

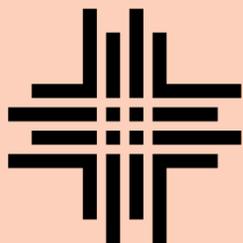
INTEC

MEDGRUPO - CICLO 1:
MEDCURSO
2019



VOLUME 2

SÍNDROME DA IMUNODEFICIÊNCIA ADQUIRIDA / AIDS



MEDGRUPO CICLO 1:

MEDCURSO



VÍDEO DE INTRODUÇÃO

Volume 2

INFECTOLOGIA

2019

Cap. 1- Infecção Pelo HIV – Bases Científicas

1. Introdução
2. Virologia
3. Fisiopatogênese e História Natural
 - 3.1 - Infecção Primária e Disseminação Inicial do Vírus
 - 3.2 - Estabelecimento de uma Infecção Crônica com Replicação Viral Persistente
 - 3.3 - Doença Avançada
 - 3.4 - A “Bagunça” que o HIV Causa
 - 3.5 - O Papel da Genética
4. Transmissão
 - 4.1 - Contato Sexual
 - 4.2 - Contato com Sangue, Hemoderivados e Tecidos
 - 4.3 - Transmissão Vertical (TV)
5. Epidemiologia
 - 5.1 - No Brasil
 - 5.2 - No Mundo
6. Diagnóstico
 - 6.1 - Indivíduos com > 18 Meses de Idade
 - 6.2 - Indivíduos com Idade ≤ 18 Meses
7. Classificação da Infecção e Definição de Aids

Cap. 2- Abordagem ao Paciente HIV+

1. Avaliação Clínica Inicial
2. Avaliação Complementar Inicial
3. Rastreamento de Neoplasias Não Relacionadas à Aids
4. “Prevenção Positiva”
5. Imunizações
 - 5.1 - Adultos e Adolescentes
 - 5.2 - Crianças
6. Síndrome da Reconstituição Imune (SRI)
7. Genotipagem Viral Pré-Tratamento: *Fazer ou não fazer?*
8. Quando Iniciar a Terapia Antirretroviral?
9. Com que Drogas Começar?
 - 9.1 - As Duplas de ITRN/ITRNt
 - 9.2 - Inibidor de Integrase
 - 9.3 - Os ITRNN
 - 9.4 - Os IP/r

10. Efeitos Adversos do Tratamento
11. Falha Terapêutica
 - 11.1 - Definições
 - 11.2 - Investigação da Falha Terapêutica
12. Terapia de Resgate
 - 12.1 - Fármacos ARV de Uso Restrito
 - 12.2 - Considerações Finais

Cap. 3- Quimioprofilaxias no Paciente HIV+

Cap. 4- Manifestações Clínicas

1. Infecção Aguda
2. Fase de Latência Clínica
 - 2.1 - Imunodeficiência Progressiva
3. Manifestações Respiratórias
4. Manifestações Cardiovasculares
5. Manifestações no Tubo Digestivo
6. Manifestações Renais e Geniturinárias
7. Manifestações Endocrinometabólicas
8. Manifestações Autoimunes e Reumatológicas
9. Manifestações Hematopoiéticas
10. Manifestações Dermatológicas
11. Manifestações Neurológicas
12. Manifestações Oculares
13. Manifestações Neoplásicas

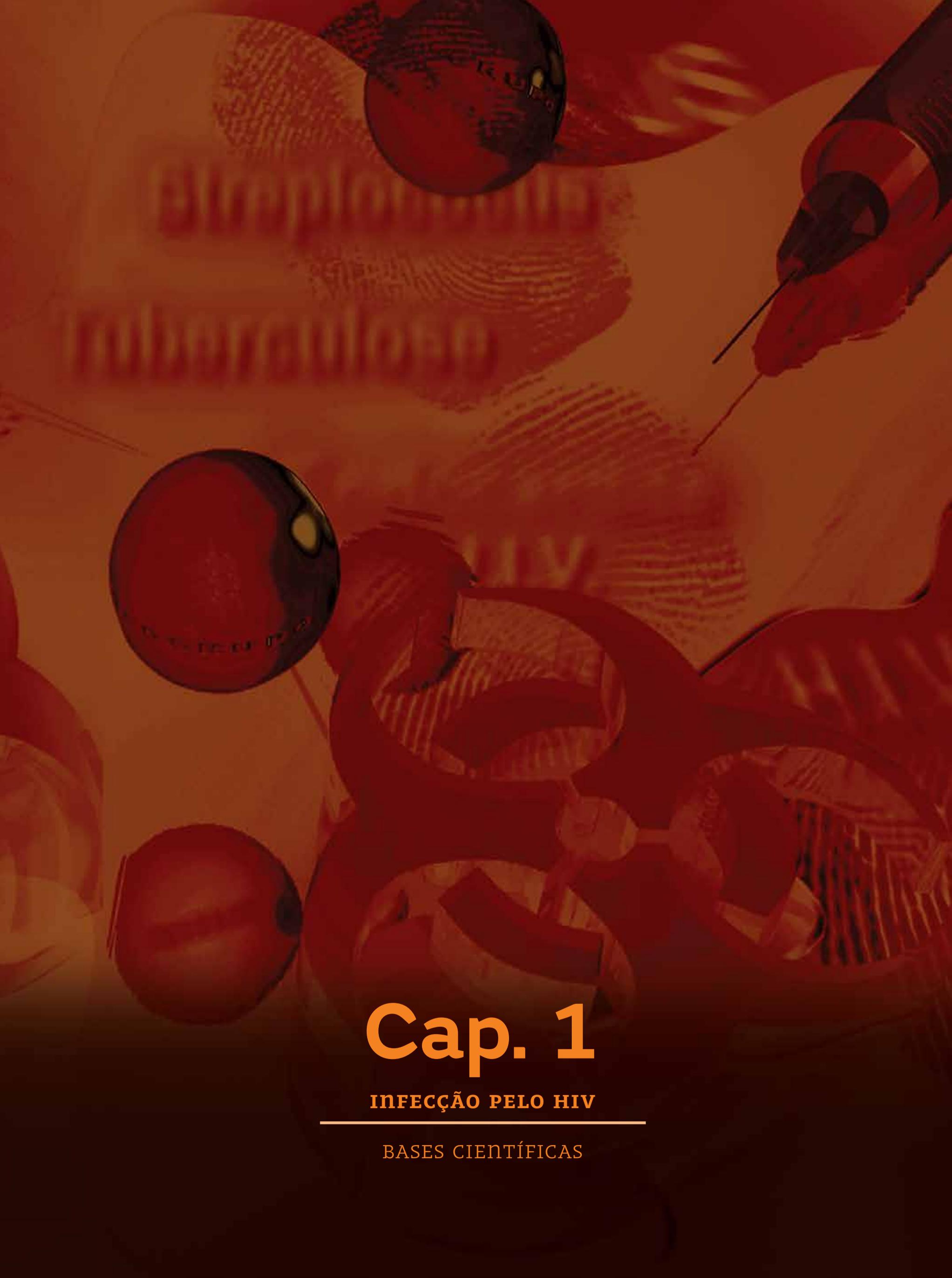
Cap. 5- Profilaxia Antirretroviral Pós-Exposição ao HIV (PEP)

1. Introdução
2. Avaliação do Risco da Exposição
3. Prescrição do Esquema AVR
4. Outras Medidas no Atendimento à Pessoa Exposta
5. Acompanhamento Clinicolaboratorial

Área de Treinamento Medcurso

Questões de Concursos
Comentários

Valores de Exames Laboratoriais
em Clínica Médica



Cap. 1

INFECCÃO PELO HIV

BASES CIENTÍFICAS

INFECÇÃO PELO HIV

BASES CIENTÍFICAS

Preparem-se... Iniciaremos a partir de agora uma viagem através da “Medicina do HIV”, uma subespecialidade dentro da infectologia de extraordinária importância para a saúde pública mundial. De tão complexa, ela faz interseção com TODAS as demais especialidades médicas, e alguns dizem, inclusive, que seria possível ensinar o conteúdo curricular da faculdade de medicina focando-se apenas nessa doença e no cuidado com seus portadores... A explosão de conhecimentos acerca dos mais variados aspectos relacionados ao HIV, nos últimos anos, torna praticamente impossível para o não especialista manter-se a par de 100% das novidades. Nosso objetivo, evidentemente, não é transformá-los em especialistas... Contudo, temos certeza de que um estudo calmo (e sem medo) do material aqui apresentando – que foi cuidadosamente sintetizado a partir das principais fontes nacionais e internacionais mais atualizadas – permitirá aos nossos leitores a rápida construção de alicerces sólidos e seguros para compreender o que há de essencial sobre este assunto fascinante e, com isso, “arrebentar” nas provas de residência.

1. INTRODUÇÃO

Em 1981, a vigilância epidemiológica dos EUA detectou aumentos significativos e absolutamente inesperados em certas doenças incomuns, porém típicas de portadores de imunodepressão avançada, como a pneumonia pelo *Pneumocystis jiroveci* (antigo *P. carinii*) e o *sarcoma de Kaposi*. Chamava a atenção o fato de que os acometidos eram homossexuais masculinos até então hígidos... Isso alarmou a sociedade (e fomentou o preconceito) fazendo crer que se tratava de uma espécie de “câncer gay” ou **GRID** (*Gay-Related Immune Deficiency*).

No entanto, em pouco tempo novos casos daquelas condições “esquisitas” também foram relatados em usuários de drogas ilícitas injetáveis – tanto homens quanto mulheres – bem como em receptores de hemoderivados (ex.: hemofílicos), mulheres que fizeram sexo com homens doentes e crianças nascidas dessas mulheres. Uma vez demonstrado que o problema não era uma exclusividade dos gays, em 1982 o CDC mudou a denominação oficial de “GRID” para **Aids** (*Acquired Immune Deficiency Syndrome*).

Mas somente em 1983 o *Vírus da Imunodeficiência Humana* (**HIV**) foi isolado e em 1984

sua relação causal com a Aids estabelecida. Em 1985, surgiu a primeira geração de testes diagnósticos, permitindo a surpreendente constatação de que o HIV – naquela altura – já havia se disseminado por todo o globo terrestre, numa verdadeira *pandemia* da infecção.

SAIBA MAIS...

Os bastidores da descoberta do HIV

Dois grupos isolaram o HIV de forma quase que simultânea: a equipe liderada pelo Dr. Robert Gallo (EUA) e a do Dr. Luc Montagnier (França). Acontece que apenas recentemente a disputa pelo mérito dessa descoberta foi apaziguada... Os dois cientistas (que antes colaboravam um com o outro) passaram a brigar pelo título de “descobridor do HIV”! A questão gerou tanta controvérsia e desconforto entre os dois países que em 1990 o *National Institutes of Health* patrocinou uma investigação formal sobre o caso. Análises de amostras virais arquivadas deixaram claro que o vírus identificado por Robert Gallo veio diretamente do laboratório de Luc Montagnier! Mas a conclusão foi de que não houve “roubo”: o vírus isolado pelo Dr. Gallo havia contaminado uma cultura de células enviada ao seu laboratório pelo Dr. Montagnier... O fato é que apesar de se ter confirmado que quem primeiro isolou o HIV foi o francês, ficou claro também que quem estabeleceu onexo causal com a Aids foi o americano e, em 2002, ambos publicaram um artigo na *Nature* onde cada um enaltece o papel do outro, declarando-se coautores da descoberta. É digno de nota, todavia, que a comissão julgadora do prêmio Nobel não compartilhou desse entendimento: o único agraciado com o Nobel de Medicina pela descoberta do HIV foi Luc Montagnier, que em 2008 dividiu o prêmio com o Dr. Harald zur Hausen (Alemanha), descobridor da relação causal entre o HPV e o câncer de colo uterino...

2. VIROLOGIA

O HIV (**FIGURA 1**) é um **retrovírus**. *O que isso significa?* Significa que ele é um vírus de **RNA** que para infectar o ser humano necessita ter seu material genético transcrito de forma “reversa” em DNA, o único que pode se integrar ao genoma e ditar a síntese das proteínas virais utilizando a maquinaria enzimática do hospedeiro!

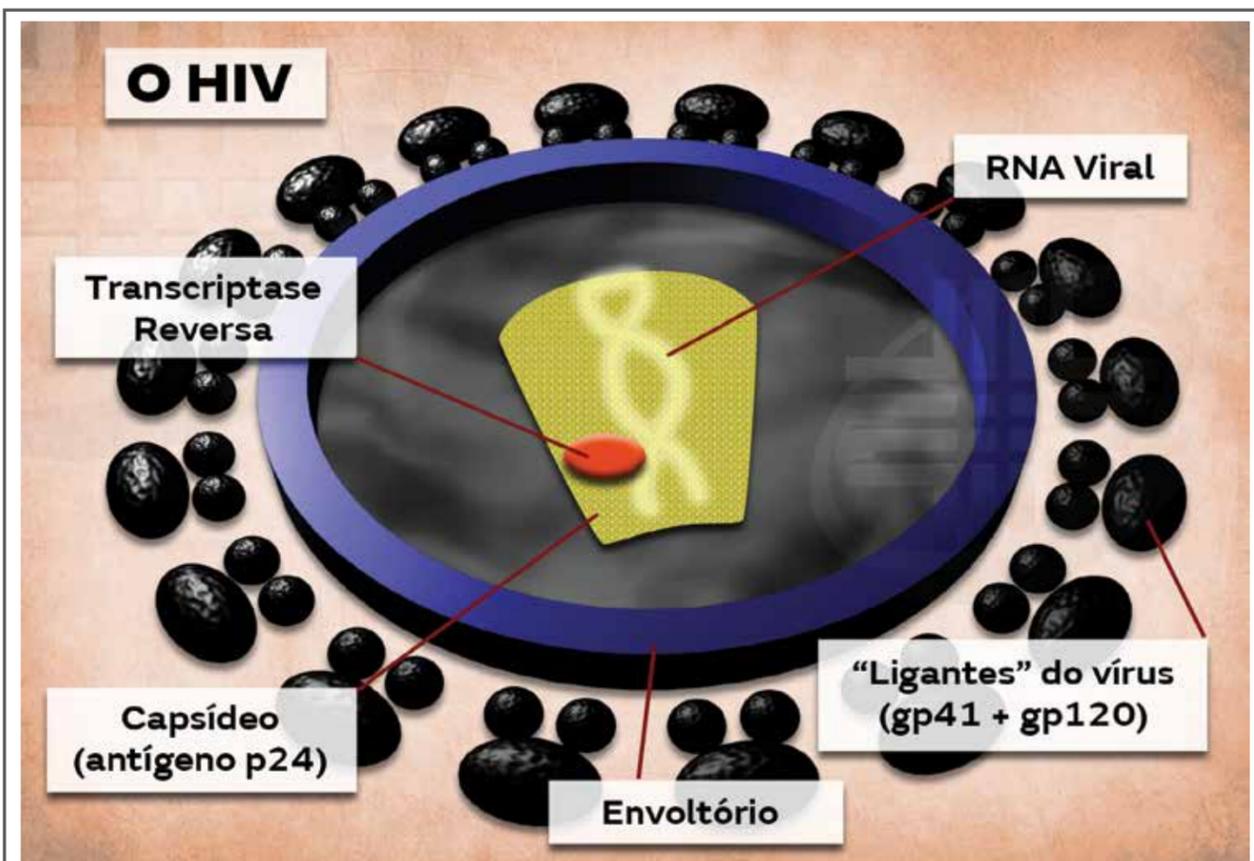


Fig. 1: Morfologia básica do HIV.

A enzima **transcriptase reversa** (uma DNA-polimerase) é essencial para a replicação do HIV, pois traduz o RNA viral em DNA dupla-fita. Sem ela, o vírus não conseguiria infectar o homem...

Morfologicamente, o vírion do HIV (**FIGURA 2**) é uma partícula icosaédrica de cuja superfície despontam espículas formadas por glicoproteínas (**gp120** e **gp41**). Quando o vírus brota da célula infectada ele carrega consigo um envoltório lipoproteico roubado de sua membrana e, nesse “envelope externo”, além das glicoproteínas virais encontram-se moléculas oriundas do hospedeiro, como o *complexo principal de histocompatibilidade* (MHC). O HIV contém ainda um *capsídeo* (envelope interno) composto pelo antígeno **p24**. Dentro do capsídeo estão encerrados o genoma viral (RNA) e enzimas como a transcriptase reversa.

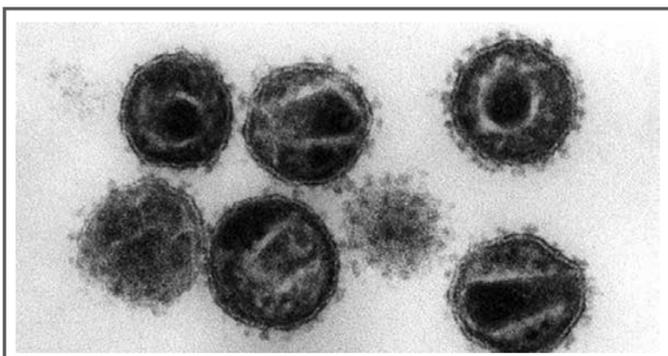


Fig. 2: Microscopia eletrônica do HIV (aumento de 240.000x).

Há dois tipos principais do vírus: **HIV-1** e **HIV-2**. Cada tipo é dividido em grupos: M, N, P e O para o HIV-1; de A a G para o HIV-2. Cada grupo, por sua vez, é subdividido em “clades”, em função de pequenas diferenças genéticas (as clades podem se recombinar entre si se o paciente for infectado por dois ou mais vírus diferentes, originando as *Formas Recombinantes Circulantes* ou CRF's)...

O grande responsável pela maioria dos casos de Aids no mundo é o **HIV-1 do grupo M** (“M” de *Major*), sendo o HIV-2 encontrado quase que exclusivamente no oeste da África (os casos de HIV-2 diagnosticados em outros países – incluindo o Brasil – em geral puderam ser diretamente relacionados a fontes do oeste africano).

SAIBA MAIS...

A “heterogeneidade molecular” do HIV

Um fato marcante na biologia do HIV é sua incrível capacidade de evoluir e se diversificar! Esta, inclusive, é uma das explicações de porquê o hospedeiro não consegue erradicar a infecção (é como se o vírus estivesse sempre “um passo a frente” da resposta imune adaptativa)... Análises de amostras virais de diferentes pacientes – bem como de um mesmo paciente em diferentes momentos da infecção – revelam uma variabilidade genética que pode beirar os 50% (ou seja, quase que uma nova espécie viral)!!! Tal processo é consequência da baixa fidelidade da enzima transcriptase reversa, que “de propósito” comete um excesso de erros ao transcrever o RNA em DNA... A enorme velocidade com que o vírus se replica, aliada ao grande número de mutações que surgem a cada ciclo, permite a rápida aquisição de características vantajosas que garantem ao vírus escapar da pressão seletiva. Tal fato também justifica o surgimento de resistência às drogas antirretrovirais (se estas forem utilizadas de maneira incorreta) bem como a atual impossibilidade de se criar uma vacina que contemple todas as “quase-espécies” do HIV... Observe a **FIGURA 3**.

Agora, vamos estudar a **FIGURA 4**. Ela esquematiza o ciclo replicativo do HIV... Cada passo representado é importante, pois pode servir de “alvo” para as drogas antirretrovirais!

O primeiro evento é a ligação da gp120 à molécula de **CD4** presente na superfície da célula hospedeira. Três tipos celulares principais expressam o CD4 e, por conseguinte, são estas as células primariamente infectadas pelo HIV:

- Linfócito T *helper*;
- Monócito/macrófago;
- Célula dendrítica/célula de Langerhans.



Fig. 3: A “heterogeneidade molecular” do HIV: perceba como cada vírus “filho” é um pouco diferente do seu progenitor...

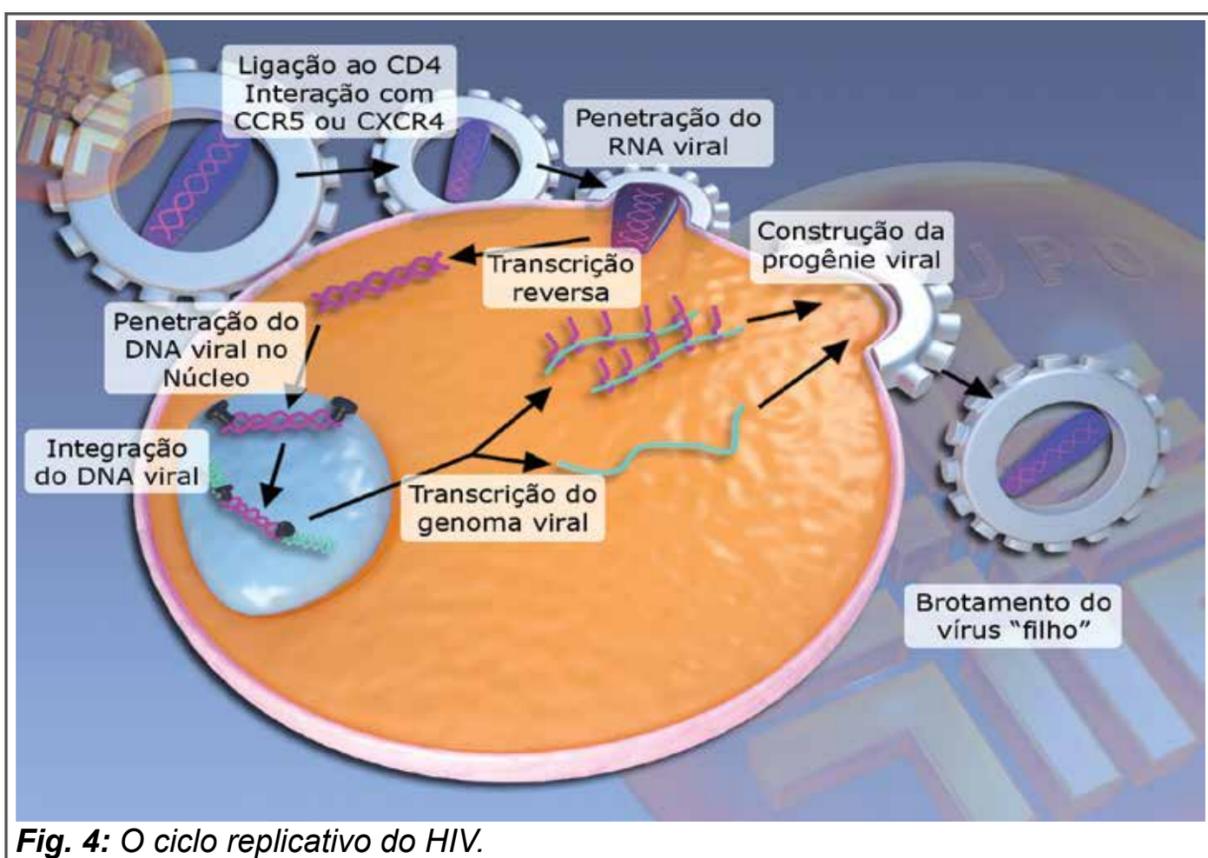


Fig. 4: O ciclo replicativo do HIV.

A interação com o CD4 promove uma mudança conformacional na gp120 que expõe o sítio de ligação de um *correceptor*. Dois correceptores podem estar presentes nas células hospedeiras: **CCR5** e **CXCR4**. A ligação do correceptor, por sua vez, produz mais uma mudança conformacional que leva à exposição da gp41 (que estava “escondida” embaixo da gp120). É a gp41 que realiza a **FUSÃO** entre o envelope externo do vírus e a membrana da célula. O passo subsequente à fusão é a inoculação do capsídeo (envelope interno contendo o genoma e enzimas virais) no citoplasma.

No interior do citoplasma, tem início o processo de **transcrição reversa**. Quando a transcrição do RNA genômico em DNA dupla-fita termina o capsídeo se abre liberando o *DNA proviral*. Contudo, para que o DNA proviral penetre o núcleo da célula é preciso que a mesma esteja **ATIVADA**... Quando isso acontece, o DNA proviral é “costurado” ao DNA humano por ação da enzima viral **integrase**.

Uma vez integrado ao genoma do hospedeiro, o DNA proviral começa a ser “lido” e, tanto RNA mensageiro quanto RNA genômico começam a ser sintetizados. O RNAm é traduzido em proteínas... Essas, por sua vez, se organizam próximo à membrana plasmática,

onde são clivadas pela enzima viral **protease** tornando-se funcionalmente ativas. O capsídeo é então montado (com incorporação do RNA genômico e enzimas), e brota da superfície celular “roubando” parte de sua membrana (que constitui o envelope externo do vírus). A progênie viral recém-liberada está pronta para infectar novas células!



Para que o HIV infecte com sucesso a célula é preciso que a mesma esteja “ativada”. Como se tratam de células imunes, é necessário que ocorra algum estímulo imunogênico – o que ativa a transcrição dos genes de defesa **ABRINDO OS POROS DA MEMBRANA NUCLEAR** (é pelos poros abertos que o DNA proviral consegue acessar o núcleo). Caso contrário, a infecção não será bem-sucedida, pois o DNA proviral não integrado ao genoma acaba sendo degradado no citoplasma... Veremos logo mais que outra notável propriedade do HIV é sua capacidade de induzir um estado de ativação aberrante do sistema imune do hospedeiro, fato, inclusive, observado de forma ininterrupta ao longo de toda a evolução da doença!

QUADRO DE CONCEITOS I

O grande “trunfo” do HIV

Devido à baixa fidelidade da enzima transcriptase reversa, a cada ciclo replicativo surgem mutações genéticas vantajosas que vão transformando o vírus inicial numa nova quase-espécie! Assim, o HIV consegue estar sempre “um passo à frente” do sistema imune, o que garante uma replicação viral persistente.

3. FISIOPATOGÊNESE E HISTÓRIA NATURAL

A doença causada pelo HIV é essencialmente caracterizada por uma queda progressiva na contagem de linfócitos T CD4+ (linfócitos T *helper*). A perda dessas células — que têm o papel de “maestros” do sistema imune — resulta no aparecimento de infecções e neoplasias *oportunistas*, culminando num estado de profunda imunodeficiência.

Diversos são os modos pelos quais o HIV compromete os linfócitos T CD4+... Ocorre destruição direta pela replicação viral (efeito citopático), mas também destruição indireta mediada pelo próprio sistema imune do hospedeiro, que reconhece e agride as células infectadas (ex.: citotoxicidade de linfócitos T CD8+, células *natural killer* e anticorpos anti-HIV). Ocorrem ainda os fenômenos de “exaustão celular” ou *anergia* (disfunção qualitativa) e *apoptose* (morte celular programada), ambos desencadeados pela ativação imune exagerada.

A fim de compreendermos melhor a complexa sequência de eventos que se sucede no decorrer da infecção, descreveremos por partes — e resumidamente — a evolução típica de um caso não tratado. Vamos lá...

3.1 - Infecção Primária e Disseminação Inicial do Vírus

A maioria das infecções pelo HIV é adquirida pela via sexual, logo, o primeiro contato entre o vírus e o hospedeiro costuma se dar na mucosa genital. O HIV pode atravessar o epitélio de uma mucosa íntegra “pegando carona” em células dendríticas (que transitam entre esta camada e a lâmina própria) ou pode ser diretamente inoculado na lâmina própria através de uma solução de continuidade na mucosa (ex.: DST ulcerativa). Uma vez na submucosa ele procura as células CD4+, em geral linfócitos T *helper* dispersos pelo interstício.

Esses linfócitos podem estar em *repouso*, *parcialmente ativados* ou *ativados*, sendo que a cada momento existem proporções variáveis de células em cada estado (ex.: se houver uma DST, haverá mais células *ativadas*). São as células “ativadas” as responsáveis pelos primeiros ciclos de replicação viral no organismo (primeiras horas da infecção)! Os vírions produzidos nesta etapa são drenados para os lin-

fonodos regionais, onde encontram uma grande concentração de alvos suscetíveis (isto é, mais linfócitos T CD4+ ativados). A partir daí a multiplicação viral se torna exponencial e o HIV invade a corrente circulatória atingindo a cifra de *bilhões de cópias por ml* nas próximas semanas (pico inicial de viremia), disseminando-se por todos os órgãos e tecidos do corpo.

Essa amplificação inicial do HIV será “freitada” pelo surgimento de uma poderosa resposta imune adaptativa especificamente voltada contra ele (que utiliza os braços celular e humoral da imunidade). No entanto, tal resposta consegue apenas um controle parcial da viremia (fazendo-a cair em proporções variáveis)... Por este motivo, deve-se entender que a magnitude do pico inicial de viremia NÃO é fator prognóstico, porém, a viremia basal, após cerca de **seis meses a um ano** (que reflete a capacidade do sistema imune em atingir um “estado de equilíbrio” com o vírus, determinando o chamado *set point* da carga viral), permite uma previsão muito mais acurada da taxa de progressão da doença... *Quanto mais alto for o set point da carga viral após seis meses a um ano do início da infecção, mais rápida será a evolução para a fase de imunodeficiência, pois menor é a capacidade do indivíduo em conter a replicação do HIV!*

Desse modo, alguns pacientes evoluem em pouquíssimo tempo para a fase sintomática (Aids), enquanto outros levam anos para chegar lá ou mesmo não atingem tal estágio (“não progressores de elite” — ver adiante). Em média, transcorrem cerca de **dez anos** entre a infecção primária e o surgimento da Aids.

Vale lembrar que durante o pico inicial de viremia costuma surgir a *síndrome retroviral aguda*, condição que será descrita em detalhes no capítulo 4.

SAIBA MAIS... A importância do “GALT”

O **GALT** (*Gut-Associated Lymphoid Tissue*, ou “Tecido Linfoide Associado à Mucosa Intestinal”) é um dos alvos preferenciais do HIV no início da infecção! Trata-se de um componente do sistema linfoide rico em células T CD4+ ativadas, já que ele é responsável pela defesa do tubo digestivo contra patógenos ingeridos (o que acontece diariamente)... Devido à grande proporção de células ativadas, o GALT tem seus linfócitos T CD4+ rapidamente infectados e destruídos, sendo que boa parte da amplificação inicial da viremia é proveniente desse tecido.

As demais formas de aquisição do HIV resultam em inoculação direta do vírus na corrente sanguínea (ex.: transfusão, uso de drogas injetáveis, intraútero etc). Em tais cenários, os vírions circulantes são primariamente removidos pelo baço (também rico em células CD4+, como macrófagos e linfócitos T). Daí em diante, a mesma sequência de eventos já explicada pode ser deduzida... A dinâmica da transmissão pelo aleitamento materno é de certa forma semelhante à

sexual, com a diferença que o primeiro contato com o vírus se dá na mucosa intestinal...

3.2 - Estabelecimento de uma Infecção Crônica com Replicação Viral Persistente

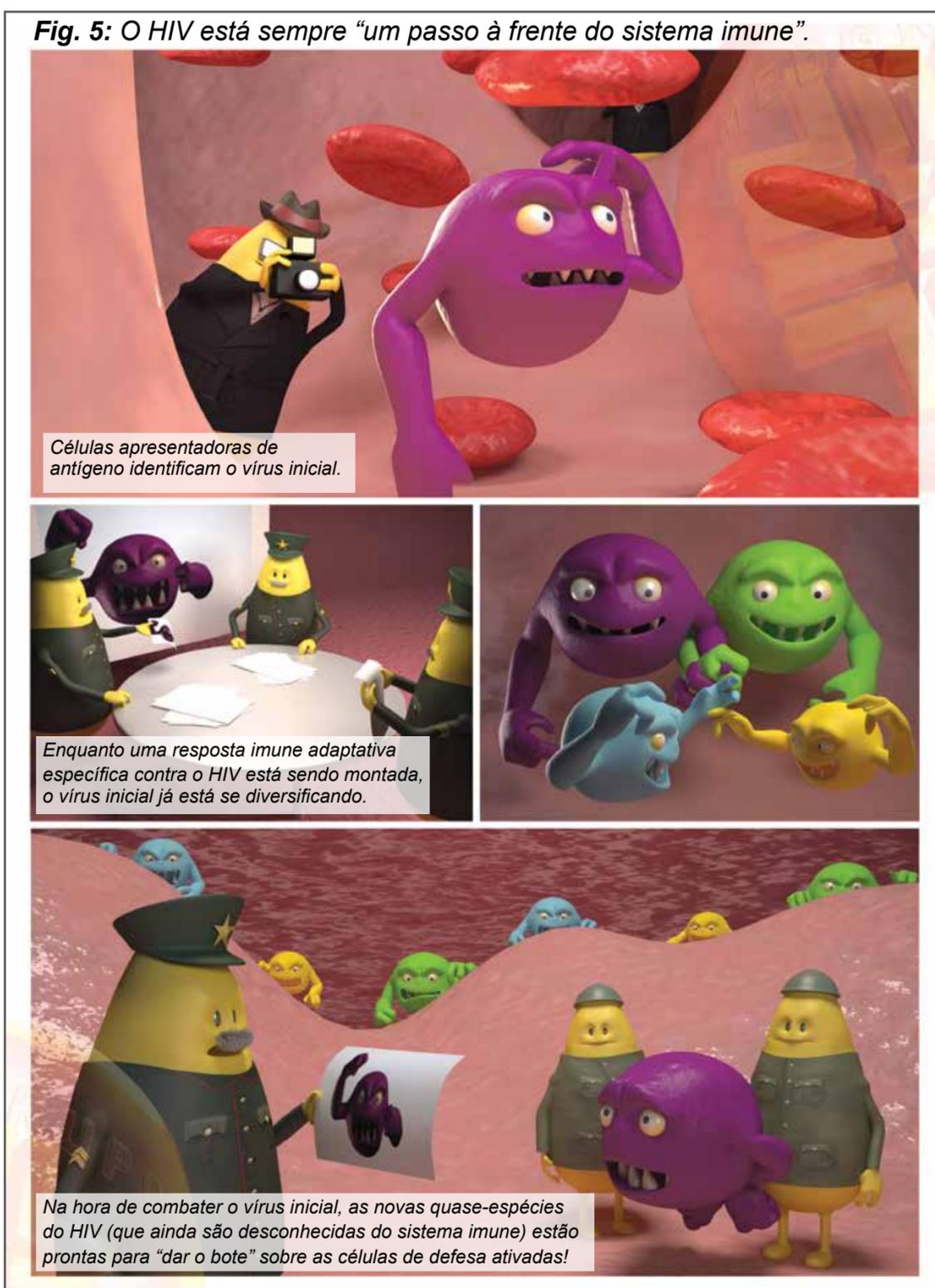
Na maioria das infecções virais (com poucas exceções) ou o vírus mata o hospedeiro ou ele é completamente eliminado pela resposta imune adaptativa. Após essa *imunoeliminação*, em geral, o indivíduo se torna resistente a uma nova infecção por aquele vírus (aquisição de *memória imunológica*)... No caso do HIV, todavia, nada disso acontece! Lembre-se que este agente possui uma fantástica capacidade de evoluir, surgindo inúmeras *quase-espécies* dentro do hospedeiro devido à rápida aquisição de mutações genéticas vantajosas (**FIGURA 3**). Tal fato lhe permite escapar da imunoeliminação completa, e *a replicação viral persiste mesmo após o estabelecimento de uma resposta imune adaptativa!!!*

Desse modo, ainda que o indivíduo continue assintomático enquanto seus níveis de CD4 forem suficientes para manter a competência imunológica (**latência clínica**), a todo momento o vírus pode ser encontrado no sangue, pois **NÃO EXISTE** uma **latência virológica!**

Ademais, merece destaque a ocorrência de um curioso paradoxo, que ajuda a explicar a não eliminação do HIV: seus “alvos” são justamente

as células controladoras do sistema imune. Dito de outro modo, quanto mais o sistema imune tentar destruir o vírus (produzindo linfócitos T CD4+ específicos contra ele), mais substrato estará sendo oferecido ao mesmo para a sua replicação! De fato, foi demonstrado que linfócitos T CD4+ específicos contra o HIV aparecem logo no início da infecção, porém são rapidamente destruídos, tornando o sistema imune definitivamente incapaz de erradicar o vírus. Agora, leia com atenção o quadro a seguir...

Exemplificando (será preciso relembrar um pouco de imunologia básica): o passo essencial na montagem de uma resposta imune adaptativa é a seleção e proliferação de linfócitos T CD4+ específicos contra determinado agente, o que se inicia pelo processo de apresentação de antígenos pelas “células apresentadoras”, como as células dendríticas e os macrófagos. Deste passo (seleção de linfócitos T CD4+ específicos contra o agente) dependem todos os passos subsequentes, como a seleção e proliferação de linfócitos T CD8+ (braço “celular” da imunidade) e linfócitos B produtores de anticorpos (braço “humoral” da imunidade)... Pois bem, acontece que a montagem da resposta imune adaptativa leva de DIAS a SEMANAS! **Neste período, entretanto, o HIV já se tornou diferente, adquirindo mutações genéticas que modificaram as características dos antígenos que inicialmente se queria combater** (ex.: glicosilação proteica, deleção de sequências, recombinação)... Assim, quando os linfócitos T



CD4+ específicos contra o vírus inicial estiverem “prontos para a briga”, os novos vírus que surgiram (que não são reconhecidos por tais linfócitos) irão “deitar e rolar” nessas células “fresquinhas, ativadas e indefesas”... Como tal sequência de eventos se repete sucessivamente, pode-se dizer que o HIV está sempre “um passo à frente do sistema imune” e, por conseguinte, a infecção jamais consegue ser erradicada!

Na **FIGURA 5** criamos um *cartoon* para explicar de forma didática e simplificada como o HIV está sempre com vantagem em relação ao sistema imunológico do hospedeiro.

