do adulto, como são suscetíveis a infecções bacterianas de repetição, ameaçadoras de vida, entre as quais se incluem as causadas por *Haemophilus* e *Streptococcus*.

Adicionalmente, a alta incidência de pneumonia intersticial linfóide e de encefalopatia pode causar profundo impacto no sistema nervoso, inclusive com grave comprometimento do desenvolvimento motor e cognitivo.

#### **14. Qual a gravidade deste problema em nosso meio e qual sua distribuição pelas faixas etárias pediátricas?**

A infecção pelo HIV em crianças no Brasil consiste em um problema de saúde pública de grande ascendência desde o início da epidemia da AIDS, totalizando um número de 2.358 casos notificados em menores de 13 anos de idade, ou seja, 3,08% dos 76.396 casos de 1980 até 1995, considerando-se o número crescente de casos a cada ano. A transmissão perinatal mantém-se como predominante, com 1.733 casos até o final de 1995, apesar das taxas de risco terem reduzido de 30 -70% no início da epidemia, para 14-30% atualmente, com tendências a baixarem ainda mais com a administração de AZT para a mãe na gestação, antes e durante o parto e para o recém-nascido após, o parto. Apesar desse fato, o que se tem observado em outras categorias de exposição, como a transmissão sexual, seja hetero ou homossexual, e o uso de drogas injetáveis, é o aumento do número de casos dentro da faixa etária entre 10-14 anos, ressaltando-se a grande tendência a cruzar-se estas duas condições de exposição em um mesmo paciente. Especificamente, no que se refere a-transmissão via transfusão sanguínea, houve uma diminuição no número de casos notificados em decorrência da legislação de controle do uso de sangue e derivados do ano de 1986. Existe ainda uma parcela de casos dos quais não está definida a categoria de exposição. A distribuição por faixa etária dos casos de infecção por HIV na infância, relacionando o total de casos notificados entre 1980 - 1995 é a seguinte: menores de um ano - 843 casos; um a quatro anos - 1005 casos; cinco a nove anos - 364 casos; 10 a 14 anos 224 casos.

## 15. Que tratamentos anti-HIV são disponíveis para este grupo?

As drogas anti-retrovirais recomendadas para uso pediátrico fazem parte do grupo de dideoxynucleosídeos inibidores da transcriptase reversa. O zidovudine (AZT) foi aprovado para uso em crianças em maio de 1990 pelo FDA e é o que melhor atravessa a barreira hematoencefálica, característica importante devido ao grande comprometimento do sistema nervoso central neste grupo de pacientes. A dose utilizada é de 180mg/m<sup>2</sup> de superfície corpórea a cada seis horas ou 7,5mg/kg/dose a cada oito horas. O didanosine (DDI), em uso corrente desde outubro de 1991, apresenta limitações quanto a penetração no SNC, sendo indicado para uso combinado com o AZT, ou como monoterapia quando há condições que contra-indiquem o uso do zidovudine. Dose de 5mg/kg/dose a cada 12 horas. O zalcitabine (DDC), não utilizado como monoterapia, pode ser indicado em combinação com AZT. A dose recomendada é 0,01 mg/kg/dose 8/8 h. O lamivudine (3TC) em fase terminal de estudo, também será uma opção terapêutica para estes pacientes, em combinação com o AZT. As combinações então podem ser feitas com: AZT + DDI; AZT + DDC; AZT + 3TC (este último em fase de análises preliminares).

As drogas anti-retrovirais, recentemente lançadas no mercado, estão sendo testadas em crianças. O indinavir e o saquinavir, associados a um ou mais inibidor da transcriptase reversa, estão sendo avaliados em relação a tolerância, toxicidade e efeito antiviral, havendo resultados preliminares promissores.

## 16. Como é a classificação de AIDS pediátrica?

Esta classificação de infecção pelo vírus da imunodeficiência humana em crianças publicada em 1994 pelo CDC substitui a anterior do ano de 1987. Neste novo sistema as crianças são classificadas dentro de categorias mutuamente exclusivas de acordo com três parâmetros : a) *status* de infecção; b) *status* clínico; e c) *status imunológico*.

A Tabela 6F.1 apresenta a classificação por suas categorias, a Tabela 6F.2 detalha a categoria imunológica baseada na contagem de células CD4 idade-específica e o percentual de linfócitos total e a Tabela 6F.3 apresenta as categorias clínicas de acordo com sintomas ou condições clínicas.

## 17. Como interpretar a contagem de células CD4+ neste grupo etário?

Sabe-se que a contagem de células CD4 considerada como normal é mais alta nas crianças do que nos adultos e que o declínio natural destes valores se dá nos primeiros anos de vida. Portanto, crianças podem desenvolver infecções oportunistas apresentando níveis de

**Tabela 6F.1**  
**Classificação da Infecção pelo HIV em Crianças**

| Categoria Clínica                  |                        |                            |                              |                            |
|------------------------------------|------------------------|----------------------------|------------------------------|----------------------------|
| Categoria imunológicas             | N: sem Sinais/Sintomas | A: Sinais e Sintomas Leves | B: Sinais/Sintomas Moderados | C: Sinais/Sintomas Severos |
| 1. Sem evidência de supressão      | N 1                    | A 1                        | B 1                          | C 1                        |
| 2. Evidência de supressão moderada | N 2                    | A 2                        | B 2                          | C 2                        |
| 3. Supressão grave                 | N 3                    | A 3                        | B 3                          | C 3                        |

**Tabela 6F. 2**  
**Categorias imunológicas Baseadas na Contagem Células CD4**

| Idade da Criança                    |                      |                      |                       |
|-------------------------------------|----------------------|----------------------|-----------------------|
| Categoria Imunológica               | < 12 Meses<br>µl (%) | 1 - 5 Anos<br>µl (%) | 6 - 12 Anos<br>µl (%) |
| 1. Sem evidências de supressão      | ≥ 1.500<br>(≥ 25)    | ≥ 1.000<br>(≥ 25)    | ≥ 500<br>(≥ 25)       |
| 2. Evidências de supressão moderada | 750-1.499<br>(15-24) | 500-999<br>(15-24)   | 200-499<br>(15-24)    |
| 3. Supressão grave                  | <750 (<15)           | < 500 (< 15)         | < 200 (< 15)          |

**Tabela 6F.3**

### **Categorias Clínicas para Crianças com Infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV)**

#### **CATEGORIA N: ASSINTOMÁTICO**

Crianças que não têm sinais ou sintomas, considerado o resultado de infecção pelo HIV ou que tem



somente uma das condições listadas na CATEGORIA A.

#### *CATEGORIA A: LEVEMENTE SINTOMÁTICO*

Crianças com uma ou mais das condições listadas abaixo, mas nenhuma das condições listadas nas CATEGORIAS B e C.

- Linfadenopatia ( $\geq$  0,5 cm em mais que dois sítios; bilateral = um sítio)
- Hepatomegalia
- Esplenomegalia
- Dermatite
- Parotidite

- infecção de vias aéreas superiores recorrentes ou persistentes, sinusite ou otite média.

#### *CATEGORIA B: MODERADAMENTE SINTOMÁTICO*

Crianças que têm condições sintomáticas outras que aquelas listadas nas CATEGORIAS A ou C, que são atribuídas à infecção pelo HIV. Exemplos de condições na CATEGORIA B incluem, mas não estão limitadas a:

- Anemia ( $<$  8g/dl), neutropenia ( $<$  1.000/mm<sup>3</sup>), ou trombocitopenia ( $<$  100.000/mm<sup>3</sup>) persistindo  $\geq$  30 dias.
- Meningite bacteriana, pneumonia, ou sepse (único episódio)
- Candidíase oroesofágica (monília), persistindo ( $>$  dois meses) em crianças  $>$  seis meses de idade
- Cardiomiopatia
- infecção por citomegalovírus, com início antes de um mês de idade
- Diarréia recorrente ou crônica
- Hepatite
- Estomatite por vírus herpes simples recorrente (mais que dois episódios dentro de um ano)
- Bronquite, pneumonite ou esofagite com início antes de um mês de idade
- Herpes zóster envolvendo pelo menos dois episódios distintos ou mais que um dermatomo
- Leiomiossarcoma

- Pneumonia linfóide intersticial ou complexo de hiperplasia linfóide pulmonar
- Nefropatia
- Nocardiose
- Febre persistente (por mais que um mês)
- Toxoplasmosse, início antes de um mês de idade
- Varicela disseminada

#### *CATEGORIA C: SEVERAMENTE SINTOMÁTICO*

- Infecções bacterianas múltiplas ou recorrentes (isto é, combinação de pelo menos duas culturas confirmando infecção dentro de um período de dois anos), dos seguintes tipos: septicemia, pneumonia, meningite, infecção óssea ou articular, ou abscesso de um órgão interno ou cavidade (excluindo otite média, abscesso de pele ou mucosa, infecção relacionada a cateter) - Candidíase esofágica ou pulmonar (brônquios, traquéia, pulmões)
- Coccidioidomicose disseminada (em outro sítio que ou em adição a pulmão ou linfonodos cervicais ou hiliares)
- Criptococose extrapulmonar
- Criptosporidiose ou isosporíase com diarreia persistindo por mais de um mês
- Doença citomegálica com início dos sintomas em menores de um mês (em outro sítio que fígado, baço ou nodos linfóides)
- Encefalopatia (pelo menos um dos seguintes achados progressivos presentes por pelo menos dois meses na ausência de uma outra doença que a infecção pelo HIV que possa explicar os achados: a) perda do desenvolvimento e habilidade intelectual, verificada por uma escala padrão ou testes neuropsicológicos, b) prejuízo no crescimento cerebral ou microcefalia demonstrada por medida da circunferência craniana, a atrofia cerebral demonstrada por tomografia computadorizada ou ressonância magnética (imagens seriadas são requeridas para crianças menores de dois anos de idade); c) déficit motor simétrico adquirido manifestado por dois ou mais dos seguintes: paresia, reflexos patológicos, ataxia ou distúrbio de marcha)
- Infecção pelo vírus herpes simples causando úlceras mucocutâneas que persistem por mais de um mês; ou bronquite, pneumonite ou esofagite de qualquer duração afetando criança maior de um mês de idade
- Histoplasmosse disseminada (em um outro sítio que ou em adição aos pulmões ou linfonodos hiliares ou cervicais)
- Sarcoma de Kaposi
- Linfoma primário de sistema nervoso central

- Linfoma de células pequenas não crivadas ou sarcoma imunoblástico ou linfoma de células B ou fenótipo imunológico desconhecido

- *Mycobacterium Tuberculosis* disseminado ou extrapulmonar

- *Mycobacterium* - outras espécies ou espécie não identificada, disseminada (em outro sítio ou em adição com pulmões pele ou linfonodos hilares ou cervicais)

- Pneumonia por *Pneumocystis carinii*

- Leucoencefalopatia multifocal progressiva

- Septicemia recorrente por *Salmonella* (não tifóide)

- Toxoplasmose de SNC com início em maiores de um mês de idade

- Síndrome consumptiva na ausência de doença outra que a infecção pelo HIV que possa explicar os seguintes achados: a) perda de peso persistente maior que 10% do peso basai ou b) crescimento abaixo de pelo menos duas das seguintes linhas percentis no gráfico peso - por - idade (95<sup>o</sup>, 75<sup>o</sup>, 50<sup>o</sup>, 25<sup>o</sup>, 5<sup>o</sup>) em uma criança igual ou maior que um ano de idade ou c) menor que 5<sup>o</sup> percentil em gráfico peso - por - altura em duas medidas consecutivas em 30 ou mais dias, e a) diarréia crônica (pelo menos dois episódios de fezes amolecidas por dia por 30 ou mais dias, ou b) febre medida (por mais 30 dias, intermitente ou constante) células CD4 mais altos do que os adultos, Embora a correlação entre níveis de células CD4 e progressão de doença pelo HIV neste grupo ainda não esteja bem estabelecida, a queda na contagem de células CD4, a elevação das células CD8 e reversão da relação CD4/CD8 são

**Tabela 6F.4**

**Contagem de Células CD4+ no Momento de Iniciar Terapia Anti-Retroviral e Profilaxia para PCP**  
(Working Group on Antiretroviral of the National Pediatric HIV Resource Center)

| Idade do Paciente<br>(em Anos ) | Critério para<br>Iniciar Terapia<br>Anti-Retroviral para PCD | Critério para<br>Iniciar Profilaxia |
|---------------------------------|--|-------------------------------------|
| Porcentagem de células CD4      |  |                                     |
| < 1 ano                         | < 30   | < 20                                |
| 1 - 2 anos                      | < 25   | < 20                                |
| > 2 anos                        | < 20   | < 20                                |

N<sup>o</sup> de células CD4/mm<sup>3</sup>

|            |         |         |
|------------|---------|---------|
| < 1 ano    |         |         |
| 1 - 2 anos | < 1.750 | < 1.500 |
| 2 - 6 anos | 1.000   | < 750   |
| > 6 anos   | < 750   | < 500   |
|            | < 500   | < 200   |

considerados como importante marcador imunológico de progressão de doença, particularmente desenvolvimento de infecções oportunistas, nos quais são baseadas as decisões de introdução de droga anti-retroviral e profilaxia para pneumocistose, associadas a critérios clínicos como visto na atual classificação de AIDS Pediátrica do CDC de 1994. As contagens de células CD4 são avaliadas através de valores absolutos ou percentuais e por idade - específica como mostra a Tabela 6F.4.

# Aspectos Clínicos e Tratamento Específicos

## G - Usuários de Droga e Infecção pelo HIV

01 - Que fatores estão relacionados à transmissão do HIV no usuário de drogas injetáveis, só a seringa contaminada ?

02 - Qual a prevalência da infecção pelo HIV nos usuários de drogas injetáveis em geral e em nosso meio ?

03 - Que medidas podem ser tomadas em relação ao usuário de drogas intravenosas não infectado pelo HIV ?

04 - A distribuição de seringas e agulhas não aumentaria ainda mais a epidemia de HIV ?

05 - Que aconselhamentos devem ser dados aos usuários de drogas injetáveis infectados pelo HIV ?

06 - De que forma as manifestações clínicas da infecção pelo HIV nos usuários de drogas intravenosas diferem das manifestações de outros grupos ?

07 - A aderência ao tratamento neste grupo de forma geral é baixa ? Caso seja, o que podemos fazer para melhorar este problema ?

08 - Se todos os usuários de drogas injetáveis de uma certa "roda" forem já infectados, há algum problema em continuar usando em conjunto ?

09 - Em relação às drogas não injetáveis e o HIV, há o risco de transmissão ?

## Bibliografia Consultada



## **1. Que fatores estão relacionados à transmissão do HIV no usuário de drogas injetáveis, só a seringa contaminada?**

Não. Embora a transmissão associada ao uso de droga IV seja, na realidade, sangüínea através do sangue contaminado quando há uso compartilhado de seringas e agulhas, nestes pacientes a transmissão sexual, heterossexual principalmente, tem papel destacado. Há urna correlação entre uso de drogas e práticas sexuais consideradas pouco seguras, detectada em estudo comparativo de adolescentes HIV positivos e negativos. Desde o início da epidemia foi observado que determinados indivíduos apresentavam mais de um tipo de exposição ao HIV, sendo muito freqüente a associação de uso de droga IV e exposição sexual, por relações hetero ou homossexuais. Estudos realizados com trabalhadoras do sexo, em diferentes países, têm mostrado diferentes associações de fatores de risco. No entanto, algumas tendências podem ser observadas: nos chamados países ocidentais o principal fator relacionado à transmissão é o uso de drogas IV, por elas ou por seus parceiros. Esta situação é agravada pela prática de sexo sem preservativo, largamente recusado principalmente pelos clientes. Em estudo publicado recentemente sobre os comportamentos de risco em indivíduos que adquiriram HIV por relações heterossexuais nos EUA observamos que 44% das mulheres e 36% dos homens relataram sexo com parceiro(a) usuário(a) de drogas IV, reforçando ainda mais o padrão de associação descrito acima. Na análise dos casos de AIDS transmitidos por relações heterossexuais nos EUA observamos que são considerados de alto risco para contrair o HIV indivíduos heterossexuais que residem em áreas com altas prevalências de infecção pelo HIV em usuários de drogas IV.

## **2. Qual a prevalência da infecção pelo HIV nos usuários de drogas injetáveis em geral e em nosso meio?**

É muito difícil obter informações desta natureza, sendo o uso de drogas atividade considerada ilegal em nosso meio e na maioria dos países, e os usuários fortemente estigmatizados. Além disso o indivíduo infectado pelo HIV ou que já tenha AIDS também sofre, freqüentemente, forte discriminação. Estes fatores combinados dificultam a obtenção de informações de rotina e a realização de inquéritos que tenham como objetivo esclarecer estas questões. É possível estimar esta medida de modo indireto, através da prevalência de anti-HIV em autópsias forenses embora esta metodologia sofra restrições. Em estudo realizado na Escócia, com casos de necrópsia, foi observado que 33% dos pacientes sabidamente usuários de drogas IV eram soropositivos para o HIV. Em estudo da mesma natureza realizado em Maryland, USA, a taxa de soropositividade em autópsias forenses foi de 25,5%, enquanto a taxa para a população em geral, no mesmo trabalho, foi de 5,6%.

Estudo realizado em Glasgow, Escócia, estimou em 1,35% a prevalência de usuários de drogas IV na população de 15 a 55 anos e em 1,1% a prevalência de HIV entre os usuários, naquela cidade. Outro estudo, realizado em Nova York, com o objetivo de avaliar o risco de tuberculose em pacientes com infecção pelo HIV, detectou uma prevalência de infecção pelo HIV de 42% em pacientes usuários de drogas IV que participavam de um programa de manutenção com metadona. Finalmente, estudo realizado na China com 207 usuários de drogas IV em várias clínicas de tratamento demonstrou que, apesar de práticas de alto risco para a transmissão do HIV não foi diagnosticado nenhuma infecção pelo HIV entre eles, devido à baixa prevalência desta infecção naquele país.



### 3. Que medidas podem ser tomadas em relação ao usuário de drogas intravenosas não infectado pelo HIV?

O ideal é o encaminhamento para centros de recuperação para evitar que o indivíduo continue a usar drogas. O uso de drogas, particularmente as intravenosas, não implicam apenas em maior risco de contaminação pelo HIV, mas também de outras doenças infecciosas. Um estudo feito na Itália em 1989 já mostrava uma prevalência maior de infecção pelo HIV, HSV-1, HSV-2 e CMV nos usuários de drogas intravenosas. Além disso, as conseqüências sócio-econômicas, como envolvimento com criminosos e traficantes, prostituição, prática de atos ilícitos para obter a droga e prisão comprometem a vida do usuário de drogas.

Mas nem todos os usuários desejam ou conseguem tratamento para abandonar as drogas. Neste caso, são propostas medidas paliativas, que podem reduzir o risco de transmissão do HIV, embora não sejam totalmente seguras porque, mantendo o uso de drogas, o indivíduo continua exposto, através de práticas sexuais não seguras e prostituição, freqüentes entre os usuários, e a abandonar as medidas de segurança em relação às drogas num momento de necessidade imperiosa.

a) Utilizar seringas e agulhas exclusivas, sem compartilhar com outros. Vantagens: não envolve gastos públicos com práticas ilícitas, não é oneroso, tem boa eficácia no sentido de impedir a infecção pelo HIV. Desvantagens: para muitos usuários é difícil manter esta prática sem qualquer exceção, porque o uso em grupo é parte de um ritual e também uma forma de se obter a própria droga com menos dinheiro.

b) Lavar e esterilizar agulhas e seringas com hipoclorito. Vantagens: pode ser feito por qualquer pessoa com treinamento mínimo, permite o reaproveitamento de agulhas e seringas quando são difíceis de obter e reduz muito o risco de transmissão do HIV e outros patógenos veiculados pelo sangue contaminado. Desvantagens: é difícil garantir que o procedimento seja seguido à risca, porque demanda certo tempo entre uma aplicação e outra e não permite o aproveitamento da pequena quantidade de droga que permanece na seringa depois que foi utilizada. Segundo os próprios usuários de droga, eles não conseguem esperar nada quando necessitam da droga e costumam aspirar seu próprio sangue para dentro da seringa, misturando com o que restou da aplicação anterior, para aproveitar até o fim a droga que lá estava.

c) Trocar seringas e agulhas usadas por novas, descartáveis, em postos fixos. Vantagens: com livre acesso a seringas e agulhas descartáveis, os usuários não precisariam utilizar material já contaminado. Os postos de troca podem ser usados como locais de teste anônimo e para projetos de educação para os usuários de drogas visando reduzir a transmissão de doenças infecto-contagiosas neste grupo populacional, normalmente de difícil acesso para os profissionais de saúde. Desvantagens: objeções de setores da sociedade em se gastar dinheiro público sustentando atividade ilícita, a possibilidade de que haja desvio e comercialização ilegal deste material, a possibilidade de que os usuários continuem compartilhando as seringas e agulhas para aproveitamento e obtenção da droga.

#### 4. A distribuição de seringas e agulhas não aumentaria ainda mais a epidemia de HIV ?

É difícil prever o que ocorreria com a distribuição de seringas e agulhas no Brasil. Os trabalhos existentes sobre o assunto foram realizados em países muito diferentes, cultural e economicamente, onde não se verificou tal aumento. Em geral, onde esta distribuição é feita, normalmente através de troca, nota-se que em torno de 20% daqueles que freqüentam os locais de distribuição são soropositivos para HIV, grande parte continua compartilhando, pelo menos esporadicamente, seringas e agulhas, com múltiplos parceiros. Portanto, para que representasse uma medida de impacto contra a disseminação do HIV, a distribuição de seringas e agulhas precisa ser acompanhada por medidas de tratamento e educação, com programas comunitários de atendimento aos usuários.

A principal objeção a esta medida é que a sociedade como um todo estaria financiando uma atividade ilícita. Por outro lado, há os que defendem a medida, argumentando que a redução da transmissão do HIV estaria protegendo indiretamente também os não usuários, e evitando custos futuros, com atendimento médico, medicamentos e internações. Outra objeção a esta medida é que, atualmente, o uso de drogas injetáveis já está decaindo com o aumento do uso do *crack*, que além de mais barato não exige a utilização de seringas e agulhas. Embora o uso do *crack* não seja uma forma de transmissão do HIV, já foi demonstrado que o uso desta droga está associado ao aumento da infecção pelo HIV/AIDS pela adoção de comportamentos sexuais de risco em troca de dinheiro ou drogas. Portanto, a distribuição de agulhas e seringas no atual contexto da epidemia no Brasil talvez não seja capaz de reduzir significativamente a transmissão do HIV.

## 5. Que aconselhamentos devem ser dados aos usuários de drogas injetáveis infectados pelo HIV?

Usuários de drogas injetáveis (UDIV) infectados pelo HIV apresentam alta prevalência de alterações psiquiátricas, especialmente depressão e suicídio. Para exemplificar, em um serviço de tratamento para UDIV com AIDS em São Francisco (EUA), 13% dos pacientes apresentavam tentativas de suicídio no mês anterior à entrada no tratamento. Estes fatos são importantes pois depressão e falta de perspectiva no futuro são fatores associados a pior resposta ao tratamento visando a abstinência.

Portanto, antes da abordagem da questão do uso de drogas, é necessário investigar e tratar as alterações psiquiátricas, além do uso de drogas, eventualmente presentes (co-morbidade).

Ao iniciar-se o tratamento deve-se avaliar a motivação do paciente. É necessário e fundamental que o paciente queira parar de usar drogas. A abstinência deve ser obtida abruptamente. A redução gradual do uso de drogas não é eficaz no caso de cocaína (droga de uso injetável de maior frequência no Brasil). Não existe droga específica para o tratamento da abstinência e sua manutenção a longo prazo. O uso de antidepressivos tricíclicos (imipramina) foi sugerido por alguns autores para diminuir o *craving* (fissura) pela droga mas os resultados são precários. Pode-se usar sintomáticos para alívio de sintomas como ansiedade, insônia ou irritabilidade.

A médio e longo prazos inicia-se o processo de prevenção de recaídas. Deve-se investigar as situações de risco, quando existe uma maior probabilidade do uso da droga ou que geram um grande desejo de usá-la. Por exemplo, ir a determinadas festas, ter dinheiro na mão, estados de ansiedade ou beber uma cerveja podem ser referidas como situações de risco.

Depois de diagnosticadas, o profissional deve, junto com o paciente, elaborar estratégias para lidar com estas situações. Em alguns casos deve-se evitar locais como festas onde existe a droga ou bares onde consome-se a droga e onde o paciente já é conhecido. Em se tratando de estados emocionais, o paciente deve começar a desenvolver estratégias para suportá-los. Por exemplo, procurar amigos, familiares ou médico quando estiver ansioso.

Deve-se assegurar o paciente que a fissura pela droga (fator que provoca as recaídas) é fugaz, aparece várias vezes por dia no início da abstinência mas tende a ser cada vez menos frequente à medida que o paciente resiste.

A recaída faz parte da evolução do tratamento e devemos assegurar ao paciente que uma recaída não significa falha total do tratamento. Com isto tenta-se evitar o "efeito da violação da abstinência"- quando o paciente abandona o tratamento por achar que sua terapia falhou. Este fato é importante também para o profissional que assiste tal paciente para que ele não sinta raiva do paciente ("Como ele pôde fazer isto?") e pare de investir em seu tratamento.

## **6. De que forma as manifestações clínicas da infecção pelo HIV nos usuários de drogas intravenosas diferem das manifestações de outros grupos?**

. Inicialmente, existe uma diferença em relação à incidência de infecções bacterianas piogênicas antes do desenvolvimento de uma doença definidora de AIDS, incluindo pneumonia e septicemia, responsável por uma substancial morbimortalidade pré-AIDS entre os usuários de drogas portadores do HIV. Outras afecções freqüentes antes do desenvolvimento da AIDS entre os usuários de drogas IV são a monilíase oral, e o herpes zóster. Independente da infecção pelo HIV, o usuário de drogas intravenosas apresenta um maior risco para desenvolvimento de endocardite bacteriana, infecção pelos herpesvírus, citomegalovírus e infecção pelos vírus da hepatite, com ou sem comprometimento hepático. Em virtude do estilo de vida, determinado pelo uso de drogas, o usuário tem também maior tendência do que a população em geral a assumir comportamentos sexuais de risco, como sexo por dinheiro ou sexo com múltiplos parceiros, muitas vezes também usuários de drogas, facilitando a transmissão de DSTs que, por sua vez, também estão associadas com um desenvolvimento mais precoce da AIDS em portadores do HIV. No entanto, a maior parte dos trabalhos não encontrou diferença significativa na taxa de progressão para AIDS.

Alguns autores encontraram diferença na evolução da doença já instalada entre pacientes com infecção pelo HIV/AIDS entre usuários ou não de drogas. No entanto, Chaisson e cols. concluem que, entre pacientes tratados em um único centro médico, não houve diferenças na progressão da doença ou sobrevida associadas a sexo, raça ou uso de drogas injetáveis, e atribuem as diferenças encontradas em outros estudos a diferenças na assistência médica oferecida aos diferentes grupos de pacientes.

Embora não existam estudos definitivos comprovando uma diferença na sobrevida dos pacientes com AIDS de acordo com a forma de contaminação, é interessante notar que foram sentidas diferenças de incidência das doenças oportunistas em alguns trabalhos: a incidência de sarcoma de Kaposi é maior entre homens homossexuais do que entre as outras formas de transmissão, a primeira doença definidora de AIDS entre mulheres infectadas heterossexualmente é geralmente a pneumocistose, enquanto que entre as usuárias de drogas intravenosas é mais comumente a monilíase esofágica. Na prática, porém, o que se observa é uma dificuldade maior de controle dos pacientes usuários de drogas, com uma aderência menor ao tratamento e, em decorrência disto, uma evolução mais rápida da doença.

## **7. A aderência ao tratamento neste grupo de forma geral é baixa? Caso seja, o que podemos fazer para melhorar este problema?**

O atendimento médico a usuários de drogas infectados pelo HIV é fator de preocupação entre os profissionais de saúde. Vários estudos sugerem que esta população, quando comparada a outros pacientes infectados (não usuários de drogas) pelo HIV, tendem a procurar atendimento médico mais tardiamente. Todavia, os benefícios obtidos pelo tratamento com zidovudine nesta população não difere dos resultados obtidos em pacientes infectados que não são usuários de drogas injetáveis.

Vários estudos de novas modalidades terapêuticas para o HIV têm sido testados, em sua maioria, em homossexuais. Em alguns casos, ser usuário de drogas Injetáveis é inclusive fator de exclusão em protocolos de pesquisa clínica.

Usuários de drogas são vistos como pacientes que não tomam medicações prescritas nem aderem ao tratamento de forma satisfatória e acabam faltando freqüentemente aos retornos médicos. Estes conceitos vêm sendo questionados por estudos recentes, que sugerem que os usuários de drogas injetáveis contaminados pelo HIV aceitam e aderem à terapêutica, especialmente se o tratamento médico é oferecido no mesmo local que o de dependência de drogas.

Em recente estudo, usuários de drogas injetáveis mostraram-se igualmente aderentes ao tratamento quando comparados a outros pacientes HIV positivos após aceitação do uso de medicação antiviral. Todavia, tais pacientes tendem a recusar o uso de medicações mais freqüentemente e parecem precisar de mais tempo para começar tal tratamento. Três fatores são relacionados a maior dificuldade de instituir tratamento farmacológico nesta população: 1. Uso atual de drogas. 2. Distúrbios psiquiátricos associados. 3. Precária estrutura social.

Algumas estratégias aumentam a aderência desta população ao tratamento:

- Tratamento médico e psiquiátrico no mesmo local.
- Diagnóstico e tratamento precoce dos distúrbios psiquiátricos associados,
- Flexibilidade maior no agendamento das consultas.
- Abordagem familiar.
- Sistema de convocação de pacientes faltosos.
- Sensibilização dos médicos infectologistas para o problema.
- Assistência social ao cliente.

**8. Se todos os usuários de drogas intravenosas de uma certa roda forem já infectados, há algum problema em continuar usando em conjunto?**

Existe uma tendência a se aconselhar os pacientes a evitarem novas exposições ao HIV, mesmo que já estejam infectados. Esta recomendação não está embasada em dados da literatura, uma vez que não existem trabalhos publicados estudando especificamente esta questão, mas visa evitar que o paciente seja inoculado com novas cepas virais, talvez já apresentando resistência a medicamentos antiretrovirais, e que venham a dificultar o tratamento posterior. Por outro lado, considerando o contexto em que este uso de drogas se dá, é possível prever também a exposição a outras infecções, pela via intravenosa ou sexual, que poderiam agravar o estado do paciente. No entanto, os trabalhos publicados na literatura não têm encontrado diferenças substanciais de evolução e sobrevida entre pacientes infectados pelo uso de drogas e através de outras formas, mesmo quando persiste o uso das drogas durante o tratamento.

Além destes fatores, é necessário considerar também que não seria possível exigir de um usuário de drogas fidelidade absoluta a um determinado grupo, o que poderia implicar na contaminação de outras pessoas.

## 9. Em relação às drogas não injetáveis e o HIV, há o risco de transmissão?

A transmissão do HIV por via sexual mas associada ao consumo de drogas e álcool vem se tornando um fator importante. Desde o final dos anos 80, é sabido que homossexuais e bissexuais, participantes de estudos epidemiológicos de coorte e que usam álcool ou drogas injetáveis com seus parceiros, são mais propensos a se envolverem em atividades sexuais de risco, especialmente sexo anal sem uso de preservativos. Os indivíduos que usam drogas parecem ser menos sensíveis às medidas preventivas e não conseguem obter o mesmo sucesso que os não usuários nas tentativas de diminuir seu risco sexual.

Este maior risco de contrair HIV por via sexual em usuários de drogas não injetáveis não se limita à população homossexual. Vários estudos apontam para a relação entre o uso de álcool, benzodiazepínicos, maconha, inalante, crack/cocaína e o comportamento sexual de risco. O uso, mesmo ocasional destas substâncias, está associado a uma menor frequência de uso de preservativos em casais heterossexuais, principalmente em parceiros não fixos ou fortuitos.

Outro fator de importância na atualidade é o crescimento do consumo de *crack* em nosso meio. Esta droga, derivada da cocaína, de grande potência e alto poder aditivo, tem sido associada com grande frequência à prostituição e a troca de sexo por drogas. Este comportamento é ainda mais frequente em mulheres, participando como mais um fator de facilitação da disseminação do vírus na população feminina.

# Tratamento Anti-HIV

01 - Quais são as classes de drogas existentes e em que sítio viral estas atuam ?

02 - Que drogas existem atualmente licenciadas para o tratamento anti-HIV ?

03 - Que drogas para tratamento do HIV estão ainda sob estudo ?

04 - O AZT usado isoladamente funciona ? Que evidências existem neste sentido ?

05 - Atualmente, em que doses deve-se usar o AZT e quais seus efeitos colaterais ?

06 - Em que doses deve-se usar o ddI e quais seus efeitos colaterais ?

07 - Em que situações pode-se usar o ddC, em que doses e quais seus efeitos colaterais ?

08 - Que outros análogos nucleosídeos existem, em que doses devem ser usados e quais seus efeitos colaterais ?

09 - Quais são os inibidores de protease (antiprotease) disponíveis, em que dose devem ser usados e quais seus efeitos colaterais ?

10 - O que é terapia combinada e que evidências suportam seu uso atualmente ?

11 - Deve-se tratar a infecção aguda pelo HIV ? De que forma ?

12 - Como proceder em relação ao tratamento frente à gestante com infecção pelo HIV ?

13 - Atualmente, qual o melhor algoritmo de indicação da terapia anti-HIV ?

14 - Uma vez iniciado o tratamento anti-HIV, este pode ser suspenso caso a contagem de linfócitos CD4+ no sangue periférico venha a se normalizar ?

**Bibliografia Consultada**





1.

## 1. Quais são as classes de drogas existentes e em que sítio viral estas atuam?

Existem duas classes de drogas liberadas para o tratamento anti-HIV.

1. drogas inibidoras da transcrição reversa, são drogas que inibem a replicação do vírus HIV bloqueando a enzima transcriptase reversa que age copiando o RNA viral em DNA.

- nucleosídeos
- não-nucleosídeos

2. drogas inibidoras da protease. Essas drogas agem no último estágio na formação do HIV, impedindo a ação da enzima protease que é fundamental para a clivagem da cadeia protéica produzida pela célula em proteínas virais e enzimas que formarão o núcleo de cada partícula do HIV.

## 2. Que drogas existem atualmente licenciadas para o tratamento anti-HIV?

Inibidores da transcriptase reversa:

### nucleosídeos:

| nome farmacológico  | nome comercial | laboratório         |
|---------------------|----------------|---------------------|
| AZT-Zidovudine      | Retrovir       | Glaxo-Wellcome      |
| AZT-Zidovudine      | Apovir         |                     |
| AZT-Zidovudine      | Zidovudina     | LAFEPE              |
| ddC-Dideoxicitidine | Hivid          | Roche               |
| ddI-Dideoxinosine   | Videx          | Bristol-Myers-Squib |
| ddI-Dideoxinosine   | Didanosina     | Cristália           |
| D4T-Estavudine      | Zerit          | Bristol             |
| 3TC-Lamivudine      | EpiVir         | Glaxo-Wellcome      |

### não-nucleosídeos :

| nome farmacológico | nome comercial | laboratório |
|--------------------|----------------|-------------|
| Nevirapine         | Viramune       | Roxane      |

Inibidores de protease :

nome farmacológico    nome comercial    laboratório

Saquinavir

Invirase

Roche

Indinavir

Crixivan

Merck-Sharp-Dohme

Ritonavir

Norvir

abbott

### 3. Que drogas para tratamento do HIV estão ainda sob estudo?

Com melhor conhecimento dos mecanismos envolvidos na replicação viral, importantes desenvolvimentos na investigação de novas drogas que agem desde as primeiras fases da replicação viral têm sido feitos, a saber:

- bloqueadores do receptor CD4
- inibidores das fases precoces da replicação do vírus: CI- 101 2, CI 1013.
- inibidores não-nucleosídeos da transcriptase reversa: Delavirdine, BMS-186, BMS-318, além de vários estudos baseados na associação destas drogas com AZT e ddi
- inibidores da protease: mais de 20 compostos tem sido estudados tendo como mais promissor e em fase mais avançada de estudos o Nelfinavir
- inibidores da integrase: estudos *in vitro* com compostos mono e dissulfonados
- hidroxiuréia: interfere na síntese do DNA do HIV- I em linfócitos e macrófagos *in vitro* e *in vivo*. Estudos em andamento estão realizados utilizando-se a hidrouréia em associação com inibidores da transcriptase reversa (ddl)
- interferon alfa: em fase de teste em esquemas combinados pois isoladamente tem ação limitada.
- terapia genética: com certeza ocupará posição de destaque no tratamento da infecção HIV/AIDS. Existem várias possibilidades em estudo, destacando-se as proteínas: Vpr, Sfv, imunização intracelular, oligonucleotídeos baseados na geranosina.
- imunoterapia: interleucinas 2 e 12, hormônios da gravidez, hormônios de crescimento
- imunoterapia passiva: tentativa de aumento da capacidade de alguns pacientes HIV/AIDS em produzir anticorpos contra o HIV.

#### 4. O AZT usado isoladamente funciona? Que evidências existem neste sentido?

O AZT foi a primeira droga anti-retroviral aprovada pelo FDA, órgão responsável pela liberação de drogas nos USA, em 1987.

Um estudo multicêntrico, duplo-cego, controlado com placebo, mostrou a eficácia do AZT em prolongar a sobrevivência dos pacientes em etapas avançadas da doença. Houve também uma diminuição na incidência de infecções oportunistas, ganho de peso, melhora na capacidade funcional e elevação das células CD4 nesse indivíduos.

Porém, com o uso da terapêutica prolongada com o AZT apareceram os efeitos tóxicos deste, principalmente hematológicos (anemia, granulocitopenia) e além disso houve uma diminuição da efetividade da droga, com melhora imunológica parcial e transitória, demonstrando aparecimento de resistência à droga e falha terapêutica.

Baseados nos conhecimentos através da fisiopatogenicidade do vírus HIV, onde este permanece em constante multiplicação e apresentam grandes mutações, a necessidade de novas drogas tem imperado e alguns pesquisadores defendem atualmente o início da terapêutica em fases mais precoces da doença, mesmo em indivíduos assintomáticos em células CD4+ ao redor de 500.

Vários estudos recentes têm sido feitos com a associação de duas ou mais drogas para o tratamento anti-retroviral, demonstrando uma melhor resposta, comparado com a monoterapia.

Dados de estudos americanos e euroaustralianos (ACTG-175 e Delta) demonstram benefício da terapia combinada em pacientes sem tratamento prévio com AZT, mas no estudo Delta não se observa diferença estatisticamente significativa na progressão para AIDS e na mortalidade entre os grupos de monoterapia com AZT e AZT/DDC e AZT/DDC.

Uma indicação para o uso de AZT monoterápica é para a prevenção da infecção do recém-nascido nas mulheres grávidas.

O Programa Nacional de DST/AIDS do Ministério da Saúde recomenda, para o tratamento inicial dos pacientes com células CD4+ < 500/MM3, o uso de esquema duplo de drogas e naqueles indivíduos com monoterapia pode-se associar nova droga, independente do tempo da monoterapia.

## 5. Atualmente, em que doses deve-se usar o AZT e quais seus efeitos colaterais?

O 3- azido-3 deoxytimidina ou zidovunina (AZT) vem sendo utilizado atualmente em doses que variam de 500 a 600mg ao dia podendo ser administrado de duas formas: 200mg a cada oito horas ou 1 00mg cinco vezes ao dia. Existem duas apresentações disponíveis no mercado farmacêutico com comprimidos de 1 00 e 250mg. Os benefícios do AZT são bem documentados quanto a sobrevivência, *status* imunológico, púrpura e trombocitopenia associadas ao HIV, incidência de infecções oportunistas e diminuição da transmissão vertical.