3.3 - Doença Avançada

A maioria dos indivíduos que não recebe Terapia Antirretroviral (TARV), ou nos quais o tratamento falha, inexoravelmente evolui para um estado de imunodepressão profunda, caracterizado pela queda na contagem de linfócitos T CD4+ para **< 350 céls/microlitro**. Neste momento, diversas infecções e neoplasias oportunistas podem surgir de repente, mesmo nos pacientes que até então se mantiveram assintomáticos... Sem o devido controle da replicação viral o CD4+ continua caindo, e não raro pode chegar a “zero”. A TARV efetiva, aliada à quimioprofilaxia e tratamento das infecções oportunistas, comprovadamente prolonga a sobrevida mesmo quando o paciente já se encontra em estágios muito avançados da doença!



Mas por que o CD4 cai??? Na infecção pelo HIV a todo momento os linfócitos T CD4+ são destruídos, sendo que

SAIBA MAIS...

“Não progressores” e “não progressores de elite”

Entre 5-15% dos portadores do HIV são “não progressores” natos, isto é, indivíduos infectados há > 10 anos que nunca utilizaram TARV e mantêm uma contagem de CD4 relativamente estável, com carga viral mais ou menos baixa. No entanto, a maioria desses indivíduos acaba evoluindo com queda progressiva do CD4 e doenças oportunistas dentro de mais alguns anos... Por outro lado, cerca de 1% dos portadores do vírus são “não progressores de elite”! Tais indivíduos, além de permanecerem assintomáticos e com CD4 normal ao longo do tempo, também conseguem um excelente controle espontâneo da replicação viral na ausência de TARV (*set point* viral < 50 cópias por ml). Diversas explicações têm sido propostas para o fenômeno dos “não progressores de elite”... Uma das mais aceitas é que eles são capazes de construir uma resposta imune adaptativa contra o HIV muito mais eficaz que a maioria das pessoas. Certos alelos do HLA já foram claramente associados a este desfecho, com destaque para o **HLA-B57-01** e o **HLA-B27-05**. É provável que outros fatores genéticos do hospedeiro também influenciem, em maior ou menor grau, a habilidade em conter a replicação viral (ver adiante)...

aqueles que apresentam especificidade contra o vírus tendem a ser destruídos primeiro. Com o tempo, a capacidade do organismo em sustentar a produção de novos linfócitos T CD4+ é exaurida (possivelmente pela destruição de precursores no timo), e sua contagem entra em declínio progressivo!

3.4 - A “Bagunça” que o HIV Causa...

3.4.1 - Ativação Aberrante do Sistema Imunoinflamatório

Para o HIV se replicar é preciso que as células CD4+ estejam “ativadas”. Fisiologicamente, a ativação imune é desencadeada pela exposição a um antígeno, sendo potencializada por citocinas pró-inflamatórias. Logo, pode-se afirmar que **o processo de ativação imunológica sempre se acompanha de algum grau de inflamação!**

No curso da infecção pelo HIV os linfócitos T CD4+ e outras células de defesa são ativados de forma contínua e exagerada... Tal processo – além de facilitar a replicação viral – acarreta duas outras consequências: (1) essas células acabam entrando em “fadiga” (**exaustão celular**), o que prejudica suas funções imunológicas; (2) podem ocorrer lesões orgânicas associadas ao estado inflamatório crônico, como a **aterosclerose acelerada** secundária à **disfunção endotelial**... Observe a **Tabela 1**.

Tab. 1

Condições Associadas à Ativação Imunoinflamatória Crônica em Pessoas Infectadas pelo HIV (“Síndrome do Envelhecimento Acelerado”)

- Osteopenia/Osteoporose.
- Diversas formas de câncer.
- Doenças cardiovasculares (ex.: IAM, AVC).
- *Diabetes Mellitus* (indução de resistência à insulina).
- Doença renal crônica.
- Doença hepática crônica.
- Disfunção neurocognitiva (encefalopatia do HIV).

Mas... *De onde vem o estímulo? O que desencadeia essa síntese contínua e exagerada de citocinas pró-inflamatórias na infecção pelo HIV???*

Lembra do GALT? Pois é... O GALT é um dos primeiros componentes do tecido linfóide a ser destruído na infecção pelo HIV! Com isso, desde cedo a parede do tubo digestivo se torna mais propensa à invasão por germes da microbiota intestinal (ex.: enterobactérias Gram-negativas, fungos), o que faz com que produtos oriundos desses micro-organismos – como o *lipopolissacarídeo* das bactérias Gram-negativas (o “famoso” LPS, um potente indutor da resposta inflamatória) – tenham

seus níveis aumentados no sangue do paciente... De fato, portadores do HIV fazem muito mais **translocação bacteriana intestinal** do que indivíduos normais, e tal fenômeno justifica boa parte da produção sustentada de mediadores pró-inflamatórios!

Outro mecanismo por trás da ativação imunoinflamatória anômala é a estimulação generalizada das células de defesa – mesmo quando não infectadas pelo HIV – mediada por glicoproteínas do envelope viral livremente secretadas... Constituintes virais como a gp120 exercem um poderoso efeito estimulante ao se ligarem a receptores como CD4, CCR5 e CXCR4 na superfície de linfócitos e macrófagos... Assim, uma célula que estava “em repouso” (e portanto menos suscetível à infecção pelo HIV) se torna “hiperativada” e pode vir a sofrer infecção produtiva, ou então entrar em “exaustão” (disfunção qualitativa) e evoluir para apoptose (ambos os eventos desencadeados pela hiperestimulação), mesmo que não venha a ser infectada...

A gp120 e demais produtos virais solúveis também estimulam outros tipos celulares além dos linfócitos T CD4+, como os linfócitos B (gerando **hipergamaglobulinemia policlonal** – ver adiante). Outros receptores na superfície dessas células parecem estar implicados em tal processo...

3.4.2 - Fenômenos Autoimunes

A estimulação generalizada de linfócitos T e B que acompanha a infecção pelo HIV produz **hipergamaglobulinemia policlonal** e, com frequência, síntese de **autoanticorpos**. Apesar de na maioria das vezes isso não resultar no surgi-

mento de uma doença autoimune propriamente dita alguns indivíduos apresentam manifestações clínicas variadas (ex.: plaquetopenia, artrite, neurite etc.)... Em outras ocasiões, o paciente já era portador de uma doença autoimune prévia, sendo a mesma exacerbada pela ativação aberrante do sistema imune induzida pelo HIV (exemplos comuns: psoríase, púrpura trombocitopênica idiopática, doença de Graves, síndrome do anticorpo antifosfolípido, cirrose biliar primária). A síntese de autoanticorpos, em algumas instâncias, também pode ser explicada pelo fenômeno de **mimetismo molecular**, quer dizer: anticorpos direcionados contra o HIV acabam reagindo de maneira “cruzada” com antígenos do próprio hospedeiro, provocando lesão tecidual.

3.4.3 - Outros Eventos Patogênicos

Diversos fatores que também concorrem para a fisiopatogênese do HIV encontram-se resumidos na **Tabela 2**.

3.5 - O Papel da Genética

Já foi demonstrado que diversos genes humanos influenciam a fisiopatogênese do HIV... De todas as associações encontradas até o momento uma das mais contundentes se refere a polimorfismos no gene que codifica o **CCR5**, o principal **correceptor** do HIV na superfície dos linfócitos T CD4+.

Vimos que o CCR5 é importante porque alterações conformacionais induzidas na gp120 após sua ligação permitem a fusão do envelope externo do vírus à membrana celular, evento imprescindível para a penetração do capsídeo no citoplasma.

Pois bem, ao longo dos anos constatou-se que raros indivíduos repetidamente expostos ao HIV pela via sexual (ex.: profissionais do sexo) nunca adquiriam a infecção! Análises genéticas revelaram a presença de um CCR5 defeituoso nessas pessoas (bloqueando a fusão viral)!!! Cerca de **1%** da população caucasiana é **homozigota** para esta mutação (e, portanto, naturalmente protegida contra as “cepas R5” do HIV – aquelas que utilizam única e exclusivamente o CCR5 como correceptor), ao passo que 20% dessa mesma população é **heterozigota** para tal defeito (proteção “parcial” contra a infecção/progressão mais lenta da doença estabelecida). A mutação protetora no gene do CCR5 inexistente ou é extremamente rara em populações africanas e asiáticas.

SAIBA MAIS...

O papel de outras infecções na patogênese do HIV

Qualquer processo infeccioso produz estímulos antigênicos que resultam em ativação imunoinflamatória. Logo, toda e qualquer infecção (oportunistas ou não) potencializa a replicação do HIV, a chamada **transativação heteróloga do HIV**. Duas das condições infectoparasitárias de maior impacto mundial – tuberculose e malária – exemplificam bem este conceito... Foi demonstrado que a coinfeção HIV/TB, por exemplo, não apenas aumenta a chance de o paciente adoecer por tuberculose como também a própria tuberculose (ao ativar linfócitos T CD4+) faz aumentar a carga viral acelerando a queda do CD4 (ou seja, ambas as infecções se potencializam). A cura da TB com o tratamento tuberculostático, como era de se esperar, promove redução da carga viral mesmo que o paciente não receba TARV... Raciocínio idêntico é válido para a malária e outras infecções (ex.: CMV, herpes, EBV). Até a infestação por parasitas intestinais pode repercutir sobre a carga viral, fazendo-a aumentar! O tratamento antiparasitário, por conseguinte, também pode levar à queda da carga viral nesses casos...

QUADRO DE CONCEITOS II

Corpo humano x HIV

A replicação viral contínua – aliada a uma resposta imunoinflamatória exagerada e aberrante – acarreta quatro consequências principais: (1) fornecimento de substrato para a replicação do HIV (linfócitos T CD4+ ativadas); (2) fadiga e apoptose das células de defesa; (3) **síndrome do envelhecimento acelerado**; (4) fenômenos autoimunes.

Tab. 2

Fenômenos Adicionais na Fisiopatogênese do HIV	
Redução do HLA classe I	Por efeito de uma proteína do HIV (produto do gene <i>Nef</i>) as células infectadas diminuem a expressão do HLA classe I em suas membranas (uma das funções do HLA classe I é expor na superfície da célula os antígenos do vírus infectante). Sem HLA classe I os linfócitos T CD8+ (citotóxicos) não conseguem reconhecer as células infectadas e eliminá-las...
Expansão de células <i>Natural Killer</i> (NK) defeituosas	As células NK não são diretamente infectadas pelo HIV, porém a presença do vírus no organismo modifica suas propriedades. Um dos principais mecanismos é a proliferação de um subgrupo de células NK "defeituosas", dotadas de menor poder citolítico... A causa desse fenômeno é desconhecida, mas o fato é que no portador do HIV a população de células NK defeituosas predomina sobre a população de células NK "saudáveis"! Um dos principais papéis das células NK seria a destruição de células que não expressam o HLA classe I...
Ineficácia dos anticorpos anti-HIV	Os principais "alvos" dos anticorpos anti-HIV são as proteínas do envelope viral (gp120 e gp41), que se localizam na superfície externa do vírion. Três mecanismos são empregados para o escape: (1) variabilidade na sequência de aminoácidos, modificando os epítomos antigênicos; (2) glicosilação, bloqueando fisicamente a ligação com os anticorpos; (3) mudanças conformacionais que "escondem" as porções das proteínas onde os anticorpos se ligariam.
Esconderijo em "santuários imunológicos"	No pico inicial de viremia o HIV se dissemina para todos os recônditos do corpo onde existem células CD4+. Alguns órgãos, como o SNC (cujos componentes da <i>microglia</i> expressam CD4), são "santuários imunológicos", isto é, os elementos do sistema imune são fisiologicamente impedidos de entrar ali... Desse modo, tais sítios constituem verdadeiros reservatórios do vírus, locais onde o HIV consegue se esconder do sistema imune e manter sua replicação constante, mesmo que em baixos níveis.
Infecção verdadeiramente "latente" em algumas células	Hoje sabemos que uma pequena fração dos linfócitos T CD4+ infectados pelo HIV permanece com o material genético do vírus integrado ao genoma sem que ocorra replicação viral (latência pós-integração)... Tais células constituem um diminuto grupo onde o vírus permanece em estado verdadeiramente "latente" e, portanto, fora do alcance da resposta imunológica e da TARV! A qualquer momento, porém, a replicação pode se iniciar, em geral quando a célula é ativada... Logo, mesmo que a TARV consiga suprimir o vírus nas demais células, basta interromper seu uso para a infecção ser retomada a partir do reservatório latente! Vale dizer que em geral se tratam de <i>células de memória</i> cuja meia-vida pode chegar a 70 anos (por isso alguns cientistas acreditam que seriam necessários cerca de 70 anos de TARV "perfeita" para curar a infecção pelo HIV, eliminando todas as células infectadas).

É digno de nota, todavia, que existem cepas do HIV que utilizam apenas o CXCR4 como coreceptor ("cepas X4"). Neste caso, a mutação no gene do CCR5 não exerce qualquer efeito protetor... Felizmente, é incomum que o vírus transmissor seja do tipo "X4". O vírus responsável pela infecção inicial quase sempre é do tipo "R5".

4. TRANSMISSÃO

As formas mais importantes de aquisição do HIV são:

- Contato sexual;
- Contato com sangue, hemoderivados e tecidos;
- Transmissão "vertical" (intraútero, intraparto, aleitamento materno).

4.1 - Contato Sexual

A principal via de disseminação do HIV no mundo é o **sexo heterossexual**.

Curiosamente, *o sexo heterossexual é pouco eficiente em transmitir o HIV!* Estudos com casais sorodiscordantes (isto é, apenas um indivíduo infectado) revelam que em países pobres o risco de transmissão gira em torno de **0,12% por coito vaginal desprotegido**. Já em países desenvolvidos o risco parece um pouco menor (0,04%, considerando a transmissão da

mulher para o homem, e 0,08% no sentido inverso). O HIV pode ser encontrado tanto no sêmen quanto no fluido vaginal.

A eficiência na transmissão sexual do HIV é maior "do homem para a mulher" do que "da mulher para o homem"... O motivo é que o sêmen depositado no trato genital feminino permanece mais tempo em contato com a mucosa. A exposição do pênis às secreções vaginais é comparativamente menos duradoura.

O **sexo oral** é ainda menos eficiente, porém **NÃO** é isento de risco! Há casos bem documentados de transmissão do HIV para pessoas que receberam sexo oral de alguém contaminado, bem como para pessoas que realizaram esta forma de sexo em portadores do vírus. Teoricamente, a transmissão pode ocorrer tanto no sexo oral masculino quanto no feminino.

O **sexo anal** é a forma mais eficiente de transmissão sexual (~ **1,4% por coito desprotegido**)! Quem recebe o sexo anal — seja homem ou mulher — apresenta maior risco. Vamos entender... (1) A mucosa retal é muito mais frágil do que a vaginal, sendo, portanto, mais suscetível ao trauma e ao sangramento — *o que leva à inoculação direta do vírus no sangue*; (2) A mucosa retal é mais fina do que a vaginal, encurtando a distância entre o sêmen depositado e as células CD4+ da submucosa — *maior*

probabilidade de infecção, mesmo na ausência de sangramento. Certas práticas localmente traumáticas potencializam o risco, por exemplo: ducha anal, introdução de objetos ou mesmo o punho do parceiro...

peçoas que participam dos compartilhamentos; (4) comorbidades psiquiátricas; (5) uso de crack (cocaína “fumável”); (6) uso de drogas injetáveis em regiões com alta prevalência de HIV.

SAIBA MAIS...

Por que meninas são mais suscetíveis à transmissão sexual do HIV do que meninos?

Adolescentes do sexo feminino costumam apresentar um certo grau de imaturidade em seu trato genital. A maior ocorrência de **ectopia cervical** facilita a invasão pelo HIV, uma vez que o epitélio colunar do canal interno do colo uterino (exposto na vigência de ectopia) é mais “fino” do que o epitélio pavimentoso estratificado da mucosa vaginal.

O uso de drogas não injetáveis também pode aumentar o risco de infecção pelo HIV, no entanto, a via de transmissão nesses casos é SEXUAL: foi demonstrado que a associação álcool + metanfetaminas (ex.: ecstasy) + inibidores da fosfodiesterase-5 (ex.: sildenafil) favorece a adoção de comportamentos sexuais de risco (ex.: sexo desprotegido, múltiplos parceiros), principalmente em homens que fazem sexo com homens.

Vale destacar que múltiplos fatores influenciam a chance de transmissão sexual do HIV (Tabela 3).

4.2 - Contato com Sangue, Hemoderivados e Tecidos

Várias modalidades de “contato com sangue, hemoderivados e tecidos” podem resultar em transmissão do HIV.

4.2.1 - Uso de Drogas Ilícitas Injetáveis

Usuários de drogas injetáveis adquirem o HIV ao compartilhar a parafernália de injeção (ex.: agulhas, seringas). Injeções IV, IM e SC podem ser responsabilizadas, ou seja, não existe uma forma “segura” de se drogar pela via parenteral! Os principais fatores de risco são: (1) duração do uso de drogas; (2) frequência com que as injeções são compartilhadas; (3) número de

4.2.2 - Hemotransfusão e Transplante de Órgãos

Desde a introdução da testagem obrigatória para HIV nos bancos de sangue, em 1985, o número de infecções por esta via diminuiu. No entanto, em certas partes do mundo (ex.: África subsaariana), práticas transfusionais inadequadas ainda explicam muitos casos de HIV/Aids! Veja na Tabela 4 os hemoderivados que podem transmitir o HIV.

Tab. 4

Os Hemoderivados e seu Potencial para Transmissão do HIV	
TRANSMITEM O HIV	NÃO TRANSMITEM O HIV*
Sangue total; concentrado de hemácias, plaquetas ou leucócitos; plasma; crio-precipitado.	(1) Gamaglobulinas hiperimunes, por ex.: - <i>Imunoglobulina anti-hepatite B</i> ; - <i>Imunoglobulina anti-fator Rh</i> . (2) Concentrados de fatores da coagulação.

**Os atuais métodos de processamento inativam ou removem o vírus.*

Tab. 3

Fatores que Modificam a Eficiência da Transmissão Sexual do HIV	
Doenças sexualmente transmissíveis	As DST promovem inflamação, concentrando células CD4+ ativas (os "alvos" do HIV) na genitália. A chance de transmissão é ainda maior nas DST <i>ulcerativas</i> (ex.: sífilis, cancro mole, herpes-simples). O risco aumenta tanto para a <i>transmissão</i> quanto para a <i>aquisição</i> do HIV! A cura dessas doenças diminui o risco.
Carga viral	A viremia é um dos principais determinantes do risco de transmissão sexual. Estudos com casais sorodiscordantes mostraram que a transmissão é infrequente quando a carga viral do parceiro infectado é < 1.700 cópias/ml, mesmo na presença de DST ulcerativa. O risco, por conseguinte, tende a ser maior durante a <i>síndrome retroviral aguda</i> e na <i>doença avançada</i> , já que a carga viral nessas situações pode chegar a bilhões de cópias por ml...
TARV	A supressão da replicação viral pela TARV comprovadamente reduz o risco de transmissão sexual, como era de se esperar... Um grande estudo realizado na África mostrou que essa redução pode chegar a 92% quando o parceiro infectado utiliza a TARV de forma correta, mantendo a carga viral abaixo do limiar de detecção.
Circuncisão	Foi demonstrado que heterossexuais são PROTEGIDOS pela circuncisão! No caso dos homossexuais, o benefício é incerto... A remoção do prepúcio diminui a chance de trauma local e DST ulcerativa. Além do mais, o prepúcio é muito vascularizado e naturalmente rico em células CD4+.
Uso de anticoncepcionais orais	Os ACO <u>umentam</u> o risco de infecção pelo HIV em mulheres! Esse risco é maior do que o esperado pela não utilização de preservativo... O motivo é que tais drogas modificam o epitélio da mucosa vaginal, tornando-o mais suscetível à penetração do vírus.

O risco de contágio é **> 90%** após exposição a um hemoderivado contaminado. As medidas preventivas dessa forma de iatrogenia são listadas na **Tabela 5**. Com o emprego de todas as medidas citadas a chance de uma bolsa HIV+ ser inadvertidamente liberada para uso clínico gira em torno de 1:1,5 milhões, isto é, *o risco é mínimo, mas persiste...* Estima-se que a cada ano cerca de vinte bolsas “infectantes” sejam produzidas na América do Norte! Vale lembrar que até o momento não dispomos de uma tecnologia sensível o bastante para detectar o HIV em pessoas que se infectaram a menos de 11-15 dias da doação (carga viral muito reduzida, porém infectante)... Ao longo da década de 2000, nos EUA, quatro pessoas foram comprovadamente infectadas após receberem hemoderivados que tiveram todos os testes de *screening* negativos para o HIV.

Tab. 5

Medidas para Reduzir o Risco de HIV nas Hemotransfusões

1. Aplicação de questionários que identificam e excluem os doadores com comportamentos “de risco”.
2. Oportunidade para o próprio doador solicitar que seu sangue seja descartado.
3. Sorologia para anti-HIV 1 (incluindo o grupo O) e anti-HIV 2.
4. Sorologia para o antígeno p24.
5. Pesquisa de ácido nucleico viral.
6. *Screening* para outras doenças que se associam aos mesmos fatores de risco do HIV (ex.: hepatites B e C), com descarte das amostras positivas, mesmo quando HIV-negativas.

Cumpramos ressaltar que nem todos os hemocentros brasileiros possuem condições técnicas para a realização da pesquisa de ácidos nucleicos do HIV no sangue doado. No entanto, sempre que possível, tal exame deverá ser realizado!

O Regulamento Técnico de Procedimentos Hemoterápicos (a “Lei do Sangue”) preconiza que peelo menos dois testes de alta sensibilidade para o HIV sejam obrigatoriamente realizados no sangue doado. Esses testes devem ser feitos *em paralelo* (isto é, ao mesmo tempo), sendo que um deles deve detectar anticorpos anti-HIV 1 (incluindo o grupo O) e anti-HIV 2 enquanto o outro deve detectar de forma simultânea anticorpos anti-HIV 1 e 2 e o antígeno p24. *Se a pesquisa de ácido nucleico estiver disponível, ela pode substituir qualquer um dos testes citados*. A grande vantagem da pesquisa de ácido nucleico é que ela diminui a duração da **janela imunológica**, isto é, permite a detecção do vírus antes do surgimento de antígenos ou anticorpos anti-HIV no soro do paciente (mas só depois de 11-15 dias do início da infecção)... Vale citar que há um projeto para a implantação definitiva da pesquisa de ácido nucleico do HIV em todos os hemocentros do Brasil!

O *screening* para HIV também está indicado em doadores de órgãos e tecidos. Um pequeno número de casos adquiridos por transplante de

órgãos foi descrito. Evidentemente, existe risco de transmissão no procedimento de inseminação artificial (homem HIV-positivo, mulher HIV-negativo). Contudo, o uso de TARV pelo homem, associado à “lavagem” do esperma doado, pode permitir uma inseminação artificial bem-sucedida, com risco desprezível para a mulher.

4.2.3 - Acidentes Ocupacionais

Profissionais que lidam com pacientes HIV+ e/ou materiais potencialmente contaminados estão sob risco de adquirir a infecção por meio de acidentes ocupacionais. Os acidentes comprovadamente “de risco” são listados na **Tabela 6**. Na **Tabela 7**, analisamos os diferentes fluidos corporais quanto a sua capacidade de transmitir o vírus. Na **Tabela 8**, apresentamos os principais fatores de risco associados à transmissão do HIV nas exposições percutâneas perfurocortantes... A conduta preventiva frente à ocorrência de um acidente ocupacional será estudada no capítulo 5.

Tab. 6

Acidentes Ocupacionais e o Risco de Transmissão do HIV na Ausência de TARV Profilática

Exposição percutânea (ex.: acidente perfurocortante)	~ 0,3%
Exposição de mucosa	~ 0,09%
Exposição de pele “não íntegra”	Desconhecido (provavelmente < 0,09%)

Obs.: Transmissão após exposição de pele íntegra nunca foi documentada.

SAIBA MAIS... HIV na saliva

O HIV pode ser isolado em baixos títulos a partir da saliva de alguns indivíduos, mas não há casos confirmados de transmissão através do beijo ou outras formas de contato com este fluido... Estudos mostraram que a saliva contém diversos fatores antivirais, por exemplo: (1) anticorpos anti-HIV das classes IgA, IgG e IgM; (2) glicoproteínas que “sequestram” e agregam partículas virais tornando-as não infectantes, como a *mucina* e a *trombospondina*; (3) enzimas como o SLPI (*inibidor de protease secretado por leucócitos*), que modificam os receptores do HIV nas células-alvo; (4) outras enzimas que modificam diretamente a gp120 viral; (5) hipotonicidade salivar, que promove a lise osmótica das células infectadas. Exemplo curioso: recém-natos que secretam elevados títulos de SLPI na saliva possuem menor risco de adquirir o HIV através da amamentação...

A despeito dos diferentes riscos de transmissão do HIV por diferentes fluidos corporais, devemos ter em mente que, na prática, **QUALQUER** material biológico oriundo do paciente deve ser considerado potencialmente contaminante (pois nem sempre dá pra garantir que não há

Tab. 7

Fluidos Corporais versus Risco de Transmissão do HIV			
TRANSMITEM O VÍRUS		NÃO TRANSMITEM O VÍRUS*	
Sangue	Líquido pleural	Fezes	Lágrimas
Sêmen	Líquido pericárdico	Secreções nasais	Urina
Fluido vaginal	Líquido peritoneal	Saliva	Vômito
Liquor	Líquido amniótico	Escarro	
Líquido sinovial		Suor	

*Lembrar que se houver sangue visível nesses fluidos existe risco de transmissão.

sangue misturado)... Tal conceito fundamenta uma das recomendações mais básicas da prática médica moderna: *siga sempre as “precauções universais de contato” no manejo de qualquer paciente e seus dejetos!!!*

Tab. 8

Fatores de Risco para Transmissão do HIV em Exposições Percutâneas	
Lesão "Profunda"	OR = 15
Sangue visível no dispositivo	OR = 6,2
Doença terminal no paciente-fonte	OR = 5,6
Agulha previamente colocada em veia ou artéria do paciente-fonte	OR = 4,3

Obs.: OR = Odds ratio.

4.3 - Transmissão Vertical (TV)

O HIV pode ser transmitido da mãe para o filho *durante a gestação* (23-30% dos casos), *durante o parto* (50-65%) ou *durante o aleitamento* (12-20%). Levando em conta pequenas discrepâncias da literatura, podemos afirmar que na ausência de qualquer intervenção profilática cerca de **15-35%** das mães infectadas, em média, transmitem o HIV para as suas crianças! Observe na **Tabela 9** os principais determinantes da transmissão vertical.

Maiores detalhes sobre as condutas a serem tomadas para a prevenção da transmissão vertical serão estudadas no módulo de Obstetrícia.

5. EPIDEMIOLOGIA

5.1 - No Brasil

Desde o início da epidemia, o Brasil já registrou mais de 700 mil casos de Aids (fase avançada da infecção), sendo 65% no sexo masculino e 35% no feminino. A maioria ocorreu na região **Sudeste**, e a faixa etária mais acometida, em ambos os sexos, foi de **25 a 39 anos**. Atualmente, a prevalência de pessoas vivendo com HIV/Aids é de **0,4% da população**. A taxa de incidência de Aids tem média nacional de **20 casos novos/100 mil habitantes-ano**, e vem se mantendo estável ao longo da última década. Já o coeficiente de mortalidade atual é de **5,7 óbitos/100 mil habitantes-ano**, refletindo uma queda de 5% nos últimos dez anos.

O coeficiente de mortalidade que caiu foi a *média* nacional. Grande parte dessa queda se deve à diminuição do número de óbitos nas regiões Sudeste e Sul, responsáveis pela maioria dos casos... Contudo, nas regiões Norte e Nordeste, na realidade, a mortalidade por Aids aumentou nos últimos dez anos! Na região Centro-Oeste o coeficiente se manteve estável.

Tab. 9

Fatores que Influenciam a Transmissão Vertical do HIV	
Carga viral materna (mais importante!)	O risco de TV é diretamente proporcional à carga viral da mãe! Abaixo de 1.000 cópias/ml o risco diminui muito... É importante ter em mente, no entanto, que NÃO EXISTE um valor de carga viral materna abaixo do qual a TV não ocorra e, por este motivo, <u>a TARV profilática sempre deve ser indicada!</u>
Uso de TARV	A TARV combinada (três drogas efetivas), em associação ao AZT intravenoso durante o parto e AZT oral para o recém-nato nas seis primeiras semanas de vida, comprovadamente reduz o risco de TV! Na ausência de TARV a TV ocorre em média em 15-35% das gestações, mas com seu emprego esse risco cai para < 1%...
Genótipo HLA	A compatibilidade entre o HLA da mãe e do filho aumenta a chance de TV! O motivo é que as células maternas (infectadas) que alcançam a corrente sanguínea do filho não são imediatamente destruídas (por não serem totalmente "estranhas" devido à semelhança do HLA), dando chance para o vírus se disseminar...
Tempo de ruptura da membrana amniótica	Quanto maior for o intervalo de tempo entre a ruptura de membrana e o parto, maior será o risco de TV! Lembre-se que o HIV está presente nas secreções vaginais, e uma membrana amniótica íntegra protege o feto do contato com essas secreções.
Outros fatores de risco	Presença de corioamnionite, DST na mãe, uso de drogas ilícitas, tabagismo, prematuridade, procedimentos obstétricos como amniocentese, amnioscopia, implantação de eletrodos no escalpo fetal, episiotomia.

Apesar de a maioria dos casos ainda se concentrar no Sudeste, a incidência está diminuindo nessa região e aumentando nas demais... Por exemplo: em dez anos, o número de casos novos de Aids na região Sudeste caiu de 25,4 para 17,6 por 100 mil habitantes. Já no Sul ele passou de 27,1 para 28,8; no Norte foi de 7,0 para 20,6; no Nordeste de 7,1 para 12,6; e no Centro-Oeste de 13,9 para 15,7.

A taxa de incidência de Aids vem se mantendo estável na média brasileira, mas sabemos que existe um “equilíbrio dinâmico” à custa de queda no Sudeste e aumento nas outras regiões. Repare que as maiores taxas brutas de incidência são observadas na região Sul, mas os maiores percentuais de aumento ocorreram no Norte e Nordeste.

Desde seu início, a epidemia brasileira predomina em homens, e uma tendência progressiva de equalização entre os sexos vinha sendo observada. A **razão de sexos** (proporção de casos entre homens e mulheres), que era de 40:1 em 1983, chegou a 1,8:1 em 2013! Vale dizer, no entanto, que agora essa tendência de queda na razão de sexos foi interrompida, havendo, inclusive, certo retrocesso... O motivo é o evidente crescimento do número de casos em homens jovens. Na faixa etária entre 15-19 anos, por exemplo, a incidência de Aids aumentou 120% nos últimos anos. Grande parte deste contingente pode ser explicado pelo aumento da doença em *homens que fazem sexo com homens (HSH)*.



A Pesquisa de Conhecimentos, Atitudes e Práticas (PCAP) revela que os jovens brasileiros (principalmente os HSH) possuem elevado nível de conhecimento sobre as formas de prevenção do HIV e outras DST. Mesmo assim, há uma nítida tendência de aumento do HIV neste segmento populacional... Acredita-se que um dos principais determinantes seja a queda no uso de preservativos, combinada a um aumento do número de parcerias sexuais casuais, numa verdadeira “negligência bem informada” da principal estratégia de proteção!

Além dos HSH, existem outros subgrupos populacionais que também apresentam maior “vulnerabilidade”, sendo a prevalência da infecção substancialmente aumentada nestes indivíduos em relação à população geral (Tabela 10):

Tab. 10

Prevalência do HIV em Subgrupos de Maior “Vulnerabilidade”

- Homens que fazem sexo com homens (HSH) = 10,5%.
- Usuários de drogas ilícitas (UD) = 5,9%.
- Mulheres profissionais do sexo (PS) = 4,9%.

A incidência de Aids em menores de cinco anos é utilizada como substituta (“indicativo-proxy”) para estimar a incidência da transmissão vertical do HIV. Neste grupo, a maioria dos casos de Aids se enquadra na categoria “transmissão vertical”... Felizmente, na última década, houve queda de 33,3% na média nacional deste marcador! Porém – infelizmente – considerando a incidência de Aids em menores de cinco anos por região, constata-se mais uma vez que houve aumento no Norte, sendo a queda na média nacional devido a reduções significativas do indicador no Sul, Sudeste e Centro-Oeste. No Nordeste houve queda também, mas esta foi discreta.

Apesar da melhora de vários indicadores de HIV/Aids no Brasil como um todo, em algumas regiões, na realidade, houve piora... A despeito da tendência geral de queda na região Sudeste (que responde pela maior parte dos casos) houve uma tendência concomitante de aumento principalmente na região Norte! Temos como exemplos a taxa de incidência de Aids, a mortalidade por Aids e a transmissão vertical da doença (incidência de Aids em menores de cinco anos)...

Com relação aos modos de transmissão, observam-se no Brasil as seguintes proporções (FIGURAS 6 e 7). Entre nós, a maioria dos casos é adquirida através do *sexo heterossexual*, mas, como já dissemos, a categoria de transmissão “HSH” está aumentando de forma preocupante nos jovens!

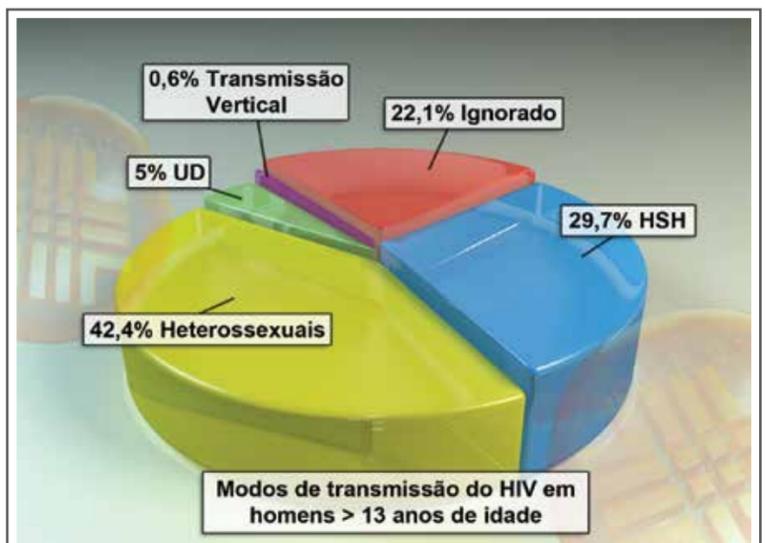


Fig. 6: Formas de transmissão do HIV em homens (adultos e adolescentes) no Brasil.

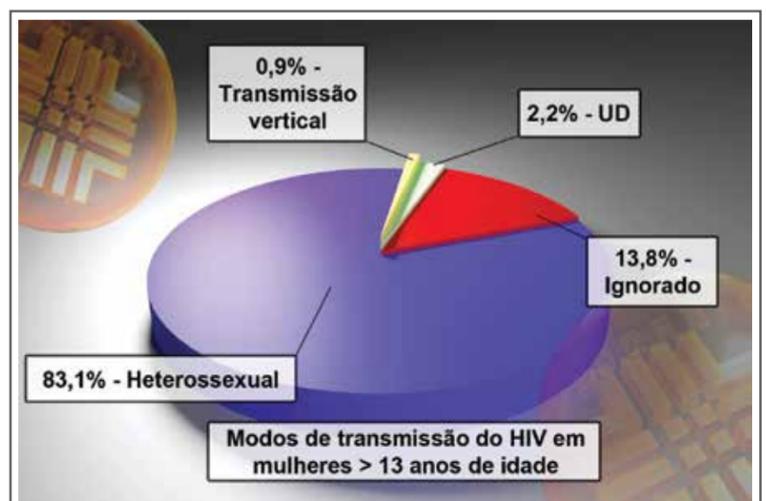


Fig. 7: Formas de transmissão do HIV em mulheres (adultas e adolescentes) no Brasil.



Vale lembrar que notificação de infecção pelo HIV – independentemente do estágio em que a doença se encontra – agora é **OBRIGATÓRIA** no

Brasil, isto é, basta ter o exame de HIV positivo para ser notificado! Até pouco tempo atrás se notificavam apenas os casos de Aids (fase avançada da infecção) e os casos de HIV+ em gestantes...

QUADRO DE CONCEITOS III

A epidemia de HIV/Aids no Brasil

A epidemia brasileira vem se mantendo ESTÁVEL, porém, à custa de tendências regionais opostas (alguns indicadores melhoraram no Sudeste, que ainda responde pela maioria dos casos, mas pioraram nas regiões Norte e Nordeste). Apesar de grande parte das pessoas que vivem com HIV/Aids em nosso meio ter contraído a infecção através do sexo heterossexual, proporção razoável dos casos novos está se CONCENTRANDO em populações “vulneráveis”, especialmente os jovens gays! E não é por falta de aviso... O conhecimento dos jovens acerca das formas de prevenção é elevado, mas o descuido também está aumentando (ex.: queda no uso de preservativo + aumento das parcerias casuais).

5.2 - No Mundo

O HIV está presente em todos os países do mundo, com cerca de **33,3 milhões** de pessoas infectadas. A distribuição global dos casos pode ser apreciada na **FIGURA 8**. Mais de 95% desse montante reside em áreas de *baixa* ou *média renda* (> 2/3 do total na África); cerca de 50% são mulheres; e algo em torno de 7,5% possui < 15 anos de idade.

A dinâmica da epidemia em cada região apresenta características peculiares em função de fatores sociodemográficos. Por exemplo: na *África Subsaariana*, em particular nos nove países mais ao Sul do continente, a prevalência de infecção pelo HIV na população com idade entre 15-49 anos é > **10%**. Em certos subgrupos, nos grandes centros urbanos, ela ultrapassa 50% (ex.: profissionais do sexo)!

Acredita-se que a epidemia africana já esteja razoavelmente estabilizada, porém (como vimos), em patamares altíssimos... A maioria dos casos neste continente é adquirida através do

sexo heterossexual e, curiosamente, há mais mulheres do que homens infectados (cerca de 60% dos infectados são mulheres, com grande proporção de meninas jovens). Já no Norte da África e no Oriente Médio, a doença predomina em UD e HSH.