As maiores toxicidades deste composto estão voltadas para o sistema hematológico podendo haver: anemia, leucopenia e plaquetopenia. Observamos ainda com menor frequência a miopatia, neuropatia periférica, pancreatite, hepatite, náuseas, vômitos, cefaléia e diarreia. Muitos destes efeitos colaterais são dose-dependentes e também relacionados com a fase de evolução da infecção pelo HIV. No início da utilização do AZT, 1987/88, as doses empregadas eram mais elevadas, em tomo de 1.200mg, e nesta ocasião os efeitos colaterais eram mais frequentes e mais graves. O seu principal efeito colateral, anemia, pode ocorrer em 8 a 20% dos pacientes gerando por inúmeras vezes a necessidade de transfusão de glóbulos vermelhos, redução na dose utilizada ou até a suspensão definitiva. Recentemente, a eritropoietina recombinante vem sendo utilizada no tratamento da anemia gerada pelo uso do AZT com excelentes resultados em pacientes que apresentam dosagem sérica desta < 500U/ml. Devem recebê-la na dosagem de 1 000U/kg, três vezes por semana por via subcutânea e nesta circunstância diminuem a necessidade de transfusão de glóbulos em até 40%. A eritropoietina não deve ser utilizada quando existirem deficiências de ferro sérico e folatos. A neutropenia é usualmente revertida com a redução da dose diária do AZT ou interrupção temporária da utilização. Em, alguns casos pode ser necessária a utilização de fatores estimulantes de granulócitos ou granulócitos-macrófagos (GCSF ou GMCSF).

A miopatia esta associada com o uso prolongado da zidovudina geralmente após seis meses e conta com a diminuição do DNA mitocondrial da célula muscular.

## 6. Em que doses deve-se usar o ddl e quais seus efeitos colaterais?

A dose utilizada de 2,3- dideoxiadenosina 5- trifosfato, didanosina (ddl) é de 200mg a cada 12 horas para adultos com mais de 60kg e 125mg a cada 12 horas em adultos com menos de 60kg. As apresentações farmacológicas disponíveis no mercado são de comprimidos com 25 e 100mg cada. Em estudo duplo-cego, multicêntrico, pacientes que haviam recebido AZT previamente, com quadro clínico de AIDS, ARC ou assintomáticos e com CD4+ 200 cels./mm<sup>3</sup>, foram randomizados para receber AZT ou ddl em duas dosagens. Após período de 55 semanas, ocorreram significativamente mais eventos definidores de AIDS no grupo que recebia AZT em relação aos que recebiam 500mg de ddl. A partir destes dados, a conduta da troca do AZT por ddl naqueles pacientes que mostravam progressão da doença ou intolerância com o uso prolongado do AZT passou a ser rotineira. Atualmente é utilizado em associação com outros inibidores da transcriptase reversa em situações bem definidas. O ddl não causa sérios efeitos colaterais hematológicos. Os efeitos colaterais mais importantes são a pancreatite, hiperamilasemia, neuropatia periférica, náuseas, diarreia e aumento do ácido úrico sérico. Em alguns estudos clínicos controlados foi observado que 9% dos pacientes com doses adequadas do ddl apresentam pancreatite. Em pacientes com história prévia de pancreatite de qualquer etiologia a incidência pode elevar-se a 30%. A neuropatia periférica é indistinguível clinicamente das associadas ao uso do ddC, manifestando-se com dor nas extremidades seguida de dormência e queimação, sendo que a sensação vibratória diminui progressivamente nos pacientes. A neuropatia é mais comumente observada em pacientes que utilizam altas doses do DDI, podendo acontecer em fases precoces da utilização. O ddl é metabolizado em hipoxantina no estômago e por isso a formulação é apresentada tamponada. Este tampão causa a maioria dos efeitos gastrointestinais como náuseas, vômitos, desconforto abdominal e diarreia. As novas formulações apresentadas em comprimidos mastigáveis causam menos efeitos osmóticos gastrointestinais.

## 7. Em que situações pode-se usar o ddC, em que doses e quais seus efeitos colaterais?

O 2,3- dideoxicitidina ou ddC é liberado pelo FDA (Food and Drugs Administration-USA) para o uso como monoterapia em infecção avançada pelo HIV associado com intolerância ou progressão da infecção com AZT e ainda para o uso combinado com AZT em pacientes especiais com  $CD4 < 300 \text{ cel./mm}^3$ . Estas recomendações foram referendadas pelo National Institute in Allergy and Infectious Diseases-USA em 1993 e mantidas até então. Com os resultados dos estudos controlados ACTG 175, Delta I e 2, o uso do ddC está sendo recomendado em associação com outro inibidor de transcriptase reversa ou com os inibidores de protease.

É utilizado habitualmente, na dose de 0,75mg por via oral a cada oito horas. Semelhante ao ddi, o ddC não apresenta efeitos colaterais hematológicos relevantes, mas a neuropatia periférica chega a limitar a sua utilização ocorrendo geralmente após sete a 16 semanas da utilização. Podem ainda ocorrer pancreatite em frequência menor que com o ddi, cardiomiopatia e úlceras mucosas extensas apresentadas mais freqüentemente no esôfago e genitais. Também são relatados *rash* cutâneos, artralguas, artrites e febre de até  $38^{\circ} \text{ C}$ . Em poucos pacientes a terapêutica com ddC está associada à hiperglicemia.



## 8. Que outros análogos nucleosídeos existeni, ein que doses devem ser usados e quais seus efeitos colaterais ?

Existem dois outros análogos de nucleosídeos aprovados para uso terapêutica no mercado :

Stavudine ou d4T (Zerit®): aprovado pelo FDA desde 1994, para ser utilizado como monoterapia pois apresenta antagonismo in vitro ao HIV quando usado com o AZT (dados conflitantes em literatura), e quando usado com ddi ou ddC ocorre sobreposição de toxicidade. Apesar destas determinações vem sendo utilizado em associação com análogos de nucleosídeos inibidores da transcriptase reversa ou inibidores de protease em casos especiais. Apresenta boa tolerabilidade quando utilizado em doses inferiores a 2mg/kg/dia divididos em duas tomadas (30 a 40mg VO 12/12h) e seus efeitos colaterais mais importantes são neuropatia periférica (10 a 14%), poucos sintomas gastrointestinais e hematológicos.

Lamivudine ou 3TC (Epivir®): aprovado pelo FDA no final de 1995, pode ser utilizado como monoterapia (apresenta resistência por alteração do codon 184) ou preferencialmente combinado a outro análogo nucleosídeo (AZT) e/ou inibidor de protease. Apresenta ótima tolerabilidade com mínima toxicidade mesmo em doses superiores a 20mg/kg/dia, a dose habitual em monoterapia é de 300mg VO 12/12h e em terapia combinada 150mg VO 12/12h.

**9. Quais são os inibidores de protease (antiprotease) disponíveis, em que dose ser usados e quais seus efeitos colaterais?**

Atualmente temos três inibidores de protease licenciados para uso :

Saquinavir (Invirase®) que deve ser utilizado na dose de 600mg (3cps de 200mg) VO 8/8h em monoterapia ou terapia combinada (duas a três drogas), seus efeitos colaterais mais freqüentes são: elevação dos níveis séricos de ALT, CPK, hipocalcemia e hipocalcemia.

Indinavir (Crixivan®) deve ser utilizado na dose de 800mg (2cps de 400mg ou 4cps de 200mg) VO 8/8h em monoterapia ou terapia combinada (duas a três drogas), seus efeitos colaterais mais freqüentes são: elevação de ALT, AST, bilirrubinas e nefrolitíase. Ritonavir (Norvir®) deve ser utilizado na dose de 600

mg a 1.200mg ao dia em monoterapia ou terapia combinada, seus efeitos colaterais mais freqüentes são: diarreia, náuseas, vômitos, parestesia perioral, elevação de gama-glutamilttransferase e triglicérides.

**10. O que é terapia combinada e que evidências suportam seu uso atualmente?**

É o tratamento anti-retroviral com associação de duas ou mais drogas da mesma classe farmacológica (p ex. dois análogos nucleosídeos), ou de classes diferentes (p ex. dois análogos nucleosídeos e um inibidor de protease). Estudos multicêntricos demonstraram aumento na atividade anti-retroviral (elevação de CD4 e redução nos títulos de RNA-HIV) quando da associação de drogas, particularmente redução da replicação viral por potencializar efeito terapêutica ou por sinergismo de ação em sítios diferentes do ciclo de replicação viral. Outros estudos evidenciaram redução na emergência de cepas multirresistentes quando da utilização da terapêutica combinada.

## 11. Deve-se tratar a infecção aguda pelo HIV? De que forma?

A infecção primária sintomática pelo HIV, também chamada de síndrome retroviral aguda, é caracterizada por altos níveis de viremia associados à disseminação do vírus para o sistema nervoso central e tecidos linfáticos. A presença dos sintomas versus infecção assintomática e infecção aguda prolongada com duração maior do que duas semanas parecem estar relacionadas com progressão mais rápida para AIDS. Portanto o tratamento precoce com AZT (250mg VO 12/12h) durante seis meses parece benéfico pois há melhora no nível de CD4 e maior tempo de progressão para AIDS. Quanto a utilização de esquemas combinados, outras alternativas terapêuticas ou o impacto do uso de AZT por mais de seis meses não temos dados definitivos até o presente momento.

## **12. Como proceder em relação ao tratamento frente à gestante com infecção pelo HIV?**

Mesmo que a gestante seja assintomática, deve-se proceder o tratamento durante a gestação, a partir da 14ª semana, com AZT na dose de 600 mg./dia, no trabalho de parto utilizar AZT endovenoso na dose de 2mg/kg em bolo seguido por infusão contínua de 1 mg/kg/hora até o nascimento. Os recém-nascidos destas mães soropositivas devem receber AZT-solução na dose de 2mg/kg a cada seis horas após oito a 12 horas do nascimento até completarem seis semanas de vida. Este esquema tem por base um estudo multicêntrico (ACTG-076) que demonstrou uma redução do risco de transmissão para o feto de 70%, porém está claro que outros estudos são necessários para testar outras dosagens, bem como esquemas combinados de drogas, envolvendo até os mais recentes anti-retrovirais.

### 13. Atualmente, qual o melhor algoritmo de indicação da terapia anti-HIV?

Com os avanços ocorridos no campo da terapêutica anti-retroviral nos últimos dois anos, tornou-se um assunto muito polêmico a questão de quando e com quais drogas tratar os pacientes infectados.

No intuito de se chegar a um consenso, recentemente foi realizada uma reunião dos maiores especialistas no tratamento da AIDS, organizada pelo Ministério da Saúde, em Brasília

A conclusão deste encontro representa o melhor algoritmo de tratamento anti-HIV no momento, que respeita as diretrizes dos trabalhos internacionais e a tendência mundial de tratamento, como demonstrado na tabela abaixo:

| Contagem de CD4                                  | Tratamento   | Laboratório                                  |
|--|--|--|
| > 500/mm <sup>3</sup><br>200-500/mm <sup>3</sup> | nenhum   | contagem de CD4 trimestral                   |
| - assintomático                                  |  |  |
| - sem AZT prévio                                 | AZT + outro ITR*   | hematológico                                 |
|  | AZT + outro ITR + IP**   | contagem de CD4 trimestral                   |
| - com AZT prévio                                 | AZT+outro ITR + IP   | bioquímica                                   |
|  | AZT+outro ITR + IP   | carga viral se disponível                    |
| - sintomático                                    |  | idem acima                                   |
| < 200/mm <sup>3</sup>                            | AZT + outro ITR + IP   | idem acima com frequência dependente do caso |
| progressão da doença                             | Iniciar mudanças das drogas se possível com dados de resistência viral | idem acima                                   |

\* outro inibidor da transcriptase reversa (ddl, ddC, D4T, 3TC)

\*<sup>1</sup> Inibidores da protease viraí (Saquinavir, Indinavir, Ritonavir)

**14. Uma vez iniciado o tratamento anti-HIV, este pode ser suspenso caso a contagem de linfócitos CD4+ no sangue periférico venha a se normalizar?**

Este é outro assunto controverso, sobre o qual não há uma opinião definitiva. Em teoria não haveria justificativa em se manter um tratamento anti-retroviral se o CD4 normalizar. Por outro lado, deve-se considerar que o CD4 não é um parâmetro absoluto, e que mesmo com sua normalização a carga viral pode ainda estar alta apesar do paciente ser assintomático.

# Abordagens Terapêutico-Profiláticas Adicionais

01 - Em que situações devem ser usados os corticosteróides em pacientes com infecção pelo HIV e quais os riscos ?

02 - Quais as alternativas terapêuticas para o cotrimoxazol no tratamento da PCP ?

03 - Quais as profilaxias disponíveis até o momento e quando estão indicadas ?

04 - Em que situações devem ser utilizados os regimes de manutenção e com que finalidade ?

05 - Pacientes em uso de regime de manutenção com sulfadiazinapirimetamina para toxoplasmose devem também receber cotrimoxazol preventivo para PCP ? E vice-versa ?

06 - Com que frequência, em nosso meio, os pacientes procuram terapias alternativas ? De que forma diferenciar entre as abordagens éticas e as não éticas ?

07 - O que são terapias imunes e qual a previsão de seu uso para o futuro ?

Bibliografia Consultada



## 1. Em que situações devem ser usados os corticosteróides em pacientes com infecção pelo HIV e quais os riscos?

Os corticosteróides são indicados em algumas situações para pacientes com infecção pelo HIV, tanto no tratamento de quadros clínicos decorrentes da atividade do próprio vírus, como para infecções relacionadas à imunodeficiência. Em cada caso são usados isoladamente ou associados a outras drogas, conforme a indicação.

As patologias em que se usam mais freqüentemente os corticoesteróides são:

- Pneumonia por *Pneumocystis carinii* com insuficiência respiratória moderada ou grave;
- Trombocitopenia secundária ao HIV;
- úlceras orais secundárias ao HIV;
- Insuficiência adrenal secundária a infecções disseminadas (citomegalovírus e micobactérias, principalmente);
- Úlceras penianas secundárias ao HIV;
- úlcera esofágica idiopática;
- Miopatia secundária ao HIV;
- Dermatite seborréica;
- Psoríase;
- Foliculite eosinofílica associada ao HIV;
- Pneumonia intersticial;
- Bronquiolite obliterante;
- Meningite tuberculose;

- Doenças causadas pelo complexo MAI, nas quais os cortico esteróides são dados com o objetivo de obter-se melhora clínica, com ganho de peso e redução dos episódios febris.

Os riscos da utilização de corticosteróide são relacionados à imunidade do paciente. Em pacientes com doença em progressão, isto é com contagem de células CD4+ reduzida em sangue periférico, o uso dessa droga oferece risco de indução de infecção por citomegalovírus. Estudos mostram que a tuberculose não se desencadeia após corticoterapia em pacientes com AIDS. Os efeitos colaterais, por exemplo gástricos, do uso de corticosteróide ocorrem da mesma forma nos pacientes com diagnóstico de infecção pelo HIV e nos indivíduos soronegativos submetidos à mesma terapêutica.

## 2. Quais as alternativas terapêuticas para o cotrimoxazol no tratamento da PCP?

Está indicado o uso de terapêuticas alternativas quando ocorre intolerância ao cotrimoxazol ou quando há sinais clínicos de ineficácia do tratamento com essa droga. Os esquemas terapêuticos utilizados como alternativa ao cotrimoxazol são:

1. Dapsona - 100mg/dia via oral, em associação com trimetoprim - 10- 15 mg/kg/dia via oral. Associar ácido fólico 15 mg/dia via oral. Duração: 21 dias
2. Clindamicina -- 900mg três vezes/dia via oral ou intravenosa, associada com primaquina - 30mg/dia via oral. Associar ácido fólico - 15mg/dia via oral. Duração: 21 dias
3. Pentamidina - 4mg/kg/dia via endovenosa. Duração: 14 a 21 dias
4. Pentamidina - 600mg/dia - nebulização. Duração: 21 dias. Considerar a possibilidade de ocorrência de pneumocistose extrapulmonar com tratamento feito por nebulização
5. Atovaquone - 750mg três vezes/dia. Duração: 21 dias Algumas drogas, como a claritromicina, têm sido adicionadas aos esquemas rotineiros e os resultados quanto aos efeitos precisam ser mais bem estudados.

### 3. Quais as profilaxias disponíveis até o momento e quando estão indicadas?

Ainda que muitos patógenos sejam passíveis de prevenção terapêutica, nem todas as infecções são alvos apropriados para profilaxia. As doenças consideradas para profilaxia devem estar associadas com substancial morbidade e mortalidade.

A incidência de infecções oportunistas e sua ocorrência no curso da AIDS são importantes considerações no desenvolvimento de estratégias de prevenção. A probabilidade da infecção depende da exposição ao patógeno e da relativa susceptibilidade do hospedeiro. Variações geográficas na prevalência de exposição, resposta imune celular e humoral, virulência do patógeno e a probabilidade de infecção latente são todos componentes desta equação.

Os esquemas profiláticos primários são estabelecidos e propostos de acordo com a contagem de linfócitos T CD4+ em sangue periférico. Atualmente recomenda-se profilaxia para as seguintes doenças:

**A. Pneumocistose:** A profilaxia para pneumonia por *Pneumocystis carinii* (PCP) deve ser iniciada quando a contagem de linfócitos T CD4+ estiver abaixo de 200 céls./ml. O cotrimoxazol (SMZ-TMP) 800mg+160mg/dia é a droga de escolha e os esquemas alternativos são dapsona (100mg/dia) isoladamente ou em associação com pirimetamina. A pentamidina por via inalatória (300mg duas vezes/mês), ou intravenosa (300mg/mês), também pode ser utilizada como profilático.

**B. Doença pela Complexo MAI:** A indicação de profilaxia está estabelecida para paciente com contagem de CD4 < 75/mL. As drogas disponíveis são a claritromicina (500mg), a rifabutina (300mg) e a azitromicina (500mg - três vezes/semana).

**C. Tuberculose:** A quimioprofilaxia está indicada em três situações, 1) pacientes com exposição às pessoas com tuberculose ativa, 2) pacientes que apresentem PPD > 5mm de induração, e 3) pacientes não reatores à prova de tuberculina com células CD4+ em sangue periférico menor que 300/mm<sup>3</sup> ou contagem de linfócitos menor que 1.000/mm<sup>3</sup>. O esquema utilizado consta da isoniazida por 12 meses (300mg/dia).

**D. Toxoplasmose:** A quimioprofilaxia para toxoplasmose pode ser iniciada se o paciente apresentar anticorpo da classe IgG para toxoplasma e baixos níveis periféricos de linfócitos T CD4+. A droga de escolha é o cotrimoxazol (800mg + 160 TMP) que é usado para prevenir pneumonia por *Pneumocystis carinii*, apresentando como alternativa a combinação de dapsona (100mg/dia) com pirimetamina (50mg-uma vez/semana).

O papel da profilaxia primária das infecções fúngicas é incerto.

Profilaxia primária efetiva para citomegalovírus ainda é incerta mas há trabalhos que recomendam uso de ganciclovir por via oral para pacientes com CD4 < 50mm<sup>3</sup>.

O aciclovir é usado como profilaxia efetiva no decréscimo das recorrências de infecções por herpesvírus simples.

Incidência de infecções bacterianas comuns diminuem pelo uso continuado do sulfametoxazol-trimetoprim.

Vacina antipneumocócica é recomendada para adultos, e contra *Haemofilus influenzae tipo B* para crianças infectadas pelo HIV.

A escolha da quimloprofilaxia deve considerar, na sua indicação, as prováveis interações medicamentosas, os efeitos colaterais das drogas utilizadas e o custo dessas medicações.

#### 4. Em que situações devem ser utilizados os regimes de manutenção e com que finalidade?

Regimes terapêuticos de manutenção, ou profilaxia secundária, são instituídos com o objetivo de evitar-se recorrências de infecções que o paciente já apresentou. A consideração primária para instituição de profilaxia secundária é a eficácia, já que a droga é empregada por período prolongado de tempo. Neste sentido também deve-se considerar tolerância, segurança, facilidade e frequência na administração. Agentes orais são preferíveis e regimes complexos devem ser evitados por diminuir a aderência para tal terapia.

Nas seguintes situações recomenda-se profilaxia secundária, ou tratamento de manutenção:

*A. Pneumonia por *Pneumocystis carinii**, preferencialmente com sulfametoxazol-trimetoprim, 800/160 a 1.600/320mg, diariamente ou três vezes por semana. Os agentes alternativos são pentamidina, dapsona, dapsona-pirimetamina, atovaquone e novos macrolídeos (claritromicina, azitromicina).

*B. Neurotoxoplasmose*, com sulfadiazina 50mg/kg/dia associada a pirimetarnina 25mg diariamente ou cinco vezes por semana. Alternativamente pode-se usar o cotrimoxazol e novos macrolídeos.

*C. Neurocriptococose*. Terapia supressiva de longa duração é requerida para todos os pacientes com meningite criptocócica devendo ser realizada com anfotericina B ou fluconazol.

*D. Infecções fúngicas*: As infecções por histoplasmose requerem profilaxia secundária por tempo indeterminado assim como as infecções por *Candida sp* em mucosa podem se beneficiar de terapia supressora de longa duração.

*E. Herpes simples recorrente*: O aciclovir é usado como profilaxia secundária efetiva no decréscimo das recorrências de infecções por her-pesvírus simples.

*F. Infecções por citomegalovírus*: deve ser mantido o ganciclovir em doses menores (4mg/kg/dia) de três a sete dias por semana por via intravenosa. Essa droga é disponível atualmente em apresentação oral, podendo ser uma boa alternativa para os esquemas de manutenção.

Os esquemas de profilaxia secundária devem ser mantidos por tempo indeterminado, já que todas essas infecções são frequentemente recorrentes. Se houver recuperação da capacidade imunológica com os tratamentos anti-retrovirais as drogas usadas profilaticamente podem ser suspensas.

## **5. Pacientes em uso de regime de manutenção com sulfadiazina pirimetamina para toxoplasmose devem também receber cotrimozaxol preventivo para PCP? E vice-versa**

Não. Um regime efetivo na prevenção de toxoplasmose deve ser considerado também eficaz na prevenção da pneumocistose. Vários estudos controlados já foram publicados onde observou-se que durante o uso de sulfametoxazol-trimetoprim para profilaxia de PCP a incidência de episódios de toxoplasmose diminuiu significativamente, ao mesmo tempo que o uso de sulfadiazina-pirimetamina na profilaxia da toxoplasmose reduziu os episódios de PCP. Baseado nestes estudos recomenda-se o uso de sulfametoxazol-trimetoprim nos pacientes com  $CD4 < 200/mm^3$ , e quando o mesmo apresentar intolerância a esta medicação deve receber dapsona-pirimetamina com ácido fólico. Ambos regimes são efetivos na prevenção da toxoplasmose e da PCP.

## **6. Com que frequência, em nosso meio os pacientes procuram terapias alternativas? De que forma diferenciar entre as abordagens éticas e as não éticas?**

A AIDS trouxe uma nova ética para a relação médico-paciente. Talvez seja a única doença em que o paciente negocie com o médico a forma de tratamento. É muito importante ouvir o que o paciente tem a dizer, depois sugerir caminhos e não "cobri-lo" de perguntas ou regras. A melhor conduta ética para o médico é a do aconselhamento; devendo-se orientar o paciente ajudando-o a conviver com uma nova realidade.

O medo da morte e a culpa são sentimentos que inicialmente imobilizam o portador do HIV. O equilíbrio emocional leva ao equilíbrio orgânico. Daí a importância do trabalho multidisciplinar envolvendo profissionais de várias especialidades no atendimento ao paciente. Ressalta-se aqui a importância do vínculo equipe e paciente possibilitando confiança e segurança frente ao tratamento proposto. Pode-se pensar que a variação da intensidade deste vínculo determina a frequência com que os pacientes procuram tratamentos alternativos.

Os tratamentos alternativos, cujo objetivo é tratar o paciente e não a doença, procuram aliviar os sintomas. Não há comprovação científica de que estas terapias curem o paciente ou aumentem sua sobrevida.

Entre tais propostas podemos citar a homeopatia, medicina chinesa e ortomolecular, acupuntura, fitoterapia, terapias trançênica e de abordagem corporal, cromoterapia, massagens energéticas e de alívio da dor, Cogumelo do Sol, alho, compound Q do pepino e aptoxianas (veneno de abelhas), entre outros.

**Bibliografia Consultada:**

1. Abrams DI. Alternative therapies in HIV infection (editorial). *AIDS*; 4(12): 1179-1187, 1990.
2. Albert J, Abrahamson B, Nagy K, et al. Rapid development of isolate-specific neutralizing antibodies after primary HIV-1 infection and consequent emergence of virus variants which resist neutralization by autologous sera. *AIDS*; 4(2): 107-112, 1990.
3. Apicultor usa abelhas para controlar AIDS. *Jornal do Comércio, Recife*, 24 Jan 1994: 2.
4. Blum RN, Miller LA, Gaggini LC, Cohn DL. Comparative trial of dapsone versus trimethoprim/sulfamethoxazole for primary prophylaxis of *Pneumocystis carinii* pneumonia. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*; 5: 341-347, 1992.
5. Bozzette SA, Finkelstein DM, Spector SA, et al. A randomized trial of three antipneumocystis agents in patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med*; 332: 693-699, 1995.
6. Bozzette SA, Larsen RA, Chin J, et al. A placebo-controlled trial of maintenance therapy with fluconazole after treatment of cryptococcal meningitis in the acquired immunodeficiency syndrome. *California Collaborative Treatment Group. N Engl J Med*; 324: 580-584, 1991.
7. Bozzette SA, Sattler FR, Chiu J, et al. A controlled trial of early adjunctive treatment with corticosteroids for *Pneumocystis carinii* pneumonia in the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med*; 323:1451-1457, 1990.
8. Bye MR, Cairns-Bazarian AM, Ewig JM. Markedly reduced mortality associated with corticosteroid therapy of *Pneumocystis carinii* pneumonia in children with acquired immunodeficiency syndrome. *Arch Pediatr Adolesc Med*; 148(6): 638-641, 1994.
9. Byers VS, Levin AS, Waites CA, et al. A phase III study of trichosantin treatment of HIV disease. *AIDS*; 4 (12): 1189-1196, 1990.
10. Carr A, Tindall B, Brew BI. Low-dose trimethoprim-sulfamethoxazole prophylaxis for toxoplasmic encephalitis in patients with AIDS. *Ann Intern Med*; 117:106-111, 1992.
11. Carr A, Tindall B, Penny R, Cooper DA. Trimethoprim-sulfamethoxazole appears more effective than aerosolized pentamidine as secondary prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with AIDS. *AIDS*; 6:165-171, 1992.



287

gical and virological effects

11. Clinical Immunology or AIDS related

12. Carter WA, S -@tranded RN A, in Patilts with A'DS

of arnpligen, tes for Elininat . 'On of

complex. Lar AdvisotY COrrnllt

center for D seases ContrO a' tubercu'Ous infection in the United States.

13. Tuberculosis. The usl of prevent phylaxis against

MMWR; 142:725-735,1990, Prevention. Reco,,niendations for PtO

14. C,nter for Diseases Control and itb human inInlu-

Pneumocistis carinii PneulnO' . 'a for adults alld adolescents infected w

nod,ficiencv virus- MMWR; 42(RR-4):1-11, 1992 ndations on prophvlaxis and theraPY

Center for Diseases Control and Prevention. Recommended adults and adolescents infected with

15. disseminated mycobacterium avium complex for 17-19, 1993.

immunodeficiency virus. MMWR 42(RR9) C, Applications of AIDS: advances in

human immunodeficiency virus infection. DE, O'Brien RF, et al. pulmonary

16. Dis; 138:1051-1055, 1988.

Cohn DL, et al. The process of AIDS. Medical

diagnosis: a feasible concept

17. Corley PA. Prevalence of resistant oral aphthous ulcers in

Hypothesis of Bergman. Treatment

18. de Asis N. Endone. Pediatrics; 127(4): 663-665, 1995.

children with AIDS - Clin Infect Dis; 14:608-615,

19. D, WL. Cytomegalovirus infection

1992. Prophylaxis against mycobacterium avium com-

20. Goldschmidt RH, Long BJ. Rifampin prophylaxis. The leukocyte-deri-

plex disease. Clin Pract; 7(1): 80-85. Use to treatment with

ala M, et al. Respon pat . ients with AIDs-related

21. GOttlieb I in immunocomPrOR'ied Inter Med; 115:

ved imr ind, pi-ebo controlled trial. Ann

comple: . ts

84-91, 1991. H, McMaster JR, Henk, **C.j.** polipharmacy ainong pat . **icn** al

22. Greenblatt RM, Hollander . unorthodox, and investigation

attentinlz  
an  
AIDS  
clinic:  
utilizing  
of  
pescibed,  
lfa,  
Defic  
Syndr  
HU-  
Retro'iol  
@  
4:  
136-  
143,  
1991.

treatnieit, i Acquir Immun . A controiled trial of trirnethoprim-su

23. HardY WD, Feimberg j@ Finkelstein DM, et al secondary prophylaxis OÇ Pneuínocystls rnetoxaz,l, or aerosoliz . ed pentamidine fOr ' d immunodeficiency sy,drome: AIDS carinii neumonia in patient@ with the acquire d; 327@1842-1848, 1992.

col 021. N F-ngl J Me

Clinica ct al- Ditiocarb sodiun therapy in pat@ents with

,anis D, - controlled,

24. Hersh and AIDS.A r-doniz,d, double-blind plac,bo

symtor 256: 1538-1544, 1991- nialcd penta-idi- fOr

rnuúcl et al. A controlled study of i mcd; 324:1079-1083@

25. Hirsch . . N Engl J

primar prevention o n tis carinii pneumonia

1991. Rota TR, et al - Reconibinant hunan interferon alpha. A sup-sses

26. HoD Hartshorn KL, vitro. Lancet; i (8429): 602-604, 1988. e ai of recorbinant

HTI Group. A randonlized plcebo-controli d tri Hum

27. Inte 2a in patients with AIDS. I Acquir Immune Defic Syndr

hun 1988.

Ret t experimental AIDS treatent. Boletim Living with AIDS;

28. Intravenous garlic: newe

10-11 1991. Suppression of simian imniunodeficiency

29. Kannapi M, ClalifOux Lv, Lord Cl, Letvin NL. '40: 2237-2242, 1988.

r@plication in vitro by CDS lymPhOcyte,. J Imrnunol; I es for the prevention of

virus j, Masur H, Hol ' K, et al. USPHSIIDSA Guidlin an

nies

30. Kapl- infected wlth human irrnunodeficiency vlrus

opportunistic infection in persons i): 512 a 530  
1995.

overvi,w. Clin Infect Dis; 21 (SUPI-

31. Lang JM, Touraine JL, Trepo C, et al. Randomised, double-blind, placebo-controlled trial

of ditiocarb sodium (imutiol) in AIDS. *Lancet*; 2: 702-706, 1988. zole to prevent

32. Leen CL, Dunb- EM, Ellis ME, Mandol BK. Once-weekly fluconazole

recurrence of orofaryngeal candidiasis in patients with AIDS and AIDS-related complex:

a double blind placebo-controlled study. *J infect Dis*; 21: 55-60, 1990.

33. Lu W, Saleno-Gonçalves R, Yuan J, et al. Glucocorticoids rescue CD4+ T lymphocytes from activation-induced apoptosis triggered by HIV-1: implications for pathogenesis and

therapy. *AIDS*; 9(1): 35-42, 1995.

34. Mallolas J, Zarnora L, Gatell JM, et al. Primary prophylaxis for *Pneumocystis carinii*

pneumonia: a randomized trial comparing cotrimoxazole, aerosolized pentamidine and dapsone plus pyrimethamine. *AIDS*; 7: 59-64, 1993.

35. Mansur H. The Public Health Service Task Force on Prophylaxis and Therapy and Therapy for disseminated *Mycobacterium avium* complex for adults and adolescent infected with human immunodeficiency virus. *N Engl J Med*; 329: 898-904, 1993.

36. Marriage SC, Nadel S, Kampmann B. Corticosteroid therapy for *Pneumocystis carinii* pneumonia [letter]. *Pediatrics*; 127:1007-1008, 1995.

37. Masharani U, Scharnbelan M. The endocrine complications of acquired immunodeficiency syndrome. *Adv Intern Med*; 38: 323-336, 1993.

38. Masur H, Gordin F. Prophylaxis of *Mycobacterium avium* complex bacteria in patients with AIDS. *Clin Infect Dis*; 18(Suppl 3): S223-226, 1994.

39. Masur H. Prevention and treatment of pneumocystis pneumonia. *N Engl J Med* @ 327:

1853-1860, 1992.

40. Masur H. Recommendations of prophylaxis and therapy for disseminated *Mycobacterium avium* complex disease in patients infected with the human immunodeficiency virus. *N Engl J Med*; 329: 898-904, 1993.

41. McCabe R, Chirugi V. Issues in toxoplasmosis. *Infect Dis Clin North Am*; 7: 587-604,

1993.

42. Medina I, Mills J, Leoung G, et al. Oral therapy for *Pneumocystis carinii* pneumonia in acquired immunodeficiency syndrome. A controlled trial of trimethoprim-sulfamethoxazole versus trimethoprim-dapsone. *N Engl J Med*; 323: 776-782, 1990.

43. Nelson MR, Erskine D, Hawkins DA, Gazzard BG. Treatment with corticosteroids a risk factor for the development of clinical cytomegalovirus disease in AIDS. *AIDS*; 7(3):

375-378, 1993.

44. Nightingale SD, Cameron DW, Gordin FM, et al. Two controlled trials of rifabutin prophylaxis against *Mycobacterium avium* complex infection in AIDS. *N Engl J Med*;

329: 828-833, 1993.

45. O'Farrell N, Brodbeer C, Fitt S, et al. Cerebral toxoplasmosis and cotrimoxazole prophylaxis. *Lancet*; 337: 986-989, 1991.

46. Opravil M, Pechere M, Lazzarin A, et al. Dapsone/Pyrimethamine may prevent with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis*; 20(2): 244-249, 1995.

47. Pape JW, Jean SS, Ho JL, et al. Effect of isoniazid on incidence of active tuberculosis and progression of HIV infection. *Lancet*; 342: 268-272, 1993.

48. Pedersen C, Sandstrom E, Petersen CS, et al. The efficacy of inosine pranobex in preventing the acquired immunodeficiency syndrome in patients with human immunodeficiency virus infection. The Scandinavian isoprinosine study group. *N Engl J Med*;

332: 1757-1762, 1990.

49. Perfect JR. Antifungal prophylaxis: to prevent or not? *Am J Med*; 94: 233-234, 1993.

50. Peter SA, Bruschetta H, Vergara R. Glucocorticoid reserve in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Horin Res*; 44(2): 85-88, 1995.

51. Pickwell S. Positive PPD and cheinoprohylaxis for tuberculosis infection. *Am Fam Physician*; II(8): 1929-1934, 1995.

289

52. Pierce M, Lamarca A, Joblonowski H, et al. A placebo-controlled trial of clarithomycin prophylaxis against MAC infection in AIDS patients [late breaker abstract no A/21. Proceedings of the 34th. Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy 1994: Orlando. Washington, American Society for Microbiology, 1994.

53. Posner MR, Hideshima T, Connor T, et al. An IgG human monoclonal antibody that reacts with HIV-1/GPI 20, inhibits virus binding to cells, and neutralizes infection. *J Immunol*;

146: 4325-4332, 1991.

54. Powderly WG, Finkelstein D, Feinberg J, et al. A randomized trial comparing fluconazole with clotrimazole troches for the prevention of fungal infections in patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med*; 332:700-5, 1995.

55. Public Health Service Task Force on Antipneumocystis Prophylaxis in Patients with Human Immunodeficiency Virus Infection. Recommendations for prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia for persons infected with human immunodeficiency virus. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retroviro*; 6:46-55, 1993.

56. Redfield RR, Birx DL, Ketter N, et al. A phase I evaluation of the safety and immunogenicity of vaccination with recombinant gp160 in patients with early human immunodeficiency virus infection. Military Medical Consortium for Applied Retroviral Research. *N Engl J Med*; 324: 1677-1684, 1991.

57. Richards FO Jr., Kovacs JA, Luft BJ. Preventing toxoplasmatic encephalitis in persons infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis*; 21(suppl 1): S49-S56, 1995.



58. Rigaud M, Leibovitz E, Quee CS, et al. Thrombocytopenia in children infected with human immunodeficiency virus: long-term follow-up and therapeutic considerations. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*; 5(5): 450-455, 1992.
59. Robert-Guroff M, Brown M, Gallo, RC, et al. HTLV-111 neutralizing antibodies in patients with AIDS and AIDS related complex. *Nature*; 316: 72-74, 1985.
60. Rosen MJ, De Palo VA. Outcome of intensive care for patients with AIDS. *Crit Care Clin*; 9(1):107-114, 1993.
61. Rubinstein A, Bemstein U, Charytan M, et al. Corticosteroid treatment for pulmonary lymphoid hiperplasia in children with the acquired immune deficiency syndrome. *Pediatr Pulmonol*; 4@ 13-15, 1988.
62. Saag MS, Dismukes WE. Azole antifungal agents: emphasis on new triazoles. *Antimicrob Agents Chemother*; 32: 1-8, 1988.
63. Sanguineti A, Carmichael J.K, Campbeli K, et al. Fluconazole resistant *Candida albicans* after long-term suppressive therapy. *Arch Intern Med*; 153: 1122-1124, 1993.
64. São Paulo. Secretaria de Estado da Saúde. Uma emergência mundial - Tuberculose. Centro de Vigilância Epidemiológica I Divisão de Tuberculose e outras Pneumopatias, 7, 1995.
65. Shneider MM, Hopelman AI, Eifinck-Schattenkerk JK, et al. A controlled trial of aerosolized pentamidine or trimetoprim-sulfamethoxazole as primary prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with human immunodeficiency virus infection. The Dutch treatment group. *N Engl J Med*; 327: 1836-1841, 1992.
66. Slomianski A, Snyder M, Goldmeier P, et al. Concomitant esophageal and penile ulcerations healed with steroid therapy in a patient with AIDS: case report. *Clin*

Infect Dis; 15(5): 861-862, 1992.

67. Spector SA, McKinley G, Drew WL, Stempien MJ, for the Syntex Ganciclovir Study Group. A randomized, double-blind study of the efficacy and safety of oral ganciclovir for the prevention of cytomegalovirus disease in HIV-infected persons. Proceedings of the 2nd National Conference on Human Retroviruses and Related Infections, Washington. Washington, American Society for Microbiology, 55, 1995.

290

Living with HIV 11-2 e 33-4,

68. Therapeutic options for people living with HIV. Bulletin of the United States Centers for Disease Control and Prevention, 1992.

Opportunistic infections Working Group with human

1992. Opportunistic infections

USPHS/IDSA prevention of systemic infections in persons with HIV. Infect Dis; 21(suppl)

69. Guidelines for the prevention of opportunistic infections. Clinical Infectious Diseases

In immunodeficiency virus: disease-specific recommendations for infection with the

1995. Non-infectious Pulmonary 1989. Idiopathic

cy irus. Ayn Rev Respir I for

70. DA. A pilot study of O.oral infection. **Ain**

71. associated with hunlan lfn oxazole for treatnlent Of

44, 1992.

K, Cale V adjunctive theraPY

72. umo . Antimi-

Pn 14, U patients

73. W obactei

fo r-, 38(' Low-dose interm'ttellt trimethoprl@

74. r Med; 15 i @ 69

cr  
p  
unionia  
in  
patients  
with  
carinii  
ne  
8-  
692,1991.



# Vacinas Anti-HIV

01 - Que tipos de abordagens vacinais anti-HIV existem em estudo atualmente ?

02 - Quais os principais problemas e características de cada uma ?

03 - Em que fase encontram-se os estudos clínicos mais importantes nesta área ?

04 - O Brasil deve participar de ensaios nesta área ? O que, então, deve ser levado em consideração para que um estudo de vacina seja completo do ponto de vista epidemiológico e clínico em nosso país ?

05 - Existe risco de um produto candidato vacinal causar a AIDS ?

Bibliografia Consultada

## 1. Que tipos de abordagens vacinais anti-HIV existem em estudo atualmente?

São vários os produtos candidatos vacinais sob investigação no momento para prevenir a infecção pelo HIV. Isto se deve à incerteza existente em relação aos tipos de respostas imunes que deveriam ser gerados por uma determinada vacina.