A epidemia asiática varia conforme o país específico, e não é nosso objetivo descrevê-la em detalhes. Vale dizer, entretanto, que no início ela se concentrava em UD, HSH e PS mas, agora, a maioria das infecções já são adquiridas pelo sexo heterossexual. A mesma afirmativa é válida para o Leste Europeu.

Na Europa Ocidental, Oceania e América do Norte a maior parte dos casos novos de HIV/Aids ocorre em HSH (ex.: cerca de **75%** nos EUA). Nos últimos anos houve uma estabilização da taxa de incidência na categoria “sexo heterossexual” e uma queda nos “UD”. *Nos EUA, cerca de 2/3 das pessoas que vivem com HIV/Aids são classificadas como “não brancas” (isto é, as “minorias”), e 48% são HSH...*

QUADRO DE CONCEITOS IV

A pandemia de HIV/Aids

Mais de 2/3 dos portadores de HIV/Aids no mundo encontram-se na África Subsaariana, e mais de 95% do contingente global da doença incide em países de baixa ou média renda. A principal via de transmissão é o sexo heterossexual, e a razão de sexos é de aproximadamente 1:1. Nos países mais desenvolvidos, a proporção de pessoas com HIV/Aids nas categorias HSH e UD tende a ser maior que nos países menos desenvolvidos. Exceção a essa regra é vista no norte da África e Oriente Médio. Lá, a doença predomina em UD e HSH...

Por fim, vale dizer que existe uma tendência mundial de **queda na mortalidade** por HIV/Aids, fato largamente dependente da introdução de esquemas terapêuticos eficazes, com progressiva ampliação do acesso aos mesmos através de programas governamentais e instituições de ajuda humanitária. Evidentemente, espera-se com isso um aumento na prevalência global da doença, já que uma melhor expectativa de vida será possível para um contingente cada vez maior de pacientes.



Fig. 8: Distribuição mundial do HIV.

SAIBA MAIS...

Cascata de cuidado contínuo: as metas "90-90-90"

Em 2014, a *Unaid*s (programa de HIV/Aids da ONU) estabeleceu como metas a serem alcançadas por todos os países até 2020: (1) 90% dos portadores de HIV devem estar diagnosticados; (2) 90% dos portadores de HIV devem estar em TARV; (3) 90% das pessoas em TARV devem estar com a carga viral suprimida (< 1.000 cópias/ml). Essas metas ficaram conhecidas como "90-90-90", e definem a chamada "cascata de cuidado contínuo" (*cascata* porque um objetivo leva ao outro)... No Brasil, estima-se que atualmente cerca de 83% dos portadores de HIV estejam diagnosticados, com pouco mais da metade (52%) recebendo TARV. Nestes, a taxa de supressão da carga viral beira os 88%, ou seja, nos quesitos 1 e 3 o Brasil está próximo das metas preconizadas, graças às políticas de ampliação do acesso ao diagnóstico e melhorias nos esquemas terapêuticos. Não obstante, ainda é preciso aumentar a adesão às novas recomendações do protocolo terapêutico nacional, que priorizam o início do tratamento logo após o diagnóstico, independentemente da presença de sintomas ou dos níveis de CD4.

6. DIAGNÓSTICO**6.1 - Indivíduos com > 18 Meses de Idade**

A partir de 2014, uma nova estratégia passou a ser oficialmente recomendada pelo Ministério da Saúde para o diagnóstico laboratorial de infecção pelo HIV no Brasil. Os objetivos dessa mudança foram: (1) ampliar o acesso ao diagnóstico, garantindo que o mesmo possa ser feito de forma rápida e segura inclusive em locais desprovidos de infraestrutura laboratorial; (2) aumentar a acurácia, permitindo uma detecção sensível e específica da doença o mais precocemente possível.

No passado, a confirmação de infecção pelo HIV em indivíduos com > 18 meses de idade era feita exclusivamente por meio da *sorologia*, isto é, o diagnóstico se restringia aos **Imunoensaios** (IE), testes que detectam a presença de anticorpos anti-HIV no soro do paciente. Os primeiros IE reconheciam uma única classe de imunoglobulina: a IgG. Desse modo, tais exames só permitiam confirmar o diagnóstico de forma relativamente tardia, passadas as primeiras seis a oito semanas de infecção...

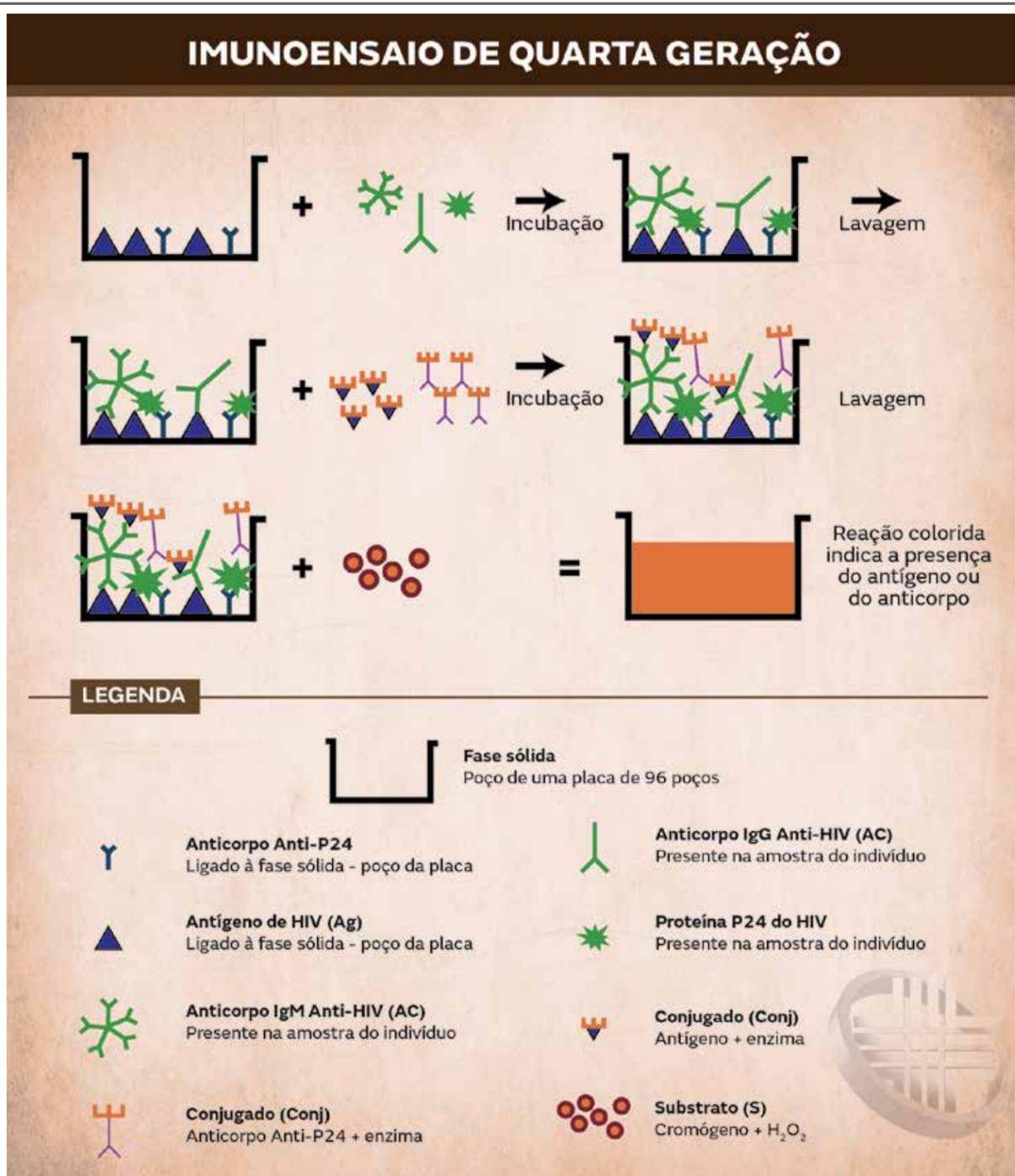


Fig. 9: No fundo do recipiente existe uma fase sólida onde foram implantados antígenos virais com alto grau de pureza (proteínas recombinantes e/ou peptídeos sintéticos). Além desses antígenos, também foram inseridos anticorpos anti-p24... Ao incubarmos uma amostra de paciente infectado, os anticorpos anti-HIV eventualmente presentes se ligam aos antígenos da fase sólida, assim como as partículas de p24 circulante, que são "capturadas" pelos anticorpos da fase sólida. O sistema é então lavado, e moléculas "conjugadas" são acrescentadas em seguida: (1) o conjugado de "antígeno viral + enzima" ocupará os sítios de ligação dos anticorpos anti-HIV que não se ligaram à fase sólida, permitindo a detecção de imunoglobulinas poliméricas como as IgM. Vale dizer que as IgG, IgA e IgE também são detectadas neste momento, já que elas possuem dois sítios de ligação ao antígeno e algumas ficam presas à fase sólida somente por um desses sítios, ficando o outro livre (o qual se ligará ao conjugado); (2) o conjugado de "anticorpo anti-p24 + enzima" se ligará ao antígeno p24 capturado na superfície da fase sólida. O sistema é mais uma vez lavado... Quando o substrato é introduzido, as enzimas presentes nos conjugados o degradam, gerando uma mudança de coloração que denuncia a positividade da amostra (isto é, confirma-se que anticorpos anti-HIV e/ou antígenos virais estão presentes no sangue daquele paciente). Diz-se que os testes que utilizam o conjugado de "antígeno viral + enzima" (e assim permitem a detecção de todas as classes de imunoglobulina) possuem "formato em sanduíche".

Agora, visando encurtar a *janela diagnóstica* (período inicial em que a infecção já está estabelecida, porém os anticorpos anti-HIV ainda não apareceram), foi incorporado o **Teste Molecular** (TM) para a pesquisa de ácidos nucleicos do HIV. O próprio imunoenensaio também sofreu melhorias com o desenvolvimento dos exames de 4ª geração, que detectam ao mesmo tempo anticorpos anti-HIV de todas as classes (IgM, IgG, IgA e IgE) além de antígenos circulantes produzidos diretamente pelo vírus (o p24 do capsídeo viral). A combinação dessas duas metodologias (IE de 4ª geração como “triagem” + TM como “teste confirmatório”) já permite estabelecer o diagnóstico **após os dez primeiros dias de infecção!**

O problema é que não existe um único caminho para confirmar o diagnóstico laboratorial de HIV... Na realidade, o Ministério da Saúde endossa cinco diferentes fluxogramas, o que aumentou a complexidade do tema para desespero de quem está se preparando para os concursos médicos. Felizmente, temos que lhe dizer o seguinte: essa maior complexidade é apenas “aparente” – tal assunto está mais fácil de entender do que antes!!! É o que vamos lhe mostrar nos próximos parágrafos...

- PRIMEIRO PASSO: CONHECENDO OS EXAMES

Observe na **FIGURA 9** os fundamentos técnicos do IE de 4ª geração. Este é o imunoenensaio mais moderno, que apresenta a menor *janela diagnóstica* (aproximadamente **quinze dias**).

Conforme será visto adiante, também se aceita a utilização de um IE de 3ª geração no diagnóstico de infecção pelo HIV (ex.: quando o IE de 4ª não estiver disponível)... A principal diferença é que o IE de 3ª geração não detecta antígenos

virais (não há anticorpos anti-p24 implantados na fase sólida). Logo, o IE de 3ª geração possui maior *janela diagnóstica*, tornando-se positivo somente após *22 a 25 dias* do início da infecção! No mais, o IE de 3ª geração é semelhante ao de 4ª geração (também tem formato “em sanduíche”, detectando todas as classes de imunoglobulinas). Os imunoenseaios mais antigos (1ª e 2ª geração – que não têm formato sanduíche) não são mais recomendados...

O funcionamento do Teste Molecular dispensa apresentações: vamos assumir que a essa altura do campeonato todo mundo aqui conhece a técnica de *PCR* (Reação em Cadeia da Polimerase) – neste exame, fragmentos específicos de ácidos nucleicos do HIV são *amplificados* por uma sequência de reações bioquímicas revelando a presença do vírus através da identificação de seu genoma!

Observe na **FIGURA 10** os fundamentos técnicos do *Western blot*. Apesar de ter deixado de ser o teste confirmatório de escolha, ele ainda pode ser indicado quando o TM não estiver disponível, ou então quando este último for negativo num paciente com imunoenensaio positivo (situação que pode indicar que o paciente é na verdade um *controlador de elite*, quer dizer, existe infecção pelo HIV, mas a replicação viral está abaixo do limiar de detecção do teste molecular – ver adiante)... Um teste equivalente é o *Imunoblot*, que difere do *Western blot* por um mero detalhe: neste último se utilizam proteínas virais nativas, ao passo que no primeiro são empregadas proteínas virais recombinantes, obtidas por engenharia genética, ou então peptídeos sintéticos...

Para finalizar, é importante salientar que existem fluxogramas que permitem **CONFIRMAR** o diagnóstico somente com testes rápidos. Tais

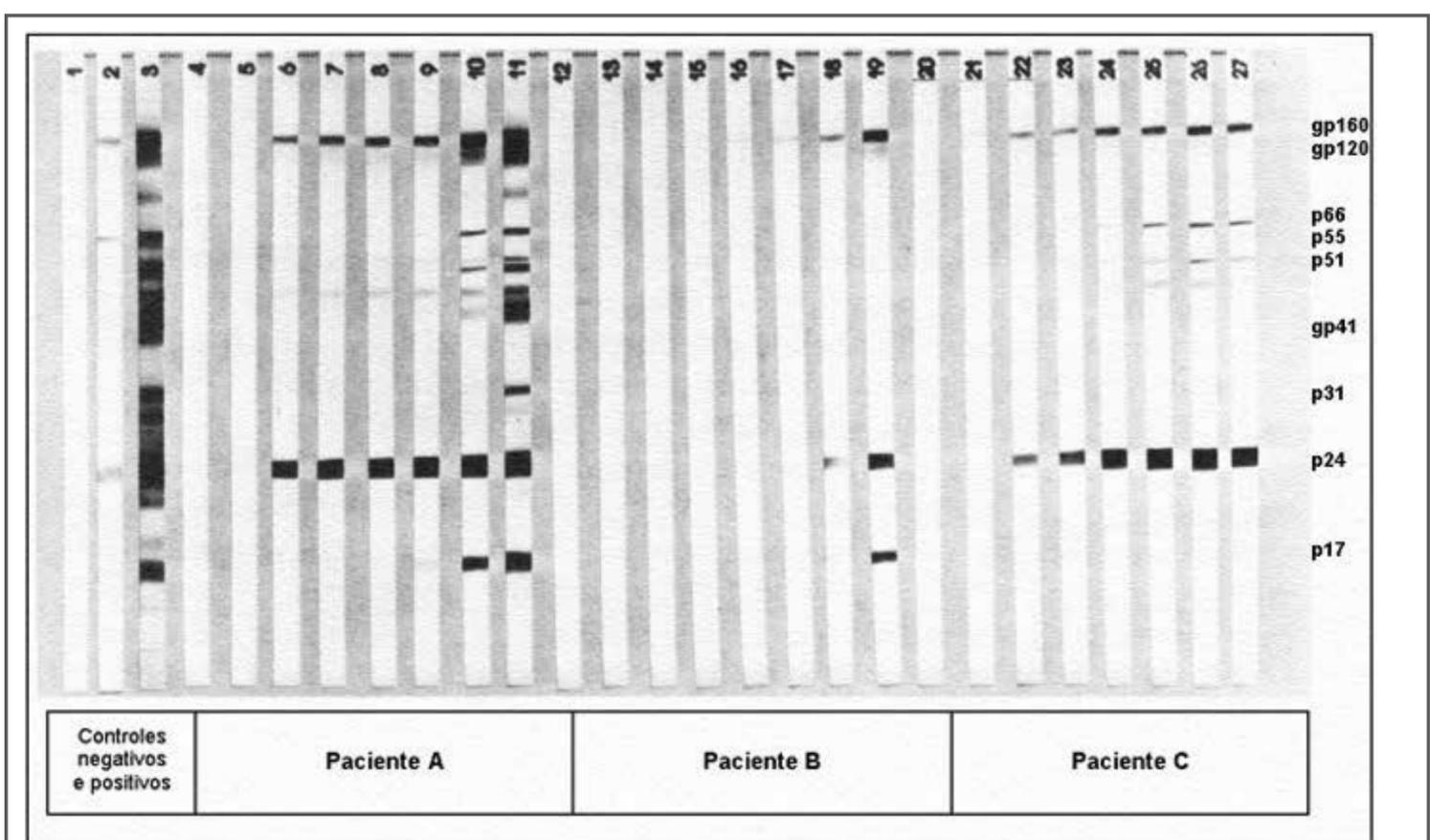


Fig. 10: No Western blot, os antígenos virais são separados por eletroforese em função de seu peso molecular e carga elétrica. Posteriormente, os antígenos dispostos dessa forma são transferidos (blotted) para uma tira de nitrocelulose, na qual são adicionados – de forma sequencial – o soro do paciente, uma antiglobulina humana ligada a enzimas, e os substratos dessas enzimas. Ao final do processo, podem-se identificar os antígenos do HIV contra os quais o paciente possui anticorpos específicos (as “bandas” enegrecidas da figura)! Compare os pacientes A, B e C com os controles negativos e positivos. Aqui, para cada paciente, fez-se mais de uma fita em dias sucessivos (mostrando a “soroconversão”). Ao final, todos tiveram o exame positivo, definido como a **reação contra pelo menos dois dos seguintes antígenos virais: p24, gp41, gp120/gp160**.

Tab. 11

Situações Especiais Onde o Teste Rápido está Indicado

- Regiões sem infraestrutura laboratorial ou de difícil acesso.
- Programas governamentais como “Rede Cegonha”, PSF etc.
- Centros de Testagem e Aconselhamento.
- Segmentos populacionais móveis (“flutuantes”).
- Segmentos populacionais mais vulneráveis.
- Parceiros de portadores do HIV.
- Acidentes ocupacionais (no paciente-fonte).
- Violência sexual (no agressor).
- Gestantes que não foram testadas no pré-natal, ou cuja idade gestacional não assegure o recebimento do resultado antes do parto.
- Parturientes e puérperas não testadas no pré-natal ou cujo resultado do teste ainda não seja conhecido.
- Abortamento espontâneo, em qualquer idade gestacional.
- Pessoas que recebem o diagnóstico de tuberculose (atualmente o TR é MANDATÓRIO neste grupo).
- Pessoas que recebem o diagnóstico de alguma DST.
- Pessoas que recebem o diagnóstico de hepatite viral.
- Pessoas com manifestações clínicas sugestivas de infecção pelo HIV ou doenças oportunistas.
- Pacientes atendidos em pronto-socorro.

exames, inclusive, são preferenciais em determinadas circunstâncias (**Tabela 11**). Esses testes podem ser feitos em qualquer local, com ou sem infraestrutura laboratorial, sendo seu resultado definido em até **trinta minutos**. Em alguns *kits* a amostra pode ser uma gota de

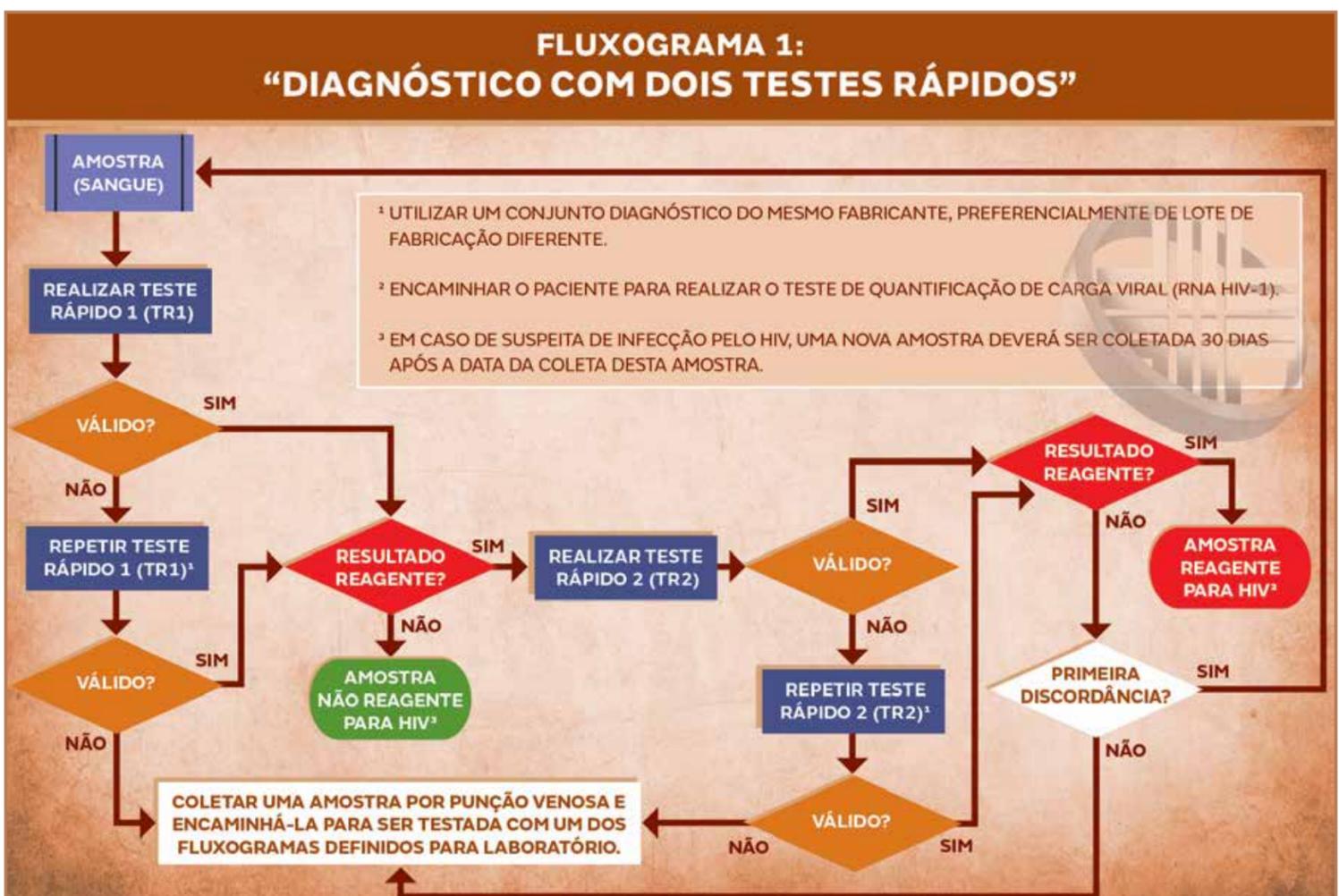
sangue capilar, obtida da polpa digital (quer dizer, nem sempre será preciso “pegar a veia” do paciente!). O teste rápido salivar detecta anticorpos anti-HIV presentes na saliva, e tem como vantagem o fato de não expor os profissionais ao risco de acidente biológico, já que a saliva não transmite o HIV...

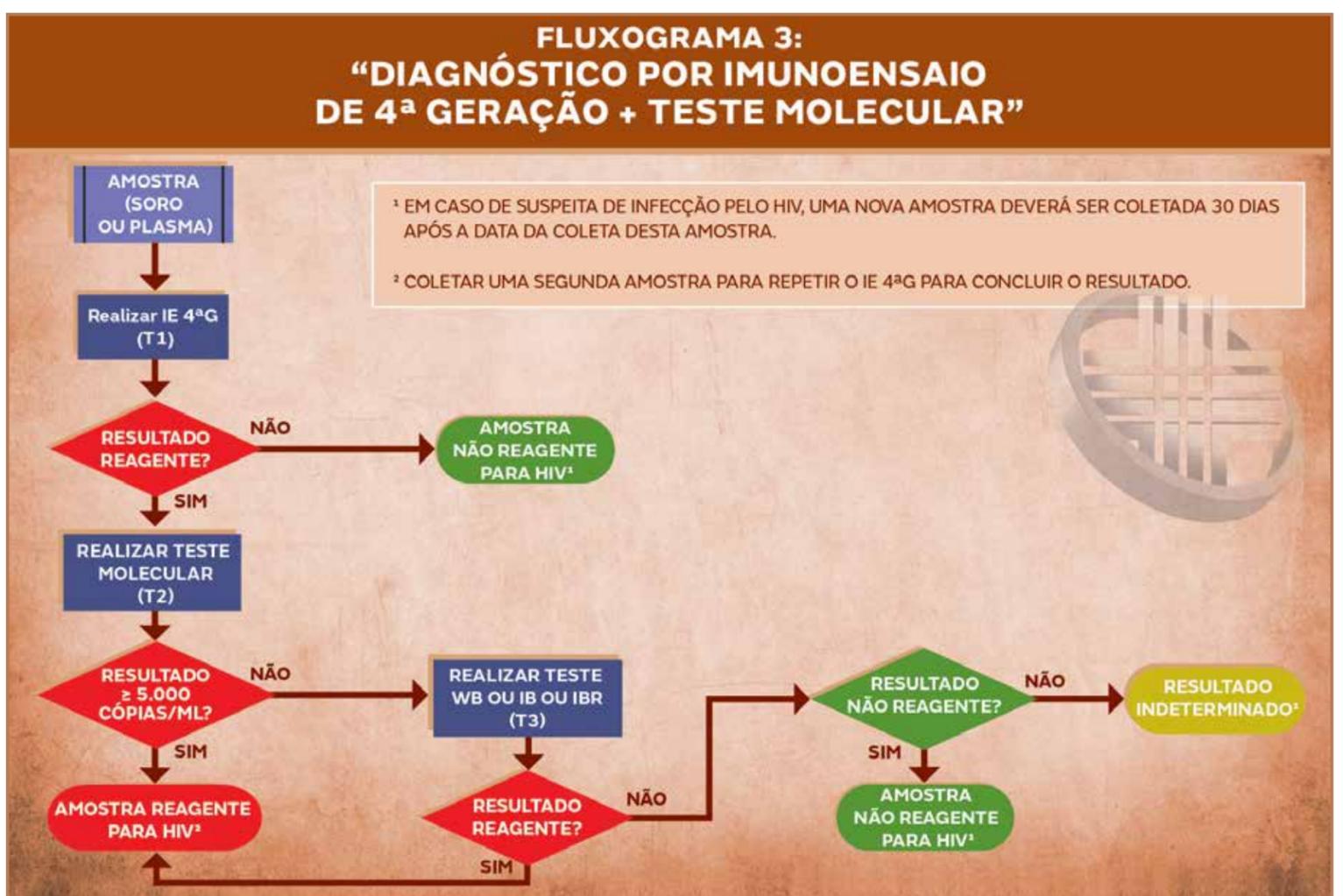
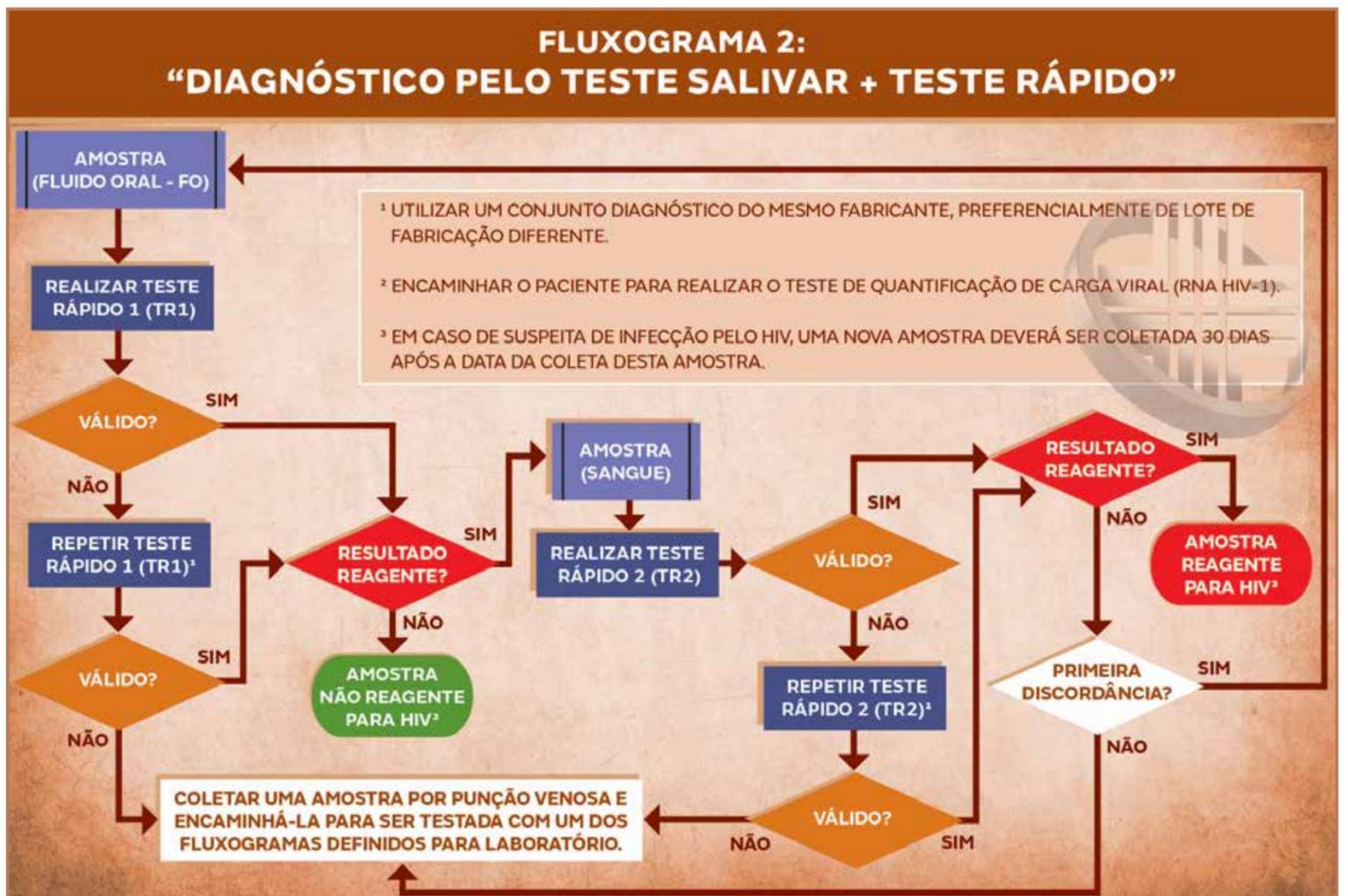
- SEGUNDO PASSO: CONHECENDO AS ESTRATÉGIAS DIAGNÓSTICAS

O diagnóstico laboratorial de infecção pelo HIV em indivíduos com > 18 meses de idade REQUER duas etapas: (1) teste de triagem; (2) teste confirmatório. O teste de triagem é sempre extremamente *sensível*, o que implica uma maior probabilidade de resultado falso-positivo. Por isso é necessário um teste confirmatório: este, por ser muito mais *específico*, descarta os resultados falso-positivos encontrados na primeira etapa, confirmando os verdadeiro-positivos.

Existem cinco “caminhos” diagnósticos diferentes considerados igualmente válidos. A escolha por um deles dependerá dos seguintes fatores: (1) disponibilidade dos exames; (2) contexto epidemiológico; e (3) momento da infecção, isto é, se o paciente apresenta uma provável infecção recente ou não. Sabe-se que mais de 95% dos casos são diagnosticados na fase *crônica* da infecção, quando qualquer um dos fluxogramas descritos é capaz de estabelecer o diagnóstico. Contudo, se suspeitarmos de infecção aguda ou recente, os métodos baseados apenas na detecção de anticorpos anti-HIV não devem ser usados (grande chance de falso-negativo): neste caso, a escolha recai sobre os testes que detectam anticorpos + antígenos e ácidos nucleicos do HIV...

Adiante, uma descrição sucinta dos cinco fluxogramas. Cumpre ressaltar que o mais sensível de todos, e por isso considerado o “de escolha” para a maioria das situações na atualidade, é o **FLUXOGRAMA 3**. O **FLUXOGRAMA 1** (testes rápidos) é preferido nas situações descritas na **Tabela 11**.





FLUXOGRAMA 1: “Diagnóstico com dois testes rápidos”

Neste fluxograma a ideia é utilizar dois Testes Rápidos (TR) de forma sequencial. Se o primeiro TR for negativo o segundo TR não é realizado, e o laudo é liberado como “amostra não reagente para HIV”, incluindo a ressalva de que diante de suspeita clínica uma nova testagem deverá ser realizada após trinta dias... Se o primeiro TR for positivo realiza-se o segundo TR, e se ambos forem positivos o diagnóstico é *confirmado!* Na discordância do segundo TR com o primeiro (isto é, segundo TR negativo), orienta-se repetir o fluxograma desde o início. Caso o fluxograma já tenha sido repetido e a mesma discordância persista, deve-se proceder ao teste convencional com coleta de sangue por punção venosa periférica (aplicando, neste caso, preferencialmente o **FLUXOGRAMA 3** descrito adiante).

FLUXOGRAMA 2: “Diagnóstico pelo teste salivar + teste rápido”

Trata-se de uma variação do **FLUXOGRAMA 1** em que o primeiro teste rápido passa a ser o teste rápido “salivar” (ou seja, utilizando fluido oral, e não sangue). As orientações para sua interpretação e formatação dos laudos é idêntica ao que já foi descrito no **FLUXOGRAMA 1**...

FLUXOGRAMA 3: “Diagnóstico por IE de 4ª geração + teste molecular”

Como vimos, a grande vantagem do IE de 4ª geração (detecção simultânea de antígeno viral e anticorpos anti-HIV) é sua menor *janela diagnóstica*, identificando os indivíduos infectados de maneira extremamente precoce. O teste molecular, por sua vez, nada mais é que uma dosagem da carga viral, um método ainda mais sensível que o IE de 4ª geração, sendo

também altamente específico. Logo, a imensa maioria das pessoas infectadas pelo HIV apresentará ambos os testes positivos! Por outro lado, um indivíduo *não infectado* dificilmente terá os dois testes positivos.

O detalhe aqui é que existe a possibilidade de o imunoenensaio ser positivo e o teste molecular negativo (carga viral abaixo do limite de detecção). Tal situação pode ter duas explicações: (1) o imunoenensaio é um “falso-positivo”; (2) o teste molecular é um “falso-negativo”... Quem resolve essa dúvida são os testes sorológicos “confirmatório”, como o *Western blot*, *Immunoblot* ou *Immunoblot* rápido.

ENTENDA O SEGUINTE: o teste molecular pode ser “falso-negativo” nos raros pacientes **controladores de elite** (< 1% das pessoas infectadas pelo HIV). O controlador de elite desenvolve uma resposta imune contra o HIV muito mais eficaz que a maioria das pessoas! Tal resposta não é capaz de erradicar a infecção, mas consegue suprimir a replicação viral de tal forma que a viremia se mantém abaixo do limiar de detecção do método...

Os testes sorológicos confirmatórios (o mais utilizado é o *Western blot*) são extremamente específicos para infecção pelo HIV, pois demonstram a presença concomitante de vários anticorpos diferentes, cada um deles direcionado contra um antígeno viral específico. Quando o paciente é positivo no *Western blot* isso quer dizer que com certeza ele entrou em contato com o vírus selvagem, pois a chance desse teste ser falso-positivo é essencialmente nula... Ora, como na infecção pelo HIV não ocorre cura espontânea, um indivíduo que apresenta teste molecular “negativo”, com teste sorológico confirmatório positivo, certamente é um controlador de elite que, após a infecção inicial, conseguiu colocar a viremia abaixo do limite de detecção dos testes moleculares.