Pode-se, contudo, classificar as abordagens vacinais sob dois aspectos básicos, não excludentes entre si. O primeiro aspecto classifica os produtos candidatos vacinais como profiláticos ou terapêuticos, entendendo-se por isto, respectivamente, o fato de uma vacina em teste ter por objetivo inicial a prevenção da infecção pelo HIV em pessoas não infectadas ou o auxílio no combate contra a imunodeficiência no paciente já infectado (terapia imune). O segundo aspecto classifica as vacinas em estudo de acordo com sua formulação básica, que podem ser agrupadas da seguinte forma: 1) vacinas com vírus mortos ou vivos inativos; 2) vacinas com proteínas do envelope viral; 3) vacinas com proteínas internas ou do centro (*core*) viral; 4) vacinas com vetores vivos; 5) abordagens vacinais combinadas, com vetores vivos seguindo-se a dose de reforço vacinal (*boost*) com subunidades do HIV; 6) vacinas a partir de DNA descoberto (*naked DNA*); 7) vacinas com imunoglobulinas ou proteínas solúveis; 8) vacinas com vírus vivos atenuados; 9) vacinas com pseudovírus.

Deve-se realçar, no entanto, que estes dois aspectos são complementares, uma vez que uma mesma formulação básica pode apresentar objetivos profiláticos e terapêuticos de acordo com a população avaliada, durante os estudos laboratoriais e clínicos.

## 2. Quais os principais problemas e características de cada uma?

Em primeiro lugar, deve-se considerar quais as características ideais de uma vacina para que esta apresente a função de prevenção da infecção pelo HIV. Para tal, o produto vacinal ideal deverá ser seguro, de fácil administração, estável sob condições adversas de armazenamento, de custo acessível e capaz de induzir imunidade duradoura contra uma ampla diversidade de cepas do HIV. A partir disto, pode-se compreender melhor os principais problemas e características de cada formulação.

Vejamos então as principais vantagens e desvantagens de cada um dos agrupamentos citados anteriormente:

1) *vacinas com vírus mortos ou vivos inativos* - apresenta a vantagem de oferecer uma maior gama de antígenos potencialmente relevantes, principalmente por não serem totalmente conhecidos os parâmetros reais da imunidade contra o HIV. Esta técnica, porém, tem recebido relativamente pouca ênfase, devido à segurança em sua aplicação. Ainda paira a dúvida sobre a possibilidade de existência de HIV-1 infectante nestas preparações, mesmo com o desenvolvimento de métodos muito eficazes na detecção destas potenciais partículas virais infectantes que contenham fragmentos de DNA. A dúvida baseia-se também na ausência de um modelo animal capaz de demonstrar que em determinado produto não existam partículas virais infectantes.

2) *vacinas com proteínas do envelope viral* - trata-se de uma das abordagens vacinais mais estudadas até o momento. As formulações testadas em humanos são de envelope recombinante (técnica de engenharia genética), preparadas a partir de sistemas fúngicos, bacterianos, células de mamíferos ou de insetos. Esta técnica apresenta a vantagem de fornecer um meio eficiente de produção de grandes quantidades de antígenos, além de superar as preocupações relativas às possíveis contaminações do preparado vacinar por outros componentes do HIV não desejáveis. Também mostrou-se, até agora, uma técnica segura e capaz de causar respostas, pode-se notar que estão vacinados. Entretanto, dentre as desvantagens, pode-se notar que esta abordagem foi capaz de gerar fundamentalmente resposta imune humoral e, mesmo assim, em baixas titulações. Tais respostas foram em parte voltadas para cepas virais de laboratório (com várias principalmente laboratoriais), mostrando pouca ou nenhuma atividade passagens lab enternente de pacientes ou com poucas contra cepas isoladas rec os cada vez mais freqüentes passagens laboratoriais. Têm havido relatos cada vez mais frequentes de infecções pelo HIV em indivíduos vacinados por *rough* infecções (denominadas infecções Por ruptura ou *breakth* a baixa probabilidade *tions*). Apesar de haver concordância sobre destas vacinas serem bem sucedidas em larga escala, isto não significa que elas sejam totalmente ineficazes. É possível que tais problemas sejam superados com mais estudos e melhores adjuvantes vacinais.

3) *vacinas com proteínas internas ou do centro viral* - em razão dos poucos estudos desenvolvidos com esta formulação até o momento, pouco se sabe ainda sobre suas possíveis desvantagens. Entretanto, acredita-se que as proteínas do centro viral são importantes na geração de células e, especificamente, de células T citotóxicas. Já foram também observados anticorpos neutralizantes contra proteínas internas.

4) *vacinas com vetores vivos* - atu os antígenos do HIV-1 são motivo de grande interesse. Neste modelo, os antígenos do HIV-1 são inseridos em vetores vivos de tais vetores (entre os quais estudados então apresentados através *anarypox*; bem como adenovírus, Poliovírus, poxvírus, *salmonella* e BCG). Os indivíduos vacinados por estas formulações têm uma maior chance de desenvolver uma resposta celular T citotóxica. Esta formulação também tem larga escala, caso o vetor vivo seja estável facilitar a produção em replicação. Dentre as limitações, deve-se geneticamente e eficientemente selecionado, em considerar que o vetor precisa ser capaz de cumprir a função da possibilidade de mesmo contribuir para hospedeiro. Também deve-se realçar que a dose de reforço com estas formulações

pode ser ineficaz quando aplicada em curto espaço de tempo, uma vez que a resposta imune contra o próprio vetor pode anular o efeito vacinal.

5) *abordagens vacinais combinadas, com vetores vivos seguindo-se a dose de reforço vacinal com subunidades do HIV* - neste tipo de formulação a vacinação inicial é feita com antígenos do HIV- I apresentados em vetores vivos (descrito anteriormente) seguindo-se a dose de reforço vacinal com preparados a partir de subunidades do HIV- I (explicado nos itens 2 e 3). Tal abordagem mostrou proteção contra o SIV (correlato do HIV nos símios) e tem mostrado boas possibilidades em estudos fase I/II em humanos. A vantagem estaria no fato de levar a uma resposta imune celular mais eficiente (celular T citotóxica) com a possibilidade de gerar resposta humoral igualmente eficiente, sem o inconveniente de anulação das doses de reforço pela reação imune do hospedeiro. No entanto, há preocupações relativas à não geração de imunidade em barreiras mucosas.

6) *vacinas a partir de DNA descoberto* - abordagem que também vem causando bastante entusiasmo, esta técnica utiliza a aplicação de uma determinada seqüência de DNA (material genético) codificador para áreas de interesse do vírus HIV- I. Tais seqüências de DNA seriam injetadas por via intramuscular e, ao acoplarem-se às células do hospedeiro, estariam livres para produzir os antígenos de interesse. Estes antígenos expostos são capazes de gerar respostas imunes celulares e humorais de forte intensidade. Apesar da rápida evolução, as desvantagens desta técnica ainda são especulativas, devido a pouca experiência acumulada. Não obstante, há também dúvidas relativas à não produção de imunidade de mucosas por esta formulação.

7) *vacinas com imunoglobulinas ou proteínas solúveis* - estas formulações partem da proposta de vacinas candidatas que não contenham componentes do próprio HIV. Foram estudadas as seguintes preparações: a) CD4 solúvel humano recombinante, com a intenção de induzir anticorpos contra o sítio de ligação do HIV; b) anticorpos anti-gp120, para induzir anticorpos contra o sítio de ligação ao CD4 da gp 120; c) anticorpos anti-CD4, também para induzir anticorpos contra o sítio de ligação ao CD4 da gp 120. Todas as técnicas têm por objetivo inibir a entrada do HIV na célula humana. Apesar de terem a vantagem teórica de não possuírem partículas do HIV, deixam dúvida quanto à segurança devido ao fato de inibirem ou perturbarem os receptores CD4 das células humanas.

8) *vacinas com vírus vivos atenuados* - têm a vantagem de serem apresentadas de uma forma muito semelhante à infecção natural, gerando uma vasta resposta imune humoral e celular. Também podem ter a capacidade de gerar respostas imunes duradouras tanto a nível sistêmico quanto local, mostrando assim valor na proteção contra a via de transmissão sexual. Nos modelos com SIV, mostrou induzir a mais potente proteção em macacos. Todavia, estas formulações muito dificilmente serão usadas em humanos à luz dos conhecimentos atuais, fundamentalmente devido ao fato de não possuímos modelos animais comparativos adequados com o fim de avaliar sua segurança. Entretanto, uma abordagem promissora em primatas tem utilizado vírus vivos atenuados que passaram por deleção dos genes responsáveis pela virulência viral.

9) *Pseudovíriões ou partículas vírus-símile* - Através da técnica de desenvolvimento de vacinas com vetores vivos foi possível descobrir que a expressão de um gene do HIV (*gag*) é suficiente para a construção de partículas vírus-símile ("*virus-like*"). Estas partículas podem ser produzidas incorporando antígenos do envelope e de outros sítios do HIV, porém sem incorporar o genoma viral, logo, não sofrendo replicação. Tem a vantagem de manter a estrutura viral e a conformação original das proteínas virais.



### 3. Em que fase encontram-se os estudos clínicos mais importantes nesta área?

Certos ensaios clínicos com algumas preparações vacinais, até a presente data, estão em fase I e/ou 11 de estudos. Estudos de fase I avaliam segurança, tolerabilidade e toxicidade em voluntários, enquanto que os de fase 11 estimam tolerabilidade e toxicidade, além de obter informações iniciais sobre imunogenicidade (capacidade de gerar resposta imune)- É interessante ressaltar que para um dado produto entrar em fase de avaliação clínica, ele obrigatoriamente precisa ter passado por um protocolo rigoroso de investigação laboratorial *in vitro* e em animais.

Já existem cerca de 20 produtos vacinais em ensaios clínicos até a presente data, com as seguintes formulações básicas: a) preparados com proteínas do envelope viral (V3/gp120, gp120, gp160); b) preparados com proteínas internas virais (peptídeos); c) preparados combinados (com *vaccinia* e poxvírus), seguidos ou não de doses de reforço com subunidades do HIV; d) preparados com vetores vivos para imunização em mucosas (em planejamento); e) preparados com partículas vírus-símile (pseudovíriões).

#### **4. O Brasil deve participar de ensaios nesta área? O que, então, deve ser levado em consideração para que um estudo de vacina seja completo do ponto de vista epidemiológico e clínico em nosso país?**

Sim, somos favoráveis ao desenvolvimento de ensaios com vacinas anti-HIV em nosso país. Entretanto, é necessário refletirmos de forma criteriosa sobre este tema. Nos países em desenvolvimento, pelo menos três aspectos precisam ser avaliados para que os estudos com estas vacinas sejam considerados válidos sob o ponto de vista clínico e epidemiológico: aspectos ético-comportamentais, sociais e biológicos.

Em relação aos aspectos ético-comportamentais, deve-se considerar obviamente a necessidade de condução destes estudos sob os preceitos éticos nacionais e internacionais. Inicialmente, é preciso ressaltar que a gravidade potencial da infecção pelo HIV não permite a testagem de uma vacina sem que sejam desenvolvidos trabalhos preventivos relacionados à transmissão, junto à população testada. Ensaios vacinais não associados a trabalhos preventivos poderiam causar uma falsa sensação de segurança nos voluntários testados, gerando eventualmente maior exposição a situações de risco. Logo, estudos sócio-comportamentais relacionados ao HIV são extremamente necessários, objetivando melhor conhecimento da dinâmica desta infecção em nosso meio e medidas mais eficazes de prevenção. A partir destas observações, conclui-se que os pré-requisitos ético comportamentais mínimos para o desenvolvimento destas pesquisas são: a) criar instrumentos locais apropriados para a avaliação do comportamentos de risco; b) identificar e desenvolver critérios para intervenções comportamentais visando a prevenção, tanto para o grupo testado quanto para o grupo controle; c) avaliar a exequibilidade e a forma do recrutamento de voluntários; d) desenvolver métodos que permitam a obtenção do termo de consentimento pós esclarecimento, de acordo com as necessidades e características da população local; e) desenvolvimento de técnicas mais eficazes para avaliação de mudanças comportamentais nas populações testadas.

Dentre os aspectos sociais, dois tópicos são de fundamental importância. Em primeiro lugar, deve-se obter o envolvimento dos diferentes segmentos sociais em todos os estágios dos ensaios clínicos. Portanto, é interessante que cientistas nacionais estejam envolvidos em todas as fases da pesquisa clínica, com o objetivo de auxiliar nas adequações necessárias de acordo com as variações locais. Também é esperada a participação, durante as pesquisas, das organizações governamentais diretamente relacionadas ao tema, para que ocorram regulamentações e supervisões mais ágeis. Por outro lado, a participação da sociedade através dos seus diversos segmentos e das organizações não-governamentais competentes é de absoluta necessidade, com o objetivo de supervisão, discussão e auxílio em relação à prevenção e ao esclarecimento. Enfim, também é muito relevante o papel dos meios de comunicação na difusão de informações e campanhas preventivas. Em segundo lugar, deve-se assegurar que uma possível vacina eficaz esteja disponível gratuitamente para o grupo placebo e seja ainda financeiramente acessível para todos os interessados.

No que se refere aos aspectos biológicos, os pré-requisitos mínimos de uma formulação vacinal são: a) as vacinas em estudo devem ter atividade contra cepas próprias dos países testados. Basta lembrar que as variações estruturais entre isolados virais de diferentes regiões geográficas podem atingir até 30%, impondo a necessidade de mais estudos sobre as características de nossas cepas; b) deve-se estabelecer e manter uma infra-estrutura tecnológica adequada para o andamento das pesquisas; c) devem estar disponíveis difusamente métodos laboratoriais capazes de distinguir entre a infecção natural pelo HIV e a soropositividade induzida por vacinas, tais como Western-Blot, PCR e cultura viral.

Os estudos vacinais conduzidos com base nestes pré-requisitos são certamente mais completos. Desta forma, existe maior possibilidade de serem obtidas respostas mais precisas e relevantes.



## 5. Existe risco de um produto candidato vacinal causar a AIDS?

A princípio, a resposta para esta pergunta é não, o risco de um produto vacinal causar AIDS é atualmente inexistente. Todavia, algumas considerações precisam ser feitas a este respeito.

Em primeiro lugar, a segurança é um dos tópicos de maior importância no desenvolvimento laboratorial (fase pré-clínica) de um produto vacinal. Alguns dos produtos citados anteriormente ainda não são totalmente seguros para testes em seres humanos, eventualmente devido a dúvidas sobre sua capacidade de desencadear a doença (p. ex., formulações com vírus vivos atenuados). Este é o principal motivo para que testes em humanos ainda não se tenham iniciado com tais produtos. Certamente, os ensaios clínicos apenas serão realizados com algumas formulações básicas a partir do momento que estas dúvidas forem resolvidas e a segurança em fases pré-clínicas estiver amplamente estabelecida.

Em segundo lugar, a dúvida quanto à segurança das vacinas atualmente em testes nos humanos pode ser abordada de duas formas básicas: a) o desenvolvimento de reações auto-ímmunes em consequência da vacina; b) a possibilidade de piora da doença nas pessoas que eventualmente se contaminarem com o HIV mesmo após vacinadas (obviamente, caso a vacina não confira 100% de proteção). Estes questionamentos são teóricos e especulativos, baseando-se nos conhecimentos virológicos e fisiopatogênicos até o momento.

As reações auto-ímmunes são potencialmente temidas devido ao fato de determinados antígenos do HIV serem semelhantes a proteínas e outras substâncias das células humanas (p. ex., semelhança entre gp41 viral e interleucina-2 e HLA-DR humanos; semelhança entre gp120 viral e CD4 das células humanas). Em função desta semelhança, poderiam ocorrer reações ímmunes contra tais antígenos do HIV que, por sua vez, acarretassem uma agressão contra as proteínas próprias das células humanas (reação auto-ímmune). Esta hipótese também é sustentada pelo fato de as reações auto-ímmunes serem um achado relativamente freqüente nos pacientes com AIDS.

Por outro lado, a possibilidade de pior evolução da doença nas pessoas que eventualmente contraíam o vírus após vacinadas, baseiase no fato de a vacina poder desencadear a produção de anticorpos ineficazes (ou não neutralizantes). Os anticorpos não neutralizantes poderiam aumentar a taxa de replicação viral, provavelmente por facilitar a penetração do HIV no interior dos macrófagos. O aumento da taxa de replicação viral na presença destes anticorpos ineficazes já foi detectado *in vitro*.

Entretanto, até a presente data, não há evidências de que estes fenômenos tenham qualquer significado *in vivo*, ou seja, nos ensaios com humanos. Apesar destas preocupações serem especulativas, são de grande importância para o desenvolvimento de uma vacina eficaz e segura.

# Cuidados Complementares

01 - Que cuidados de enfermagem podem ser prestados em nível domiciliar ao paciente com AIDS ?

02 - Que orientações gerais de enfermagem podem ser dadas aos familiares de pacientes com AIDS ?

03 - O que vem a ser atendimento domiciliar e quais são suas vantagens ?

04 - O que são casas de apoio e como elas podem auxiliar no cuidado de pacientes com AIDS, terminais ou não ?

05 - De que forma a equipe de serviço social pode ajudar no cuidado dos pacientes com AIDS ?

06 - De que forma podemos auxiliar os familiares de pacientes com AIDS terminal para que eles possam suportar melhor a situação ?

07 - O paciente com infecção pelo HIV ou com AIDS deve ter alguma dieta especial ?

## Bibliografia Consultada

## 1. Que cuidados de enfermagem podem ser prestados em nível domiciliar ao paciente com AIDS?

Com o avanço tecnológico e científico ocorrido nos últimos anos nas áreas de enfermagem e de medicina tomou-se possível prestar cuidados domiciliares com mais qualidade e maior eficiência para os pacientes nos casos em que há indicação para tais procedimentos, inclusive nos pacientes com AIDS.

A prática de enfermagem domiciliar segue uma metodologia própria, previamente estabelecida, conforme se segue:

- A enfermeira avalia, durante uma primeira visita a residência do paciente, os seguintes dados:

- histórico de vida pregressa
- exame físico
- condições sócio-econômicas e culturais
- hábitos alimentares
- atividades preferidas de lazer atividades profissionais
- as relações familiares
- o espaço físico disponível e o plano

Com estes dados coletados é estabelecido um programa ou plano de cuidados adequado a cada paciente, isto é, adaptado às suas condições clínicas, de espaço físico e situação sócio-econômica.

Neste plano de cuidados está inserido:

- Orientação do paciente e familiares sobre os cuidados de higiene corporal, oral e íntima, cuidados com roupas, alimentação, reestruturação do ambiente, promovendo assim a integração do paciente com sua família e sociedade.
- Tratamento e cuidados com as feridas em geral
- Administração de oxigenoterapia, inaloterapia, aspiração de secreções das vias aéreas superiores
- Sondagens vesical, parenteral e gástrica
- Administração de dietas por via nasoentérica, gastrintestinal e por jejunostomia
- Orientação e cuidados relacionados com ostomias e cateteres centrais

1.

- Execução de tratamentos específicos por via subcutânea, intramuscular e endovenosa para aplicação de medicações parenterais.

## **2. Que orientações gerais de enfermagem podem ser dadas aos familiares de pacientes com AIDS?**

A principal causa da morbidade no indivíduo imunodeficiente é a infecção; conseqüentemente a prevenção desta deve ser a principal meta no planejamento de orientações de enfermagem aos familiares seguido pelos cuidados a serem tomados a fim de evitar-se a contaminação acidental com o HIV.

Alguns fatores ambientais como a colonização com microorganismos potencialmente patogênicos podem predispor o paciente à infecção. Portanto, o ambiente onde o paciente habita deve ser limpo diariamente evitando-se o acúmulo de materiais orgânicos provenientes de restos alimentares ou secreções, para que não haja colonização por bactérias ou fungos. As superfícies devem ser limpas com soluções de hipoclorito de sódio a 0,4% ou álcool a 70%. Se houver respingos de sangue ou secreções orgânicas nas superfícies, deve-se recobri-las com o hipoclorito de sódio a 0,4% durante 20 minutos e prosseguir a limpeza habitual. As roupas utilizadas pelos pacientes e que apresentem resíduos de secreções ou sangue devem ser colocadas de molho com hipoclorito de sódio a 0,4% durante 20 minutos e posteriormente lavadas de maneira normal. Para estas tarefas devem ser utilizadas as luvas grossas de borracha e para os cuidados diretos com o paciente as luvas de procedimento. Os objetos de uso pessoal principalmente aparelhos de barbear e escovas de dente não devem ser compartilhados com outros familiares. Cortes acidentais e feridas abertas devem ser lavados com água e sabão neutro e cobertas convenientemente. Ainda, os familiares devem ser constantemente tranquilizados no sentido de não haver transmissão por saliva, lágrima, abraços, apertos de mão, beijo social, uso de mesmo sabonete, toalhas e outros utensílios domésticos.

A lavagem das mãos antes e após proceder cuidados aos pacientes deve ser freqüentemente estimulada pois representa a principal medida de contenção da transmissão de infecções.



### 3. O que vem a ser atendimento domiciliar e quais são suas vantagens?

A AIDS predispõe o indivíduo a um grande número de doenças e condições que requerem tratamento e cuidados vigorosos. Frequentes internações produzem uma demanda de leitos hospitalares à qual o sistema de saúde nem sempre pode responder. Medidas capazes de reduzir o tempo de internação, ou mesmo a necessidade de tratamento neste regime são altamente desejáveis.

Além disto, os aperfeiçoamentos diagnósticos e terapêuticas permitiram um aumento da sobrevida dos doentes com AIDS, que passaram a conviver com a doença, agora com características tendendo à cronicidade. Muitas vezes tais doentes se tornam debilitados, com dificuldade de locomoção e necessitam de tratamentos e cuidados especializados por períodos prolongados, indefinidamente.

O atendimento domiciliar procura responder a estas necessidades, caracterizando-se como serviço de atenção à saúde que se executa em ambiente externo às instituições, complementando as atividades desenvolvidas a nível hospitalar ou ambulatorial.

A assistência domiciliar, essencialmente multiprofissional, propõe-se a oferecer aos pacientes elegíveis segundo critérios clínicos e sociais, ampla gama de cuidados de saúde que incluem avaliações médicas periódicas, administração de medicações por via parenteral, hemoterapia, curativos, coleta de exames laboratoriais, instalação e troca de sondas, inaloterapia, oxigenoterapia, dietoterapia, fisioterapia, cuidados de higiene, apoio psicológico e social extensivo aos familiares, orientação e intervenções educativas.

Como vantagens temos a otimização de utilização dos leitos hospitalares e de hospital-dia, com economia de recursos especializados, que podem então ser oferecidos a outros pacientes, com conseqüente redução do custo total do tratamento individual.

Além das óbvias vantagens econômicas, a assistência domiciliar humaniza os cuidados à saúde que são concluídos e/ou mantidos em ambiente familiar mais confortável e acolhedor.

A supervisão periódica pelos profissionais da equipe, permite o controle das condições clínicas dos pacientes, agilizando diagnósticos e modificações terapêuticas necessárias, contribuindo com isto à melhor condução do caso, à recuperação quando possível e ao alívio sintomático, fatores que contribuem à melhoria da qualidade de vida em geral. Estes procedimentos são capazes de reduzir a freqüência de eventos determinantes da necessidade de internação.

Finalmente, o modelo de atenção domiciliar permite estender a assistência aos pacientes debilitados, com dificuldade de locomoção que não poderiam comparecer aos serviços com a freqüência necessária por suas condições e que, de outro modo, seriam excluídos das possibilidades terapêuticas.

#### **4. O que são casas de apoio e como elas podem auxiliar no cuidado de pacientes com AIDS, terminais ou não?**

As casas de apoio são entidades filantrópicas, sem fins lucrativos, desvinculadas do poder do Estado, com a finalidade de prestar assistência concreta continuada, alojamento, trabalho domiciliar com voluntários junto a pacientes acamados nas residências, programas educativos e preventivos no controle da infecção pelo vírus HIV.

É um recurso destinado a pacientes sem vínculo familiar ou migrantes que encontram dificuldades para retornar ao âmbito familiar, frente às intercorrências clínicas e sociais da doença. São organizadas por doações vinda, organizações não-governamentais (ONG'S) mantidos de instituições privadas, projetos do exterior como Banco Mundial, que subsidia diversas ONG'S no Brasil. As casas de apoio não contam com corpo clínico específico, prestam assistência relacionada com cuidados de enfermagem, auxílio-alimentar (cestas básicas) e acompanhamento geral a pacientes, visando criar um espírito mais fraterno e de entrosamento familiar frente às dificuldades apresentadas pelo diagnóstico. Acompanham os pacientes quando do seu tratamento médico na rede pública, providenciando remoção e ainda arcam com auxílio funeral sempre que se fizer necessário.

## 5. De que forma a equipe de serviço social pode ajudar no cuidado dos pacientes com AIDS?

O Serviço Social identifica e intervém nas relações sociais conflitivas que estão dificultando o tratamento do paciente, a convivência com a família e no local de trabalho. A partir da análise do contexto social onde o paciente está inserido o assistente social trabalha com ações de caráter preventivo, educativo, assistencial e apoio psicossocial visando:

- 1) aderência ao tratamento clínico e desmistificação da doença,
- 2) diminuição do preconceito enfatizando os direitos e deveres do paciente como cidadão,
- 3) esclarecer os aspectos pertinentes a seguridade social orientando os pacientes sobre o acesso aos benefícios que lhe são devidos,
- 4) encaminhar para recursos assistenciais disponíveis visando dar suporte ao tratamento como:

- atendimento odontológico gratuito em regime de emergência e eletivo
- assessoria jurídica para os pacientes que estão sendo lesados a *fim* de terem garantidos seus direitos de cidadania com base na legislação vigente
- centros credenciados que fornecem concessão de isenção no pagamento das passagens de ônibus/metrô
- unidades de saúde que liberam transporte (ambulância) aos pacientes com dificuldades de locomoção garantindo a continuidade do tratamento
- para as agências bancárias da CEF e Banco do Brasil para saque do FGTS de acordo com a Lei 7670 de 8/9/88 e da resolução nº 2 do conselho Diretor do Fundo de Participação PIS/PASEP
- Secretaria da Saúde onde são abertos processos para aquisição de medicamentos especiais
- Distribuidoras/Importadoras das medicações que não estão sendo fornecidas/comercializadas
- ONG'S que oferecem espaço para discussão e reflexão da condição do indivíduo infectado bem como atividades culturais, terapêuticas e de lazer; e às que acolhem o paciente sem moradia.

O objetivo é amenizar as angústias e dificuldades dos soropositivos e doentes de AIDS para que não se isolem do contexto social, continuem vivendo com dignidade e respeito por si próprio, minimizando o estigma, preconceito e discriminação que caminham junto com o diagnóstico de uma doença que expõe para a sociedade sua intimidade.

Como tal trabalho é realizado com vidas humanas o respeito à individualidade e ao limite de cada paciente é imprescindível.



## **6. De que forma podemos auxiliar os familiares de pacientes com AIDS terminal para que eles possam suportar melhor a situação**

Inicialmente é necessário Identificar quais dificuldades são apresentadas pelos familiares em relação ao paciente em estágio avançado de doença que podem ser de origem prática (cuidados), emocional ou ambas.

As dificuldades do ponto de vista prático decorrem, na maioria das vezes, do desconhecimento prévio do diagnóstico e conseqüentemente das orientações médicas e de enfermagem quanto aos cuidados com o paciente. Estas duas situações "novas" para as famílias causam limitações temporárias e que demandam adaptações. Ainda nesta fase inicial de conhecimento e adaptação ao paciente terminal, os familiares muitas vezes não percebem a dimensão da doença e das limitações que esta causou no paciente impedindo-o de realizar atitudes exercidas anteriormente, por exemplo quando da perda de controle dos esfíncteres. É de grande valia o esclarecimento da família quanto a tal situação deixando transparecer claramente as condições clínicas do paciente, quais comportamentos são possíveis dentro deste quadro, ou seja, confrontá-los com a realidade.

Durante a evolução da doença além das dificuldades com os cuidados somam-se as reações emocionais frente a toda esta situação agora imposta. Estas reações podem variar muito na forma e intensidade de apresentação que chegam a ser semelhantes às dos pacientes, ou seja, a família adoce conjuntamente. As reações emocionais, o comportamento, enfim a dinâmica família-paciente são dependentes da estrutura e relações estabelecidas anteriormente a doença, observando-se que dificuldades já existentes podem ser intensificadas.

De modo geral esta fase da doença é desgastante para os familiares pois deparam com a fragilidade e proximidade da morte. Em algumas vezes observamos familiares que abandonam suas próprias vidas cuidando excessivamente do parente adoentado pois se não o fizerem sentir-se-ão culpados demonstrando extrema dificuldade em lidar com a perda/separação. Ainda, existem familiares que entram em processo de negação da doença e da morte, dificultando o entendimento do próprio paciente em relação à sua situação e perspectiva da morte e também da expressão de seu sofrimento na tentativa de preservar os seus entes mais próximos. A família não permite a possibilidade da morte do paciente e torna-se necessário apontar que isto poderá ocorrer.

## 7. O paciente com infecção pelo HIV ou com AIDS deve ter alguma dieta especial?

Sim, este paciente necessita de cuidados nutricionais especiais. A AIDS se comporta como uma doença, degenerativa, crônica, de caráter progressivo, que é acompanhada durante sua evolução por desnutrição de origem multifatorial em até 90% dos casos. O paciente com AIDS apresenta maior susceptibilidade às infecções oportunistas, podendo apresentar acometimento intestinal de origem bacteriana, viral, fúngica ou parasitária que ocasionam má-absorção e contribuem, por si só, para o desenvolvimento da desnutrição. A desnutrição, por sua vez, predispõe o enfermo a adquirir mais infecções, o que forma um verdadeiro ciclo vicioso.

A desnutrição durante o curso da infecção pelo HIV influencia desfavoravelmente a morbimortalidade dos doentes ao diminuir a tolerância ao tratamento, aumentar o tempo e a reincidência de hospitalização. A conseqüência da desnutrição reflete-se na piora da qualidade de vida e menor sobrevida do paciente. Portanto, esforços devem ser feitos para impedir a depauperação nutricional. Na prática clínica diária, recomenda-se reagir de imediato a toda e qualquer perda de peso mesmo no paciente HIV assintomático, onde o acompanhamento com nutricionistas e nutrólogos é de importância fundamental. Muitas vezes, na fase inicial da doença os problemas nutricionais são subclínicos e podem passar despercebidos. A perda de peso, aumento do gasto energético e manifestações iniciais de desnutrição já podem estar presentes na fase inicial da doença. Entretanto, nesta etapa, a desnutrição não é uma fatalidade sendo possível corrigi-la adequando o aporte energético-protéico.

Para o paciente HIV assintomático, recomenda-se ingestão protéico-calórica superior ao seu requerimento nutricional. Atenção especial deve ser dada à suplementação de vitamina B 1, B6, B 12, A, C, E, Folato, minerais como zinco, selênio e magnésio, pois a ingestão diária destes nutrientes está geralmente abaixo das necessidades.

O uso de uma dieta balanceada é o ideal para o paciente HIV, porém isto não implica que ele esteja imune a deficiências de vitaminas e minerais. O uso da suplementação de vitaminas e minerais faz sentido, pois benefícios estão comprovados em casos específicos.

Para se prevenir deficiência de vitamina B 1 (tiamina) é sugerida a dose de 1 a 2mg ao dia. Como fontes dietéticas de vitamina B 1 temos carne vermelha, grãos, batata, feijões, nozes. A vitamina B 1 sendo solúvel em água, pode ser perdida quando a cocção for realizada com líquidos.

A deficiência de vitamina B6 (piridoxina) é relativamente comum no paciente HIV. Suplementação oral de 20mg ou mais ao dia corrige com sucesso sua deficiência. Alimentos ricos em B6 incluem carne, peixes, gema de ovo, feijões, frutas, vegetais, -fígado e grãos integrais. Perdas ocorrem com a cocção.

Deficiência de vitamina B12 (cobalamina) tem sido associada com mudanças na função mental do paciente com HIV. Não existe recomendação específica para suplementação de vitamina B 12 nestes pacientes. É fornecida na dieta pela carne, peixes, ovos e em menor quantidade nos produtos lácteos. Normalmente a vitamina B 12 não é destruída com a cocção.

Estudos mostram deficiência de vitamina A no paciente HIV-positivo. A recomendação sugerida para esta vitamina é de 15 a 30mg ao dia de beta-caroteno (25.000 a 50.000 UI vitamina A). A oferta em excesso de vitamina A deve ser evitada por sua toxicidade. Prefere-se suplementar a vitamina A na forma de beta-caroteno. Fontes dietéticas: legumes, frutas amareladas e/ou verde-escuras, vegetais folhosos verde-escuros, óleo de peixe, leite e ovos.

A recomendação de vitamina C (ácido ascórbico) é de 1 a 3g ao dia. Durante períodos de infecção ativa, pode-se dobrar esta dose, mas o ideal é não ultrapassar 6g ao dia. Como fontes dietéticas temos as frutas

cítricas e os vegetais folhosos.

A suplementação dietética com vitamina E (tocoferol) pode diminuir a velocidade de progressão para AIDS no paciente HIV. A recomendação é de 800 a 1.200UI de vitamina E ao dia. Fontes dietéticas: óleos vegetais, margarinas, manteigas e gema de ovo.

O uso de substâncias antivirais e drogas contra pneumonia por *Pneumocystis carinii*, tem sido associado à deficiência de folato, que é tratada com 1 a 2mg de folato ao dia. A dose de manutenção de folato é um miligrama ao dia. Fontes dietéticas: miúdos, vegetais folhosos e legumes, milho e amendoim.

Quanto aos minerais, o zinco é muito importante pois sua deficiência implica em prejuízo da resposta imune. Existe deficiência de zinco em pacientes HIV-positivo que apresentam melhora dos sintomas com a suplementação, sendo suficiente 50mg de zinco ao dia. Como fontes dietéticas temos, carnes vermelhas e brancas, fígado, frutos do mar, ovos, e cereais integrais.

A deficiência de selenio em pacientes com HIV-positivo pode estar associada com doença de Keshan (miocardiopatia concestiva). A recomendação sugerida é de 50 microgramas, uma a quatro vezes ao dia. Fontes dietéticas: miúdos (fígado e rim), peixes e frutos do mar.

O magnésio desempenha papel ativo no metabolismo do sódio, potássio e cálcio. Os níveis de magnésio estão freqüentemente reduzidos em estados de infecção grave. A suplementação sugerida é de 500mg ao dia. Alimentos fontes: vegetais folhosos, verde-escuros e legumes, frutas como figo, maçã, cereais integrais.

No entanto, é preciso frisar que as recomendações nutricionais necessitam ser individualizadas e integradas com outras intervenções terapêuticas. Nas fases mais adiantadas da doença, quando o portador de HIV apresentar AIDS, recomenda-se visitas periódicas à nutricionistas e nutrólogos para cuidados nutricionais mais intensos, com intervenção nutricional agressiva para limitar a perda de peso e da massa corpórea magra, principalmente durante períodos de infecção ativa. Estimuladores do apetite ajudam a combater a anorexia proporcionando melhora do apetite com aumento da ingestão protéico-calórica, ganho de peso e relato de melhora da qualidade de vida. O estado nutricional nesta etapa está agravado por sintomas como perda de peso intensa, anorexia, má-absorção, diarreia, vômitos, náuseas, dor por lesões orais e esofágicas, que dificultam o uso de suplementos orais disponíveis (alguns com composições especializadas e nutrientes imunomoduladores). Em casos de anorexia grave, está indicado o uso de nutrição enteral seja por via nasoenteral ou por gastrostomia. O acesso ao tubo digestivo pode ser realizado por via endoscópica percutânea, que não fere a imagem corporal dos pacientes com distúrbio gastrointestinal não está tes. Nos casos mais graves, onde o t. íntegro ou funcionante, utiliza-se a nutrição parenteral total por veia venosa central ou periférica. Tanto a nutrição enteral quanto a nutrição parenteral podem ser realizadas a domicílio, poupando o paciente da internação hospitalar, dos dissabores e custos a ela associados.

Atualmente, não existe uma dieta específica para os pacientes infectados com o vírus HIV, entretanto existem dados preliminares sugerindo que imunonutrição pode ter benefícios em pacientes com AIDS. Avaliação nutricional e aconselhamento nutricional são mandatórios em todos os pacientes com infecção pelo HIV. Ambas estratégias fazem parte de medidas de apoio e devem ser instituídas tão logo quanto possível durante o curso da doença. Já existem evidências que a melhora do estado nutricional acarreta melhora do prognóstico do paciente. Em conclusão, a nutrição desempenha papel multidimensional na qualidade de vida dos enfermos com AIDS porque contribui para o bem estar físico psicológico e interpessoal.





# Problemas Éticos e Legais

01 - O médico tem o direito de solicitar teste para o HIV sem o consentimento do paciente ?

02 - Como devemos proceder quanto à comunicação dos contatantes de risco ?

03 - E quanto à comunicação de familiares ?

04 - No caso de pacientes menores de idade que procuram tratamento espontaneamente, como proceder em relação à família ?

05 - Qualquer unidade de saúde pode atender pacientes com infecção pelo HIV/AIDS ?

06 - As empresas podem realizar exames anti-HIV admissionais ?

07 - Os planos de saúde privados podem negar atendimento a pacientes com infecção pelo HIV/AIDS ?

08 - Que medidas podem ser tomadas para evitar abusos das empresas de saúde privadas ?

09 - Como deve ser a notificação dos casos de HIV/AIDS ? Isto influi na privacidade dos doentes ?

10 - Como são preservados os direitos de pacientes HIV + que participam de protocolos de pesquisas ?

11 - O médico pode omitir o diagnóstico de AIDs em atestado de óbito ?

12 - Há indicação de abortamento legal em gravidez de soropostivas ?

13 - Quais os direitos e deveres do trabalhador HIV-positivo ? E do Empregador ?

14 - Quais são os direitos previdenciários do paciente HIV + ?

15- Seguros de vida e pacientes com AIDS : como receber o prêmio ?

16 - O indivíduo pode perder a guarda dos filhos por ser HIV+ ?

[17 - Pode-se anular um casamento em que um dos cônjuges omite ser HIV + ?](#)

Bibliografia Consultada

## **1.O médico tem o direito de solicitar teste para o HIV sem o consentimento do paciente?**

Não . Segundo o artigo 4º da resolução número 1.359 de 1992, do Conselho Federal de Medicina, é vedada a realização compulsória de sorologia para o HIV. Entende-se, portanto, que haja a necessidade de consentimento por parte do paciente, mesmo que apenas verbal.

No entanto, o médico pode e deve argumentar cientificamente, mostrando ao paciente a importância deste procedimento em determinadas situações. Deve-se também levar em consideração a grande sobrecarga emocional dos pacientes relacionada ao teste anti-HIV. Quando o médico é capaz de abordar o tema de forma completa (técnica médico-psicológica adequada), sendo continente para as dúvidas e os anseios dos pacientes, o índice de recusa é pequeno e contornável.

## **2. Como devemos proceder quanto à comunicação dos contatantes de risco?**

Esta resposta é complexa, devendo ser respondida à luz dos preceitos éticos da profissão médica. De acordo com o artigo 102 do capítulo IX do Código de Ética Médica (CEM), é vedado ao médico revelar fato de que tenha conhecimento em virtude do exercício de sua profissão, salvo por justa causa, dever legal ou autorização expressa do paciente.

O Conselho Regional de Medicina de São Paulo elaborou parecer (nº 14 / 1988) com base neste e nos artigos 14, 44, 107, 108 (referentes aos capítulos de Direitos Fundamentais, Responsabilidade Profissional e Segredo Médico) do CEM.

Neste parecer fica claro que o desejo do paciente em relação ao segredo sobre sua condição deverá ser respeitado em todas as instâncias.