Em suma, conforme observado no diagrama a seguir, o **FLUXOGRAMA 3** começa com

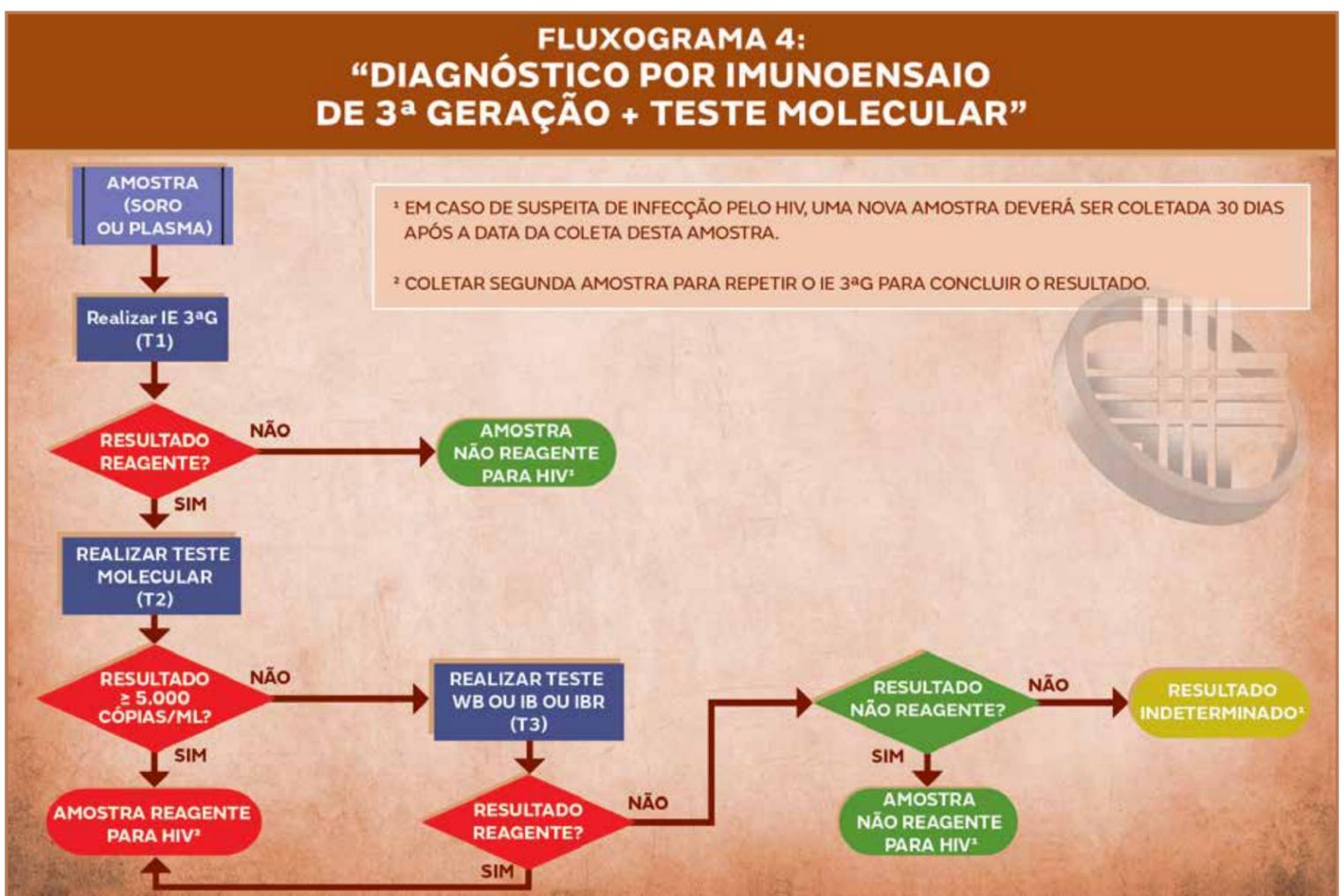
a solicitação de um IE de 4ª geração. Caso este teste seja negativo, libera-se o laudo como “amostra não reagente para o HIV”, acrescentando a ressalva de que diante de suspeita clínica da infecção uma nova amostra deverá ser coletada após trinta dias. Caso este teste seja positivo, submete-se a amostra ao teste molecular, que se positivo e com carga viral acima de 5.000 cópias/ml, indica o diagnóstico de infecção. Vale dizer que a confirmação final só será feita quando, após positividade de uma amostra nos dois testes do fluxograma, uma nova amostra for coletada e novamente se mostrar positiva, mas dessa vez apenas no teste 1 (IE de 4ª geração) – *ou seja, não é preciso repetir o fluxograma todo de novo...*

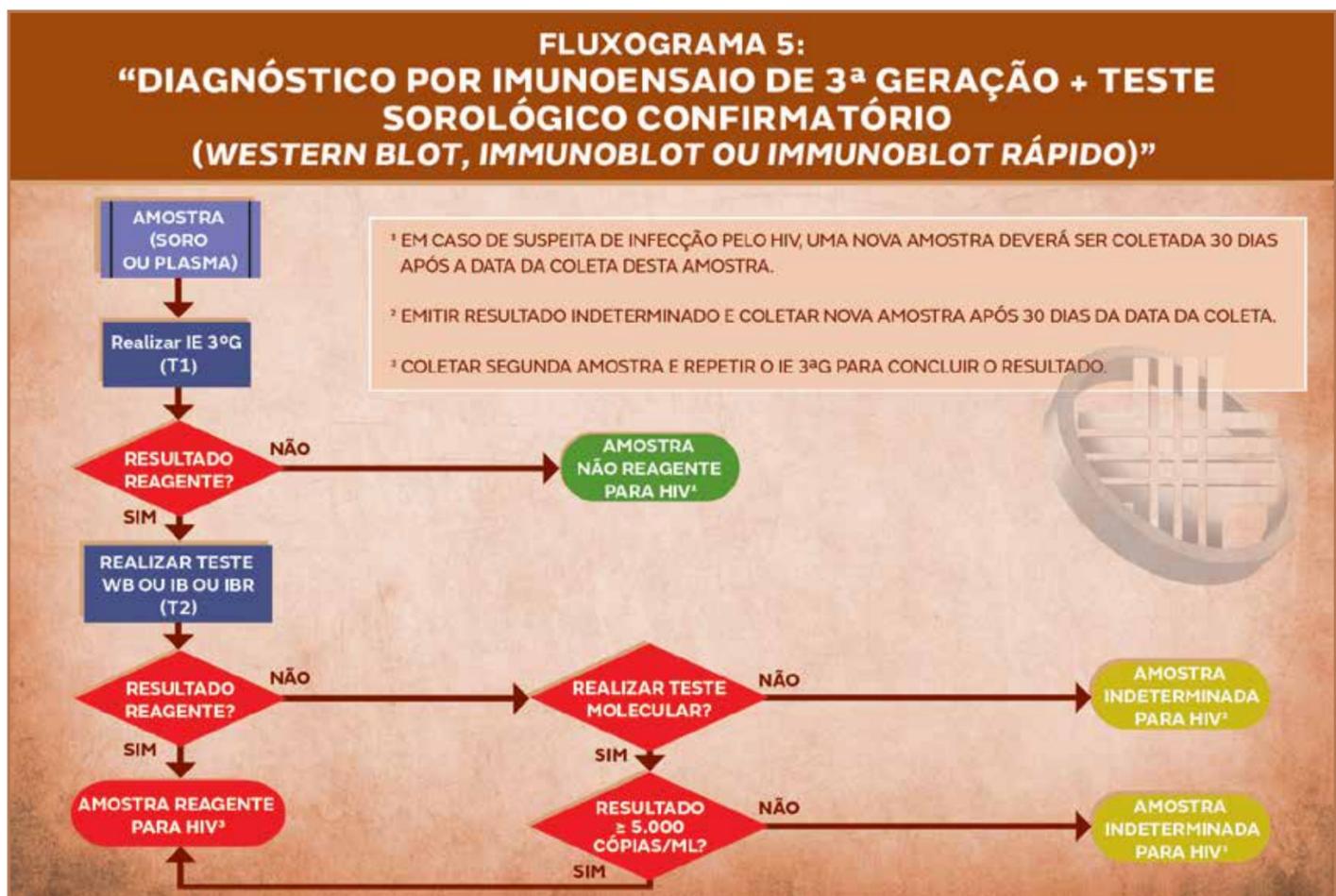
Obs.: Testes moleculares positivos com carga viral inferior a 5.000 cópias/ml **TAMBÉM INDICAM A REALIZAÇÃO DE TESTE SOROLÓGICO CONFIRMATÓRIO!** O motivo é que uma carga viral inferior a 5.000 cópias/ml tem maior chance de representar um “falso-positivo”, daí a necessidade de mais um teste para confirmar o diagnóstico.

FLUXOGRAMA 4: “Diagnóstico por IE de 3ª geração + teste molecular”

Este fluxograma é semelhante ao **FLUXOGRAMA 3**, diferindo por um único detalhe: o teste 1 é um IE de 3ª geração, isto é, um teste sorológico onde se pesquisa *apenas* a presença de anticorpos anti-HIV, sem detecção de antígeno p24... A grande desvantagem é a janela diagnóstica um pouco maior... Todavia, vale lembrar que, na prática, a maioria dos infectados pelo HIV não se encontra nos estágios iniciais da infecção... Logo, este fluxograma é capaz de estabelecer o diagnóstico na maior parte dos casos!

FLUXOGRAMA 5: “Diagnóstico por IE de 3ª geração + teste sorológico confirmatório (*Western blot*, *Immunoblot* ou *Immunoblot* rápido)”





Até pouco tempo atrás este era o fluxograma habitualmente realizado. Encontra-se agora ultrapassado, por não permitir um diagnóstico verdadeiramente precoce da infecção, além do que necessita obrigatoriamente de testes sorológicos confirmatórios, o que onera e aumenta complexidade do processo diagnóstico.

6.2 - Indivíduos com Idade ≤ 18 Meses

A sorologia NÃO É ÚTIL para o diagnóstico de infecção pelo HIV numa criança com idade menor ou igual a dezoito meses verticalmente exposta ao vírus, pois os anticorpos anti-HIV detectados em seu sangue podem ter sido produzidos pela mãe, chegando ao paciente por meio de transferência placentária (sem que a criança tenha sido verdadeiramente infectada).

Tab. 12

Diagnóstico de Infecção Pelo HIV em Crianças com Idade entre 1 a 18 Meses	
CRITÉRIOS	ESTRATÉGIAS
Criança infectada = duas amostras positivas, em momentos diferentes, com uma das estratégias ao lado	Dosar CARGA VIRAL (quantificação do RNA viral no plasma)
Criança não infectada = duas amostras negativas em momentos diferentes, sendo a segunda após o 4º mês de vida, com uma das estratégias ao lado*	OU Dosar DNA PRÓ-VIRAL e CARGA VIRAL

Obs.: (1) como a sensibilidade dos métodos moleculares de dosagem da carga viral é muito baixa nas primeiras semanas de vida, recomenda-se que os testes sejam realizados somente em crianças com mais de um mês de idade; (2) caso positivo, o exame deve ser repetido imediatamente; (3) resultados positivos, porém com carga viral < 5.000 cópias/ml devem ser avaliados com muito cuidado, pois PROVAVELMENTE representam um “falso-positivo”. A conduta nessa situação é repetir o exame em quatro semanas. (*) em crianças comprovadamente NÃO INFECTADAS, deve-se realizar sorologia anti-HIV aos doze meses de vida apenas para documentar a negatividade deste exame.

Somente as imunoglobulinas da classe IgG conseguem atravessar a placenta, pois seu peso molecular é inferior ao das IgM e IgA. A passagem de anticorpos por esta via ocorre mais comumente no **terceiro trimestre** da gestação, e tais anticorpos desaparecem, em geral, por volta do 12º mês de vida, nunca persistindo por mais de dezoito meses...

Então, como confirmar se uma criança com idade ≤ 18 meses está ou não infectada? Resposta: é preciso demonstrar a presença do vírus propriamente dito, lançando mão de métodos moleculares... Veja a **Tabela 12** e as **FIGURAS 11 e 12**.

Mas por que na segunda estratégia descrita na **Tabela 14** dois exames diferentes devem ser obrigatoriamente realizados em conjunto (DNA pró-viral e carga viral)? Não faria mais sentido realizar apenas um desses métodos??? O motivo dessa recomendação “estranha” é que o teste qualitativo para pesquisa do DNA pró-viral ainda está em processo de validação no Brasil, sendo necessário confirmar sua positividade pela dosagem concomitante da carga viral, caso o médico opte por realizá-lo...

7. CLASSIFICAÇÃO DA INFECÇÃO E DEFINIÇÃO DE AIDS

Eis aqui um tema que pode gerar confusão na hora da prova... Livros de referência em clínica médica, como *Harrison* e *Cecil*, adotam os critérios do CDC (revisados em 1993) para definição do que vem a ser um caso de Aids em adultos e adolescentes (**Tabelas 13 e 14**). O *Nelson*, de pediatria, também utiliza os critérios do CDC para crianças com < 13 anos (**Tabelas 15 e 16**). Ambos os critérios se baseiam num sistema de **classificação da infecção** que delimita estágios evolutivos mutuamente exclusivos. Ao atingir determinado estágio, mesmo que ocorra melhora clínica e/ou laboratorial, o paciente nunca mais poderá ser reclassificado em estágios anteriores...

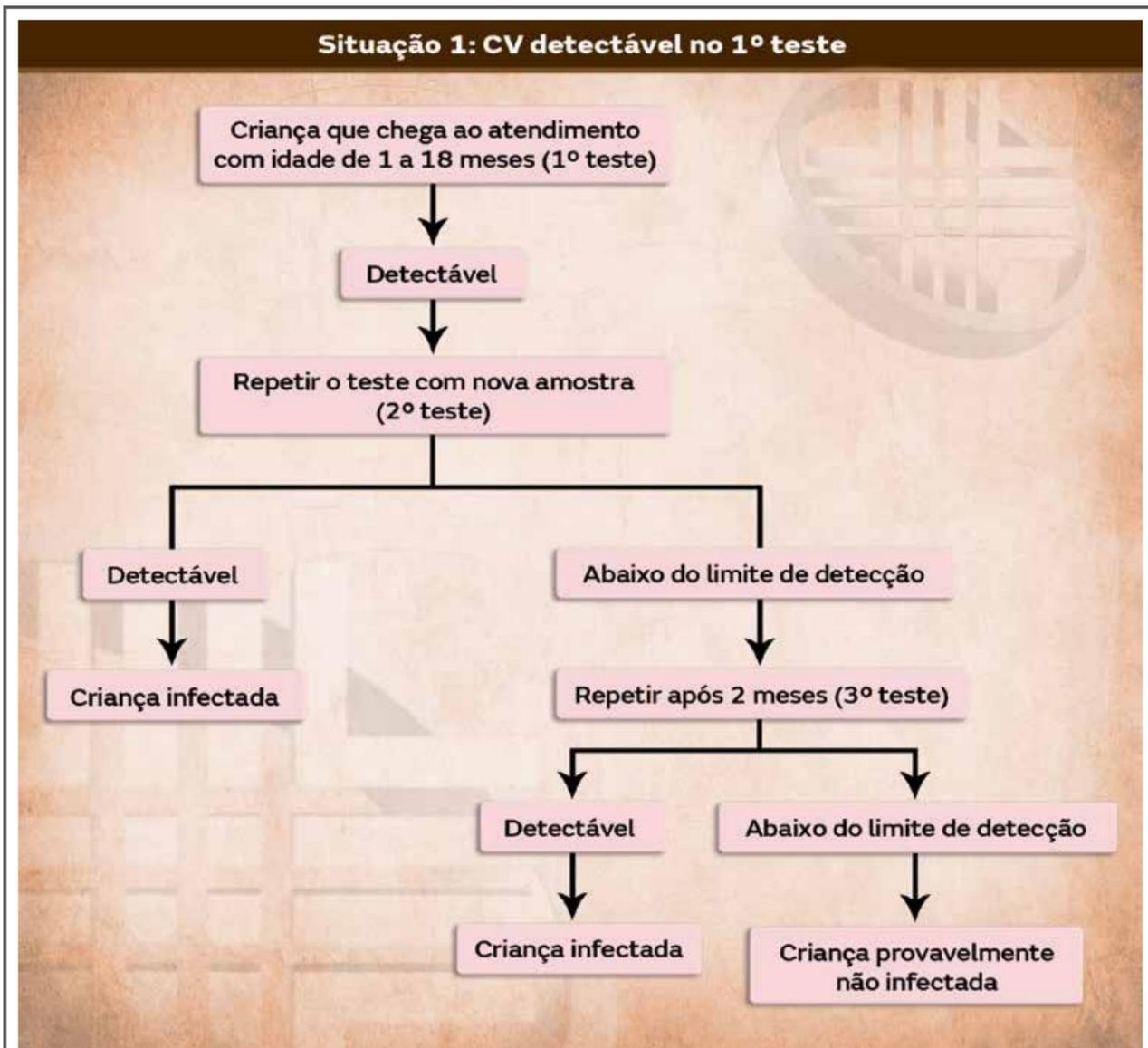


Fig. 11: Diagnóstico laboratorial de infecção pelo HIV em crianças ≤ 18 meses que apresentam CV positiva no 1º teste. Fonte: Ministério da Saúde.

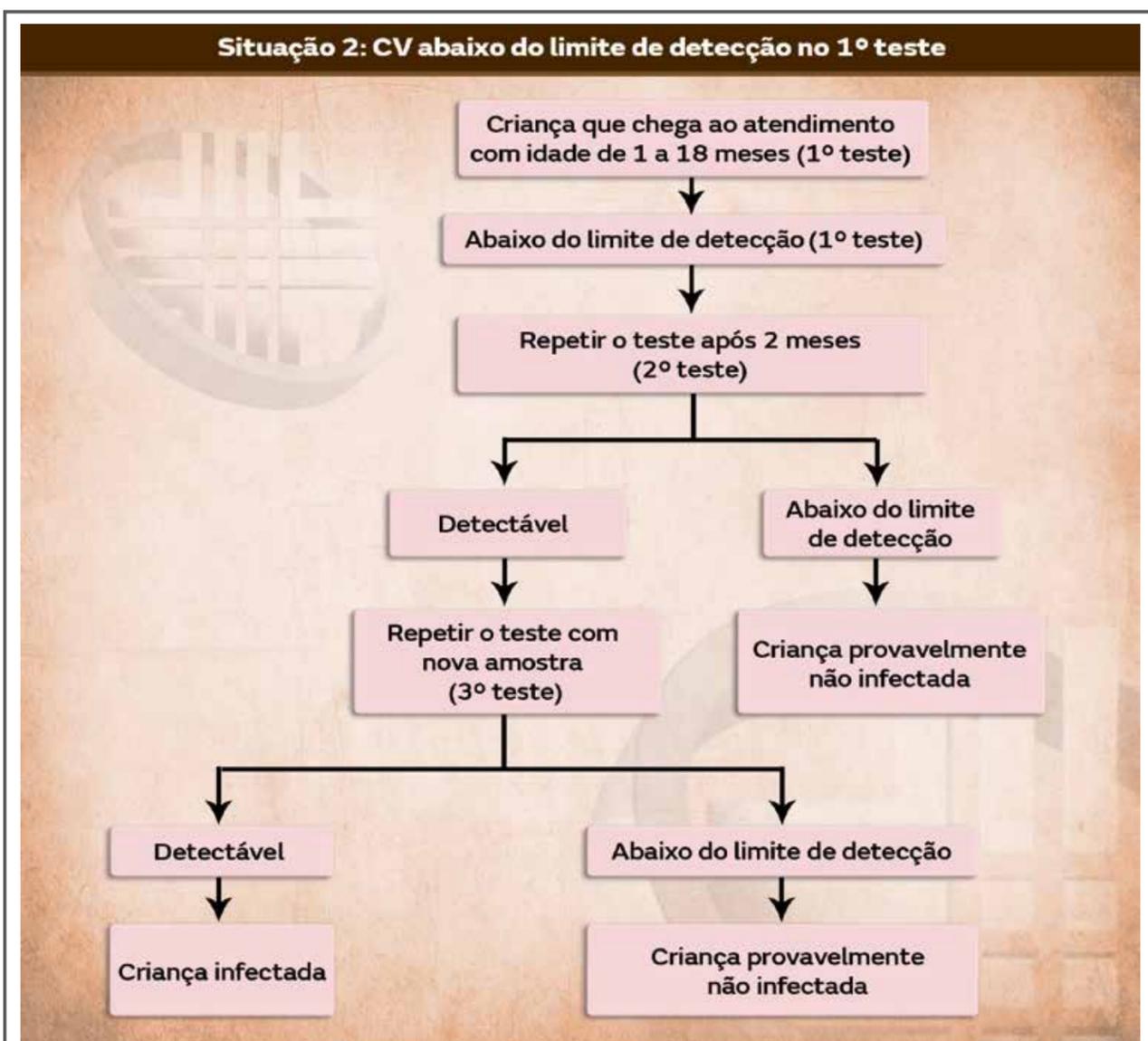


Fig. 12: Diagnóstico laboratorial de infecção pelo HIV em crianças ≤ 18 meses que apresentam CV negativa no primeiro teste. Fonte: Ministério da Saúde.

Tab. 13

Classificação da Infecção Pelo HIV em Adultos e Adolescentes (> 13 anos)			
Contagem de CD4	Categorias Clínicas		
	A (SRA, assintomático e LGP)	B (Sintomático não A e não C)	C (Doença definidora de Aids)
> 500	A1	B1	C1
200-499	A2	B2	C2
< 200	A3	B3	C3

SRA = Síndrome Retroviral Aguda; LGP = Linfadenopatia Generalizada Progressiva; Sombreado = Aids. Fonte: CDC 1993.

Tab. 14

Lista das "Doenças Definidoras de Aids" em Adultos e Adolescentes de Acordo com o CDC

- Candidíase de traqueia, brônquios ou pulmões.
- Candidíase esofagiana.
- Coccidioidomicose disseminada ou extrapulmonar.
- Criptococose extrapulmonar.
- Criptosporidíase intestinal crônica (> 1 mês).
- Isosporidíase intestinal crônica (> 1 mês).
- CMV além de fígado, baço e linfonodos.
- Retinite pelo CMV (com perda da visão).
- Herpes-simples mucocutâneo crônico (> 1 mês).
- Herpes-simples: bronquite, pneumonia ou esofagite.
- Histoplasmosse disseminada ou extrapulmonar.
- Pneumonia pelo *P. jiroveci*.
- Síndrome consumptiva do HIV.
- Sarcoma de Kaposi.
- Linfoma de Burkitt.
- Linfoma primário do SNC.
- Câncer de colo uterino *invasivo*.
- MAC disseminado ou extrapulmonar.
- Tuberculose em qualquer sítio (incluindo pulmão).
- Outras micobacterioses disseminadas ou extrapulmonares.
- Pneumonia bacteriana recorrente.
- Sepsis recorrente por *Salmonella*.
- Leucoencefalopatia multifocal progressiva (vírus JC).
- Neurotoxoplasmose.
- Encefalopatia do HIV.

Tab. 15

Classificação da Infecção pelo HIV em Crianças (< 13 anos)

Definições	Contagem absoluta e percentual de CD4 conforme faixa etária					
	< 12 meses		1-5 anos		6-12 anos	
	CD4	%	CD4	%	CD4	%
1 = ausência de imunodepressão	≥ 1.500	≥ 25	≥ 1.000	≥ 25	≥ 500	≥ 25
2 = imunodepressão moderada	750-1.499	15-24	500-999	15-24	200-499	15-24
3 = imunodepressão profunda	< 750	< 15	< 500	< 15	< 200	< 15

Classificação Final*			
N = ausência de sinais ou sintomas	A = sinais e sintomas leves	B = sinais e sintomas moderados	C = sinais e sintomas graves
N1	A1	B1	C1
N2	A2	B2	C2
N3	A3	B3	C3

Obs.: Aids em crianças < 13 anos = categoria B + pneumonite intersticial linfocítica ou qualquer categoria C.

*Caso se trate de criança verticalmente exposta ao HIV mas ainda sem confirmação do diagnóstico, deve-se colocar a letra "E" (de "Exposição") antes da classificação final, por exemplo: "EN1", "EA2" etc. Fonte: CDC 1994.

Por sua vez, o Ministério da Saúde brasileiro (no *Guia da Vigilância Epidemiológica*) adota critérios diferentes para a definição do que vem a ser um caso de Aids em adultos e crianças – ver **Tabelas 17 e 20**. Vale dizer que **os critérios brasileiros são os mais cobrados nas provas de residência... Não se esqueça que a notificação de infecção pelo HIV, independentemente do estágio em que a doença se encontra, é obrigatória.**

Tenha em mente, no entanto, que esses conceitos **NÃO SÃO ÚTEIS** para o manejo clínico dos pacientes! Eles se prestam apenas à

padronização da vigilância epidemiológica... Na prática, devemos entender a infecção pelo HIV como um *continuum* de manifestações progressivas, que se inicia ou não com uma síndrome retroviral aguda, passando por uma fase assintomática (onde a replicação viral e a ativação imunoinflamatória são constantes), até chegar num estágio de profunda imunodeficiência marcado pela destruição virtualmente completa do sistema imunológico do hospedeiro. As lesões orgânicas secundárias à ativação imunoinflamatória crônica também compõem o espectro clínico da doença causada pelo HIV.

Tab. 16

Categorias Clínicas para Crianças (< 13 anos) Infetadas pelo HIV, de acordo com o CDC	
CATEGORIA "N": Ausência de sinais ou sintomas	
Ausência de sinais ou sintomas atribuíveis ao HIV ou apenas uma das condições listadas na categoria "A".	
CATEGORIA "A": sinais e sintomas leves	
Dois ou mais dos seguintes: - Linfadenopatia $\geq 0,5$ cm em mais de duas cadeias ganglionares ou bilateral em apenas uma cadeia; - Hepatomegalia; - Esplenomegalia; - Dermatite; - Parotidite; - IVAS persistente ou recorrente (ex.: sinusite, otite média).	
CATEGORIA "B": sinais e sintomas moderados	
Sintomas não A e não C atribuíveis ao HIV, incluindo: - Anemia, leucopenia e/ou trombocitopenia por ≥ 30 dias; - Meningite, pneumonia ou sepse bacteriana (pelo menos um episódio); - Candidíase orofaríngea persistente em crianças com idade > 6 meses; - Cardiomiopatia; - Infecção pelo CMV antes do 1º mês de vida; - Diarreia crônica ou recorrente; - Hepatite; - Herpes-simples orolabial recorrente (> 2 episódios em um ano); - Herpes-simples em brônquios, pulmão ou esôfago antes do 1º mês de vida; - Herpes-zóster ≥ 2 episódios ou um episódio em > 1 dermatomo; - Leiomiosarcoma; - Pneumonia intersticial linfocítica ou hiperplasia linfoide pulmonar; - Nefropatia; - Nocardiose; - Febre persistente (> 1 mês); - Toxoplasmose antes do 1º mês de vida; - Varicela complicada (acometimento de órgãos internos); - Tuberculose pulmonar.	
CATEGORIA "C": sinais e sintomas graves	
- Infecções bacterianas graves e recorrentes (isto é, > 1 episódio em dois anos). - Candidíase esofagiana ou respiratória (traqueia, brônquios ou pulmões). - Coccidioidomicose disseminada. - Criptococose extrapulmonar. - Criptosporidíase ou isosporidíase intestinal > 1 mês. - CMV após o 1º mês de vida além de fígado, baço e linfonodos. - Encefalopatia do HIV (ex.: atraso no desenvolvimento neuropsicomotor, microcefalia ou atrofia cerebral na ausência de outras causas). - Herpes-simples mucocutâneo > 1 mês. - Herpes-simples em brônquios, pulmões ou esôfago após o 1º mês de vida. - Histoplasmosse disseminada. - Sarcoma de Kaposi. - Linfoma primário do SNC. - Linfoma de Burkitt ou linfoma de grandes células B. - Tuberculose disseminada ou extrapulmonar. - Outras micobacterioses disseminadas. - Pneumonia pelo <i>P. jiroveci</i> . - Leucoencefalopatia multifocal progressiva (vírus JC). - Sepse recorrente por <i>Salmonella</i> . - Neurotoxoplasmose após o 1º mês de vida. - Síndrome consumptiva do HIV + diarreia crônica (> 1 mês) ou febre por > 1 mês.	

Tab. 17

Definições de Aids, no Brasil, para Indivíduos com Idade ≥ 13 Anos	
Critério CDC adaptado	Confirmação do diagnóstico laboratorial de infecção pelo HIV conforme definido pelo Ministério da Saúde + Evidência de imunodeficiência: diagnóstico de pelo menos uma doença indicativa de Aids (doenças de diagnóstico definitivo e/ou presuntivo – ver Tabelas 18 e 19) e/ou CD 4 < 350 céls/ml
Critério Rio de Janeiro/ Caracas	Confirmação do diagnóstico laboratorial de infecção pelo HIV conforme definido pelo Ministério da Saúde + Somatório ≥ 10 pontos numa escala de sinais, sintomas ou doenças.
Critério excepcional óbito	Menção de Aids (ou termos equivalentes) em algum campo da declaração de óbito + Investigação epidemiológica inconclusiva OU Menção de infecção pelo HIV (ou termos equivalentes) em algum campo da declaração de óbito, além de doença indicativa/presuntiva de Aids + Investigação epidemiológica inconclusiva.

Tab. 18

Doenças Indicativas de Aids que Necessitam Ter Diagnóstico “Definitivo” (para Cumprir o Critério CDC Adaptado em Adultos)
<ul style="list-style-type: none"> - Candidíase de traqueia, brônquios ou pulmões. - Câncer de colo uterino <i>invasivo</i>. - Criptococose extrapulmonar. - Criptosporidíase intestinal > 1 mês. - Isosporidíase intestinal > 1 mês. - Histoplasmosse disseminada. - Linfoma primário do SNC. - Linfoma não Hodgkin de células B. - Sepses recorrente por <i>Salmonella</i>. - Reativação de doença de Chagas.

Tab. 19

Doenças Indicativas de Aids que Podem Ter Diagnóstico Apenas “Presuntivo” (para Cumprir o Critério CDC Adaptado em Adultos)
<ul style="list-style-type: none"> - Candidíase de esôfago. - Infecção pelo CMV além de fígado, baço e linfonodos. - Herpes-simples mucocutâneo > 1 mês. - Pneumonia pelo <i>P. jiroveci</i>. - Leucoencefalopatia multifocal progressiva (vírus JC). - Neurotoxoplasmose. - Micobacteriose disseminada (exceto TB e hanseníase).

Tab. 20

Definições de Aids, no Brasil, para Crianças com Idade < 13 anos	
Critério CDC adaptado	<p style="text-align: center;">Evidência laboratorial de infecção pelo HIV + Evidência de imunodeficiência: Diagnóstico de pelo menos uma doença indicativa de imunodeficiência de caráter moderado* ou grave* e/ou CD4 abaixo do esperado para a idade</p>
Critério excepcional óbito	<p style="text-align: center;">Menção de Aids (ou termos equivalentes) em algum campo da declaração de óbito + Investigação epidemiológica inconclusiva OU Menção de infecção pelo HIV (ou termos equivalentes) em algum campo da declaração de óbito, além de doença indicativa/presuntiva de Aids + Investigação epidemiológica inconclusiva</p>

*Ver categorias clínicas para crianças (< 13 anos) infectadas pelo HIV, CDC 1994 (Tabela 16 deste capítulo).

SUGESTÕES BIBLIOGRÁFICAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Adultos Vivendo com HIV/ Aids. Brasília – 2013 (atualizado em 2015).
2. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Crianças e Adolescentes. Brasília – 2014.
3. Longo, DL et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 19th ed. New York: McGraw-Hill, 2015.
4. Goldman, L.; Schafer, AI. *Goldman's Cecil Medicine*. 25th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2016.
5. Kliegman, RM et al. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 20th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2016.
6. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria MS nº 1.353, de 13.06.2011. Regulamento Técnico de Procedimentos Hemoterápicos. DOU 1 de 14.06.2011.
7. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Prevenção Transmissão Vertical de HIV, Sífilis e Hepatites Virais. Brasília – DF, 2015. Atualizado em 10/08/2016.
8. Lopes, AC et al. *Tratado de Clínica Médica*. 3^a ed. São Paulo: Roca, 2016.



Cap. 2

ABORDAGEM AO PACIENTE HIV+

ABORDAGEM AO PACIENTE HIV+

Apresentaremos aqui, de forma resumida, os fundamentos da abordagem prática ao paciente HIV+. Este texto tem como referências principais as versões mais recentes das diretrizes do Ministério da Saúde, que é o que costuma cair nas provas de Residência...

1. AVALIAÇÃO CLÍNICA INICIAL

A primeira consulta com o paciente HIV+ deve visar, antes de tudo, o estabelecimento de uma boa relação médico-paciente! A arte na criação desse vínculo requer o uso de uma linguagem acessível a pessoas das mais variadas condições socioeconômicas, culturais e intelectuais. Deve-se explicar ao paciente os aspectos básicos relativos à doença (como formas de transmissão/prevenção), seu tratamento (ênfasis na importância da adesão) e prognóstico na atualidade. Vale ressaltar que essa tarefa nunca se esgota na primeira consulta... Na prática, é importante rever e reforçar conceitos nos encontros posteriores, de acordo com as necessidades individuais de cada paciente.

Conforme preconizado para qualquer doença crônica, no início do acompanhamento é imprescindível a realização de anamnese e exame físico completos, com registro detalhado em prontuário. O portador do HIV pode apresentar comorbidades prévias que aumentam a complexidade de seu manejo terapêutico, as quais precisam ser corretamente identificadas...

2. AVALIAÇÃO COMPLEMENTAR INICIAL

Observe na **Tabela 1** os exames laboratoriais que devem ser solicitados na primeira consulta. Tais exames delineiam a condição geral de saúde, servindo como *screening* para a pesquisa de comorbidades e, principalmente (por meio da contagem de CD4), para avaliação do *status imunológico*. A contagem de CD4 é o principal preditor do risco de progressão para Aids e óbito no paciente HIV+... Na **Tabela 2**

Tab. 1

Exames Complementares Iniciais Para Todo Paciente HIV+

- | | |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none">• Contagem de CD4.• Carga viral do HIV.• Hemograma.• Lipidograma.• Glicemia de jejum.• Bioquímica Hepática.• Bioquímica renal.• EAS. | <ul style="list-style-type: none">• Parasitológico de fezes.• Testes não treponêmicos (VDRL, RPR).• Sorologias para hepatites virais (A, B e C).• IgG anti-<i>Toxoplasma</i>.• Sorologias para HTLV I e II e Chagas (em áreas endêmicas).• Prova tuberculínica (PPD).• RX de tórax. |
|---|---|

expõe-se a periodicidade recomendada para a solicitação da carga viral e dos exames gerais. Na **Tabela 3** encontramos recomendações especificamente atualizadas para o monitoramento da contagem de linfócitos T CD4+.



A nova recomendação de **NÃO SOLICITAR PERIODICAMENTE O CD4 EM PACIENTES ASSINTOMÁTICOS EM USO DE TARV E CV INDETECTÁVEL (COM CD4 PRÉVIO > 350)** baseia-se no fato de que a chance desses doentes evoluírem com queda do CD4 é muito baixa (< 2%) – logo, ficar dosando CD4 nestes casos apenas gera desperdício de recursos...

Como condutas adicionais na rotina ambulatorial, recomenda-se que todo paciente HIV+ seja submetido a uma avaliação formal do risco cardiovascular utilizando o *escore de Framingham*. Em relação à função neurocognitiva, recomenda-se que logo após o diagnóstico de infecção pelo HIV, bem como a cada 6-12 meses após início da TARV, o paciente seja questionado quanto à ocorrência de problemas em três domínios: (1) memória; (2) lentificação psicomotora; e (3) atenção. Caso haja prejuízo em pelo menos um desses domínios, um ferramenta de *screening* chamada **questionário IADL** (*Instrumental Activities of Daily Living* ou “Atividades Instrumentais de Vida Diária”) deve ser aplicada.

Pacientes com IADL “positivo” devem ser submetidos a uma avaliação adicional pormenorizada, realizando testes neuropsicométricos específicos de modo a serem classificados dentro do espectro das **HAND** (*HIV-Associated Neurocognitive Disorders*) – maiores detalhes no capítulo 4. Na indisponibilidade da avaliação neuropsicológica especializada, pode-se utilizar a **IHDS** (*International HIV Dementia Scale*). Vale dizer ainda que o tradicional *mini exame do estado mental* (o “mini-mental”, empregado no *screening* da doença de Alzheimer) costuma ser normal nos portadores de HAND, logo, não é indicado de rotina na infecção pelo HIV...

A demência de Alzheimer acomete o córtex cerebral (*deficit* predominantemente *cognitivo*), ao passo que a HAND é uma forma de demência “subcortical” (*deficit* predominantemente *executivo*). Desse modo, as ferramentas validadas para a avaliação inicial do Alzheimer, como o “mini-mental”, não são sensíveis para a avaliação inicial das HAND.

A *frequência das consultas* deve se adequar à condição clínica do paciente. No geral, recomenda-se uma reavaliação dentro de **7-15 dias** após início ou troca da TARV, a fim de conferir a adesão e o surgimento de efeitos colaterais. Até que o paciente se adapte à TARV é desejável que as consultas sejam **mensais**, podendo realizá-las até a cada **6 meses** daí em diante.

Tab. 2

Periodicidade dos Exames Complementares no Seguimento do Paciente HIV+		
Carga Viral	6 meses.	Solicitar CV 8 <i>semanas</i> após início ou troca da TARV.
Hemograma	3-6 meses.	Mais frequente se surgimento de sintomas ou uso de medicamentos mielotóxicos.
Bioquímica Hepática e Renal (Inclui EAS)	Anual.	A cada 3-6 meses nos usuários de TARV.
Clearance de Creatinina	Anual nos pacientes com maior risco de IRC (ex.: negros, HAS, DM, HCV).	A cada 3-6 meses nos usuários de TARV.
Escore de Framingham	Anual.	Homens > 40 anos e mulheres > 50 anos, na ausência de fatores de risco cardiovascular.
Prova Tuberculínica (PT)	Anual (se o 1º teste for < 5 mm). – Repetir após reconstituição imune –	Tratamento da infecção latente se PT ≥ 5 mm, descartada doença ativa.
Testes não Treponêmicos	6 meses.	–
Anti-HCV	Anual.	Caso sorologia não reagente.
Lipidograma	Anual.	–
Glicemia de Jejum	Anual.	Considerar teste oral de tolerância à glicose se glicemia de jejum entre 100-125 mg/dl.
Densitometria Óssea	2-5 anos.	Mulheres após a menopausa e homens após os 50 anos.
Fundoscopia	6 meses.	Pacientes com CD4 < 50 (risco de retinite pelo CMV).

Tab. 3

Estratégia Atual de Monitoramento do CD4		
As 3 condições estão presentes: • Uso de TARV • Assintomático • CV indetectável	CD4 < 350	6 meses
	CD4 > 350	NÃO SOLICITAR!!!
• Sem uso de TARV • Evento clínico* • Em falha virológica	Solicitar a cada 6 meses, independentemente do valor de CD4	

*Evento clínico = infecções, toxicidade ou possíveis causas de linfopenia (Ex.: neoplasia, uso de interferon etc.).



ATENÇÃO

INFECÇÃO LATENTE POR TUBERCULOSE (ILTB)

A tuberculose é a principal causa de óbito no portador do HIV e, não raro, se manifesta de forma atípica nesses indivíduos, podendo ser oligo/assintomática. Logo, DEVE SER ATIVAMENTE PESQUISADA EM TODAS AS CONSULTAS! A grande pista clínica é a presença de uma ou mais de quatro manifestações cardinais: tosse, febre, perda ponderal e/ou sudorese noturna... No paciente assintomático, recomenda-se a realização periódica da *Prova Tuberculínica* (PT), um método que detecta a ocorrência de contato prévio com o Bacilo de Koch (BK).