O médico pode, porém, comunicar aos contatantes de risco do paciente (parceiros sexuais e membros do grupo de uso de drogas), até mesmo sem seu consentimento expresso. Esta medida é considerada baseada no conceito de justa causa. No entanto, é consenso geral que tal conduta não deva ser tomada inicialmente, na tentativa de salvaguardar os benefícios da relação médico-paciente. A abordagem médica com base na confiança deve buscar o consentimento e a colaboração do paciente para a comunicação dos contatantes. Também nesta situação, sempre que são usadas abordagens médicas adequadas o consentimento é obtido sem maiores problemas. Vale ressaltar que o envolvimento do paciente no processo de comunicação é de grande importância.

Deve-se considerar também que os mecanismos de rastreamento de contatantes em nosso meio são bastante deficientes. Em função disto, é necessário ter muita cautela no processo de comunicação para que não ocorram danos maiores ao direito de sigilo do paciente (garantir comunicação apenas às pessoas envolvidas diretamente).

### **3. E quanto à comunicação de familiares?**

Deve-se levar em consideração os mesmos tópicos levantados na questão anterior. Também baseado no CEM e no parecer do CRM/SP, é fundamental que sejam respeitados os desejos do paciente frente a seus familiares.

É lícito, no entanto, mostrar ao paciente a importância do envolvimento de algum familiar em seu processo de tratamento, principalmente por ser uma doença crônica, com período de seguimento muitas vezes prolongado.

A equipe de saúde muitas vezes sofre pressões por parte de familiares na tentativa de obter a verdade dos fatos. Porém, se o paciente não quiser ter sua condição revelada, mesmo após a tentativa do médico de envolver algum familiar, isto deverá ser respeitado e as pressões suportadas adequadamente. Cumpre ressaltar que tal desejo deve ser sustentado mesmo após o falecimento do paciente.

#### **4. No caso de pacientes menores de idade que procuram tratamento espontaneamente, como proceder em relação à família?**

O Código de Ética Médica, em seu artigo 103, afirma que é vedado ao médico revelar segredo profissional referente a paciente menor de idade, inclusive a seus pais ou responsáveis legais, desde que o menor tenha capacidade para avaliar seu problema e de conduzir-se por seus próprios meios para solucioná-lo, salvo quando a não revelação possa acarretar danos ao paciente. Também se aplica ao menor o artigo 102 do CEM (citado anteriormente). Portanto, a não ser para proteção do próprio menor ou em caso de risco de contágio para a família ou outras pessoas, o médico não poderá revelar a doença do paciente menor de idade sem a sua autorização, nem mesmo para seus pais ou responsáveis legais.

É importante não esquecer que estas normas têm por objetivo proteger o paciente, e não prejudicá-lo. Se for possível convencer o paciente a comunicar seu problema à família, para que possa receber apoio e atenção durante a evolução da doença, a situação do paciente provavelmente será mais confortável. Se houver necessidade, o médico pode também se propor a auxiliar o paciente na tarefa de comunicar a seus pais ou responsáveis, sempre com a concordância do paciente.

## **5. Qualquer unidade de saúde pode atender pacientes com infecção pelo HIV/AIDS?**

Toda unidade de saúde é obrigada a prestar atendimento a pacientes com infecção pelo HIV/AIDS. O Conselho Federal de Medicina (CFM), em sua resolução N° 1.359/92 (em uso das atribuições que lhe confere a lei nº 3.268 de 30 de setembro de 1957, regulamentada pelo Decreto nº 4.045 de 19 de junho de 1958) estabeleceu que o atendimento profissional a pacientes portadores do vírus da síndrome da imunodeficiência adquirida é imperativo moral da profissão médica e nenhum médico pode recusá-lo, e que tal imperativo é extensivo às instituições de qualquer natureza, pública ou privada.

O atendimento a qualquer paciente, independente da sua patologia, deverá ser feito de acordo com as normas de biossegurança recomendadas pela Organização Mundial de Saúde e pelo Ministério da Saúde, razão pela qual não se poderá alegar desconhecimento ou falta de condições técnicas para esta recusa de prestação de assistência.

As instituições deverão propiciar ao médico e demais membros da equipe de saúde condições dignas para o exercício da profissão, o que envolve, entre outros fatores, recursos para sua proteção contra infecção com base nos conhecimentos científicos disponíveis a respeito. A garantia das condições de atendimento é de responsabilidade do diretor técnico da instituição.

O fato de qualquer unidade de saúde prestar assistência a portadores de HIV/AIDS não deve impedir, no entanto, que os responsáveis pelo planejamento de saúde destinem recursos para centros médicos especializados voltados para estes pacientes. Existem trabalhos demonstrando que a sobrevivência de pacientes com infecção pelo HIV/AIDS tratados em serviços especializados é maior. Sendo a AIDS um campo de conhecimento novo na medicina, com evolução muito rápida nos campos de diagnóstico, tratamento e profilaxia, somente o atendimento prestado por profissionais afeitos a esta área terá maior probabilidade de oferecer ao paciente o que há de mais atualizado e eficaz até dado momento.

## 6. As empresas podem realizar exames anti-HIV admissionais?

Para responder essa questão, cabe frisar que as empresas são obrigadas, por determinação do Ministério da Saúde, a realizar exames admissionais, demissionais e periódicos em seus empregados (artigo 168, incisos I, II, III da C.L.T.), e a suportar os ônus dos mesmos.

Esses exames de saúde são genéricos, podendo o médico solicitar procedimentos específicos considerados necessários para apurar a aptidão física e mental do examinando a determinadas funções (artigo 168, parágrafo 11 da C.L.T.).

É interessante informar que o próprio Ministério da Saúde pode exigir exames na demissão, por conta de determinadas situações relacionadas a fatos jurídicos, como por exemplo, doença obtida pelo serviço prestado (parágrafo primeiro do artigo 168 da C.L.T.).

Ademais, prescreve o artigo 169 da C.L.T. que apurando-se em empregados doenças adquiridas na constância do trabalho, haverá a obrigatoriedade de comunicação ao Ministério.

Com tudo isso, conclui-se que as empresas podem exigir o exame anti-HIV pré-admissional. Por outro lado, o futuro candidato tem direito a se opor à realização desse exame, que somente pode ser feito com o consentimento do mesmo. Claro que a recusa poderá trazer prejuízo para o candidato. Mas, nesse momento, o que interessa para as relações trabalhistas é o interesse social, seja pela empresa, seja pelo governo, restando justificadamente prejudicado o interesse individual.

Todavia, vale ressaltar que outras interpretações existem sobre este fato. O CRM/SP, em seu parecer 14188 sobre AIDS e Ética Médica aprovado pelo CFM, no capítulo V (AIDS e Medicina do Trabalho), especifica que: "É evidente que o empregador é livre para contratar quem desejar. No entanto, excetuadas as situações já mencionadas," (relação direta da atividade a ser desempenhada e as formas de transmissão conhecidas), "a exigência do teste sorológico nos exames pré-admissionais é descabida e discriminatória, não devendo o médico, neste caso, contribuir para que esta conduta prevaleça." Para tal baseia-se nos artigos 12 a 12 e 47 do CEM. Porém, é importante frisar que nem sempre o poder judiciário considera este parecer juridicamente embasado.

Em algumas hipóteses, o bem maior se sobrepõe ao bem individual, não ocorrendo a hipótese de discriminação ou invasão de privacidade e intimidade, direitos constitucionais do cidadão.



## 7. Os planos de saúde privados podem negar atendimento a pacientes com infecção pelo HIV/AIDS?

Para essa questão é importante fixar alguns pontos. Primeiramente, deve-se ampliar o termo "plano de saúde privados" para englobar ,seguradoras, cooperativas, planos de saúde e entidades". Ainda, por associado deve-se entender "segurado, cooperado, beneficiário" e outros nomes que acabam tendo o mesmo significado, ou seja, indicam o nome do consumidor na relação jurídica. Por fim, como a relação jurídica entre essas empresas e seus associados decorre de contrato de adesão, independentemente de advir de apólice, manual, contrato ou estatuto, será usado a partir de agora o termo "contrato".

Quase todas essas empresas contêm em seus contratos a restrição ao atendimento de pacientes com as conseqüências da contaminação pelo HIV e da AIDS. Nessas cláusulas constam exclusões a atendimento de "doenças infecto-contagiosas", de "doenças contagiosas" ou expressamente de AIDS. Com fundamento nessas cláusulas que as Empresas negam o atendimento a estes pacientes.

Os contratos de adesão possuem a característica de imposição das cláusulas padronizadas pelas empresas, sem qualquer possibilidade de interpretação, questionamento ou modificação, por parte do associado na assinatura dos mesmos. Justamente por isso é facultado ao associado discutir, em juízo, a cláusula que entender prejudicial ao objetivo e à intenção da relação jurídica.

No caso específico desta restrição, tem se argumentado sobre sua ilegalidade por vários motivos. Primeiro porque é discriminatória e assim fere a Constituição Federal. Também porque a AIDS favorece o aparecimento de doenças normalmente cobertas pelo contrato. Ainda, como argumento contrário ao posicionamento das empresas, tem-se que a saúde é direito de todo cidadão e dever incondicional do Estado.

É obrigação estatal juridicamente denominada como serviço essencial, ou seja, aquele serviço que o Estado não pode deixar de atender. Independente da deficiência do serviço público, o Estado com fulcro na Constituição Federal pode, e assim fez, delegar esse dever à iniciativa privada.

A partir dessa delegação, as empresas passaram a atuar na área da saúde, ou seja, passaram a ter direito a obter lucros na exploração desse serviço essencial, com a contra-prestação da mesma assistência médica que o Estado. Desta forma, não podem negar ou restringir atendimento, onerando o Estado, se sua atividade capitalista visa suprir a deficiência estatal.

## 8. Que medidas podem ser tomadas para evitar abusos das empresas de saúde privadas?

Existem dois caminhos a se percorrer: um em casos individuais e emergências, outro a nível coletivo e visando solucionar essa tormentosa questão.

Enquanto não houver uma Lei que determine a obrigatoriedade das empresas que atuam nessa área de atender os seus associados com HIV/AIDS, a luta pelo atendimento e pela garantia de vida será individual. Cada associado, ao obter a recusa de seu atendimento deverá buscar rapidamente a prestação jurisdicional.

O associado, através de uma Medida Cautelar Inominada, pode pleitear uma liminar para que seja garantido seu tratamento às custas da empresa com a qual mantém relação jurídica. A demanda principal será julgada após o prazo legal, quando serão discutidos o Contrato de Adesão e a cláusula restritiva.

O Judiciário Paulista tem dado 95% das liminares, ou seja, garante-se o atendimento do necessitado, tendo em vista a vida humana como bem maior. Quando da decisão de mérito, o referido percentual cai para 80%, por conta do entendimento pessoal do Magistrado e de sua interpretação do contrato em questão.

Em havendo sentença desfavorável, deve-se pedir o efeito suspensivo da decisão no recurso de Apelação para manter a garantia do atendimento.

Todas essas questões acabam sendo dirigidas ao Tribunal de Justiça do Estado de São Paulo, que tem estado dividido quanto ao entendimento. Várias decisões entenderam que a restrição é legal e tem dado ganho de causa às empresas. Outras decisões entendem que o Consumidor tem direitos e que a cláusula é ilegal.

Alguns feitos aguardam decisão do Judiciário em Brasília, tanto pelo Superior Tribunal de Justiça, nos aspectos que envolvem discussões do Código do Consumidor, do Código Civil ou da Lei de Introdução ao Código Civil e outras normas federais, como pelo Supremo Tribunal Federal, em questões que abordam a violação de normas constitucionais.

Os referidos Tribunais ainda não se manifestaram nesses casos de recusa, seja em cláusulas genéricas de restrição a doenças infecto-contagiosas, ou somente contagiosas (contratos mais antigos), seja em cláusulas expressas de restrição à AIDS.

Observa-se que o Poder Legislativo vem apresentando vários projetos-de-lei à respeito. Mas, os referidos projetos além de serem insatisfatórios ao Consumidor, não têm andamento rápido, como deveriam ter diante da complexidade do tema e de suas atuais repercussões sociais.

Por outro lado, a Sociedade, representada por seus cidadãos, deve-se unir por um objetivo coletivo amparada constitucionalmente. A Constituição Federal prevê, através de Emenda Popular, a criação de uma Lei. A vontade popular deve prevalecer, e assim, havendo um número significativo de assinaturas, uma Lei poderá ser aprovada, determinando a cobertura das necessidades médicas e hospitalares dos associados das Empresas, não só com relação à AIDS, como com relação à doença crônica, à doença preexistente, à doença congênita, etc.

*.(Na bibliografia são citadas as sentenças e decisões judiciais aqui referidas)*



## 9. Como deve ser a notificação dos casos de HIV/AIDS? Isto influi na privacidade dos doentes?

A notificação dos casos confirmados de AIDS é obrigatória no Brasil, assim como em muitos países do mundo inteiro. A partir desta notificação podem ser conhecidos os números de casos de AIDS, as formas de transmissão, as doenças oportunistas mais prevalentes e outros dados importantes para a descrição da pandemia nos diversos países do mundo. Dessa forma pode-se efetuar adequadamente o planejamento e a alocação de recursos para prevenção e tratamento.

As ações de vigilância epidemiológica no Brasil são regulamentadas pela lei 6.259 de 30 de outubro de 1975 e pelo Decreto nº 78.231, de 12 de agosto de 1976. Todas as informações obtidas através das investigações de portadores de doenças de notificação compulsória têm caráter sigiloso. As autoridades envolvidas podem responder por crime de quebra de sigilo profissional em caso de vazamento de qualquer informação. A Portaria nº 542, de 22 de dezembro de 1986, do Ministério da Saúde incluiu a AIDS e a Sífilis Congênita no elenco das doenças de notificação compulsória em nível nacional (o elenco foi inicialmente estabelecido em portaria ministerial nº 608/Bsb, de 28 de outubro de 1979). É interessante notar que qualquer cidadão pode notificar um caso de doença de notificação compulsória. No entanto, no caso do médico, esta notificação é obrigatória e a omissão é crime, tipificado no artigo 269 do Código Penal. A notificação compulsória é prevista no Código de Ética como uma das situações de quebra do sigilo profissional, na forma de "dever legal".

No Brasil, cada caso de AIDS identificado é notificado à autoridade sanitária da região, que é responsável pela investigação do caso (confirmação do diagnóstico, caracterização demográfica, identificação de forma de exposição). O resultado desta investigação é transcrito em uma ficha de investigação epidemiológica, que é enviada à Secretaria de Saúde de cada Estado e posteriormente ao Ministério da Saúde.

Em alguns países, por exemplo na França, não se consegue identificar o paciente a partir das notificações. No Brasil, de forma contrária, tanto a notificação quanto a ficha de investigação contêm dados de identificação de cada paciente, como nome, endereço, data de nascimento, etc. As fichas e notificações são manipuladas por funcionários estaduais e federais da área de saúde, não necessariamente médicos, mas que assumem um compromisso com o sigilo profissional médico. Os dados para publicação ou divulgação para meios de comunicação, quaisquer que sejam eles, não contêm qualquer referência que permita a identificação do paciente.

## 10. Como são preservados os direitos de pacientes HIV+ que participam de protocolos de pesquisas?

Antes de analisar como são preservados os direitos de pacientes HIV+, cabe analisar, de forma sumária, quais são eles.

As investigações na área biomédica envolvendo seres humanos devem observar os preceitos contidos na Declaração de Helsinki e as subsequentes adaptações que ocorreram (Japão 1975, Itália 1983 e Hong Kong 1989).

- . a pesquisa biomédica deve ser conduzida por pessoas cientificamente qualificadas sob supervisão de pessoal médico clinicamente competente.
- . devem ser observados princípios científicos universalmente aceitos, baseados em pesquisas realizadas com animais e em laboratórios e através do conhecimento atualizado da literatura.
- . os riscos inerentes devem ser comparados aos benefícios, objetivando os interesses individuais, científicos e da sociedade.
- . a integridade e a privacidade dos pacientes devem ser respeitadas.
- . os voluntários antes de assinarem o consentimento informado devem ser esclarecidos quanto aos resultados prévios conhecidos, ramos que compõe o trabalho, desenvolvimentos e efeitos colaterais.
- . se o paciente é legalmente incompetente, a assinatura do consentimento deve ser obtida de seus pais, guardião ou representante legal.
- . a recusa do paciente em participar ou o desejo de interromper o estudo, direitos estes indiscutíveis, não devem abalar a relação médico-paciente, nem seu seguimento médico.

Portanto, é de competência dos pesquisadores e dos patrocinadores do estudo encaminhar todos os protocolos de pesquisa às Comissões de Ética e Científica das instituições, que deverão analisá-los, sugerir, emitir parecer e acompanhar o desenvolvimento.

Em estudos multicêntricos, envolvendo muitos pacientes, é conveniente a participação de cientistas de vários centros compondo uma comissão independente de Segurança, que acompanhará os trabalhos, com acesso aos dados e poder de ingerência e até de interrupção do ensaio.

Em última análise, a ação de pesquisadores e os direitos dos pacientes estarão atrelados à legislação federal do país onde estiver se desenvolvendo a pesquisa.

**11. O médico pode omitir o diagnóstico de AIDS em atestado de óbito?**

Não. Em primeiro lugar por se tratar de doença de notificação compulsória. O CEM, em seu artigo 46, diz ser vetado ao médico deixar de colaborar com as autoridades sanitárias. Portanto, atestado de óbito preenchido corretamente não configura ato de violação de segredo profissional. Além disto, a omissão do diagnóstico pode caracterizar falsidade material de atestado ou certidão, constituindo infração penal punível com detenção de 03 meses a 02 anos (Código Penal, art. 301).

**12. Há indicação de abortamento legal em gravidez de soropositivas?**

Não. A legislação brasileira só permite a interrupção da gestação nos casos de estupro ou de risco iminente de vida da mãe. Possibilidade de doença do feto não é considerada como justificativa legal para o abortamento.

### **13. Quais os direitos e deveres do trabalhador HIV-positivo? E do Empregador?**

O Judiciário fixou jurisprudência no sentido da ilegalidade da demissão de trabalhador portador de HIV/AIDS. Assim, hoje perante a C.L.T. e as jurisprudências que se firmaram, o trabalhador com essa contaminação possui todos os direitos de um trabalhador comum, sem exceção. Essas decisões foram pautadas na Constituição Federal que veta discriminação entre os cidadãos, seja por raça, credo, cor, idade, doença, etc.

Cabe ressaltar uma única diferenciação em relação ao F.G.T.S., que através da Lei 7670/88 em seu artigo primeiro inciso II, possibilita o levantamento do mesmo para cobertura do tratamento da doença. Existe, ainda, a Circular de CEF/DEFUS/DIARP 5/91 que regulamenta tal matéria.

É importante frisar que caso o trabalhador tenha direito a assistência médica tipo autogestão, a empresa não pode recusar o atendimento de sua patologia.



#### **14. Quais são os direitos previdenciários do paciente HIV+?**

O paciente infectado pelo HIV, segurado da Previdência Social (INSS), faz jus aos seguintes benefícios previdenciários apenas quando apresenta condições definidoras de doença (AIDS): Aposentadoria por Invalidez; Auxílio Doença; Auxílio Reclusão. Tais benefícios são válidos para toda incapacitação temporária ou definitiva, e não apenas para os pacientes com AIDS. Além destes, a aposentadoria por tempo de serviço e o salário maternidade (para as mulheres) também são direitos mantidos para os pacientes com esta infecção.

Com a crescente prevalência da AIDS em população de baixa renda, não segurada da Previdência Social, sem condições para o trabalho formal e com núcleo familiar desestruturado, existe a possibilidade de requerer o benefício de 1 (um) salário mínimo vigente mensal, com base no artigo 203 inciso V da Constituição Federal e na Lei 8.742 de 07/12/93 -Lei Orgânica da Assistência Social (LOAS). Este benefício é fornecido para pessoas com algum tipo de deficiência física e/ou mental que não tenham condições de auto-sustento. Podendo, portanto, aplicar-se a uma parcela específica dos pacientes com AIDS.

## 15. Seguros de vida e pacientes com AIDS: como receber o prêmio?

O prêmio pelo seguro deve ser pleiteado através do sistema administrativo e burocrático da empresa. A praxe das Seguradoras é evitar o pagamento de qualquer seguro. Assim, quando negado o pedido administrativo do prêmio, o beneficiário deve ficar atento ao prazo prescricional de um ano para pleiteá-lo judicialmente.