O termo “contato prévio com o BK” significa *primoinfecção*. Quem teve contato com o BK mas não desenvolveu a doença adquire a chamada Infecção Latente por Tuberculose (ILTB), podendo evoluir com

TB-doença no futuro (TB “secundária” ou “de reativação”).

Uma **PT ≥ 5 mm**, no paciente HIV+ assintomático, indica a presença de ILTB e risco significativamente aumentado de “TB-doença” em comparação com pessoas saudáveis. **A ILTB é o principal fator de risco para TB ativa no paciente HIV+!!!** Logo, uma PT ≥ 5 mm no paciente HIV+ indica o tratamento da ILTB (isoniazida em monoterapia por nove meses), desde que a presença de TB ativa tenha sido adequadamente descartada (critérios clínicos, radiográficos e exame de escarro). Uma PT < 5 mm indica apenas a repetição anual do exame. É digno de nota que a PT sempre deve ser repetida após a reconstituição imune (aumento do CD4 em resposta à TARV), por exemplo: *um paciente que no primeiro exame era “anérgico” (ausência de reação à PT) pode se tornar reator após aumento do CD4, revelando a presença de uma ILTB previamente oculta...*

3. RASTREIO DE NEOPLASIAS NÃO RELACIONADAS À AIDS

Com o advento da TARV houve uma queda significativa na incidência de neoplasias eminentemente “oportunistas”, como o linfoma não Hodgkin e o sarcoma de Kaposi. Entretanto, outros tipos de câncer não diretamente relacionados à imunodepressão tiveram sua incidência aumentada nesses indivíduos – ver **Tabela 4**.

Tab. 4

Neoplasias Não Diretamente Relacionadas à Imunodepressão que Apresentam Incidência Aumentada no Paciente HIV+
<ul style="list-style-type: none"> - Pulmão. - Canal anal. - Fígado. - Doença de Hodgkin.

Desse modo, são feitas algumas recomendações específicas para *screening* oncológico em portadores do HIV, devendo-se, ainda, realizar o mesmo tipo de rastreio sugerido para a população geral em função de fatores como sexo e idade. Observe na **Tabela 5** as orientações do Ministério da Saúde quanto ao rastreio de neoplasias em pacientes HIV+.

Obs. 1: Já existem recomendações validadas para *screening* do Ca de pulmão (ver apostila Pneumologia 2), porém o MS brasileiro ainda não as incorporou em suas rotinas e os textos nacionais de referência em Aids não fazem menção a uma estratégia específica! O que se recomenda é estimular sua principal medida preventiva, quer dizer, a cessação do tabagismo.

Obs. 2: Não há *screening* específico para a doença de Hodgkin.

Obs. 3: Não se esqueça que certas condutas (como o *screening* do Ca de próstata) NÃO são endossadas pelo MS e, por este motivo, não constam na **Tabela 4**.

Obs. 4: O *screening* para Ca colorretal não foi citado no documento do MS... Não obstante, ele pode ser feito de acordo com as mesmas orientações destinadas à população geral.

Tab. 5

Screening para Certas Neoplasias Não Relacionadas à Aids em Pacientes HIV+			
TIPO	INDICAÇÃO	MÉTODO	PERIODICIDADE
Mama	Mulher > 40 anos.	Mamografia.	Anual.
Colo Uterino	Mulher sexualmente ativa.	Papanicolau vaginal.	Anual (realizar colposcopia se alterado).
Anal	Sexo anal receptivo, história de HPV, histologia vulvar e/ou cervical anormal.	Toque retal + Papanicolau anal.	Anual (realizar anoscopia se alterado).
Fígado	Presença de cirrose hepática ou HBsAg+.	Alfafetoproteína sérica + USG hepática.	Semestral.

Fonte: Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Adultos Vivendo com HIV/Aids.

4. “PREVENÇÃO POSITIVA”

Este termo se refere ao aconselhamento do paciente HIV+ quanto à adoção precoce e sistemática de medidas que visam os seguintes objetivos: (1) reduzir a aquisição de outros agravos (como DST, hepatite viral e reinfecção por outras cepas do HIV); (2) quebrar a cadeia de transmissão do HIV; (3) estimular um estilo de vida saudável, com dieta equilibrada e atividades físicas regulares, a fim de reduzir o risco cardiovascular global – ver **Tabela 6**.

Tab. 6

Medidas de "Prevenção Positiva" no Portador do HIV
<ul style="list-style-type: none"> - Evitar relações sexuais desprotegidas, incluindo sexo oral. - Busca ativa de sintomas de DST e tratamento sintomático. - Estimular a avaliação médica das parcerias sexuais. - Discutir o uso de álcool e drogas ilícitas na perspectiva da "redução de danos". - Oferecer suporte (psicológico e farmacológico) para a cessação do tabagismo. - Disponibilizar insumos preventivos como preservativos, gel, agulhas e seringas descartáveis.

5. IMUNIZAÇÕES

5.1 - Adultos e Adolescentes

Adultos e adolescentes que não apresentam imunodeficiência significativa podem receber TODAS as vacinas do calendário vacinal, incluindo aquelas que contêm agentes vivos atenuados! Na vigência de imunodepressão profunda, por outro lado, o uso de vacinas com agentes vivos (vírus ou bactérias) se associa a uma maior incidência de complicações pós-vacinais potencialmente graves, além do fato da vacinação ser menos imunogênica nesse contexto. Observe a **Tabela 7**.

Com o uso efetivo da TARV, e consequente recuperação imune, pacientes em que a vacinação havia sido contraindicada devem ser reavaliados num segundo momento quanto à

possibilidade de vacinação. Vale lembrar que qualquer vacina produz transativação heteróloga do HIV, justificando aumentos transitórios da carga viral nos **30 dias subsequentes a sua administração**. Por este motivo, *não se deve dosar a carga viral ou realizar a contagem de CD4 nos primeiros 30 dias após a tomada de uma vacina!*

Tab. 7

Diretrizes para Vacinação com Agentes Vivos em Adultos e Adolescentes Portadores do HIV	
CD4 > 350	Vacinar.
CD4 entre 200-350	Avaliar sinais clínicos de imunodepressão e pesar o risco epidemiológico da doença contra a qual se quer proteger. Em suma, a vacina <i>pode</i> ser dada em casos selecionados...
CD4 < 200	Não vacinar.

Tab. 8

Calendário Vacinal Brasileiro para Adultos e Adolescentes (> 13 anos) infectados pelo HIV (2013)	
Tríplice Viral	Uma ou duas doses nos suscetíveis, desde que CD4 > 200*.
Varicela	Duas doses com intervalo de 3 meses nos suscetíveis, desde que CD4 > 200.
Febre Amarela	Uma dose conforme a situação epidemiológica do local de moradia ou visitação, desde que CD4 > 200.
Dupla do Adulto (dT)	Três doses (0, 2 e 4 meses), com um reforço a cada 10 anos.
Hemófilo Tipo b	Duas doses com intervalo de 2 meses para pacientes < 19 anos não vacinados.
Hepatite A	Duas doses (0 e 6 meses) para pacientes anti-HAV negativo, portadores de hepatopatia crônica (incluindo hepatite B e/ou C crônica).
Hepatite B	Quatro doses (0, 1, 2 e 6 ou 12 meses), com o dobro da dosagem recomendada pelo fabricante, em TODOS os pacientes anti-HBc e anti-Hbs negativos.
Antipneumocócica (Vacina 23-valente)	Uma dose se CD4 > 200. Fazer apenas um reforço após 5 anos.
Influenza	Uma dose anual da vacina inativada.

*Pacientes HIV+ que forem viajar para locais onde exista transmissão autóctone de sarampo (ex.: EUA, certos países da Europa), podem receber uma segunda dose de reforço da vacina tríplice viral caso tenham sido previamente vacinados e caso seu CD4 esteja > 200.

Tab. 9

	RN	2m	3m	4m	5m	6m	7m	9m	12m	15m	18m	2a	4a	6a
BCG	X													
HepB	X													
PENTA		X		X		X				X			X	
VIP		X		X		X				X			X	
PNEUMO-10		X		X		X			X					
Rotavirus		X		X										
MeningoC			X		X					X				X
Influenza						X	X							
Febre Amarela								X						
Tríplice Viral									X	X				
Varicela									X	X				
HepA									X		X			
PNEUMO-23												X		X
HPV	3 doses (0, 2 e 6 meses) para pacientes com idade entre 9-26 anos													
dT	Reforço a cada 10 anos													

BCG = Bacilo de Calmette-Guérin; HepB = Hepatite B; PENTA = vacina "pentavalente", uma combinação da DTP (tríplice bacteriana – difteria, coqueluche e tétano) + Hib (anti-hemófilo b) + HepB; VIP = Vacina Inativada contra a Pólio; PNEUMO-10 = vacina antipneumocócica conjugada 10-valente; Rotavírus = vacina oral contra o rotavírus; MeningoC = Meningococo tipo C; Influenza = vacina anual inativada contra influenza; Tríplice viral = contra sarampo, caxumba e rubéola; HepA = vírus da Hepatite A; PNEUMO-23 = vacina antipneumocócica de polissacarídeo 23-valente; HPV = Vírus do Papiloma Humano; dT = "dupla do adulto" (antígeno da difteria em baixa dose + toxoide tetânico em alta dose).

Estude agora a **Tabela 8**. Ela enumera as vacinas recomendadas de rotina no Brasil para adultos e adolescentes (> 13 anos) infectados pelo HIV. Não deixe de atentar para um importantíssimo detalhe: a vacina contra o vírus da hepatite B, por conta de sua baixa imunogenicidade nesses indivíduos, deve ser feita em DOSE DOBRADA e com uma DOSE EXTRA (isto é, são quatro aplicações, e não três)...

5.2 - Crianças

Apresentamos na **Tabela 9** o atual calendário vacinal brasileiro para crianças verticalmente expostas ou comprovadamente infectadas pelo HIV. Este calendário merece algumas considerações especiais...

Em primeiro lugar, resalte-se que ele está indicado na íntegra somente para as crianças comprovadamente infectadas pelo HIV! Crianças verticalmente expostas, porém não infectadas, devem receber todas as vacinas indicadas até os

18 meses de vida, após este período o calendário a ser seguido passa a ser o calendário básico (recomendado para crianças não expostas), com exceção das vacinas **antivaricela e VIP**, que deverão ser ministradas às crianças não infectadas que convivem com adultos imunodeficientes (o objetivo, neste caso, é proteger os adultos)...

Em segundo lugar, devido ao risco de eventual administração de uma vacina proibida para portadores do HIV, recomenda-se que crianças HIV+ não participem de campanhas de vacinação, exceto se por orientação médica.

Com relação à vacina **BCG**, a conduta ideal é ministrá-la nas primeiras 12h após o nascimento. Crianças mais velhas sem relato de vacinação prévia só poderão ser vacinadas se estiverem assintomáticas e não apresentarem qualquer sinal clínico ou laboratorial de imunodeficiência! Vale dizer que não se indicam doses de reforço da BCG na criança HIV+... Nos EUA e em outros países ricos (onde a prevalência de TB é baixa), a BCG é *contraindicada* para as crianças verticalmente expostas ao HIV.

A vacina contra a **hepatite B** também deve ser ministrada nas primeiras 12h de vida. Assim como no adulto HIV+, recomendam-se **QUATRO** doses da vacina, e cada dose deve ter o **DOBRO** do preconizado pelo fabricante! Observe que a primeira dose é da vacina HepB “pura”, ao passo que as doses subsequentes estarão incluídas na vacina **PENTAvalente**...

Caso a Vacina Inativada contra a Pólio (**VIP**) não esteja disponível, e caso a criança *não apresente sinais de imunodeficiência e não conviva com uma pessoa imunodeficiente*, pode-se administrar a **Vacina Oral contra a Pólio (VOP)** em três doses no primeiro ano de vida, respeitando o intervalo de dois meses entre cada dose, com reforço aos quinze meses e depois entre 4-6 anos de idade.

Crianças com ≤ 2 anos de idade só podem receber a **vacina antipneumocócica conjugada 10-valente**. Para crianças com > 2 anos de idade deve-se administrar apenas a **vacina antipneumocócica 23-valente**.

A **tríplice viral** é uma vacina de vírus vivo atenuado que **NÃO DEVE** ser ministrada nas crianças com indícios clínicos e/ou laboratoriais de imunodepressão grave!

Febre Amarela: sua indicação deve ser individualizada em função do *status* imunológico do paciente e do risco de aquisição da doença na região de moradia/visitação... Por exemplo: se houver imunodepressão *grave*, não vacinar em nenhuma hipótese; se houver imunodepressão *moderada*, considerar a vacinação somente em regiões de alto risco; já na ausência de sinais e sintomas de imunodepressão, vacinar nas regiões de alto risco e considerar a vacinação se o risco for intermediário. Na vigência de baixo risco epidemiológico, não vacinar.

6. SÍNDROME DA RECONSTITUIÇÃO IMUNE (SRI)

A recuperação do sistema de defesa é um dos objetivos da terapia antirretroviral. No entanto, a melhora da competência imunológica (associada à queda da carga viral e consequente aumento na contagem de CD4) pode desencadear uma reação inflamatória que paradoxalmente produz lesão em órgãos e tecidos do hospedeiro!!!

Mas por que isso acontece? Vamos entender de uma forma bem simples... Se o CD4 estava muito baixo, diversos agentes patogênicos (fungos, vírus, bactérias e até mesmo neoplasias) podem ter aproveitado para se disseminar pelo corpo do paciente. Como a capacidade de resposta imune estava comprometida, não houve uma contenção eficiente dessa disseminação! Com a TARV, no entanto, a carga viral é suprimida e a contagem de CD4 aumenta, o que pode fazer com que o sistema imune “passe a enxergar” a presença dos agentes patogênicos, reagindo de acordo... Às vezes, a “carga” acumulada do patógeno é tão grande – e a competência imune se recupera de forma tão rápida – que o resultado é uma resposta inflamatória extremamente intensa contra o agente, o que, inevitavelmente, acaba lesando as estruturas onde ele se encontra (ex.: linfadenite, hepatite, pneumonite, aumento da pressão intracraniana)...

Tab. 10

Critérios de Suspeição de SRI

1. Piora de uma doença diagnosticada ou surgimento de novas manifestações clínicas após início ou modificação da TARV.
2. CD4 < 100 antes do início ou modificação da TARV.
3. Surgimento dos sinais e sintomas entre **4 a 8 semanas** após início ou modificação da TARV.
4. Ocorrência de resposta satisfatória à TARV (queda da carga viral, aumento do CD4).
5. Exclusão de falha terapêutica, efeito colateral da TARV ou superinfecção.

Desse modo, na SRI, uma doença previamente diagnosticada pode evoluir com “piora paradoxal” após o início da TARV. Ou então, uma doença previamente oculta (assintomática ou subclínica) pode se manifestar pela primeira vez. É importante ter em mente que não são apenas condições infecciosas e neoplásicas que justificam a ocorrência de SRI... O paciente pode ser portador prévio de uma doença autoimune (que havia sido “silenciada” pela imunodepressão), a qual se manifestará com força total a partir do momento em que a competência imunológica voltar! As manifestações da SRI costumam ser benignas e transitórias, mas não raro elas se tornam graves o bastante para colocar a vida do paciente em risco.



Quanto mais baixo for o nível prévio de CD4, maior será o risco de SRI após o início ou mudança da TARV!

Tab. 11

Doenças e seus Padrões de Apresentação da SRI	
TB	Piora das queixas respiratórias e das imagens radiográficas; linfadenopatia; sinais e sintomas de irritação meníngea; alterações da função hepática.
MAC	Linfadenopatia; pneumonite; síndrome da resposta inflamatória sistêmica.
Criptococose	Piora do quadro de irritação meníngea.
CMV	Surgimento ou agravamento de retinite, vitreíte ou uveíte. Pode haver rápida perda da visão! Vale ressaltar que o tempo médio para o surgimento de vitreíte associada ao CMV, na SRI, gira em torno de 20 semanas após início ou modificação da TARV...
Hepatite B ou C	Alterações da função hepática (ex.: aumento das aminotransferases).
LEMP	Nos portadores de <i>Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva</i> (infecção do SNC pelo vírus JC) pode ocorrer o agravamento de <i>deficits</i> neurológicos focais antigos ou surgimento de novos <i>deficits</i> .
Sarcoma de Kaposi	Agravamento das manifestações prévias.
Herpes-Simples e Varicela-Zóster	Surgimento de lesões mucocutâneas.
Manifestações Dermatológicas Inespecíficas	Foliculite; verrugas orais e genitais.
Doenças Autoimunes	Agravamento das manifestações prévias.

O diagnóstico de SRI é clínico... A **Tabela 10** propõe achados que, em conjunto, orientam a suspeita dessa condição. O diagnóstico e o manejo precoce da SRI são os principais determinantes de seu prognóstico.

A conduta básica consiste no tratamento específico das doenças oportunistas subjacentes. Observe na **Tabela 11** as principais características clínicas da SRI de acordo com o diagnóstico etiológico... A TARV não deve ser interrompida, exceto em casos graves. Medicamentos sintomáticos para reduzir o processo inflamatório – como os AINE – podem ser utilizados, sendo que nos casos mais graves a corticoterapia em doses imunossupressoras (ex.: *prednisona 1-2 mg/kg/dia, por uma a duas semanas*) pode vir a ser necessária.

7. GENOTIPAGEM VIRAL PRÉ-TRATAMENTO: Fazer ou não fazer?

Nos EUA e Europa, um exame solicitado de rotina para todo portador do HIV antes do início da TARV é a **genotipagem viral**. Com a genotipagem consegue-se detectar a presença de mutações de resistência aos antirretrovirais, o que teoricamente pode aumentar a taxa de sucesso do tratamento inicial. Como você deve ter percebido, tal exame não consta na **Tabela 1** deste capítulo! O motivo é que ainda existem

Tab. 12

Indicações para Genotipagem Viral Pré-TARV no Brasil
1. Pessoas que se infectaram com parceiro em uso atual ou prévio de TARV.
2. Gestantes HIV+.
3. Crianças e Adolescentes HIV+.
4. Coinfecção HIV-TB.

controvérsias na literatura... O MS brasileiro afirma que as evidências disponíveis, no que tange à relação custo-benefício dessa estratégia, não são suficientes para subsidiar sua implantação definitiva em nosso meio. Assim, a genotipagem viral pré-tratamento está oficialmente indicada no Brasil apenas nas situações descritas na **Tabela 12**.

8. QUANDO INICIAR A TERAPIA ANTIRRETROVIRAL?

As indicações de TARV vinham se tornando cada vez mais precoces, isto é, o valor de CD4 que autorizava o início do tratamento em indivíduos assintomáticos estava cada vez mais alto! Nos pacientes com sinais e sintomas de franca imunodepressão, a TARV sempre foi inquestionavelmente benéfica – de maneira independente dos níveis de CD4 – melhorando a sobrevida e a qualidade de vida do paciente. Nos assintomáticos com CD4 < 350, as evidências positivas também se mostraram contundentes...

Nos últimos anos, benefícios adicionais da TARV foram igualmente notados em pacientes assintomáticos que mantinham o CD4 > 500 com o tratamento (aquisição de expectativa de vida igual a da população geral). Notou-se ainda que a replicação viral se associa a complicações cardiovasculares secundárias à ativação imunoinflamatória crônica (mais uma vez de forma independente do nível de CD4 – até quem consegue manter um CD4 normal acaba sofrendo este efeito). Além do mais, surgiram evidências de que *o início da TARV em qualquer faixa de CD4 reduz a transmissibilidade do HIV*, o que protege as parcerias sexuais sorodiscordantes e tem o potencial de dificultar a disseminação do vírus em nível populacional.

Por tudo isso, no final de 2013 ocorreu uma mudança radical nas recomendações para tratamento do HIV no Brasil: **agora deve-se “estimular” o início imediato da TARV em todas as pessoas HIV+!!!** O surgimento de novas e potentes drogas ARV – de posologia mais confortável e menor risco de efeitos colaterais – também contribuiu para esse entendimento... É importante ter em mente que o início imediato da TARV para todos os pacientes HIV+ não é “obrigatório”, devendo ser individualizado em função de fatores como a motivação do paciente em começar um tratamento que, a princípio, ele terá que manter de forma rigorosa ao longo de toda a sua vida... Ressalte-se ainda que certas situações específicas continuam valendo como indicações “obrigatórias” de início da TARV...

Observe na **Tabela 13** um resumo sobre as recomendações oficiais do Ministério da Saúde.

Tab. 13

Quando Iniciar a TARV?	
TODAS AS PESSOAS HIV+, independentemente da contagem de CD4 e sintomas	
<i>Estimular início imediato da TARV na perspectiva de reduzir a transmissão da infecção. Considerar a motivação do paciente.</i>	
SINTOMÁTICOS, independentemente da contagem de CD4	
Iniciar a TARV em sintomáticos. Por "sintomático" entende-se: <ul style="list-style-type: none"> • Imunodepressão grave (<i>doença definidora de Aids</i>); • Imunodepressão moderada ("Manifestações Clínicas tipo B"), incluindo tuberculose pulmonar ativa; • Nefropatia associada ao HIV; • Alterações neurocognitivas associadas ao HIV; • Cardiomiopatia associada ao HIV. 	
ASSINTOMÁTICOS	
CD ≤ 500	Iniciar TARV.
CD > 500	Iniciar TARV na coinfeção HIV-HBV com indicação de tratamento do HBV. Considerar TARV nas seguintes situações: <ol style="list-style-type: none"> 1. Neoplasia não definidora de Aids com indicação de quimio e/ou radioterapia; 2. Doença cardiovascular estabelecida, ou risco cardiovascular > 20% pelo Framingham; 3. Coinfeção HIV-HCV; 4. Carga viral do HIV > 100.000 cópias/ml.
CD4 indisponível	Na impossibilidade de determinar a contagem de CD4, não se deve adiar o início da TARV.
GESTANTES	
Iniciar TARV.	



A tuberculose ativa, em qualquer forma clínica (incluindo a pulmonar), significa comprometimento da imunidade e indica a TARV.

O início da TARV na coinfeção HIV-TB, em qualquer nível de CD4, comprovadamente reduz a mortalidade (lembre-se: a TB é a principal causa de óbito em pessoas HIV+ no Brasil). É importante enfatizar, no entanto, que a TARV nunca deve ser iniciada de imediato, junto ao início do tratamento tuberculostático!!! O motivo é o risco aumentado de SRI... Desse modo, as seguintes diretrizes orientam o melhor momento para iniciar a TARV na coinfeção HIV-TB (**Tabela 14**). Quanto mais grave a imunodeficiência, maior o benefício de um início mais precoce da TARV na presença da coinfeção.

Tab. 14

Recomendações para o Início da TARV na Coinfeção HIV-TB	
CD4 < 200 ou sinais de imunodeficiência avançada	- Iniciar a TARV duas semanas após o início do tratamento tuberculostático.
CD4 > 200	- Iniciar a TARV oito semanas após o início do tratamento tuberculostático.
TB meníngea, independente do CD4	- Iniciar a TARV oito semanas após o início do tratamento tuberculostático.

9. COM QUE DROGAS COMEÇAR?

Em primeiro lugar, cumpre ressaltar que a **HAART** (*Highly Active Antiretroviral Therapy* – introduzida na prática médica em 1995) revolucionou o tratamento do HIV ao demonstrar que o uso combinado de três agentes Antiretrovirais (ARV) é significativamente superior à monoterapia e à terapia dupla, promovendo uma redução na morbimortalidade da ordem de 60-80%. Logo, nos dias de hoje, todos os pacientes devem receber esquemas contendo no mínimo três drogas! No manejo da resistência viral mais de três drogas até podem ser utilizadas, porém, no paciente virgem de tratamento, a associação de quatro ou mais ARV não traz qualquer vantagem (pelo contrário, apenas aumenta o custo e o risco de efeitos adversos).

Os fármacos empregados no tratamento inicial devem ser eficazes, bem tolerados, de fácil posologia e baratos, além de possuírem elevada *barreira genética* (isto é, baixa probabilidade de induzir resistência viral).

Em 2017, o Ministério da Saúde mudou mais uma vez suas recomendações para tratamento do HIV no Brasil... Agora, para pacientes adultos virgens de TARV, o esquema inicial de escolha consiste na associação **2 ITRN/ITRNt + inibidor de integrase** (ITRN = Inibidor de Transcriptase Reversa Análogo de Nucleosídeo; ITRNt = Inibidor de Transcriptase Reversa Análogo de Nucleotídeo). O esquema antigo, constituído por 2 ITRN/ITRNt + ITRNN (ITRNN = Inibidor de Transcriptase Reversa Não Análogo de Nucleosídeo) passa a ser o esquema de segunda escolha, caso exista contraindicação ou intolerância ao inibidor de integrase. Observe a **Tabela 15**.

Tab. 15

Esquemas ARV Iniciais (Adultos)	
Preferencial	2 ITRN/ITRNt + Inibidor de Integrase
Alternativa	2 ITRN/ITRNt + ITRNN

Em crianças com menos de 12 anos de idade e peso inferior a 40 kg, o esquema ARV inicial continua sendo a associação de 2 ITRN/ITRNt + ITRNN, uma vez que ainda não existe apresentação farmacológica de inibidor de integrase padronizada para esta população.

Vamos nos aprofundar um pouco mais na análise de cada componente...

9.1 - As Duplas de ITRN/ITRNt

A dupla de escolha é a associação de **tenofovir** com **lamivudina (TDF/3TC)**. O tenofovir é o único ITRNt em uso clínico. Ele possui meia-vida longa, o que permite administração em dose única diária. Sua principal desvantagem é a **nefrotoxicidade**, sendo contraindicado em pacientes nefropatas ou com risco aumentado de nefropatia. A lamivudina raramente causa efeitos colaterais importantes, e também pode ser ministrada uma vez ao dia. A combinação TDF/3TC é ativa contra o vírus da hepatite B, sendo também a dupla de escolha se houver coinfeção HIV/HBV.

Se o TDF não puder ser utilizado, o fármaco de escolha para associação com a lamivudina passa a ser o **Abacavir (ABC)**. É importante salientar que antes de iniciar esta droga é preciso realizar a pesquisa do **HLA-B*5701**... Portadores deste marcador genético não devem fazer uso do ABC, pelo risco de hipersensibilidade potencialmente fatal (ver adiante).

QUADRO DE CONCEITOS I

Associação de ITRN/ITRNt

A dupla de escolha é TDF/3TC. Na vigência de contraindicações ao TDF (nefropatia), utilizaremos o ABC, desde que a pesquisa de HLA-B*5701 seja negativa. Se este marcador estiver presente, a droga de escolha passa a ser o AZT.

SAIBA MAIS...

Hipersensibilidade ao abacavir

Cerca de 4% das pessoas são hipersensíveis ao abacavir, desenvolvendo um quadro agudo de febre, *rash* cutâneo e sintomas gastrointestinais (náuseas, vômitos, dor abdominal e diarreia). Isso está associado à presença de um alelo específico do HLA (**HLA-B*5701**) que, por conseguinte, sempre deve ser pesquisado antes de se prescrever a droga... A manutenção do ABC em tais pacientes, bem como sua suspensão seguida de tentativa de reintrodução, pode levar a uma exacerbação fatal do quadro de hipersensibilidade.

Para os que não toleram TDF ou ABC, a droga de escolha para associação com lamivudina é a **zidovudina (AZT)**. Os principais paraefeitos do AZT são: *mielotoxicidade* (ex.: anemia, leucopenia) e *lipoatrofia*.

Quem não tolera TDF, ABC e AZT pode fazer uso da **Didanosina (ddI)**. A combinação ddI/3TC é considerada de “última linha”, devido à maior incidência de efeitos colaterais graves (ex.: pancreatite aguda, neuropatia periférica).



A **estavudina (d4T)** não é mais recomendada na composição do esquema ARV inicial, pois apresenta perfil de toxicidade muito desfavorável (*é a que mais causa lipoatrofia e acidose láctica*). O mesmo é válido para o **Indinavir (IDV)**, droga bastante associada à nefrolitíase por cálculos de indinavir...

9.2 - Inibidor de Integrase

O inibidor de integrase de escolha para o tratamento inicial é o **Dolutegravir (DTG)**. Suas principais vantagens são: (1) elevada potência; (2) segurança (pouco efeitos colaterais); (3) alta barreira genética; e (4) posologia ideal (dose única diária). Os esquemas ARV iniciais estruturados com DTG são mais duradouros e seguros, além de extremamente potentes. Observe na **Tabela 16** suas principais contraindicações.

Tab. 16

O DTG está CONTRAINDICADO se o paciente for usuário de...

Fenitoína
Fenobarbital
Oxicarbamazepina

O DTG também deve ser evitado por gestantes e pacientes que apresentam coinfeção HIV-TB.

Nas gestantes, o esquema de escolha consiste de 2 ITRN/ITRNt + ITRNN, sendo o ITRNN preferencial o **Efavirenz (EFZ)**.

Nos portadores de coinfeção HIV-TB, o esquema varia conforme a presença de certos “critérios de gravidade” (CD4 < 100, presença de outra infecção oportunista, necessidade de internação hospitalar/doença grave, TB disseminada). Se nenhum desses critérios estiver presente, o esquema de escolha será 2 ITRN/ITRNt + ITRNN, sendo o ITRNN preferencial o EFZ. Por outro lado, na presença de pelo menos um dos referidos critérios, o esquema será composto por 2 ITRN/ITRNt + Inibidor de Integrase, porém, em vez de dolutegravir utilizaremos o **Raltegravir (RAL)**.

OBSERVAÇÃO IMPORTANTE: resolvidas as duas situações anteriores (parto e tratamento completo da TB) o esquema deverá ser trocado para 2 ITRN/ITRNt + DTG.

Observe a **Tabela 17**, que resume todos esses conceitos.

Tab. 17

TARV Inicial (Adultos)	
Esquema Inicial Preferencial.	TDF* + 3TC + DTG
Esquema Inicial Alternativo (intolerância ou contraindicação ao DTG).	TDF* + 3TC + EFZ
Esquema Inicial Preferencial para: - Gestantes; - Coinfecção HIV-TB sem critérios de gravidade.	TDF* + 3TC + EFZ**
Esquema Inicial Preferencial para Coinfecção HIV-TB com um ou mais dos critérios de gravidade abaixo: - CD4 < 100 céls/mm ³ ; - Presença de outra infecção oportunista; - Necessidade de internação hospitalar/doença grave; - TB disseminada.	TDF* + 3TC + RAL
* Em caso de contraindicação ao TDF (ex.: nefropatia), avaliar presença de HLA-B*5701. Se negativo, substituir o TDF por ABC. Se positivo, substituir por AZT. ** Se houver intolerância ao EFZ, substituir por RAL. Lembrete: após o parto e tratamento completo da TB, trocar o esquema para TDF + 3TC + DTG.	

Pacientes que já vinham em uso de 2 ITRN/ITRNT + ITRNN (ex.: TDF + 3TC + EFV em comprimido de doses fixas combinadas, o famoso “3 em 1”), **NÃO** devem mudar o tratamento se a doença estiver sob controle. As novas recomendações só se aplicam para quem *iniciar o tratamento a partir de 2017*.

9.3 - Os ITRNN

Existem dois ITRNN: **Efavirenz (EFZ)** e **Nevirapina (NVP)**. Ambos são igualmente potentes na supressão viral, porém, o perfil de toxicidade é diferente... De um modo geral, o EFZ é mais seguro e mais bem tolerado que a NVP, sendo, por isso, o ITRNN de escolha. Observe a **Tabela 18**.



Uma observação importantíssima: até pouco tempo atrás o efavirenz era contraindicado na gestação, por se acreditar que fosse teratogênico. Todavia, estudos recentes afastaram tal hipótese, comprovando sua segurança na gestação. Inclusive, conforme já dissemos, o EFZ agora faz parte do esquema ARV inicial de escolha para gestantes virgens de tratamento...

9.4 - Os IP/r

Os Inibidores de Protease (IP) agora são considerados drogas “de resgate”, isto é, deverão compor os esquemas ARV somente após falha ao esquema inicial, desde que indicado pelo teste de genotipagem (ver adiante). O principal motivo é seu perfil de toxicidade maior que o

das demais drogas, o que eleva o risco de má adesão terapêutica... Além de intolerância gastrointestinal, os IP estão muito associados à descompensação metabólica (dislipidemia, resistência à insulina). Uma das explicações para essa maior toxicidade é a necessidade de doses relativamente altas de IP, associadas ao Ritonavir (r) como “potencializador”... *Por que os IP devem sempre ser associados ao ritonavir?*

O ritonavir foi o primeiro IP incorporado à prática médica, e sua dose inicial (em monoterapia) acarretava uma elevada incidência de efeitos adversos. No entanto, viu-se que, mesmo em baixas doses, ele era um potente inibidor do citocromo P450 hepático, aumentando o nível sérico de diversas medicações metabolizadas por essa via (incluindo os outros IP). De fato, a “potencialização” com ritonavir em baixas doses (IP/r) melhora muito a farmacocinética dos IP, permitindo uma posologia mais confortável (menos tomadas)! Acontece que, como já dissemos, ainda assim são necessárias quantidades relativamente altas de IP, o que não elimina o risco de toxicidade...

QUADRO DE CONCEITOS II

O papel do ritonavir

O ritonavir é um inibidor de protease que inibe profundamente o citocromo P450 hepático, aumentando o nível sérico de diversas medicações (incluindo os outros IP). Se utilizado em baixas doses, garante a manutenção de níveis séricos elevados e estáveis dos demais IP, permitindo uma posologia mais confortável (efeito “potencializador”).

Tab. 18

EFV x NVP	
Efavirenz (preferencial)	Principais efeitos adversos no SNC (sonhos vívidos, alucinações, tonturas, alteração do sono) – <i>tendência de melhora após as primeiras semanas de uso</i> . Possui melhor posologia que a NVP (1x ao dia).
Nevirapina	Principais efeitos adversos: <i>rash</i> cutâneo e hepatotoxicidade grave (insuficiência hepática). O <i>rash</i> precede a hepatotoxicidade, logo, seu surgimento deve motivar a suspensão da medicação... O risco é especialmente alto em mulheres com CD4 ≥ 250 e homens com CD4 ≥ 400, situações em que a NVP deve ser evitada. Coinfecção com hepatite viral também aumenta a chance de toxicidade. A posologia é 2x ao dia.

Atualmente, a dupla IP/r de escolha consiste na associação *Atazanavir/r* (ATV/r). Sua principal vantagem é uma elevada barreira genética, o que diminui a chance de nova falha terapêutica... No entanto, a grande desvantagem dessa escolha é que ela não existe em formulação, isto é, os comprimidos de atazanavir e ritonavir são individuais. Nesta circunstância, inclusive, o ritonavir necessita ser mantido sob refrigeração, o que traz o risco de o paciente acabar tomando o atazanavir isoladamente, ocasionando falha terapêutica...

O IP de segunda linha agora é o *Darunavir* (DRV/r), que deverá ser prescrito aos pacientes que apresentam contraindicação ou intolerância ao ATV/r. É também uma droga com elevada barreira genética. Como terceira opção, temos o *Lopinavir* (LPV/r).

SAIBA MAIS...IP x *Ecstasy*

O *ecstasy* (MDMA) é uma droga ilícita do grupo das anfetaminas que vem sendo cada vez mais consumida no Brasil. Sua metabolização depende das mesmas enzimas do citocromo P450 inibidas pelo ritonavir... Logo, o consumo de *ecstasy* por usuários de ritonavir se associa a um elevado potencial de toxicidade, com os níveis séricos do *ecstasy* podendo aumentar em até 3x. Há casos bem documentados de óbito por *overdose* de *ecstasy* em usuários de IP...

10. EFEITOS ADVERSOS DO TRATAMENTO

A **Tabela 19** resume as principais associações mnemônicas acerca deste importantíssimo tópico (que sempre é cobrado em provas de residência)... Forneceremos aqui também uma interessante explicação sobre a fisiopatologia da toxicidade dos inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos/nucleotídeos...

SAIBA MAIS...

Toxicidade mitocondrial dos ITRN/ITRNt

A transcriptase reversa pertence ao grupo das *DNA-polimerases*. Os ITRN/ITRNt são bloqueadores relativamente inespecíficos dessa classe de enzimas, sendo capazes de inibir também o funcionamento de outras *DNA-polimerases* encontradas no corpo humano, como aquelas que existem nas mitocôndrias. Por tal motivo, um conjunto estereotipado de efeitos colaterais é comum a todas essas drogas, podendo ser entendido como resultado de um mau funcionamento mitocondrial: (1) acidose láctica – prejuízo à fosforilação oxidativa; (2) esteatose hepática – prejuízo à beta-oxidação de ácidos graxos no fígado; (3) miopatia esquelética; (4) neuropatia periférica; (5) pancreatite aguda... Os ITRNN, por outro lado, são bem mais específicos para a transcriptase reversa do HIV, não bloqueando outras formas de *DNA-polimerase* (logo, têm menos chance de apresentar os paraefeitos citados)...

Tab. 19

Principais Efeitos Colaterais dos ARV e seu Manejo		
AZT	1. Intolerância gastrointestinal. 2. Mal-estar geral, inapetência, insônia. 3. Mielotoxicidade.	1 e 2: Manter a medicação, pois os paraefeitos são transitórios. Utilizar sintomáticos (ex.: prócinéticos, antieméticos etc.) conforme a necessidade. 3: Suspender caso Hb < 10 e/ou neutrófilos < 1.000.
3TC	Raramente causa pancreatite ou neuropatia periférica	Avaliar caso a caso.
ddl	1. Intolerância gastrointestinal. 2. Pancreatite (às vezes apenas elevação de enzimas pancreáticas, sem dor). 3. Neuropatia periférica dolorosa.	1: Sintomáticos conforme necessidade. 2: Suspender a medicação (mesmo se pancreatite apenas "laboratorial"). 3: Avaliar caso a caso.
TDF	Nefrotoxicidade (azotemia, sd. de Fanconi, diabetes insipidus nefrogênico).	Suspender a medicação se IR e/ou tubulopatia.
EFV	1. Alterações no SNC ("sensação de embriaguez", sonhos vívidos, alucinações). 2. Rash cutâneo maculopapular (1,7% dos casos).	1: Manter a medicação, pois os paraefeitos são transitórios. Evitar o uso concomitante de álcool e drogas ilícitas. 2: Avaliar suspensão da medicação na dependência da extensão do quadro.
NVP	Rash cutâneo maculopapular (7% dos casos).	Suspender a medicação se o eritema for extenso, se houver comprometimento de mucosas e se um quadro "gripal" estiver associado (febre, linfadenopatia) = <i>provável síndrome de Stevens-Johnson inicial</i> .
LPV/r	1. Intolerância gastrointestinal. 2. Dislipidemia. 3. Hiperglicemia.	1: Utilizar sintomáticos como a loperamida (antidiarreico). 2 e 3: Manejar com drogas específicas.
ATV/r	1. Intolerância gastrointestinal. 2. Aumento de bilirrubina indireta (até 47% dos casos). 3. Aumento de aminotransferases. 4. Possibilidade de nefrotoxicidade.	1: Utilizar sintomáticos conforme necessidade. 2 e 3: Avaliar icterícia. Se presente, pode causar grande desconforto ao paciente, devendo-se interromper a medicação. 4: Cautela na associação com TDF.

11. FALHA TERAPÊUTICA

A TARV costuma ser bastante eficaz. Cerca de **80%** dos indivíduos alcançam carga viral < 50 cópias/ml (abaixo do limite de detecção) após um ano de tratamento! A durabilidade dessa supressão viral potente, inclusive, também tende a ser prolongada quando a TARV é utilizada da maneira correta, seja como tratamento inicial ou como “esquema de resgate”.

Quando a replicação viral persiste a despeito da TARV (supressão “incompleta” da viremia), aumenta a chance de surgirem mutações de resistência aos ARV, *pois quanto mais o HIV se prolifera, mais ele muda o seu genoma* (surgimento de quase-espécies virais). A perda de opções terapêuticas neste caso pode comprometer até mesmo os fármacos ARV que ainda não foram utilizados (indução de “resistência cruzada”, levando à falência primária de múltiplas drogas). Além do mais, a supressão parcial da viremia se associa a uma recuperação menos robusta e menos duradoura da contagem de CD4, o que acarreta maior risco de progressão clínica da doença... Logo, é simplesmente IMPRESCINDÍVEL o reconhecimento e manejo precoce da chamada ***falha terapêutica***!!!

11.1 - Definições

O termo “falha terapêutica” engloba três aspectos distintos (**Tabela 20**).

De todos, o mais importante é a falha virológica, pois...

1. Como vimos, a supressão parcial da viremia eleva o risco de surgimento de resistência aos ARV. Estima-se que a manutenção de um esquema “falhado” de TARV promova a perda de pelo menos uma opção terapêutica, após um ano, em cerca de 1/3 dos pacientes.
2. A falha imunológica ocorre em 15 a 30% dos indivíduos, e geralmente se relaciona a um início muito tardio do tratamento (quando a capacidade de produzir células CD4 já pode estar parcialmente exaurida) bem como à presença de idade avançada. Contudo, mesmo que a competência imunológica não se recupere totalmente (isto é, mesmo que o CD4 não volte ao normal), se houver supressão máxima da viremia, o tratamento deve ser mantido, pois isso atrasa a progressão da doença.

Tab. 20

Componentes da "Falha Terapêutica"	
Falha Virológica	Carga viral detectável após seis meses do início ou modificação da TARV, ou detecção de viremia em pacientes que mantinham a carga viral sob controle. A falha virológica sempre deve ser confirmada com uma segunda dosagem da carga viral após quatro semanas.
Falha Imunológica	Incremento < 30% na contagem de CD4 após um ano de TARV.
Falha Clínica	Ocorrência de doença oportunista na ausência de falha virológica.

Tab. 21

Causas de Falha Terapêutica	
Má adesão	Seus principais determinantes são a complexidade posológica e o surgimento de efeitos colaterais. Quando identificada e corrigida precocemente, pode-se atingir a supressão viral máxima sem necessidade de troca do esquema ARV.
Baixa potência do esquema	Esquemas ARV associados a uma menor potência virológica têm chance mais elevada de resultar em falha terapêutica primária (ex.: 3 ITRN).
Fatores farmacológicos	Erros de prescrição, interações medicamentosas, uso incorreto (ex.: quebra de comprimidos) e outras condições que alterem a absorção intestinal ou a metabolização dos ARV podem reduzir seus níveis séricos e, conseqüentemente, o efeito terapêutico.
Resistência viral	A resistência genotípica do HIV aos antirretrovirais pode ser encontrada em até 90% dos casos de falha terapêutica, podendo ser causa ou consequência desta...
"Pseudo-falha"	São fatores associados a aumentos da carga viral que não representam falha virológica propriamente dita e em geral não demandam mudanças no esquema terapêutico: <ol style="list-style-type: none"> 1. "Blips" virêmicos: este termo se refere a episódios de viremia transitória e discreta (< 500 cópias/ml) em pacientes que vinham mantendo a CV indetectável. Sua causa é desconhecida, e não se associam à progressão da doença; 2. Carga viral baixa: viremia reduzida nos primeiros seis meses de TARV (entre 50-400 cópias/ml) em geral reflete adesão intermediária ao tratamento. O risco de seleção de cepas resistentes é baixo (mas existe), e a conduta consiste em estimular uma adesão mais perfeita (ex.: maior rigor no horário de tomada das medicações); 3. Transativação heteróloga: infecções intercorrentes, ou vacinação, produzem aumentos transitórios da viremia mesmo em pacientes sob TARV adequada. O quadro não dura mais do que quatro semanas; 4. Erros na análise da amostra: uso incorreto dos tubos com gel separador do plasma pode resultar em CV falsamente detectável (em geral < 5.000 cópias/ml).

3. A falha clínica pode ser resultado da falha imunológica, da falha na quimioprofilaxia contra infecções oportunistas ou mesmo SRI. Quando ocorre supressão máxima da viremia, pode-se dizer que a TARV “está cumprindo seu papel”, sendo desnecessário modificar o esquema terapêutico.

Logo, deve-se compreender que – uma vez confirmada a falha VIROLÓGICA – é mandatório avaliar a troca do esquema ARV!

11.2 - Investigação da Falha Terapêutica

Os fatores que devem ser considerados na investigação dos casos de falha à terapia antirretroviral estão expostos na **Tabela 21**.

Tab. 22

Indicações para o Teste de Genotipagem Segundo a RENAGENO

- Falha virológica confirmada.
- Carga viral > 1.000 cópias/ml.
- Uso regular de TARV por pelo menos seis meses.

Todo paciente em falha terapêutica deve ser avaliado quanto à indicação de realizar o **Teste de Genotipagem (Tabela 22)**. Esse teste – disponível no SUS pela Rede Nacional de Genotipagem (RENAGENO) – é útil para a seleção dos ARV com maiores chances de sucesso. Com ele também se evitam trocas inúteis (isto é, evita-se a prescrição de uma droga contra a qual o vírus já é resistente) e a toxicidade de medicamentos inativos.

É importante ter em mente que o teste de genotipagem deve sempre ser realizado na vigência do tratamento “falhado”! O motivo é que a interrupção pode levar ao rápido desaparecimento das mutações de resistência responsáveis pela falha virológica, gerando um resultado falso-negativo!!! A não detecção de mutações de resistência não significa que o vírus seja sensível aos medicamentos utilizados (é preciso que > 10% dos vírus circulantes possuam a referida mutação para que o teste possa identificá-la)... Logo, pode-se dizer que *a genotipagem viral apresenta baixo valor preditivo negativo*... Por outro lado, o reconhecimento de uma mutação de resistência (elencada numa lista de mutações previamente conhecidas)

Tab. 23

Princípios da Terapia de Resgate	
Fazer genotipagem precoce	A manutenção de drogas inativas leva ao acúmulo progressivo de mutações de resistência e perda acelerada de futuras opções terapêuticas.
Objetivo: CV indetectável	Quanto menor a CV, menor a chance de surgirem mutações de resistência. Mesmo pacientes multiexperimentados conseguem atingir este objetivo com os ARV atualmente disponíveis.
Manter lamivudina (3TC), mesmo se houver resistência	A mutação M184V (no gene da transcriptase reversa) torna o HIV parcialmente resistente à ação da lamivudina (quer dizer, ainda persiste um certo grau de "atividade residual"), e sua presença aumenta a sensibilidade ao AZT e ao TDF. Além do mais, a M184V diminui a virulência do HIV (reduzindo o chamado <i>fitness viral</i> e a capacidade de gerar novas mutações de resistência).
Uso de IP/r	Sabe-se que os IP possuem elevada <i>barreira genética</i> , o que dificulta o surgimento de resistência não só contra eles, mas também contra os outros fármacos que compõem o esquema ARV... Por este motivo, o uso de IP/r representa a base da terapia de resgate , devendo essas drogas sempre serem utilizadas na ausência de contraindicações!!!
Tentar manter os ITRN	A resistência aos ITRN quase nunca é completa, havendo sempre algum efeito residual. Idealmente deve-se tentar manter pelo menos 2 ITRN, mesmo com atividade reduzida (sendo um deles, como vimos, a lamivudina).
Não usar ITRNN de 1ª Geração se já houve falha a esses medicamentos	Os ITRNN de 1ª geração possuem baixa barreira genética, e a ocorrência de falha virológica a essas drogas contraindica seu uso no futuro, mesmo que o teste de genotipagem atual não detecte a presença de mutações de resistência. Ao contrário dos ITRN, <i>os ITRNN não apresentam atividade residual</i> (resistência "completa"). Vale dizer que o ITRNN de 2ª geração (etravirina) ainda pode ser usado...
Evitar "Monoterapia Funcional"	O uso de apenas um ARV plenamente ativo (com os outros tendo atividade muito reduzida ou resistência completa) configura a chamada "monoterapia funcional". Esta se acompanha de elevada taxa de falha virológica, pois apenas um agente está atuando contra o HIV (que logo se torna resistente). É preciso associar pelo menos mais um agente com atividade parcial ou total (ou seja: sempre usar pelo menos dois agentes ativos!)
Avaliar a viabilidade prática do esquema	Não basta um ARV se mostrar ativo no teste de genotipagem... É preciso que o paciente seja capaz de utilizá-lo (avaliar tolerância e contraindicações).
Avaliar a adição das drogas de uso restrito	De um modo geral, os novos ARV só devem ser incluídos nos esquemas de resgate em pacientes com resistência demonstrada para as três principais classes: ITRN/ITRNT, ITRNN e IP/r.
Discutir o manejo com profissionais experientes	O MS recomenda que o manejo de pacientes multiexperimentados em TARV seja feito com o auxílio dos MRG (Médicos de Referência em Genotipagem) e/ou dos Comitês Locais e Câmaras Técnicas Estaduais em Terapia Antirretroviral.

indica com segurança que o fármaco em questão não será eficaz, ou seja: *o valor preditivo positivo da genotipagem viral é elevado!*

Outro ponto essencial é que todos os testes de genotipagem anteriormente realizados devem ser levados em conta na interpretação do teste atual. Se o paciente já teve um diagnóstico prévio de resistência a determinado ARV, assume-se que o vírus continua resistente aquele medicamento, mesmo que a mutação de resistência não seja encontrada no novo teste (pois, como já dissemos, essas mutações podem desaparecer na ausência de pressão seletiva pelo fármaco, ressurgindo imediatamente caso a droga seja reintroduzida).

12. TERAPIA DE RESGATE

Ainda temos muito o que aprender sobre a TARV “de resgate”... A literatura é relativamente escassa no que diz respeito a comparações diretas entre diferentes estratégias, e o papel dos novos fármacos (novas classes ou novos medicamentos dentro de classes conhecidas) certamente ainda não foi explorado em todo seu potencial. O fato é que – a despeito das controvérsias e incertezas – é possível fazer algumas generalizações quanto aos princípios que norteiam a TARV de resgate (**Tabela 24**).

12.1 - Fármacos ARV de Uso Restrito

Os seguintes critérios têm que ser obedecidos para que seja considerada a utilização de novos ARV nos esquemas de resgate (**Tabela 24**).

Tab. 24

Indicações para o Uso de Agentes ARV de Uso Restrito

(Todos os três critérios precisam estar presentes)

1. Falha virológica confirmada.
2. Teste de genotipagem feito há ≤ 12 meses.
3. Resistência demonstrada a pelo menos um ARV de cada uma das três principais classes (ITRN/ITRNT, ITRNN e IP/r).

Os esquemas estruturados com medicações de uso restrito devem sempre incluir mais de um ARV ativo (“S” no teste de genotipagem), de preferência o IP/r que apresentar maior sensibilidade. *Mas qual droga escolher?* Vejamos rapidamente as principais ponderações.

Como vimos, o **Darunavir** potencializado com ritonavir (**DRV/r**) é o IP de escolha se houver contraindicação ou intolerância ao ATV/r.

O **Tipranavir/r** (**TPV/r**), que também é um IP, deve substituir o DRV/r caso o teste de genotipagem sugira que sua atividade será maior que a deste último.

O **Raltegravir** (**RAL**) era considerado o inibi-

dor de integrase de escolha para a terapia de resgate. Agora, este lugar pertence ao **Dolutegravir** (**DTG**), que é mais potente e seguro e deve substituir o RAL caso o teste de genotipagem sugira eficácia dessa classe farmacológica em pacientes multiexperimentados.

A **Etravirina** (**ETR**) é um ITRNN de segunda geração que não apresenta resistência cruzada com os demais ITRNN e que pode ser usado em situações onde o emprego de DRV/r e RAL/DTG tem chance reduzida de supressão viral.

O **Maraviroque** (**MVQ**) é o único membro da classe dos inibidores do CCR5. Pode ser usado nas situações em que mesmo com o emprego de DRV/r e RAL/DTG a chance de obtenção de supressão viral seja considerada baixa. É importante ter em mente que esta medicação só é ativa contra as cepas “R5” do HIV, ou seja, aquelas que se ligam exclusivamente ao CCR5, e não contra as cepas “X4” (ligação exclusiva ao CXCR4) ou cepas de “tropismo duplo” (ligação a ambos os receptores). *É preciso realizar o teste de tropismo viral antes de prescrever MVQ.*

Por fim, a **Enfuvirtida** (**ENF** ou **T20**) representa a classe dos inibidores da gp41. Trata-se de uma medicação associada a diversos inconvenientes (ex.: necessidade de duas injeções subcutâneas/dia; reações no local de aplicação em 100% dos casos; paraefeitos sistêmicos importantes, como maior incidência de pneumonia bacteriana). É indicado para pacientes que carecem de outras opções válidas...

12.2 - Considerações Finais

Felizmente, a ocorrência de falha terapêutica a TODAS as classes de ARV é incomum. Hoje já está claro que, mesmo nesses indivíduos, deve-se buscar o esquema de resgate capaz de atingir o maior grau possível de supressão da replicação viral... Ainda que uma supressão parcial da viremia acarrete maior risco de surgimento de resistência e progressão clínica da doença, a proliferação viral sem nenhum tipo de controle evolui de forma significativamente mais rápida para Aids e óbito. Assim, a suspensão definitiva da TARV nunca é indicada!

Pacientes vitimados por intercorrências graves (ex.: estado crítico) podem ter a TARV transitoriamente interrompida a fim de evitar a sobreposição de toxicidades e interações medicamentosas complexas. Todavia, mesmo nesse contexto, o ideal é tentar não suspendê-la... Caso isso não seja possível, deve-se reintroduzir a TARV o quanto antes após melhora clínica do paciente.

SUGESTÕES BIBLIOGRÁFICAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das IST, do HIV/Aids e das Hepatites Virais. NOTA INFORMATIVA Nº

- 007/2017-DDAHV/SVS/MS. Retificação da Nota Informativa Nº 096, de 2016/DDAHV/SVS/MS, que atualiza os esquemas antirretrovirais para pessoas vivendo com HIV/Aids (PVHA) e indicações de uso ampliado de dolutegravir (DTG) e darunavir (DRV) a partir de 2017.
2. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Prevenção da Transmissão Vertical de HIV, Sífilis e Hepatite Virais. Brasília – DF, 2015. Atualizado em 10/08/2016.
 3. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Adultos Vivendo com HIV/Aids. Brasília – 2013 (atualizado em 2015).
 4. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Crianças e Adolescentes. Brasília – 2014.
 5. Longo, DL et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 19th ed. New York: McGraw-Hill, 2015.
 6. Goldman, L.; Schafer, AI. *Goldman's Cecil Medicine*. 25th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2016.
 7. Kliegman, RM et al. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 20th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2016.
 8. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria MS nº 1.353, de 13.06.2011. Regulamento Técnico de Procedimentos Hemoterápicos. DOU 1 de 14.06.2011.
 9. Lopes, AC et al. *Tratado de Clínica Médica*. 3^a ed. São Paulo: Roca, 2016.
 10. Secretaria de Vigilância em Saúde – SVS/MS, Brasil. Portaria SVS/M nº 151, de 14 de Outubro de 2009. DOU 16.10.2009.
 11. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e Aids. Critérios de Definição de Casos de Aids em Adultos e Crianças / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Programa Nacional de DST e Aids. Brasília: Ministério da Saúde, 2004. 56p.il. (Série Manuais nº 60).
-

QUIMIOPROFILAXIAS NO PACIENTE HIV+

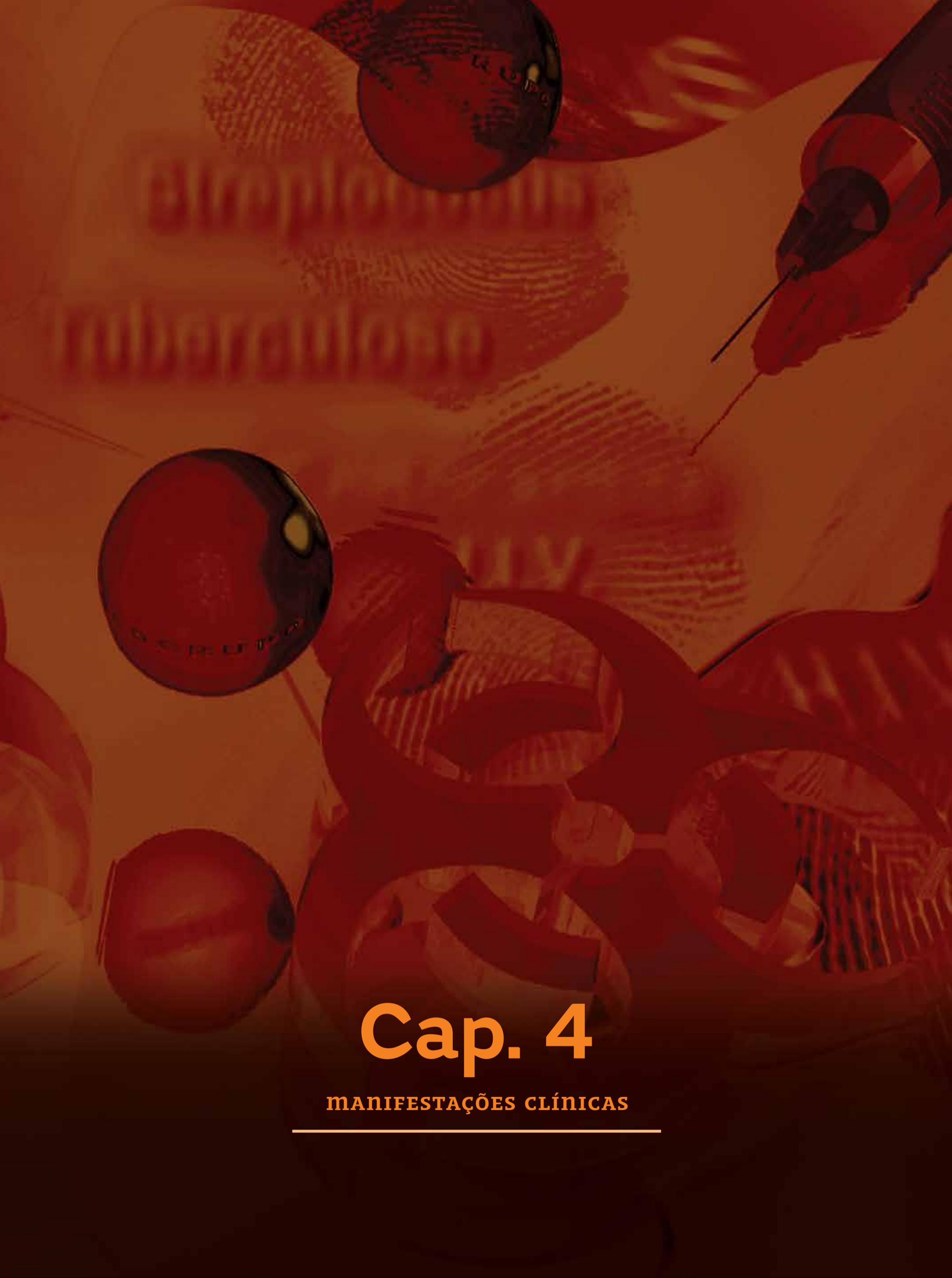
O risco de doenças oportunistas aumenta em proporção direta à queda na contagem de CD4. Certas infecções se tornam especialmente mais prováveis quando o CD4 cai abaixo de limiares mais ou menos bem estabelecidos, o que permite prever o momento de maior risco para a sua ocorrência... Nessa hora, a instituição de quimioprofilaxia “primária” (antes que a infecção apareça pela primeira vez) pode proteger o paciente!

Outras vezes a infecção já ocorreu e foi tratada, no entanto, o paciente precisa se manter em quimioprofilaxia “secundária” (para evitar a recidiva da doença) enquanto seus níveis de CD4 permanecerem abaixo dos limiares de alto risco.

Na **Tabela** a seguir apresentamos um resumo sobre as indicações das diversas modalidades de quimioprofilaxia (primária e secundária) no portador do HIV.

QUIMIOPROFILAXIAS NO PACIENTE HIV+			
Patógeno	Indicação	1ª escolha	Alternativas
P. jiroveci	Qualquer um dos abaixo: - CD4 < 200; - Candidíase orofaríngea; - Febre de origem indeterminada > 2 semanas de duração; - Episódio prévio de pneumocistose ou outra doença definidora de Aids. <i>Interromper se CD4 > 200 por ≥ 3 meses.</i>	<u>Profilaxia Primária e Secundária:</u> sulfametoxazol + trimetoprim (800/160 mg) 3x/semana.	1. Dapsona 100 mg/dia. 2. Pentamidina 300 mg aerosol 1x/mês (só previne pneumonia).
BK	Se RX de tórax normal: - PT ≥ 5 mm; - Contato com paciente bacilífero, independente da PT; - PT < 5 mm com registro de PT anterior ≥ 5 mm sem realização prévia de quimioprofilaxia. RX de tórax com cicatriz de TB, sem história de tratamento prévio, independente da PT, desde que afastada TB-doença.	Isoniazida por nove meses <i>Associar piridoxina 50-100 mg/dia como prevenção da neuropatia induzida por isoniazida.</i>	1. Rifampicina por quatro meses. 2. Rifabutina por quatro meses.
MAC	Qualquer um dos abaixo: - CD4 < 50; - Episódio prévio de MAC. <i>Interromper se CD4 > 100 por ≥ 3 meses.</i>	Azitromicina semanal em altas doses.	1. Claritromicina 2x/dia.
Toxo	- IgG anti- <i>Toxoplasma</i> positivo e CD4 < 100; - Neurotoxo prévia e CD 4 < 200. <i>Interromper se CD4 > 200 por ≥ 3 meses.</i>	<u>Profilaxia Primária:</u> sulfametoxazol + trimetoprim (800/160 mg) 1x ao dia. <u>Profilaxia Secundária:</u> sulfadiazina + pirimetamina + leucovorin.	1. Dapsona + pirimetamina + ácido fólico. 2. Clindamicina + pirimetamina + ácido fólico.
VZV	- Exposição à varicela ou ao herpes-zóster na ausência de história prévia da doença ou vacinação.	VZIG* em até 96h da exposição.	1. Aciclovir por cinco dias.
Cryptococo	- História prévia da doença. <i>Interromper se CD4 > 200 por > 6 meses sem sinais de doença ativa.</i>	Fluconazol diário.	1. Itraconazol.
Histoplasma	- História prévia da doença. <i>Interromper se CD4 > 150 por > 1 ano e pelo menos seis meses de TARV.</i>	Itraconazol diário.	1. Fluconazol.
CMV	- História prévia da doença. <i>Interromper se CD4 > 100 por 6 meses sem sinais de doença ativa.</i>	Valganciclovir oral ou Ganciclovir parenteral.	1. Cidofovir + probenecida a cada duas semanas. 2. Foscarnet diário. 3. Fomivirsen intravítreo (p/ retinite por CMV).
Salmonella	- História prévia de bacteremia.	Ciprofloxacina por ≥ 6 meses.	1. Levofloxacino.
Bartonella	- História prévia da doença. <i>Interromper se CD4 > 200 por > 3 meses.</i>	Doxiciclina diária ou Azitromicina semanal.	2. Claritromicina diária.
Herpes-simples	- Recidivas frequentes e/ou graves.	Valaciclovir ou Aciclovir diário.	1. Famciclovir.
Candida	- Recidivas frequentes e/ou graves.	Fluconazol diário.	1. Itraconazol. 2. Posaconazol.

*VZIG = Imunoglobulina Hiperimune anti-Varicela-Zóster.



Cap. 4

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS

1. INFECÇÃO AGUDA

Define-se infecção aguda pelo HIV como o *intervalo entre o contágio e o surgimento de anticorpos anti-HIV (soroconversão)*. O Ministério da Saúde afirma que a soroconversão acontece, em média, **quatro semanas** após o contágio (por isso nós utilizaremos este dado). Outras fontes – como o Harrison – colocam um período médio de três a doze semanas... O fato é que durante a soroconversão costuma surgir a **Síndrome Retroviral Aguda (SRA)**.

A SRA ocorre em **50-90%** dos indivíduos infectados pelo HIV. Trata-se de um conjunto de sinais e sintomas inespecíficos (**Tabela 1**), comum a diversas viroses sistêmicas, que reflete o desenvolvimento de uma poderosa resposta imune contra o pico inicial de viremia. Nesta fase, **BILHÕES** de cópias do HIV circulam diariamente no sangue do paciente, representando um dos momentos de maior infectividade na história natural da doença! Seu curso é autolimitado, resolvendo-se espontaneamente dentro de três a quatro semanas. Certas manifestações residuais, no entanto, podem persistir por meses (ex.: linfadenopatia, letargia, astenia)... Raramente o paciente morre por causa da SRA. No Brasil, o tratamento antirretroviral **NÃO É INDICADO** nesta fase. Atente para a **FIGURA 1**.

Tab. 1

Sinais e Sintomas da SRA		
Principais:	Outros:	Incomum:
Febre; Mialgia; Cefaleia; Faringite; Dor ocular; <i>Rash</i> cutâneo; Linfadenopatia.	Astenia; Letargia; Anorexia; Depressão; Úlceras orais; Esplenomegalia; Náuseas e vômitos; Diarreia e perda ponderal.	Hepatite; Pancreatite; Meningite asséptica; Neuropatia craniana; Neuropatia periférica; Síndrome de Guillain-Barré.

Como o quadro clínico é inespecífico, muitas vezes o diagnóstico de SRA não é cogitado. Assim, é preciso manter um elevado grau de suspeição e sempre questionar pacientes com “quadros virais agudos” quanto à possibilidade de exposição recente ao HIV... A sorologia anti-HIV costuma ser negativa na SRA, logo, o método mais adequado para confirmação diagnóstica é a pesquisa do RNA viral no sangue.

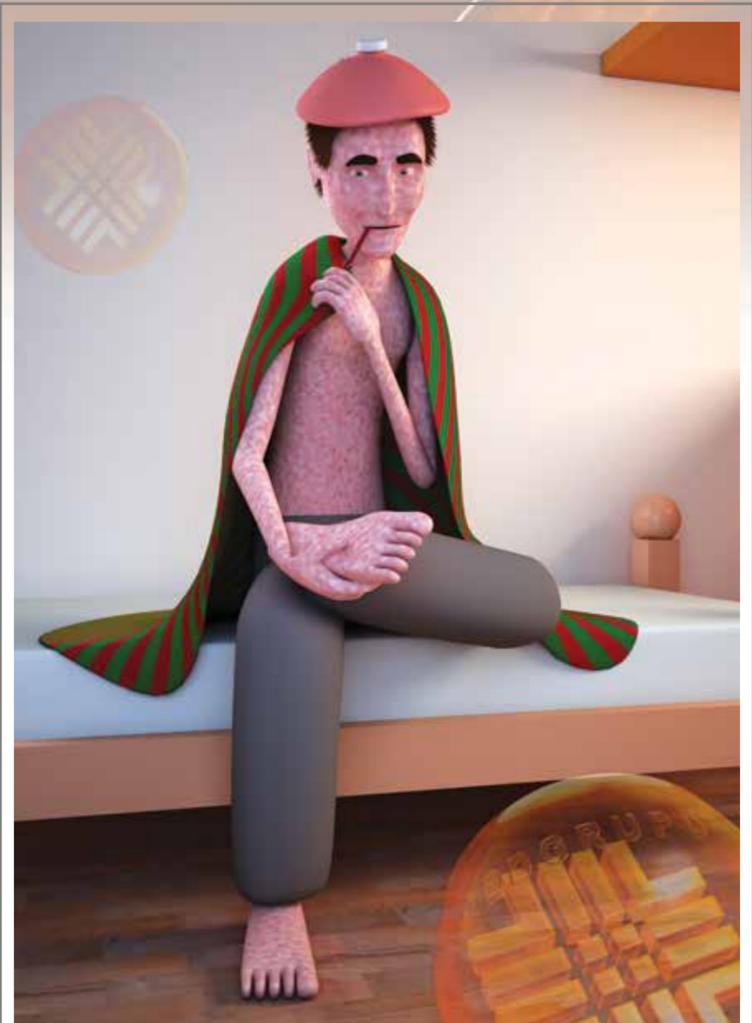


Fig. 1: O rash cutâneo da SRA. As lesões maculopapulares costumam ter curta duração (< 3 dias) e predominam na face, pescoço e região superior do tronco. Pode ou não haver prurido. Em alguns pacientes, as lesões se espalham para os membros, podendo atingir as regiões palmo-plantares.



Conforme explicamos no capítulo 1, a magnitude do pico inicial de viremia não constitui fator prognóstico. Já o *set point* da carga viral, após seis meses a um ano, prediz com bastante acurácia a velocidade de progressão da doença... De acordo com evidências recentes, marcadores prognósticos ainda mais precoces seriam a *intensidade* e a *duração* dos sintomas da SRA! Manifestações muito intensas, persistindo por > 14 dias, associam-se a uma progressão mais rápida para a fase de imunodeficiência.

2. FASE DE LATÊNCIA CLÍNICA

Resolvida a SRA, a maioria dos doentes entra na chamada *fase de latência clínica*, que em média dura cerca de **dez anos** na ausência de tratamento. De forma mais rara, a doença apresenta um curso fulminante, passando da SRA diretamente para a fase de imunodepressão grave (Aids)... Seja como for, a qualquer momento é possível demonstrar a presença do vírus no sangue (replicação viral ativa, isto é, *não existe latência microbiológica*). Exceto nos “não progressores de elite” (que mantêm o CD4 estável em longo prazo) e nos “progressores rápidos” (cujo CD4 cai de forma acelerada), ocorre uma queda inexorável na contagem de

linfócitos T CD4+, com média de **50 céls/ano**, a não ser que o paciente receba TARV.

O exame físico pode ser normal na fase de latência clínica, mas com técnica semiológica apurada pode-se detectar a presença de **linfadenopatia** em boa parte dos casos! Alguns indivíduos, inclusive, são acometidos pela chamada *Linfadenopatia Generalizada Progressiva (LGP)*, definida pelos critérios a seguir (**Tabela 2**):

Tab. 2

Definição de Linfadenopatia Generalizada Progressiva (LGP)

Presença de linfadenomegalia (> 1 cm) em duas ou mais cadeias extrainguinais por período > 3 meses, na ausência de uma causa óbvia.

A LGP é causada por uma intensa hiperplasia folicular nos linfonodos em resposta ao HIV. Trata-se de uma alteração inespecífica e sem importância prognóstica, já que ela pode aparecer a qualquer momento, não sinalizando a iminência de Aids. **O diagnóstico diferencial varia conforme a faixa de CD4**: com um CD4 > 200, as principais entidades consideradas são as doenças linfoproliferativas; já com um CD4 < 200, deve-se pensar também na possibilidade de micoses e micobacterioses sistêmicas (ex.: TB ganglionar)... Logo, só se indica biópsia de linfonodo em pacientes com CD4 > 200 na presença de outros sinais e sintomas sugestivos de doença linfoproliferativa (ex.: febre, sudorese, perda ponderal). Com um CD4 < 200, a biópsia é indicada mesmo na ausência de sintomas.

O laboratório básico também pode estar alterado durante a fase de latência clínica. É comum o encontro de **plaquetopenia** isolada (daí a importância de se investigar infecção pelo HIV no diagnóstico diferencial da PTI). Alguns pacientes ainda cursam com *anemia normocítica e normocrômica* e/ou discreta *leucopenia*.

2.1 - Imunodeficiência Progressiva

À medida que a competência imunológica se reduz (pela queda na contagem de CD4), infecções típicas do indivíduo imunocompetente começam a aparecer com frequência e gravidade aumentadas.

Por exemplo: com um CD4 > 350 predominam infecções bacterianas e micobacterianas do trato respiratório (sinusite, pneumonia, TB pulmonar cavitária apical). Já com valores limítrofes de CD4 (entre 300-200), essas mesmas infecções começam a se apresentar de forma atípica (ex.: TB pulmonar não cavitária; pneumonia bacteriana de resolução lenta, isto é, com resposta “tardia” (> 72h) aos antimicrobianos)... Infecções de “reativação” (ex.: herpes-simples ou zóster) também aumentam sua incidência nesta fase!

Vale dizer que a *candidíase orofaríngea* é considerada um indicativo de que “a Aids está

próxima”. Vários estudos correlacionaram seu surgimento com risco aumentado de pneumonia pelo *P. jiroveci* em curto prazo (tanto é assim que sua presença indica o início imediato de quimioprofilaxia contra a pneumocistose em pacientes HIV+ – ver capítulo 3). Febre persistente, diarreia crônica e *leucoplasia pilosa oral* também são prenúncios de que a Aids está chegando...

Estudaremos a partir de agora o espectro de manifestações clínicas da infecção crônica pelo HIV. Por razões didáticas, este tópico será dividido em sistemas orgânicos. Lembre-se que os avanços na terapia antirretroviral e na quimioprofilaxia têm permitido aos portadores do HIV uma sobrevida cada vez mais prolongada, o que resulta em aumento na incidência de condições não diretamente relacionadas à imunodeficiência (ex.: doenças cardiovasculares, nefropatia, hepatopatia, disfunção neurocognitiva, certos tipos de câncer).

3. MANIFESTAÇÕES RESPIRATÓRIAS

As doenças do trato respiratório representam a maior causa de morbimortalidade na infecção pelo HIV. Das dez doenças definidoras de Aids mais frequentes, três acometem os pulmões: *pneumonia bacteriana recorrente*, *tuberculose* e infecção pelo *P. jiroveci*. Genericamente, a forma mais comum de apresentação é a pneumonia (infiltrado pulmonar nos exames de imagem), e a principal causa de óbito, em nosso meio, é a tuberculose.

A etiologia das infecções respiratórias no paciente HIV+ varia em função de diversos fatores, a saber: (1) nível de CD4; (2) região de moradia/visitação; (3) condições socioeconômicas; (4) uso de quimioprofilaxia.

SAIBA MAIS...

A **mucormicose** é uma forma grave de sinusite invasiva (que pode evoluir para uma “síndrome rino-orbital-cerebral”) causada por fungos da ordem dos *Mucorales*, como espécies dos gêneros *Mucor*, *Rhizopus* e *Rhizomucor*. Tais fungos são ubíquos no meio ambiente, mas só conseguem provocar doença em quem tem alguma forma de imunodepressão (ex.: diabetes, Aids, uso crônico de glicocorticoides, neutropenia...). Curiosamente, sua evolução na Aids tende a ser mais lenta do que em outras situações (ex.: diabetes). Não obstante, o tratamento deve ser igualmente agressivo, com debridamentos cirúrgicos repetitivos e anfotericina B intravenosa até melhora clínica, o que costuma demorar meses.

SINUSITE E TRAQUEOBRONquite. O quadro clínico é semelhante ao do paciente imunocompetente. Febre, cefaleia e secreção nasal, ou febre e tosse produtiva, constituem as queixas básicas da sinusite e da traqueobron-

quite aguda, respectivamente. Os germes mais comumente envolvidos são os mesmos da população geral, ou seja, bactérias encapsuladas (pneumococo e *Haemophilus influenzae*, cuja incidência está aumentada no HIV+). O diagnóstico de sinusite aguda é feito pela clínica, podendo ser confirmado pela TC dos seios da face. A cavidade mais acometida é o *seio maxilar*, mas não raro se observa *pan-sinusite* (múltiplos seios paranasais afetados). Os antimicrobianos estão indicados com o intuito de reduzir a duração dos sintomas e o risco de complicações. O diagnóstico de traqueobronquite aguda é feito na presença de sintomas característicos com RX de tórax sem sinais de pneumonia. O tratamento antimicrobiano também deve ser instituído neste caso.