O importante é ter em mãos o relatório do médico, pois a recusa sempre será feita sob alegação de conhecimento prévio da doença. É fato notório que podem decorrer vários anos desde a contaminação pelo HIV até o aparecimento de sintomas da doença. Esta será a grande questão nas demandas.

Teoricamente, nessas ações judiciais é fundamental para o segurado a prova de que na assinatura da apólice o mesmo não tinha conhecimento de sua doença. E, à Seguradora caberá a prova contrária. Pelo Código do Consumidor pode-se pleitear a inversão do ônus da prova, ou seja, a prova fica a cargo exclusivo da Seguradora.

Cabe frisar que a jurisprudência de nossos Tribunais é pacífica no sentido de que, em havendo conhecimento prévio da patologia por parte do Segurado e sendo esta ocultada da Seguradora quando da adesão, o prêmio não será pago. Este entendimento não é restritivo a casos de AIDS, mas de qualquer doença.

## **16. O indivíduo pode perder a guarda dos filhos por ser HIV+?**

Primeiro cabe esclarecer que nessas causas sempre será apreciado pelo Magistrado o interesse do(a) filho(a) menor de idade.

Difícilmente um(a) portador(a) do HIV perderá a guarda do filho por causa deste fato isolado. Porém várias situações podem ocorrer. Deve-se observar que caso o(a) companheiro(a)/cônjuge peça a separação consensual ou judicial poderá perder a guarda da(s) criança(s). Mas, ressalve-se que neste caso perderá a guarda não por causa da doença, mas sim pelo fato da separação efetuada, como sempre ocorre.

Normalmente nos casos de separação a mãe fica com a guarda do filho, a não ser que se comprove que ela tenha uma vida desregrada ou imoral, ou ainda que não tenha condições financeiras de educar a criança, ou até mesmo quando ela pedir dispensa da guarda. Assim, estando a mulher com a guarda da criança e descobrindo-se que a mesma é portadora do HIV, a parte contrária (pai, avós, etc.) poderia tentar provar que ela possui uma vida cuja conduta não seja ilibada. Neste caso, a mulher poderia perder a guarda. Mais uma vez chama-se a atenção de que, no caso exposto, a mãe da criança não perderia a guarda por ser portadora do HIV, mas essencialmente por ter vida imoral, que eventualmente possa prejudicar seu filho. O mesmo ocorrerá se a situação for inversa, isto é, se o pai estando com a guarda da criança for portador do HIV e tiver uma vida desregrada.

A idade do(s) filho(s) é outro fator que poderá influenciar na decisão do Magistrado, pois eventualmente a(s) criança(s) poderia(m) optar entre o pai ou a mãe, independente deles serem portadores do HIV.

A pessoa portadora do HIV somente perderá a guarda da(s) criança(s) se ficar comprovado que em função da doença não tenha condições (financeira, de saúde ou até mesmo psicológica) para continuar cuidando do(s) próprio(s) filho(s).

## 17. Pode-se anular um casamento em que um dos cônjuges omite ser HIV+?

O artigo 218 do Código Civil dispõe que: "É também anulável o casamento, se houve por parte de um dos nubentes, ao consentir, erro essencial quanto à pessoa do outro."

E continua no artigo 219: "Considera-se erro essencial sobre a pessoa do outro cônjuge: III) a ignorância, anterior ao casamento, de defeito físico irremediável ou de moléstia grave e transmissível, por contágio ou herança, capaz de pôr em risco a saúde do outro cônjuge ou de sua descendência."

Assim, percebe-se claramente que se o cônjuge infectado anteriormente ao casamento omitiu tal dado, o outro cônjuge pode requerer a anulação judicial do casamento dentro do prazo legal estabelecido (dois anos a contar da data em que teve conhecimento do fato), com grandes perspectivas de obter êxito na demanda judicial.

Nesse sentido, encontra-se a seguinte passagem escrita pelo professor Washington de Barros Monteiro: "A existência de enfermidade nessas condições, quando preexiste ao casamento, constitui igualmente erro essencial, desde que ignorada do outro cônjuge.( ... ) Melhor que outras explicações, os casos concretos colhidos na jurisprudência elucidam completamente o assunto. Assim, decretou-se a anulação: a) no caso de tuberculose; b) no de lepra; c) no de sífilis e epilepsia; d) no de blenorragia, devido as suas graves complicações;

e) nos casos de AIDS." O cônjuge inocente poderia ainda pleitear danos materiais e morais.

Esta seção foi elaborada na tentativa de auxiliar, com algumas informações práticas, todos aqueles que buscam orientação relativa à AIDS. Em função do espaço limitado, não foi possível listarmos todos os serviços disponíveis. Gostaríamos, no entanto, de deixar claro que há vários serviços de excelência, médicos ou de apoio, públicos ou privados, que infelizmente não puderam ser aqui incluídos. Esperamos que as secretarias estaduais de saúde possam auxiliar oportunamente na indicação de tais serviços, ora preteridos.

## ORGANIZAÇÕES NÃO GOVERNAMENTAIS

### *Grupos de Apoio*

#### **Amazonas**

*CAPA* - Comissão de Apoio ao Paciente de AIDS 2 - Manaus  
Rua 3 I, casa 813 - Quadra D I o - Conjunto Manoa 2  
CEP 69093-700  
Fone: (092) 232-3599

*AMA VIDA* - Universidade do Aramazonas  
Estrada do Contorno, sln  
CEP: 69077-000

#### **BAHIA**

*GAPA* - Grupo de Apoio e Prevenção da AIDS - BA  
Rua Manoel Dias Moraes, 25 - Jardim Apipema - Salvador  
CEP: 40155-260 - Fones: (071) 245-1741 - (071) 235-1727

#### **CEARÁ**

*GAPA* - Grupo de Apoio e Prevenção da AIDS - CE  
Av. Imperador, 1.333 - Centro - Fortaleza  
CEP: 60015-052 - Fone: (085) 253-4159

#### **DISTRITO FEDERAL**

*GAPA* - Grupo de Apoio e Prevenção da AIDS - DF  
CLN 308 - Bl. B - SALA 101 - Brasília  
CEP: 70747-500  
Fone: (061) 274-7629

#### **ESPÍRITO SANTO**

*PELA VIDDA* - Grupo pela Valorização, Integração e Dignidade do Doente de AIDS.

Rua Graciniano Neves, 73 sala 201 - Centro - Vitória

CEP: 29015-330

Fone: (027) 223-1041

## **GOIÁS**

*PELA VIDDA* - Grupo pela Valorização, Integração e Dignidade do Doente de AIDS - GO

Rua 19 n2 35 - Ed. Dom Abel - Térreo - Centro - Goiânia

CEP: 74036-901

Fone: (062) 225-8639

## **MARANHÃO**

*GEA T* - Grupo de Educação e Apoio Terapêutico

Rua da Viração, 331 - Altos Centro - São Luís - MA

CEP: 65020-120 - Fone: (098) 222-0055

## **MATO GROSSO**

*CIEDA* - Centro de Intervenção Educativa em AIDS

Rua Voluntários da Pátria, 118 - Centro - Cuiabá -- Cx. Postal 831

CEP: 78005-370

Fone: (065) 624-9402

## **MATO GROSSO DO SUL**

*GASS* - Grupo de Apoio e Solidariedade Sulmatogrossense de Ação e Prevenção da AIDS

Rua Flávio de Matos, 599 - Monte Líbano

Cx. Postal 191 - Campo Grande/MS

CEP: 79002-970

Fone: (067) 384-6717

## **MINAS GERAIS**

*GAPA* - Grupo de Apoio e Prevenção da AIDS - MG

Rua Tamoios, 671 - Cjto 14 - Belo Horizonte

CEP: 30120-050

Fone: (031) 271-2126

## **PARÁ**

*GAPA* - Grupo de Apoio e Prevenção da AIDS - PARÁ

Rua Augusto Correa, s/n - Prédio do Vadião - Belém

CEP: 66075-900

Fone: (091) 249-2088

## **PARAÍBA**

*Núcleo de Estudos Prevenção e Informação da SIDA/AIDS*

Rua Beatriz Leal, 102 - Catolé - Campina Grande

CEP: 58105-120

**PARANÁ**

*PELA VIDA* \_ Grupo Pela ValorizaÇãO, Integração e Dignidade do Doente de AIDS - PR Fundos - Água Verde - Curitiba

Rua Carneiro Lobo, 35 - 16

CEP: 80240-240 - Fone: (O4I) 321-86

**PERNAMBUCO**

ASAS - Associação de Ação Solidária

Rua Murici, 43 - Casa Artiarela - Recife

CEP: 52071-070 - Fone: (O8I) 268-5557

**RIO DE JANEIRO**

ABIA - Associação Brasileira Interdisciplinar de AIDS

Rua Sete de Setembro, 48 - 122 a,,dar - Centro - RJ

CEP: 20050-000

Fone: (02I) 224-1654

*PELA VIDDA* - Grupo Pela Valorização, Integração e Dignidade do Doente de AIDS

Av. Rio Branco, 52 - 142 andar - Centro - RJ

CEP: 20090-002

Fone-. (02I) 518-3993

GAPA - Grupo de Apoio e Prevenção da AIDS - RJ

Rua Conde de Bonfim, 377 sala 104 - Rio de Janeiro

CEP: 20520-051

Fone: (02I) 571-4141

**RIO GRANDE DO NORTE**

CEBRAIOS - Centro Brasileiro de Informação e Orientação da Saúde Social

Rua Ezequias Pegado, 1026 - A - Bairro Tirol - Natal

CEP: 59014-570 - Fone: (O84) 221-4711

**RIO GRANDE DO SUL**

GAPA - Grupo de Apoio e Prevenção da AIDS - RS

Rua Luiz Afonso, 234 - Cidade Baixa - Porto Alegre

CEP: 90050-3 I O -Fone: (O5I) 221-6363

## **SANTA CATARINA**

*GAPA* - Grupo de Apoio e Prevenção da AIDS - SC  
Rua Felipe Schmidt, 882 - Florianópolis  
CEP: 88010-001  
Fone: (048) 223-0548

## **SERGIPE**

*GAPA* - Grupo de Apoio e Prevenção da AIDS - SE  
Rua Espírito Santo, 85 - Aracajú - SE  
CEP: 49075-240  
Fone: (079) 224-1414

## **SÃO PAULO**

### ***CAPITAL***

*GAPA* - Grupo de Apoio e Prevenção da AIDS - SP  
Rua Barão de Tatuí, 376 - Santa Cecília-SP  
CEP: 01226-030  
Fone: (011) 66-0755

*GIV* - Grupo de Incentivo à Vida  
Rua Capitão Cavalcanti, 145 - Vila Mariana - SP  
CEP: 04017-000 -Fone: (011) 572-1206

*Pela Vida* - Grupo pela Valorização, Integração e Dignidade do Doente de AIDS e-sp  
Rua General Jardim, 556 - Vila Buarque  
CEP: 01223-010 -Fone: (011) 258-7729

### ***INTERIOR***

*CENTRO CORSINI* - Centro de Controle e Investigação imunológica - Campinas  
Rua Domingos Cazotti, 176 - Campinas - SP  
CEP: 13080-000  
Fone: (0192) 42-7599

*GAPA* - Grupo de Apoio e Prevenção da AIDS - Santos  
Rua sanluel Bacarat, 59 - Santos  
CEP: 11055-040  
Fone: (0132) 232-8339

*GAPA* - Grupo de Apoio e Prevenção da AIDS - S. J. Campos  
Av. Marechal Castelo Branco, 125 - São José dos Campos - SP



CEP: 12220-000  
Fone: (0123) 4)-7697

**GAPA** - Grupo de Apoio e Prevenção da AIDS - Taubaté  
Rua Professor Moreira, 561 - Taubaté - SP  
CEP: 12030-070  
Fone: (0122) 32-3111

**DIET** - Grupo de Prevenção Apoio e Solidariedade em AIDS - Guarulhos  
Rua Coronel Portilho, 13 - Guarulhos - SP  
CEP: 07012-090  
Fone: (011) 961-1598

**GEPASO** - Grupo de Educação e Prevenção da AIDS - Sorocaba  
Rua Dr. Nogueira Martins, 383 - Centro - Sorocaba  
CEP: 18031-570  
Fone: (0152) 33-3010

### **Casas de Apoio**

## **SÃO PAULO**

### **CAPITAL**

**ALIVI** - ALIANÇA PELA VIDA  
Av. Ultramarino n2 78 - Lauzane Paulista - SP  
CEP: 02441-011  
Fone: (011) 950-0467

**ALV**- Associação Liberdade e Vida  
Av. Mendonça e Vasconcelos, 690 - São Mateus - SP  
CEP: 08330-000  
Fone: 962-0705

**Casa de Apoio LAR BETÂNIA**  
Rua Dr. Pedro Ernesto, 35 A Vila Continental - SP  
CEP: 02616-070  
Fone: (011) 850-8410

**Casa Vida** - (Crianças)  
Rua Serra de Jairé, 1.433 - Belém - SP  
CEP: 03175-001  
Fone: (011) 264-5454

**Instituto Santo Antônio**  
Rua Antonio Amaro, 71 - São Paulo - SP  
CEP: 02319-090  
Fone: (011) 952-7746

## **INFORMAÇÕES**

Secretaria de Saúde do ACRE  
Rua Antonio da Rocha Viana, s/n - Vila Ivonete  
Fone: (O68) 224-0760  
Rio Branco

Secretaria de Saúde de ALAGOAS  
Av. Duque de Caxias, 978 - Jaraguá  
Fone: (O82) 221-6151  
Maceió

Secretaria de Saúde do AMAPÁ  
Av Procópio Teixeira, 90 - Centro Cívico  
Fone: (O96) 212-6100  
Macapá

Secretaria de Saúde do AMAZONAS  
Estrada do Contomo / esquina com rua 48  
Fone: (O92) 237-7221  
Manaus

Secretaria de Saúde da BAHIA  
CAB 4 Avenida Plataforma, 4 / 32 andar  
Fone: (O71) 371-5715  
Salvador

Secretaria de Saúde do CEARÁ  
Av. Almirante Barroso, 600  
Fone: (O85) 221-1666  
Fortaleza

Secretaria de Saúde do DISTRITO FEDERAL  
Ed. Pioneiras Sociais, 92 andar  
Fone: (O61) 224-2129  
Brasília

Secretaria de Saúde do ESPÍRITO SANTO  
Av. Marechal M. de Moraes, 2025 - Bento Ferreira  
Fone: (O27) 227-4111  
Vitória

Secretaria de Saúde de GOIÁS  
Centro Adm. Rua 82, 179 - 92 andar  
Fone: (O62) 226-3124  
Goiânia

Secretaria de Saúde do MATO GROSSO DO SUL  
Parque dos Poderes - Bloco 07  
Fone: (O67) 283-5665

## Campo Grande

Secretaria de Saúde do MATO GROSSO  
Centro Político Adm. Bl. 5  
Fone: (065) 313-2155  
Cuiabá

Secretaria de Saúde do MARANHÃO  
Rua Rio Branco, 251  
Fone: (098) 232-3520  
São Luís

Secretaria de Saúde de MINAS GERAIS  
Av. Tupinambá, 351 - 132 andar - Centro  
Fone: (031) 273-3766  
Belo Horizonte

Secretaria de Saúde do PARÁ  
Rua Presidente Pemambuco, 489  
Fone: (091) 223-1257  
Belém

Secretaria de Saúde da PARAÍBA  
Av. Dom Pedro II, 1.826  
Fone: (083) 241-1718  
João Pessoa

Secretaria de Saúde do PARANÁ  
Rua Engenheiro Rebouças, 1707  
Fone: (041) 322-3434  
Curitiba

Secretaria da Saúde de PERNAMBUCO  
Praça Osvaldo Cruz, s/n - Boa Vista  
Fone: (081) 412-6122  
Recife

Secretaria de Saúde do PIAUÍ  
Av. Pedro Freitas, s/n  
Fone: (086) 216-8141  
Teresina

Secretaria de Saúde do RIO DE JANEIRO  
Rua México, 128 - Sala 258  
Fone: (021) 240-2275  
Rio de Janeiro

Secretaria de Saúde do RIO GRANDE DO SUL  
Av. Borges de Medeiros, 1.501  
Fone: (051) 227-5919  
Porto Alegre

Secretaria de Saúde do RIO GRANDE DO NORTE  
Avenida Deodoro, 730 INAMPS 82 andar  
Fone: (084) 222-1321

Secretaria de Saúde de RONDÔNIA  
Av. Padre Angelo Cerre, s/n  
Fone: (069) 223-3372  
Porto Velho

Secretaria de Saúde de RORAIMA  
Av Cap. Ene Garcez, l.636 - 22 andar  
Fone: (095) 224-9050  
Boa Vista

Secretaria da Saúde de SANTA CATARINA  
Rua Esteves Junior, 22 - Centro  
Fone: (048) 24-5500  
Florianópolis

Secretaria de Saúde de SÃO PAULO  
Av. Enéas de Carvalho Aguiar, 188  
Fone: (011) 3061-5833  
São Paulo

Secretaria de Saúde de SERGIPE  
Praça General Valadão, 32  
Fone: (079) 211-3282  
Aracajú

Secretaria de Saúde do TOCANTINS  
Praça dos Girações, s/n  
Fone: (063) 215-1164  
Palmas

## LOCAIS PARA TRATAMENTOS

### **SÃO PAULO - CAPITAL**

#### *CASA DA AIDS*

*Fundação E. J. Zerbiní*  
*Divisão de Clínica de Moléstias Infeciosas e Parasitárias/HCFMUSP.*  
Rua Frei Caneca, 577  
Consolação - São Paulo - SP  
Fones: (011) 258-7116 / 258-9637

#### *CENTRO DE REFERÊNCIA E TREINAMENTO*

Rua Antonio Carlos, 122  
Cerqueira César - **São** Paulo - SP

Fone: (011) 284-4206

*INSTITUTO DE INFECTOLOGIA "EMÍLIO RIBAS"*

Av. Dr. Arnaldo, 165

Fone: (011) 3061-5633

*HOSPITAL SÃO PAULO as e Parasitárias / UNIFESP*

*Clínica de Doenças Infecciosas*

Rua Napoleão de Barros, 715

Fone-. (011) 572-6033

*HOSPITAL HELIÓPOLIS*

Rua Cônego Xavier, 276

Fone: (011) 274-7600

*HOSPITAL BRIGADEIRO*

Av. Brigadeiro Luiz Antonio, 2.651

Fone-. (011) 284-9111

*HOSPITAL SANTA MARCELINA*

Rua Santa Marceiina, 177

Fone: (011) 944-1234

**RIO DE JANEIRO**

*" GA FRÉE G UINLE "*

*HOSPITAL UNIVERSITAR*

*UNIRIO - (Enfermaria de AIDS)*

Rua Mariz e Barros, 775

Rio de Janeiro

Fone-. (021) 568-9760

*HOSPITAL UNIVERSITÁRIO CLEMENTINO FRAGA*

*UFRJ - (Depto. de Doenças Infecciosas e Parasitárias)*

Av. Brigadeiro Trompowsky, s/n

Ilha do Fundão

Fone: (021) 280-2010

*HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PEDRO ERNESTO*

*UERJ - (Depto. de Doenças Infecciosas e Parasitárias)*

Av. 28 de Setembro, 87

Rio de Janeiro

Fone: (021) 587-6323

*HOSPITAL EVANDRO CHAGAS*

*FIOCRUZ*

Av. Brasil, 4.365

Rio de Janeiro

Fone: (021) 590-9988

*HOSPITAL UNIVERSITÁRIO ANTONIO PEDRO*  
*UFF - (Depto. de Doenças Infecciosas e Parasitárias)*  
R. Marquês do Paraná, 303  
Niterói  
Fone: (021) 620-2828

## **MINAS GERAIS**

*HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UFMG (Depto. de Doenças Infecciosas e Parasitárias)*  
Av. Alfredo Bolena, I 10  
Belo Horizonte  
Fone: (031) 239-7100

*HOSPITAL UNIVERSITAR*  
(Depto. de Doenças Infecciosas e Parasitárias)  
Rua Catulo Breviglieri s/n  
Juiz de Fora  
Fone: (032) 215-2144