PNEUMONIA BACTERIANA. Sua incidência aumenta muito na infecção pelo HIV (principalmente com CD4 ~ 300), e o agente etiológico mais comum, assim como nos soronegativos, é o pneumococo. A chance de pneumonia pneumocócica no paciente HIV+ é seis vezes maior que na população geral, e a chance de bacteremia por este germe chega a ser cem vezes maior! É importante ressaltar que o risco de pneumonia por *Staphylococcus aureus* e *Pseudomonas aeruginosa* – mesmo em pacientes oriundos da comunidade – também está aumentado na vigência do HIV! Tabagistas HIV+ que conseguem parar de fumar reduzem o risco de pneumonia bacteriana em cerca de 50%.

SAIBA MAIS...

Acredita-se que as infecções por germes encapsulados tenham incidência aumentada na Aids por conta de uma disfunção *qualitativa* de linfócitos B (produtores de anticorpos) e neutrófilos (células fagocíticas).

RODOCOCOSE. O *Rhodococcus equi* é um cocobacilo Gram-positivo que pode causar pneumonia ou infecção disseminada em portadores de Aids. Suas principais manifestações clínicas são febre e tosse, porém seu curso é um pouco mais arrastado que o das demais pneumonias bacterianas. No RX de tórax, além de consolidações alveolares, costuma haver cavitação pulmonar. A hemocultura geralmen-

te é positiva (o *R. equi* faz muita bacteremia!) e o tratamento deve ser ajustado de acordo com os resultados do antibiograma.

PNEUMOCISTOSE PULMONAR (PCP).

Antes do advento da TARV e da quimioprofilaxia, o fungo unicelular *Pneumocystis jiroveci* (que vive como saprófita nas vias aéreas e é transmitido de pessoa a pessoa) causava infecção pulmonar em mais de 80% dos pacientes HIV+. Em 65% das vezes, inclusive, esta era a primeira doença definidora de Aids que aparecia... Felizmente essas cifras foram reduzidas na atualidade, porém, ainda assim, o *P. jiroveci* continua sendo causa de grande sofrimento: nos EUA, ele é o principal agente etiológico de pneumonia no paciente HIV+, provavelmente respondendo por cerca de **25%** dos casos!!! Mais de 95% dos pacientes têm CD4 < 200 (principal fator de risco), e muitos desconheciam ser portadores do HIV. Febre recorrente, sudorese noturna, candidíase orofaríngea e perda ponderal inexplicada são sinais de imunodepressão “moderada” que alertam para o risco iminente de pneumocistose pulmonar.

- Diagnóstico de PCP

O quadro clínico tem curso arrastado, com *semanas* de queixas inespecíficas do tipo **febre, fadiga, tosse seca** (ou com pouco escarro claro), **dispneia aos esforços, dor torácica retroesternal** e **perda ponderal**. A ausculta respiratória só está alterada em 1/3 dos casos (com roncocal e estertores). O RX de tórax pode ser normal (20% nas fases precoces), ou então, apresentar infiltrado intersticial bilateral e difuso (a TC de alta resolução é o método mais sensível, revelando a presença de áreas de “vidro fosco” ou “pneumonite”). Densos infiltrados peri-hilares são pouco comuns nos dias de hoje, mas podem aparecer evolutivamente! Pode haver cistos pulmonares que se rompem, gerando pneumotórax espontâneo (**FIGURA 2**).

É importante ter em mente que não se espera derrame pleural significativo nem adenomegalia intratorácica na PCP! A presença de tais achados deve sugerir outros diagnósticos (ex.: TB, Kaposi, linfoma, fungos)...

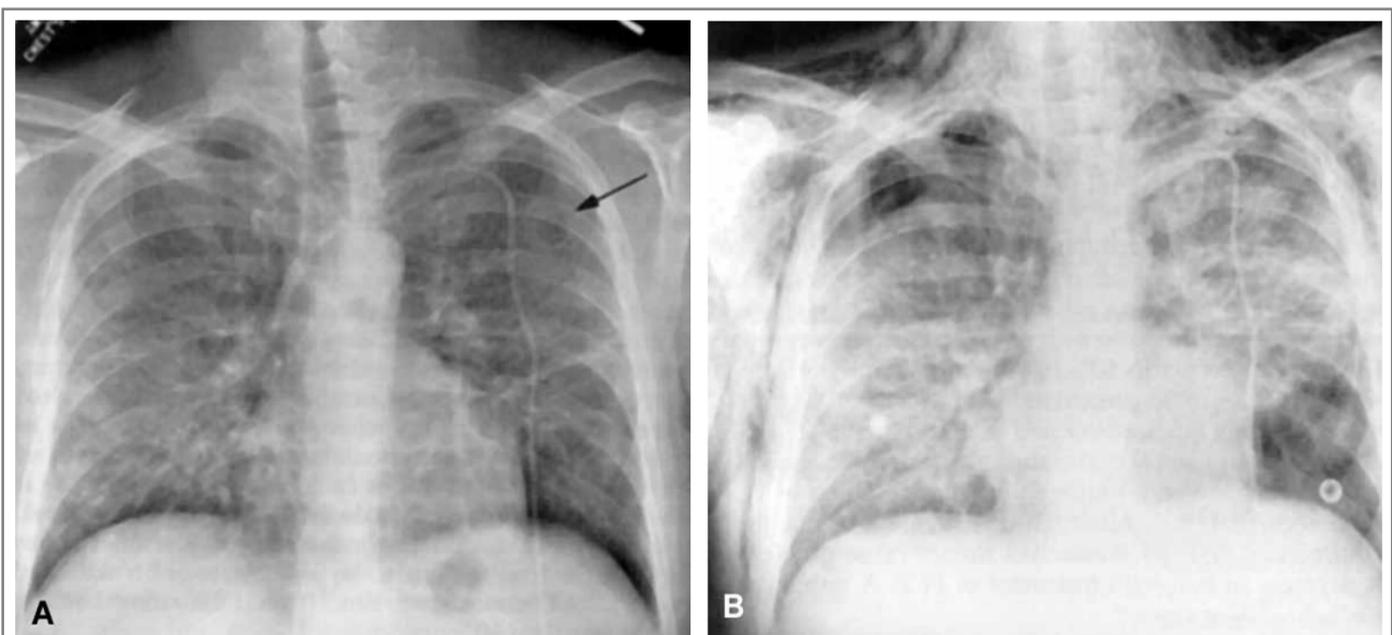


Fig. 2: PCP. (A) RX de tórax demonstrando infiltrado intersticial bilateral e difuso. A seta indica uma lesão cística no lobo superior esquerdo. (B) Pneumotórax espontâneo bilateral numa fase mais tardia da doença.

Tab. 3: Achados que ajudam a distinguir a PCP das pneumonias bacterianas.

Achados	Pneumonia por <i>P. jiroveci</i>	Pneumonias Bacterianas
Contagem de linfócitos CD4	< 200 céls/mm ³	Qualquer valor
Sintomas	Tosse não produtiva	Tosse produtiva, escarro purulento
Duração dos sintomas	Tipicamente semanas	Tipicamente 3 a 5 dias
Sinais	2/3 pulmões limpos	Achados focais
Testes laboratoriais	Leucometria variável LDH sérica elevada Hipoxemia frequente	Leucocitose LDH sérica variável Hipoxemia variável
Radiografia de Tórax		
Distribuição	Difusa > focal	Focal > difusa
Localização	Bilateral	Unilateral, segmentar/lobar
Padrão	Reticular-granular, intersticial	Alveolar
Pneumatoceles	15-20%	Raro
Derrame pleural	Muito raro	25-30%

Exames inespecíficos não são capazes de confirmar o diagnóstico, porém costumam ser bastante sugestivos. Na PCP são esperados: (1) discreta leucocitose ou leucograma normal; (2) **LDH muito aumentada** (> 500); (3) **hipoxemia** ($pO_2 < 70$ mmHg), com gradiente alvéolo-arterial de O_2 elevado (> 35 mmHg)... *A PCP é a infecção pulmonar que mais se associa à ocorrência de hipoxemia, não raro, mais grave do que o esperado pelo estado clínico do paciente...* O diagnóstico definitivo requer a demonstração do fungo em material obtido da via aérea. A pesquisa no escarro induzido com métodos especiais como a imunofluorescência ou a coloração pelo Giemsa ou Grocott tem sensibilidade de 90%. O lavado broncoalveolar com biópsia transbrônquica tem sensibilidade próxima a 100%. É importante ter em mente que, na prática, a espera pelo resultado dos exames confirmatórios não deve atrasar o início do tratamento empírico (diagnóstico presuntivo num contexto clinicoepidemiológico apropriado). A sensibilidade da pesquisa de *P. jiroveci* em secreções respiratórias não é afetada de forma significativa nas primeiras 72h após o início da terapia... Estude a **Tabela 3**.

SAIBA MAIS...**Pneumocistose extrapulmonar**

Indivíduos que utilizam pentamidina inalatória como profilaxia da PCP estão sob risco de desenvolver pneumocistose em outros sítios. Exemplo clássico é o da **otite pelo *P. jiroveci***, um quadro marcado pelo surgimento de uma massa polipoide no canal auditivo externo. Também já foram descritos casos de coriorretinite, vasculite necrosante, aplasia de medula e obstrução intestinal, além de uma série de outros acometimentos mais raros, em praticamente todos os órgãos e tecidos do corpo... Infecções extrapulmonares pelo *P. jiroveci* devem sempre ser suspeitadas em pacientes com CD4 < 200 que não utilizam quimioprofilaxia, principalmente se forem observadas **lesões císticas calcificadas** em exames de imagem como USG ou TC.

- Tratamento da PCP

A droga de primeira escolha é o **Sulfametoxazol-Trimetoprim (SMX-TMP)** em altas doses (15-20 mg/kg/dia de TMP, dividido em quatro tomadas diárias por 21 dias). A incidência de efeitos colaterais do SMX-TMP em pacientes HIV+ é extremamente elevada (20-85%), em geral *rash* cutâneo leve (tolerável), mas, às vezes, hipoplasia de medula óssea (pancitopenia) ou *síndrome de Stevens-Johnson*... Alternativas ao SMX-TMP nas infecções leves-moderadas são a combinação de dapsona com trimetoprim, clindamicina com primaquina ou atovaquona em monoterapia. Nos casos graves, recomenda-se pentamidina IV. Todas essas drogas também devem ser mantidas por 21 dias.

Portadores de PCP que desenvolvem hipoxemia, além de antimicrobianos, devem receber **glicocorticoide** com o intuito de “desinflamar” a parede alveolar e melhorar a troca gasosa. O esquema atualmente preconizado é: prednisona 40 mg duas vezes ao dia por 5 dias, reduzindo a dose pela metade a cada 5 dias, até completar 21 dias de tratamento.

Alguns indivíduos evoluem com piora clínica e radiográfica nos primeiros dias de tratamento, o que não necessariamente significa falha terapêutica. Nestes casos, aguarda-se uma melhora por volta do quinto dia de antibioticoterapia... Caso essa melhora não ocorra, deve-se considerar a possibilidade de coinfeção por outros germes!

Não se esqueça de que história prévia de PCP é fator de risco para um novo episódio (60% em um ano), logo, uma vez completado o tratamento, é preciso manter o paciente com doses profiláticas de SMX-TMP (800/160 mg/dia ou 3x semana). A quimioprofilaxia (primária ou secundária) pode ser suspensa quando o CD4 se mantiver > 200 por período ≥ 3 meses em resposta à TARV.

TUBERCULOSE. Em países endêmicos como o Brasil, a TB sempre foi tão ou mais frequente que a PCP em pacientes HIV+. O risco de tuberculose nesses indivíduos é cerca

de 100 vezes maior que na população geral, e a tuberculose é a principal causa de óbito em pessoas que vivem com HIV/Aids (a letalidade da coinfeção gira em torno de 6%). Ambas as doenças “andam tão juntas” em nosso meio que, todo paciente que recebe o diagnóstico de tuberculose, deve ser automaticamente investigado para coinfeção pelo HIV! O teste de escolha nesta situação é o *teste rápido*.

Pacientes HIV+ que não apresentam sinais e sintomas de tuberculose ativa devem realizar a **Prova Tuberculínica** (PT) na avaliação laboratorial inicial, repetindo este exame anualmente caso o resultado seja negativo. Indivíduos que num primeiro momento tinham CD4 muito baixo também devem repetir a PT após aumento do CD4 com a TARV. Se **PT \geq 5 mm**, descartada “tuberculose-doença”, tratar a *infecção latente por tuberculose*, ou ILTB, com isoniazida diária por 9 meses. Pode-se associar piridoxina (vitamina B6) 50-100 mg/dia, como prevenção da neuropatia induzida por isoniazida.



O tratamento da ILTB comprovadamente reduz a incidência de tuberculose-doença em pacientes HIV+, reduzindo assim a taxa de mortalidade desses indivíduos!

A TB começa a afetar a vida do portador do HIV relativamente “cedo”, a média de CD4 com que a doença aparece gira em torno de 326 céls/microl. As manifestações clínicas, no entanto, são bastante variáveis em função do CD4: contagens altas (> 350) se associam à forma pulmonar apical cavitária, ao passo que contagens mais baixas (< 350) se associam às formas pulmonares atípicas (ex.: infiltrado em lobos inferiores + adenopatia hilar), doença extrapulmonar ou mesmo TB disseminada – *nesta última, o infiltrado micronodular bilateral e difuso no RX de tórax (infiltrado “miliar”) costuma ser acompanhado por derrame pleural e adenomegalias intratorácicas, sendo comum também o comprometimento de múltiplos órgãos e tecidos (ex.: medula óssea, fígado, baço, SNC)!!!*

Atualmente, a ocorrência de qualquer forma de TB num paciente HIV+ (incluindo a pulmonar) é considerada sinal de imunodeficiência, indicando o início da TARV. A TARV diminui a morbimortalidade da TB... Vale lembrar que não apenas o HIV é fator de risco para tuberculose, mas a própria tuberculose acelera a evolução para Aids (*transativação heteróloga do HIV*).

Dada a grande *vulnerabilidade* do paciente HIV+ à tuberculose, recomenda-se que o diagnóstico de TB seja pesquisado nesses doentes através da realização conjunta de três metodologias diferentes: **TRM-TB** (teste rápido molecular), **baciloscopia** e **cultura para BK com teste de sensibilidade**. Vale lembrar que a chance de TB resistente é maior em portadores do HIV... O tratamento tuberculostático inicial deve

ser idêntico ao do paciente HIV negativo (esquema RIPE), podendo ser modificado conforme os resultados do antibiograma. Contudo, não podemos esquecer algumas particularidades:

1. Deve-se priorizar o uso de rifampicina, pois esquemas tuberculostáticos sem rifampicina tendem a ser menos eficazes;
2. A rifampicina, por ser indutora do citocromo P450 hepático, reduz os níveis séricos dos IP. Se a TARV do paciente tiver que ser estruturada com um IP por motivo de intolerância, contraindicação ou resistência a outras drogas, deve-se trocar a rifampicina por **rifabutina**;
3. A TARV de escolha para o paciente que vai ser tratado com RIPE é o próprio esquema de 1ª linha em geral: **TDF + 3-TC + EFV**;
4. TARV e RIPE nunca devem ser iniciados ao mesmo tempo, pois isso aumenta o risco de Síndrome da Reconstituição Imune (SRI), além de poder sobrepor efeitos colaterais!!! A TARV deve ser iniciada **2 a 8 semanas** após o início dos tuberculostáticos... Pacientes com $CD4 < 200$ e/ou sinais clínicos de imunodeficiência avançada se beneficiam de um início mais precoce da TARV, devendo iniciá-la *duas semanas* (no 15º dia) após o início dos tuberculostáticos. Exceção a essa regra é observada na meningoencefalite tuberculosa, onde a TARV só deve começar após *oito semanas* de tratamento da tuberculose (isto é, após a fase “intensiva” do esquema RIPE – maior risco de SRI com hipertensão intracraniana no tratamento precoce). Os demais pacientes devem iniciar a TARV após oito semanas do início do RIPE.

MICOBACTERIOSES ATÍPICAS. Infecções por outras micobactérias que não o BK também têm incidência aumentada no paciente HIV+. As etiologias mais frequentes são o *M. avium* e o *M. intracelulare* – constituintes de um subgrupo denominado “MAC” (*Mycobacterium Avium Complex*). Tais micro-organismos estão presentes no meio ambiente (solo e água), e invadem o corpo de indivíduos profundamente imunodeprimidos ($CD4 < 50$) através do trato respiratório e digestivo. A apresentação mais comum é a doença disseminada, caracterizada por febre, perda ponderal e sudorese noturna. Também podem ocorrer diarreia, dor abdominal, linfadenopatia e hepatoesplenomegalia. No laboratório básico espera-se anemia e aumento da fosfatase alcalina. O RX de tórax pode mostrar disseminação miliar (micronódulos bilaterais e difusos de predomínio nos lobos inferiores + adenopatia hilar/mediastinal) em 25% dos casos. O diagnóstico é confirmado pela demonstração do patógeno nos tecidos, sendo a hemocultura positiva em 85% dos casos. Outro sítio de fácil isolamento do MAC é a medula óssea (aspirado/biópsia).

- *Como tratar e prevenir o MAC?*

O tratamento é feito com um macrolídeo (ex.: claritromicina) associado ao etambutol. Nos casos mais graves pode-se acrescentar uma

terceira droga (rifabutina, ciprofloxacina ou ampicilina). A duração da terapia é indeterminada, exceto em quem consegue manter o CD4 > 100 por > 6 meses com a TARV, quando então os antimicrobianos podem ser suspensos se o paciente estiver assintomático (em geral após pelo menos um ano de antibioticoterapia plena). A profilaxia primária da infecção por MAC é feita com azitromicina semanal em altas doses (ex.: 1.200 mg) em todo paciente HIV+ com CD4 < 50, também podendo ser suspensa se o CD4 ficar acima de 100 por ≥ 3 meses após início ou modificação da TARV.

INFECÇÕES FÚNGICAS. Além do *P. jiroveci*, outras espécies de fungos podem causar pneumopatia oportunista no paciente HIV+.

No caso da criptococose (segunda micose pulmonar mais comum), o paciente costuma apresentar febre, tosse e dispneia, eventualmente hemoptise. O RX de tórax revela a presença de infiltrado intersticial em > 90% dos casos, muitas vezes difuso e acompanhado de derrame pleural/adenopatia. Mais da metade desses indivíduos tem hemocultura positiva para o *C. neoformans*. **A maioria cursa com meningoencefalite associada** (ver adiante em “Manifestações Neurológicas”).

A forma mais comum de histoplasmose na Aids (terceira micose pulmonar mais frequente) é a **Histoplasmose Progressiva Disseminada (PDH)**. Nesta condição as queixas respiratórias costumam ser mínimas (tosse e dispneia somente em 1/3 dos casos), e a doença tende a cursar com sinais e sintomas multiorgânicos: febre, linfadenopatia periférica, hepatoesplenomegalia, pancitopenia e lesões mucocutâneas. Um quadro fulminante marcado por hipotensão arterial, insuficiência respiratória e renal, elevação das aminotransferases e trombocitopenia pode ser observado em 10% dos casos. O RX de tórax apresenta infiltrado intersticial difuso em cerca de 50%. Hemocultura e cultura de medula óssea também costumam ser positivas na PDH, e antígenos de *histoplasma* podem ser detectados no sangue e/ou urina do paciente.

QUADRO DE CONCEITOS I

Micoses pulmonares na Aids

De um modo geral, as infecções fúngicas oportunistas cursam com acometimento multissistêmico, sendo o pulmão apenas um dos órgãos envolvidos. As queixas e as alterações radiográficas pulmonares tendem a ser inespecíficas, e costuma haver adenopatia hilar/mediastinal. O tratamento é feito com anfotericina B intravenosa até melhora clínica, seguido de manutenção com drogas orais, como o itraconazol, por período indeterminado.

A aspergilose NÃO É uma infecção típica da Aids, exceto se houver *neutropenia* ou *uso de glicocorticoides*. A candidíase também NÃO costuma afetar os pulmões do paciente com Aids, e a presença de *Candida sp.* no lavado

broncoalveolar nem sempre significa infecção (o diagnóstico é firmado por biópsia transbrônquica, que deve demonstrar invasão da parede brônquica pelo fungo)...

PNEUMONITE INTERSTICIAL. Esta condição se manifesta no paciente HIV+ por meio de dois padrões principais: (1) *Pneumonite Intersticial Linfocítica* – PIL; (2) *Pneumonite Intersticial Não Específica* – PINE. A PIL é típica das crianças (< 1% dos adultos HIV+ desenvolve PIL), sendo caracterizada por uma infiltração linfocítica difusa de todo o parênquima pulmonar, geralmente oligo/assintomática. Acredita-se que a PIL decorra do processo de ativação imunoinflamatória exagerada induzido pelo HIV... O diagnóstico é suspeitado pelos exames de imagem (infiltrado intersticial difuso) sendo confirmado em 50% dos casos pela biópsia transbrônquica, o restante necessitando de biópsia pulmonar a céu aberto. A TARV consegue reverter o quadro... Quando muito sintomática, a PIL pode ser amenizada com breves cursos de glicocorticoide sistêmico. Os mesmos preceitos diagnóstico-terapêuticos são válidos para a PINE.

SAIBA MAIS...

Hipertensão pulmonar induzida pelo HIV (HIV-PAH)

Somente **0,5%** dos pacientes HIV+ desenvolve hipertensão pulmonar. Os sinais e sintomas são os mesmos de outras causas de HAP: dispneia aos esforços, fadiga, síncope, dor torácica, *cor pulmonale*. O RX de tórax mostra aumento da artéria pulmonar e do coração direito (também evidente no ECG). A TARV parece não exercer qualquer benefício, e o prognóstico, por conta disso, é péssimo: sobrevida média de apenas dois anos após o diagnóstico!

4. MANIFESTAÇÕES CARDIOVASCULARES

A principal cardiopatia do paciente HIV+ é a **doença coronariana obstrutiva**. Algumas séries estimam que cerca de **7%** das mortes na Aids, na atualidade, são decorrentes de infarto agudo do miocárdio. Fatores de risco clássicos para aterosclerose tendem a ser mais prevalentes neste grupo, como *hiperlipidemia* (principalmente aumento de triglicerídeos e diminuição do HDL) e *tabagismo*. Hoje já está claro que a própria replicação viral, ao induzir ativação imunoinflamatória aberrante, por si só aumenta o risco cardiovascular (ex.: síntese de fatores pró-trombóticos; disfunção endotelial). As alterações do metabolismo lipoproteico ainda podem ser agravadas pela TARV (ex.: inibidores de protease)...

A despeito desta última observação, botando na balança os riscos e benefícios, podemos dizer que um controle adequado da replicação viral reduz o risco cardiovascular, e por isso todo paciente de alto risco pelo *escore de Fra-*

mingham (> 20% em dez anos) pode iniciar a TARV independentemente da contagem de CD4. Os demais fatores de risco cardiovascular devem ser abordados de forma individualizada, seguindo as mesmas recomendações terapêuticas preconizadas para a população geral.

Outra forma de acometimento cardiovascular, típico da imunodepressão avançada (fases “tardias” da doença), é a **cardiomiopatia induzida pelo HIV** – possivelmente uma miocardite direta pelo próprio vírus. A clínica é de uma síndrome de *insuficiência cardíaca congestiva* (anasarca, dispneia aos esforços, ortopneia, DPN), acompanhada de dilatação biventricular. Condições como sarcoma de Kaposi, criptococose, Chagas e toxoplasmose também podem causar miocardite sintomática na Aids. O tratamento deve ser voltado para a doença de base (identificada por biópsia endomiocárdica), e no caso da cardiomiopatia induzida pelo HIV pode-se tentar a imunoglobulina humana intravenosa. Vale lembrar que o acometimento miocárdico pela toxoplasmose geralmente se acompanha de doença no SNC – logo, *diante deste diagnóstico, é mandatório realizar exames de neuroimagem, de preferência a RNM com contraste.*

SAIBA MAIS...

Como tratar a dislipidemia em pacientes HIV+?

Do mesmo modo que em outras situações, isto é, com dieta + atividades físicas (“prevenção positiva”), e com o emprego de agentes hipolipemiantes... As *estatinas* são metabolizadas pela enzima 3A4 do citocromo P450, a qual é inibida pelos inibidores de protease. Logo, os níveis séricos de estatina (e o risco de rabdomiólise fármaco-induzida) encontram-se aumentados pelo uso concomitante de IP... Felizmente, existem três estatinas que contornam esse problema, sendo seguras em associação com a TARV: **atorvastatina** (1ª escolha), **pravastatina** e **rosuvastatina**. Quando a hipertrigliceridemia predomina, a droga de escolha é o **gemfibrozil** (um fibrato). Lembre-se que devemos evitar a combinação de estatinas + fibratos, pelo grande aumento no risco de rabdomiólise...

PERICARDIOPATIAS. A pericardite aguda é incomum na infecção pelo HIV, porém até 5% dos soropositivos apresenta **derrame pericárdico crônico** moderado a grave. Tuberculose, MAC, criptococo, Kaposi e linfoma – além da própria ICC – representam as etiologias mais frequentes que devem ser abordadas de maneira específica. O diagnóstico é feito pela pericardiocentese. Óbitos por *tamponamento cardíaco* foram descritos nos casos de sarcoma de Kaposi com disseminação intrapericárdica que complicaram com hemorragia local.

A **endocardite trombótica não bacteriana** (“endocardite marântica”) era uma complicação bastante prevalente antes do advento da TARV (vista em cerca de 10% dos portadores de Aids avançada). Em boa parte dos casos, ocorriam eventos tromboembólicos repetitivos... Felizmente, com a TARV, a endocardite marântica associada ao HIV tornou-se uma condição extremamente rara! A **endocardite bacteriana**, por sua vez, está mais associada ao uso de drogas ilícitas endovenosas.

5. MANIFESTAÇÕES NO TUBO DIGESTIVO

Com muita frequência, a Aids acomete o tubo digestivo, da boca ao ânus. Na imensa maioria das vezes tratam-se de infecções oportunistas, mas, não raro, a causa dos sintomas é uma neoplasia – como linfoma e sarcoma de Kaposi – ou o próprio HIV.

LESÕES OROFARÍNGEAS. Estude a **Tabela 4** e as **FIGURAS 3, 4 e 5**.

LESÕES DO ESÔFAGO. Devem ser suspeitadas em todo paciente com *dor retroesternal* e *odinofagia* (piora da dor à deglutição), sendo mandatório realizar uma EDA para esclarecer o diagnóstico. As principais etiologias são: (1) *Candida*; (2) CMV; e (3) *Herpes-simplex*. O aspecto das lesões esofágicas por *Candida* é semelhante ao que foi descrito na **Tabela 4** para as lesões orais e, comumente, ambas

Tab. 4

Principais Manifestações Orofaringeas na Infecção pelo HIV		
Candidíase	Representam sinais de imunodeficiência progressiva, devendo ser vistas como prenúncios de que "a Aids está chegando".	Exsudato branco (removível com espátula) e geralmente indolor, com base eritematosa. Predomina no palato mole e na borda gengival. O diagnóstico é feito pela demonstração de <i>pseudo-hifas</i> no exame direto do raspado superficial. Tratamento: nistatina tópica (casos leves) ou fluconazol sistêmico (casos graves, refratários ou associados à esofagite).
Leucoplasia Pilosa		Lesão branca não exsudativa (não removível com espátula), geralmente na borda lateral da língua e mucosa bucal adjacente. Associa-se à replicação local do EBV. <i>Não é uma lesão pré-neoplásica!</i> Em geral, não requer tratamento, mas este pode ser feito com podofilina tópica em casos muito incômodos (ex.: sangramento frequente).
Úlceras Aftosas		Provavelmente uma consequência da ativação imunoinflamatória aberrante induzida pelo HIV (excesso de citocinas pró-inflamatórias). <i>Em geral são lesões extremamente dolorosas...</i> Predominam na parede posterior da orofaringe. O tratamento é feito com anestésicos tópicos e talidomida (100-200 mg/dia, por 7-28 dias dependendo da evolução).

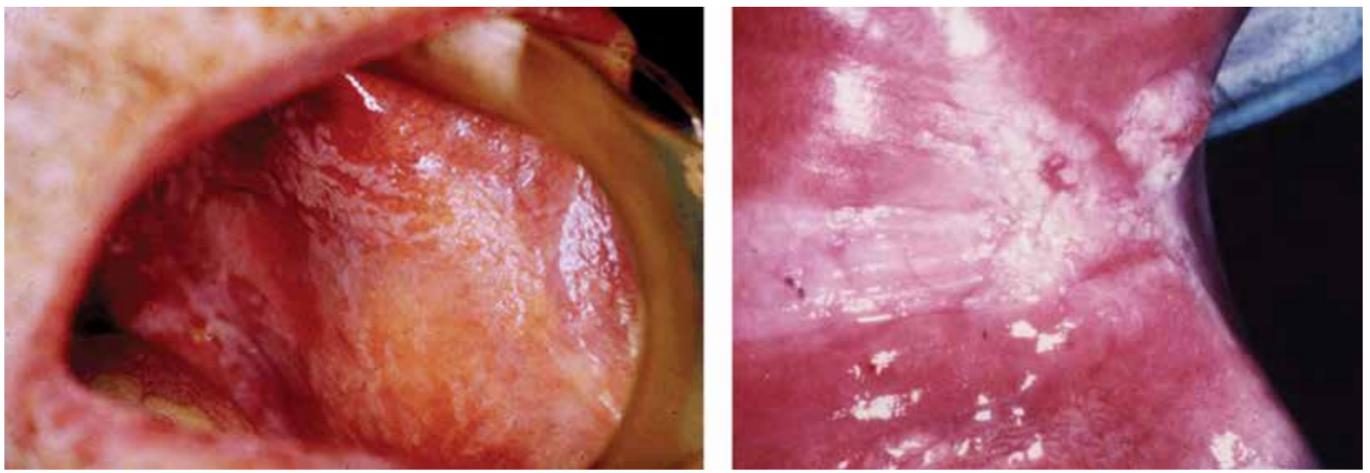


Fig. 3: Candidíase oral. Observe a presença de exsudato branco sobre uma base eritematosa (pseudomembranas) e queilite angular (lesão no canto da boca).



Fig. 4: Leucoplasia pilosa oral.



Fig. 5: Úlcera aftosa.

as manifestações coexistem. Na infecção pelo CMV, é clássico o encontro de uma úlcera única de grandes dimensões (> 2 cm), enquanto o HSV tipicamente produz múltiplas pequenas úlceras agrupadas. Tratamento sistêmico, com antifúngicos ou antivirais específicos, deve sempre ser instituído.

Úlceras aftosas também podem aparecer na mucosa do esôfago, devendo ser igualmente tratadas com talidomida. Sarcoma de Kaposi e linfoma podem infiltrar o esôfago no contexto da doença disseminada.

LESÕES DO ESTÔMAGO. De um modo geral são infrequentes na infecção pelo HIV, ainda que a acloridria seja um achado comum. Alguns indivíduos desenvolvem lesões de Kaposi e linfoma num contexto de doença disseminada.

LESÕES DOS INTESTINOS. *Diarreia, dor abdominal e febre* representam sinais e sintomas altamente prevalentes ao longo da história natural da infecção pelo HIV, abrindo um amplo leque de possibilidades diagnósticas! Aqui são muito frequentes as infecções bacterianas, virais (incluindo o próprio HIV) e por protozoários, mas também podemos encontrar infecções fúngicas e micobacterianas, além de neoplasias e efeitos colaterais da TARV...

- Infecções Bacterianas

Patógenos como *Salmonella*, *Shigella* e *Campylobacter* são mais comuns em homossexuais masculinos, causando doença mais grave na vigência de Aids (maior risco de bacteremia). A **salmonelose não tifoide** (*S. typhimurium*), por exemplo, é cerca de vinte vezes mais fre-

quente nesses indivíduos, e cursa com um quadro de febre, anorexia, fadiga e diarreia. O diagnóstico é confirmado por hemo e/ou coprocultura, e o uso de ciprofloxacina por período ≥ 6 meses é recomendado. A **febre tifoide** (*S. typhi*) também é mais incidente no paciente HIV+ em regiões endêmicas. **Disenteria aguda** por *Shigella* ou *Campylobacter* – com forte dor abdominal em cólica, febre alta e diarreia sangüinolenta/leucócitos fecais aumentados – apresenta incidência aumentada na Aids. A primeira faz bacteremia em 50% das vezes, enquanto na segunda este evento é esperado em cerca de 10% dos casos. O diagnóstico também é feito por hemo e/ou coprocultura.

- Infecções por Protozoários

Os três protozoários que mais provocam diarreia (geralmente crônica) no paciente HIV+ são: (1) *Cryptosporidia*; (2) *Microsporidia*; e (3) *Isospora*.

A criptosporidíase possui incidência de 1% ao ano com CD4 < 300, sendo adquirida por consumo de água ou alimentos contaminados. O principal agente etiológico é o *Cryptosporidium parvum*. A apresentação clínica varia em função do grau de imunodepressão... Pacientes com CD4 relativamente preservado tendem a cursar com *episódios únicos ou recorrentes de diarreia aguda autolimitada*. Já os portadores de Aids avançada têm *diarreia grave e persistente, ameaçadora à vida* (pode haver perda de até 25 litros de fezes/dia). Em 75% dos casos existe dor abdominal em cólica, e em 25% ocorrem náuseas e vômitos. Às vezes a doença se estende para a árvore biliar, surgindo colecistite alitiásica ou colangite. Pancreatite aguda é outra complicação possível, secundária à *oddite* (inflamação e estenose do esfíncter de

Oddi na papila duodenal). O diagnóstico é confirmado pela **identificação de oocistos ou do próprio parasita no exame de fezes** (coloração de Ziehl-Neelsen modificada – ver **FIGURA 6**) ou na **biópsia de intestino delgado**. O tratamento é essencialmente de suporte, e a TARV costuma melhorar o quadro. A nitazoxanida (*Annita*[®], até 2 g/dia) também pode ajudar a diminuir os sintomas.

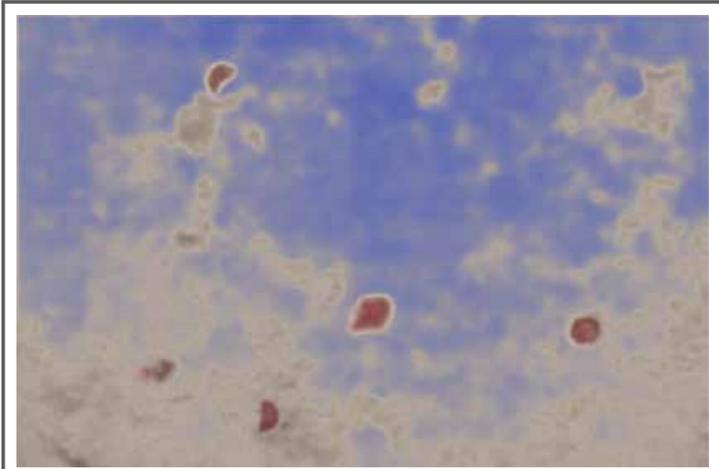


Fig. 6: *Cryptosporidium parvum* nas fezes (Ziehl-Neelsen modificado).

A microsporidíase possui manifestações gastrointestinais semelhantes às da criptosporidíase. A grande diferença é que esta condição é causada por protozoários de pequeno tamanho, obrigatoriamente intracelulares (espécie mais comum = *Enterocytozoon bieneusi*), o que dificulta o diagnóstico pelo exame de fezes com microscopia óptica convencional. A confirmação idealmente deve ser feita pela **microscopia eletrônica das fezes ou aspirado/biópsia intestinal**, o que é pouco disponível na prática. Outra diferença importante é que a microsporidíase pode se disseminar para diversos sítios extraintestinais (ex.: olhos, fígado, SNC, músculos), provocando lesão local (ex.: conjuntivite, hepatite etc.). O tratamento também deve ser de suporte, e a TARV costuma melhorar o quadro. O albendazol (400 mg 2x/dia) por ser benéfico em alguns pacientes.

A isosporidíase é causada pela *Isospora belli*, um patógeno típico de regiões tropicais e subtropicais. As queixas gastrointestinais básicas também são semelhantes ao que foi descrito para a criptosporidíase, e pode ocorrer diarreia grave. **O diagnóstico é confirmado pelo exame de fezes, que revela a presença de oocistos.** A

principal diferença entre os oocistos de *Isospora* e os de *Cryptosporidium* é o grande tamanho dos primeiros (cerca de cinco vezes maiores que os de *Cryptosporidium*). A importância prática de se realizar um diagnóstico diferencial acurado reside no fato de que a isosporidíase responde muito bem ao SMX-TMP, independentemente da TARV.

Veja na **Tabela 5** um resumo sobre protozoários intestinais *versus* HIV.

- Infecções Virais

A colite por Citomegalovírus (CMV) acomete 5-10% dos portadores de Aids na ausência de TARV. O quadro é marcado por diarreia crônica, dor abdominal, perda ponderal e anorexia. O diagnóstico é confirmado pelo exame endoscópico (ex.: colonoscopia), que revela a presença de múltiplas ulcerações mucosas. A biópsia das lesões demonstra as típicas inclusões intranucleares (“olhos de coruja”) e intracitoplasmáticas. O tratamento consiste em *ganciclovir* ou *foscarnet* por 3 a 6 semanas (além da TARV efetiva). Todo portador de colite por CMV deve ser cuidadosamente investigado para a coexistência de retinite!

Define-se **enteropatia induzida pelo HIV** como o quadro de diarreia crônica em que nenhum agente etiológico além do HIV pode ser identificado. Hoje já está claro que o próprio HIV consegue lesar a mucosa do tubo digestivo... Ocorre atrofia e redução do número de figuras de mitose ou, em outras palavras, o HIV induz um *estado hiporregenerativo* na mucosa gastrointestinal! Isso leva à perda de enzimas digestivas na borda em escova dos enterócitos, resultando em deficiência de lactase e síndrome de má absorção. O tratamento deve ser de suporte, buscando-se a TARV efetiva.

- Micobactérias e Fungos

Na Aids avançada pode haver infiltração difusa da parede intestinal por MAC, o que gera sinais e sintomas de uma síndrome disabsortiva clássica. Micoses como histoplasmoze, coccidioidomicose e penicilinoze também po-

Tab. 5

Resumo Sobre os Principais Protozoários Intestinais no Paciente HIV+		
Criptosporidíase	Apresentação variável conforme o grau de imunodepressão. Pode se estender para a árvore biliar (colangite, colecistite, pancreatite). Diagnóstico: oocistos ou germes nas fezes ou na bx de delgado.	Tratamento de suporte, com reposição eletrolítica, nutricional e TARV. A nitazoxanida pode ajudar a diminuir os sintomas.
Microsporidíase	Queixas muito parecidas com as acima, com a diferença que a doença pode acometer diversos sítios extraintestinais (ex.: olhos, fígado, SNC, músculos). Como se tratam de germes pequenos e intracelulares, o diagnóstico idealmente requer microscopia eletrônica (fezes ou aspirado/bx intestinal).	Tratamento de suporte, com reposição eletrolítica, nutricional e TARV. O albendazol pode ajudar a diminuir os sintomas.
Isosporidíase	Quadro gastrointestinal básico semelhante aos demais. Diagnóstico por exame de fezes, seus oocistos diferem dos de <i>Cryptosporidium</i> pelo grande tamanho (até 5x maior).	O tratamento com SMX-TMP é altamente eficaz.



dem cursar com diarreia, dor abdominal e febre, geralmente num contexto de doença disseminada. Quadros de peritonite primária podem ser causados pelo *Coccidioides immitis* (endêmico nos EUA).

Observe na **FIGURA 7** um roteiro para a investigação da diarreia no paciente HIV+. Em cerca de 50% das vezes a etapa inicial já consegue revelar o diagnóstico. Em 30%, somente o exame endoscópico esclarece a etiologia do quadro. Nos 20% restantes, nenhum agente etiológico consegue ser identificado e, neste contexto, a presença de diarreia por > 1 mês permite o diagnóstico presuntivo de enteropatia induzida pelo HIV.

A causa mais comum de doença perirretal no paciente HIV+ é o *herpes-simplex* (geralmente o tipo 2). Na Aids, o aspecto das lesões costuma ser atípico, isto é, em vez de agrupamentos de vesículas podemos encontrar **grandes áreas de ulceração desnuda e confluyente, extremamente dolorosas** (às vezes se estendendo pela fissura interglútea). O tratamento é feito com aciclovir ou foscarnet sistêmico. Outras lesões perirretais na Aids são o condiloma acuminado – ou *verruca anogenital* (HPV) – o sarcoma de Kaposi e o câncer anal.

LESÕES HEPATOBILIARES. Atualmente, cerca de 1/3 das mortes em portadores de HIV/Aids se relaciona de alguma forma à existência de problemas hepáticos. As principais condições envolvidas são: (1) hepatites virais crônicas; (2) esteatose hepática; (3) hipersensibilidade medicamentosa; (4) síndrome da reconstituição imune (geralmente na forma de uma “hepatite granulomatosa”).

- Coinfecção com Hepatites Virais

A taxa de coinfecção por HIV e vírus hepatotrópicos varia conforme a região geográfica. Geralmente, a coinfecção tende a ser mais frequente em usuários de drogas ilícitas endovenosas.

A presença do HIV influi negativamente no curso das hepatites virais... Por exemplo: sabe-se que a chance de cronificação da hepatite B (HBsAg+ por > 6 meses) é cerca de três vezes maior que na população geral. O paciente HIV+ é menos capaz de reagir à presença dos vírus hepatotrópicos, o que diminui a probabilidade de imunoe eliminação desses agentes! Corroborra a esta percepção o fato de a resposta ao tratamento imunestimulante (interferon) ser bastante inferior na vigência de Aids. A morbimortalidade, por conseguinte, está aumentada na coinfecção: o risco de óbito por hepatite B crônica é de quatro a dez vezes maior no paciente coinfectado pelo HIV.

Um conceito essencial é que os antivirais utilizados no combate ao HBV também são ativos contra o HIV (lamivudina, emtricitabina, adefovir/tenofovir/entecavir). Logo, se houver indicação de tratar o vírus B, é obrigatório iniciar a TARV (independentemente do CD4), pois a exposição do HIV à monoterapia com alguma dessas drogas resulta em rápida aquisição de resistência e perda de uma opção de antirretroviral.

A infecção pelo HCV também é “facilitada” pela presença do HIV: a carga viral do HCV nos coinfectados é em média dez vezes maior que nos indivíduos HIV-. O risco de óbito (por falência hepática) também é cerca de dez vezes mais alto na vigência da coinfecção.

SAIBA MAIS...

Seria o vírus da “hepatite G” benéfico?

Cerca de 50% da população norteamericana encontra-se cronicamente infectada pelo **vírus GB-C** (também conhecido como “vírus da hepatite G”), o que pode ser comprovado pela detecção de seu RNA no plasma e no parênquima hepático desses indivíduos. Parece, no entanto, que o vírus GB-C não é uma causa frequente de hepatopatia aguda ou crônica (seu papel nas hepatites humanas ainda é incerto)... Seja como for, diversas evidências têm sugerido que na coinfeção com o HIV parece haver uma “desaceleração” na velocidade de evolução para Aids! A principal teoria é de que ambos os agentes competiriam pela mesma maquinaria enzimática do hospedeiro, reduzindo assim a taxa de replicação do HIV.

- Hipersensibilidade Medicamentosa

Diversos fármacos comumente prescritos aos pacientes HIV+ podem causar hepatotoxicidade. Os ITRN, por exemplo, ao inibirem a DNA-polimerase mitocondrial, podem trazer sérios prejuízos ao metabolismo oxidativo dos lipídios, produzindo *esteatose hepática*. Caso mais graves evoluem com acidose metabólica importante e até mesmo falência hepática aguda. O reconhecimento precoce e a suspensão do agente implicado são essenciais para a reversibilidade do quadro.

- Hepatites Granulomatosas

Infecções micobacterianas e fúngicas (ex.: TB, MAC, histoplasmose) representam as principais etiologias de inflamação granulomatosa do fígado, que muitas vezes se manifesta no contexto da **SRI** (ver capítulo 2). Eventualmente, tais doenças podem se apresentar como massas hepáticas (ex.: tuberculoma). O diagnóstico é confirmado pela biópsia das lesões.

Hiperplasia Nodular Regenerativa (HNR)

Esta rara condição, caracterizada por múltiplos pequenos nódulos regenerativos no parênquima hepático, tem sido encontrada em pacientes HIV+ com doença hepática *criptogênica*. O uso de ddl e a presença de trombofilia parecem ser fatores predisponentes, porém a fisiopatogênese ainda é incerta (seria um distúrbio vascular levando a focos de necrose isquêmica e nódulos hiperplásicos regenerativos?). Assim, o diagnóstico de HNR deve ser aventado perante todo portador do HIV que apresenta cirrose hepática/hipertensão porta de etiologia obscura, especialmente se houver história de uso de ddl.

LESÕES PANCREÁTICAS. Em geral são causadas por toxicidade medicamentosa. As drogas mais comumente envolvidas são o *ddl* e a *pentamidina*. O CMV é uma causa impor-

tante de pancreatite aguda infecciosa. Infecções fúngicas disseminadas (ex.: histoplasmose) também podem cursar com pancreatopatia.

6. MANIFESTAÇÕES RENAIS E GENITURINÁRIAS

A maior causa de IRC terminal nos portadores do HIV é a **Nefropatia Associada ao HIV** (HIVAN). Trata-se de uma glomerulopatia crônica, que na histopatologia renal apresenta padrão de **GESF** em 80% dos casos e Glomerulonefrite Proliferativa Mesangial (GPM) em 10-15% (muitos pacientes desenvolvem “GESF colapsante”, uma variante mais agressiva da GESF). A clínica é de proteinúria (por vezes na faixa nefrótica), azotemia progressiva e rins de tamanho aumentado, hiperecogênicos à USG. *Edema e HAS, curiosamente, são manifestações incomuns!* A HIVAN é típica da Aids avançada, no entanto, pode aparecer a qualquer momento durante a evolução da doença, inclusive em crianças recém-infectadas. A TARV efetiva consegue conter a progressão da glomerulopatia, e por isso a presença de HIVAN indica o início imediato da TARV independentemente da contagem de CD4. Drogas para reduzir a proteinúria (ex.: IECA) também devem ser prescritas.

O uso de **glicocorticoide** (ex.: *prednisona 1 mg/kg/dia* por 2 meses, com desmame gradual ao longo dos próximos 2-4 meses) pode ser considerado quando o portador de HIVAN evolui com piora progressiva da função renal a despeito da TARV.

Nefrotoxicidade medicamentosa é outro problema frequente nos portadores do HIV! As drogas mais envolvidas são listadas na **Tabela 6**.

Tab. 6

Principais Fármacos Causadores de Nefrotoxicidade em Pacientes HIV+

- Pentamidina	- Cidofovir
- Anfotericina B	- Tenofovir
- Adefovir	- Foscarnet
- Sulfadiazina (micro-cristais intratubulares)	- Indinavir (nefrolitíase)

Obs.: Aumentos da creatinina plasmática são comuns com o uso de SMX-TMP em altas doses. Contudo, trata-se apenas de inibição competitiva da secreção tubular de creatinina pelo TMP, e não nefrotoxicidade propriamente dita...

- Infecções Genitais

As DST “andam junto” com o HIV, não apenas por compartilharem o mesmo fator de risco principal (sexo desprotegido) como também porque a presença de uma condição facilita a aquisição da outra em todos os tipos de relação sexual (incluindo o sexo heterossexual). A abordagem diagnóstico-terapêutica deve ser a mesma preconizada para indivíduos HIV- (isto é, “abordagem sindrômica”, estudada com detalhes no módulo de Ginecologia do MEDCURSO). Cumpre ressaltar, todavia, que na Aids aumenta

muito a probabilidade de manifestações sistêmicas de algumas condições, em particular a **sífilis**, que tem maior chance de se apresentar como sífilis “secundária”. Observe na **FIGURA 8** o *rash* cutâneo característico da sífilis secundária, denominado *Condylomata lata*. Esta é a forma mais comum de sífilis na Aids... A sífilis “terciária” também deve ser sempre investigada (ex.: punção lombar com dosagem de VDRL no liquor para a pesquisa de neurosífilis).



Fig. 8: Condylomata lata. Paciente HIV+ com pápulas e nódulos eritematosos – alguns pustulosos – disseminados por todo o corpo. A microscopia de campo escuro do material obtido de uma das lesões revelou a presença de grande quantidade de espiroquetas.

SAIBA MAIS...

Diagnóstico de sífilis na Aids

Devido à ativação imunoinflamatória aberrante (que se acompanha de *hipergamaglobulinemia policlonal*), um VDRL positivo pode ser apenas um “falso-positivo” no paciente infectado pelo HIV. Por outro lado, em face da imunodeficiência profunda, a positividade do VDRL e do FTA-Abs (teste treponêmico específico) pode ser atrasada ou simplesmente não acontecer no portador de Aids recém-infectado pelo *Treponema pallidum*... Logo, não raro, torna-se difícil confirmar o diagnóstico de sífilis quando da coinfeção pelo HIV!!! Sempre que possível – diante de forte suspeita clínica – deve-se realizar a **pesquisa direta de espiroquetas pelo exame de campo escuro** (um método microscópico), independentemente do resultado das sorologias. O tratamento é feito com penicilina ou doxiciclina.

Em mulheres HIV+, a incidência de **candidíase vulvovaginal** está aumentada (prurido, dor e leucorreia). Em muitos casos ocorre disseminação local regional da doença, com um típico *rash morbiliforme* (“semelhante ao sarampo”) que pode atingir as coxas. O diagnóstico é facilmente confirmado pela demonstração de pseudo-hifas no exame microscópico do raspado superficial, utilizando KOH a 10%. O tratamento dos casos brandos é feito com nistatina tópica. Infecções mais graves são abordadas com fluconazol oral.

7. MANIFESTAÇÕES ENDOCRINOMETABÓLICAS

LIPODISTROFIA. Esta síndrome é caracterizada pela combinação de *hipercolesterolemia*,

hipertrigliceridemia, *aumento de apolipoproteína B* e *resistência à insulina* (hiperglicemia + hiperinsulinemia), acompanhada por mudanças estereotipadas na distribuição do tecido adiposo corporal: (1) **lipoatrofia periférica** – afinamento do panículo adiposo nas extremidades, nádegas e rosto; (2) **lipo-hipertrofia central** – acúmulo de gordura no abdome, tronco, mamas e dorso (ex.: corcova de búfalo). Pode ser encontrada, em graus variáveis, em até **75%** dos portadores do HIV em uso de TARV. O ARV mais associado à lipodistrofia é a *estavadina*, mas a *zidovudina* e os *inibidores de protease* também podem ser implicados. Cerca de 20% dos pacientes apresentam critérios formais para o diagnóstico de **síndrome metabólica**. Além do controle dos fatores de risco cardiovascular pelos métodos tradicionais (mudanças de estilo de vida + medicações como as estatinas), portadores de lipodistrofia podem requerer intervenções cirúrgicas reparadoras para amenizar os efeitos estéticos da redistribuição da gordura corpórea (ex.: preenchimento facial, prótese glútea, lipoaspiração)...

DOENÇAS ÓSSEAS. Atualmente, a infecção pelo HIV é considerada fator de risco independente para distúrbios da mineralização óssea. Logo, ela aumenta o risco de fraturas, particularmente em mulheres após a menopausa e homens com > 50 anos de idade. *Osteopenia* pode ser observada em cerca de 40% das mulheres soropositivas. Franca *osteoporose*, por outro lado, só está presente em 7% dos casos. O tratamento da osteoporose no paciente HIV+ é semelhante ao da população geral, incluindo suplementação de cálcio + vitamina D e uso de bisfosfonados (a droga de escolha é o **alendronato**). A *osteonecrose* (também chamada de “necrose asséptica” ou “avascular” do osso) é encontrada na cabeça do fêmur e/ou do úmero em até 4% dos pacientes, muitas vezes de forma assintomática (achado fortuito nos exames de imagem). Todo paciente HIV+ com queixa de dor persistente no quadril ou no ombro deve ser avaliado para esta possibilidade diagnóstica (o exame de escolha é a RNM). O tratamento pode ser conservador (analgesia) nas fases iniciais, mas casos avançados e acompanhados de incongruência articular geralmente necessitam de uma abordagem cirúrgica (ex.: osteotomia, artroplastia total).

SÍNDROME DA ANTIDIURESE INAPROPRIADA. *Hiponatremia* por Secreção Inapropriada de ADH (SIADH) costuma aparecer no paciente HIV+ no contexto de doenças oportunistas do pulmão (ex.: PCP) ou do SNC (ex.: TB, linfoma). O principal diagnóstico diferencial é com insuficiência adrenal (ver adiante). A *ausência de hipercalemia* fala contra esta última hipótese...

INSUFICIÊNCIA ADRENAL. Diversas condições oportunistas podem levar à destruição das glândulas adrenais. As mais comuns são: (1) tuberculose/MAC; (2) CMV; (3) criptococose; e (4) histoplasmose. Dentre as drogas que causam toxicidade adrenal, merece destaque o *cetoconazol* (utilizado por longos períodos no

tratamento de manutenção de algumas micoses sistêmicas). No caso das infecções oportunistas o quadro costuma ser irreversível, pois a insuficiência adrenal só se manifesta quando > 90% do parênquima é destruído. No caso da toxicidade medicamentosa, basta suspender a droga implicada.

SAIBA MAIS...

Síndrome de Cushing “facilitada” pela TARV

O **ritonavir** é um potente inibidor da enzima CYP3A4. Esta é a enzima que metaboliza os glicocorticoides no fígado... Logo, usuários de TARV que fazem uso de ritonavir encontram-se mais propensos à toxicidade sistêmica dos glicocorticoides, pois a meia-vida dessas drogas fica muito prolongada na presença do ritonavir! Tal fenômeno pode ser observado até mesmo quando os glicocorticoides são ministrados pela via inalatória...

TIREOIDOPATIA. A forma mais comum de tireoidopatia na Aids é o **hipotireoidismo subclínico**, presente em até 10% dos usuários de TARV. Em boa parte dos casos tal, achado representa uma forma leve de SRI (em resposta à invasão do parênquima da glândula por patógenos como *P. jiroveci*, CMV, micobactérias e *Toxoplasma*). Em outros pacientes, trata-se de uma reativação da doença de Hashimoto pela SRI. O diagnóstico etiológico pode ser confirmado pela PAAF (Punção Aspirativa por Agulha Fina) ou mesmo por biópsia aberta. A doença de Graves (hipertireoidismo autoimune) também pode se manifestar em consequência à reconstituição imune, mas isso, em geral, acontece de forma mais tardia (o Graves costuma surgir entre 9-48 meses após o início da TARV).

HIPOGONADISMO. A disfunção gonadal é um problema típico dos homens HIV+ (a infecção não parece afetar os ciclos menstruais, exceto na Aids avançada). Cerca de 20-50% dos homens HIV+ desenvolvem sinais e sintomas compatíveis com hipoandrogenismo (ex.: perda da libido, disfunção erétil, hipotrofia muscular). O hipogonadismo pode ser secundário à toxicidade do *ganciclovir*. O diagnóstico, no homem, deve ser confirmado pela dosagem sérica de testosterona, e o tratamento consiste na reposição exógena do hormônio.

8. MANIFESTAÇÕES AUTOIMUNES E REUMATOLÓGICAS

Já vimos que, por mais paradoxais que essas manifestações pareçam (“como pode o paciente ter seu sistema imune exacerbado se na infecção pelo HIV é esperada a imunodepressão?”), existe uma explicação racional: a presença do HIV no corpo induz um estado generalizado de hipersecreção de mediadores pró-inflamatórios. É importante reconhecer que este aumento não significa uma maior eficiência nas respostas imunológicas, pelo contrário: um sistema muito “ligadão” rapidamente se

torna disfuncionante! Ocorre exaustão e apoptose celular, além de se aumentar o fornecimento de substrato (linfócitos T CD4+ ativados) necessário para a replicação viral...

Três tipos básicos de fenômenos autoimunes ocorrem com frequência aumentada no portador do HIV: (1) reações de hipersensibilidade imediata; (2) artrites reativas; (3) linfocitoses infiltrativas difusas.

- Reações de Hipersensibilidade Imediata a Fármacos

Na medida em que a infecção pelo HIV progride, reações alérgicas tornam-se cada vez mais frequentes e intensas. Grande exemplo é o *rash* cutâneo induzido por SMX-TMP (encontrado até 65% dos pacientes com Aids). Felizmente, na maioria das vezes, essas reações são leves e toleráveis e não obrigam a suspensão das drogas! *A síndrome de anafilaxia (reação alérgica grave, com repercussões sistêmicas como comprometimento cardiocirculatório e edema de mucosas) é extremamente rara em pacientes infectados pelo HIV.*

- Linfocitoses Infiltrativas Difusas

Um quadro semelhante a uma síndrome de Sjögren grave e extensa pode aparecer no paciente HIV+... Trata-se da **DILS** (*Diffuse Infiltrative Lymphocytosis Syndrome*), uma condição que acomete múltiplos órgãos e tecidos, com predomínio sobre as glândulas salivares, lacrimais e pulmões, podendo acometer também nervos periféricos, músculo, fígado e rins (acidose tubular renal)... As principais diferenças entre a síndrome de Sjögren convencional e a DILS são: (1) o infiltrado tecidual do Sjögren

SAIBA MAIS...

Outras complicações articulares da Aids

Distúrbios articulares sem causa aparente podem ser atribuídos a um efeito direto do HIV no tecido sinovial. A forma mais comum de apresentação é a chamada **artropatia associada ao HIV**, um quadro de oligoartrite transitória em grandes articulações (joelho, tornozelo). Não se espera a ocorrência de erosões articulares, e por isso o RX simples é de pouca utilidade no diagnóstico. O tratamento sintomático com AINEs também costuma surtir pouco efeito, sendo o quadro, na maioria das vezes, autolimitado... Outra manifestação direta do HIV nas articulações é a chamada **síndrome articular dolorosa**, que muitos acreditam refletir a fase de infecção aguda do tecido sinovial por este vírus! O paciente se queixa de artralguas súbitas e intensas, acometendo joelhos, cotovelos e ombros. O quadro dura de 2 a 24h, evoluindo para a resolução espontânea. Alguns doentes se queixam de dores tão excruciantes que é preciso instituir analgesia opioide... **Artrite séptica** (principalmente por fungos e micobactérias) também tende a ser mais frequente em portadores do HIV.

Tab. 7

Principais Causas de Anemia na Infecção pelo HIV/Aids	
Drogas	- <u>AZT</u> : os precursores eritroides são especialmente sensíveis ao bloqueio da maturação celular induzido pelo AZT, e o paciente pode apresentar anemia antes mesmo da queda na contagem de outras células sanguíneas. O VCM está tipicamente aumentado (anemia macrocítica); - <u>Dapsona</u> : induz hemólise em portadores de deficiência de G6PD, e pode induzir metemoglobinemia; - <u>Outras</u> : SMX-TMP, pirimetamina, ganciclovir, foscarnet, IFN-alfa, 5-flucitocina, metotrexate.
Falência Medular	Num contexto de micobacteriose ou micose disseminada (ex.: TB, MAC, histoplasmoses), é comum a ocorrência de <i>anemia mieloftísica</i> , que se acompanha de pancitopenia (falência medular por infiltração infecciosa). Os linfomas também podem justificar tal achado.
Deficiências Nutricionais	A frequente presença de acloridria e/ou síndrome disabsortiva (no contexto da diarreia crônica) pode levar à carência de vitamina B12 e à anemia megaloblástica.
Parvovírus B19	Por conta de seu tropismo por precursores eritroides na medula, este vírus pode causar "aplasia vermelha pura", isto é, um quadro de grave anemia hipoproliferativa isolada. O tratamento é feito com Imunoglobulina Humana Intravenosa (IVIG).

Obs.: Devido à hipergamaglobulinemia policlonal que acompanha a infecção pelo HIV, o teste de Coombs direto (presença de autoanticorpos antiglobulina) pode ser positivo em até 20% dos pacientes. O surgimento de franca anemia hemolítica autoimune, contudo, é raro.

gren é composto por linfócitos T CD4+, ao passo que o infiltrado tecidual da DILS tem predomínio de linfócitos T CD8+; (2) o Sjögren é mais comum em mulheres anti-Ro e anti-La positivo, enquanto a DILS acomete mais homens anti-Ro e anti-La negativo. A TARV exerce efeito benéfico sobre a DILS.

- Artrite Reativa

Atralgia é um sintoma referido por cerca de 1/3 dos portadores do HIV. Em 5-10% dos casos, um quadro de franca artrite (aumento de volume articular) pode ser encontrado! Uma das formas mais comuns de artrite no contexto da infecção pelo HIV é a **artrite reativa**, um tipo de espondiloartropatia soronegativa. Curiosamente, a incidência de artrite reativa aumenta na medida em que a competência imunológica se reduz... A explicação mais aceita é que a imunodepressão progressiva favorece a ocorrência de infecções por patógenos associados a esta condição (ex.: certas infecções venéreas e intestinais).

9. MANIFESTAÇÕES HEMATOPOIÉTICAS

Combinações variadas de *citopenias* (anemia, leucopenia e plaquetopenia), assim como sinais de *infiltração do sistema reticuloendotelial* (linfadenopatia, hepatoesplenomegalia) são achados bastante prevalentes no curso da infecção pelo HIV. Exame histopatológico direto dos tecidos envolvidos, aliado à cultura e outros métodos destinados à pesquisa de infecções, costumam revelar o diagnóstico etiológico na imensa maioria dos casos. Já descrevemos no item 2 deste capítulo a síndrome de *linfadenopatia generalizada progressiva*. As doenças linfoproliferativas serão abordadas no item 13, adiante...

A **anemia** é a alteração hematológica mais comum na Aids e, na ausência de um diagnóstico etiológico específico, constitui fator independente de mau prognóstico. A **Tabela 7** reúne as principais causas de anemia nesses pacientes.

Com relação à **leucopenia**, pode-se dizer que a **linfopenia** é um evento esperado no decorrer da infecção pelo HIV, devido à queda na contagem de linfócitos T CD4+. A **neutropenia** também pode ser encontrada, mas raramente é grave o bastante para justificar infecções bacterianas ou fúngicas invasivas. Certas complicações oportunistas incomuns na Aids podem se tornar mais prevalentes na vigência de neutropenia importante, por exemplo: aspergilose invasiva, mucormicose... Seja qual for a causa da neutropenia, seu controle envolve a administração de fator de crescimento para granu-

SAIBA MAIS...

Efeitos da esplenectomia sobre a contagem de CD4

Portadores do HIV submetidos à esplenectomia para tratamento de plaquetopenia refratária apresentam não apenas um aumento na contagem de plaquetas como também uma redistribuição dos linfócitos T CD4+ fisiologicamente "estacionados" no parênquima esplênico, o que faz a contagem de CD4 aumentar de maneira "artificial". Logo, o nível absoluto de CD4 se torna relativamente impreciso como guia para a tomada de decisões terapêuticas e profiláticas (isto é, o grau de imunocompetência fica *superestimado*, pois o CD4 está acima do "real"). Nesta situação, devemos utilizar o percentual de CD4 em relação ao total de linfócitos, em vez de sua contagem absoluta... Como referência, um CD4 = 15% do total equivale a uma contagem absoluta em torno de 200 céls/microl.

lócitos e macrófagos (GM-CSF). Não há evidências de que tais drogas promovam aumento da carga viral.

A **trombocitopenia** é um achado bastante comum no paciente HIV+, sendo habitualmente assintomática. Na ausência de TARV, 3% dos indivíduos com CD4 > 400 possuem plaquetas < 150.000/ml. Esta cifra aumenta para 10% quando o CD4 cai para < 400. A TARV efetiva, ao controlar a replicação viral, resulta em melhora da plaquetopenia, desde que não haja outras causas como coinfeção pelo HCV, cirrose hepática (com hiperesplenismo) ou toxicidade medicamentosa. Somente diante de uma plaquetopenia muito intensa (< 20.000/ml) é que se indicam abordagens alternativas, como o uso de Imunoglobulina Humana Intravenosa (IVIG), *rituximab* (anticorpo monoclonal anti-CD20) ou mesmo esplenectomia.



FENÔMENOS TROMBOEMBÓLICOS.

Pacientes HIV+ desenvolvem tromboembolismo venoso a uma taxa de 1% ao ano. O risco em comparação com pessoas normais é cerca de dez vezes maior, logo, a infecção pelo HIV é um poderoso fator de risco para trombose! E quanto mais grave a doença (menores contagens de CD4), maior o risco... A explicação para este fenômeno, mais uma vez, reside na hiperestimulação aberrante do sistema imunoinflamatório: disfunção endotelial, aumento na produção de citocinas com efeito pró-

-trombótico, produção de autoanticorpos que estimulam a cascata da coagulação (ex.: anticardiolipina, anticoagulante lúpico)... O aumento inexplicado dos níveis séricos de D-dímero (um produto de degradação da fibrina) é comprovadamente um fator de mau prognóstico na Aids.

10. MANIFESTAÇÕES DERMATOLÓGICAS

Observe na **Tabela 8** um resumo sobre as manifestações dermatológicas mais frequentes na infecção pelo HIV/Aids. Mais de 90% dos soropositivos apresentam uma ou mais dessas condições, logo, é imprescindível conhecer as principais...

11. MANIFESTAÇÕES NEUROLÓGICAS

Cerca de 1/3 dos portadores de Aids que não se encontram em uso de TARV desenvolve uma ou mais doenças oportunistas no SNC, com destaque para as infecções e neoplasias. Parcela significativa dos casos também apresenta alterações neuropsiquiátricas diretamente relacionadas à presença do HIV... Ao longo de toda a evolução da doença, é fato que a maioria dos soropositivos experimenta algum problema neurológico, o que contribui — e muito — para diminuir sua qualidade e expectativa de vida. Estude a **Tabela 9**.

Tab. 8

Principais Manifestações Dermatológicas na Infecção pelo HIV/Aids	
Dermatite Seborreica (FIGURA 9)	Presente em metade dos casos, tende a ser mais grave quanto menor for o CD4. Pode ser manifestação da SRI. Caracteriza-se pelo surgimento de placas eritemato-descamativas em áreas naturalmente ricas em glândulas sebáceas (ex.: centro da face, ouvido externo, couro cabeludo, tronco superior e regiões intertriginosas). Melhora com a TARV.
Foliculite (FIGURA 10)	Presente em até 20% dos casos, sendo mais grave quanto menor for o CD4. Caracteriza-se por um <i>rash</i> papular e pruriginoso, acometendo face, tronco e superfícies extensoras. Melhora com a TARV. Em longo prazo, o prurido pode resultar numa lesão cutânea crônica denominada <i>prurigo nodularis</i> .
Psoríase	Esta condição NÃO É mais frequente nos soropositivos, porém é importante ter em mente que portadores prévios de psoríase (uma dermatose comum) geralmente evoluem com grande piora clínica após infecção pelo HIV+. Inclusive, a doença pode assumir um padrão de "psoríase gutata" (FIGURA 11) e se tornar refratária ao tratamento.
Herpes-Zóster	Presente em 10-20% dos casos, já pode se manifestar na fase de imunodepressão "moderada". Na Aids propriamente dita, o zóster costuma acometer múltiplos dermatômos ao mesmo tempo. A <i>neuralgia pós-herpética</i> (dor crônica após resolução das lesões cutâneas) tende a ser mais frequente nesses indivíduos.
Herpes-simplex	Tende a ser crônico ou recorrente na Aids, com lesões mais graves (grandes áreas de ulceração confluyente e dolorosa). Faz diagnóstico diferencial com câncer em pacientes com úlceras perirretais que não cicatrizam.
Farmacodermias	Diversas drogas utilizadas por portadores do HIV podem ter a pele como "alvo" de reações adversas. Condições potencialmente letais, como a <i>síndrome de Stevens--Johnson</i> e a necrólise epidérmica tóxica (<i>síndrome de Lyell</i>), já foram descritas em associação a vários ARV... Exemplos clássicos são a nevirapina e o abacavir, mas drogas mais recentes como darunavir e tipranavir também já foram responsabilizadas. As sulfas, de um modo geral, são os desencadeadores mais comuns de farmacodermia na Aids.
Outras	<i>Molusco contagioso</i> e <i>condiloma acuminado</i> (verrugas anogenitais) são frequentes e podem ser abordados com medicações tópicas. <i>Rash</i> eritematoso nodular pode ser um sinal de micose sistêmica (ex.: histoplasmoze) ou micobacteriose (ex.: MAC), ou mesmo sarcoma de Kaposi.

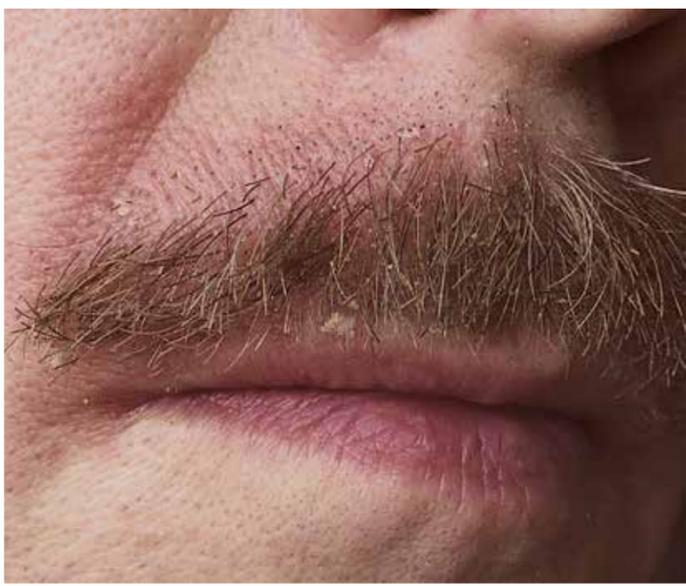


Fig. 9: Dermatite seborreica em paciente HIV+.



Fig. 10: Folliculite extensa.



Fig. 11: Psoríase "gutata". Paciente com história prévia de psoríase, evoluindo com a forma disseminada após infecção pelo HIV.

Tab. 9

Evidências de que o HIV está Presente no SNC de Pacientes Assintomáticos

1. Síntese intratecal de anticorpos anti-HIV (90%).
2. Detecção de HIV-RNA no liquor (75%).
3. Pleocitose linfocítica (50-65%).
4. Hiperproteinorraquia (35%).

MENINGITE ASSÉPTICA, ENCEFALITE E NEUROPATIA CRANIANA.

Cefaleia e sinais de irritação meníngea (ex.: rigidez de nuca) são indícios de inflamação aguda das meninges que podem ser vistos nas fases iniciais da infecção pelo HIV (ex.: como componentes da SRA). Descartadas outras etiologias (por meio da punção lombar), pode-se chegar à conclusão de que o quadro está sendo causado pelo próprio HIV! Na maioria das vezes, a resolução da meningite asséptica associada ao HIV é espontânea, dentro de duas a quatro semanas. Menos comumente sobrevivem sinais e sintomas de *meningoencefalite aguda* (ex.: além

dos já citados "sinais meníngeos", ocorrem convulsões e redução do sensorio). Alguns indivíduos também podem apresentar *mononeuropatias cranianas agudas*, envolvendo predominantemente o VII par (paralisia facial periférica), e ocasionalmente o V (trigêmeo) e/ou o VIII (vestibulococlear). O liquor está sempre alterado, mostrando *pleocitose linfocítica, hiperproteinorraquia e normoglicorraquia*. A hiperestimulação de células imunes no interior do SNC (levando à secreção de citocinas pró-inflamatórias) parece ser o principal mecanismo fisiopatogênico de todos esses eventos (ver adiante).

ENCEFALOPATIA PELO HIV. No SNC, o HIV se localiza no interior das células que expressam a molécula de CD4, sendo os constituintes da *microglia* (células fagocíticas da família dos macrófagos) seu principal "alvo". A hiperestimulação anômala do sistema imunoinflamatório também atinge as referidas células, que assim secretam localmente uma grande quantidade de citocinas neurotóxicas capazes de induzir necrose/apoptose neuronal (ex.: IL-1beta, TNF-alfa, IL-6, TGF-beta). A perda generalizada de neurônios resulta em graus progressivos de disfunção neurocognitiva (HAND = *HIV-Associated Neurocognitive Disorders*), evoluindo de um estágio inicial, perceptível apenas com o emprego de testes neuropsicométricos (ANI = *Asymptomatic Neurocognitive Impairment*), passando por quadros leves/moderados (MND = *Minor Neurocognitive Disorder*) até culminar em sinais e sintomas de franca síndrome demencial (HAD = *HIV-Associated Dementia*)... Métodos de neuroimagem como a RNM revelam a presença de atrofia cerebral difusa. O tratamento genérico dessas afecções é a TARV, que pode levar a uma melhora completa ou parcial do quadro, dependendo da precocidade de seu início.

AVC. Vimos que tanto a infecção pelo HIV quanto a TARV podem ocasionar o surgimento de múltiplos fatores de risco cardiovascular, o que aumenta a incidência de *acidente vascular cerebral*. Certas doenças oportunistas também podem ser responsabilizadas por este evento num contexto apropriado, por exemplo: vasculite cerebral pelo vírus varicela-zóster, neurosífilis, embolia séptica nas infecções fúngicas sistêmicas.

DOENÇAS DA MEDULA ESPINHAL.

Existem dois principais padrões sindrômicos de acometimento da medula espinhal em portadores do HIV: (1) *mielopatia vacuolar*; e (2) *ataxia sensorial "pura"*. Outras causas de mielopatia nesses doentes são: infecção pelo HTLV-I (paraparesia espástica tropical), neurosífilis (*tabes dorsalis*), herpes-simples, herpes-zóster e linfoma (efeito de massas intramedulares compressivas).

A mielopatia vacuolar é a forma mais comum de acometimento medular e, assim como a encefalopatia pelo HIV, parece ser causada pela ação de citocinas neurotóxicas liberadas em grande quantidade no interior do tecido nervoso. De fato, > 90% dos portadores de HAND apre-

senta indícios de comprometimento da medula (ex.: distúrbio da marcha por espasticidade, ataxia e hiper-reflexia; disfunção dos esfíncteres vesical e/ou anal). Diferentemente do que se observa na HAND (possibilidade de melhora sintomática completa ou parcial), a TARV exerce pouco ou nenhum benefício sobre as manifestações clínicas da mielopatia vacuolar...

Na ataxia sensorial, as colunas dorsais da medula encontram-se predominantemente lesadas, o que acarreta um quadro clínico de dificuldade de marcha por ataxia sensorial “pura”. Esses pacientes apresentam perda da propriocepção e da sensibilidade vibratória.

SAIBA MAIS...

Mielorradiculopatia pelo CMV

Na Aids avançada, o CMV pode afetar a medula e as raízes dos nervos periféricos de maneira fulminante. Ao longo de poucos dias ou semanas o paciente desenvolve dificuldade de marcha, arreflexia, perda sensorial ascendente e retenção urinária. O exame do liquor revela pleocitose NEUTROFÍLICA, e o DNA do CMV é prontamente detectável por PCR. O tratamento deve ser feito com ganciclovir ou foscarnet. Seu início tardio se associa a danos neurológicos irreversíveis.

NEUROPATIA PERIFÉRICA. A forma mais comum de neuropatia periférica na Aids é a **Polineuropatia Sensitiva Distal** (PNSD), também chamada por alguns de neuropatia sensitiva dolorosa. Ela pode ser decorrente da própria infecção pelo HIV ou surgir como parafefeito de certas medicações (ex.: ddI, metronidazol, dapsona). O carro-chefe das queixas clínicas é a *dor em queimação nas extremidades*. Ao exame, observa-se hipoestesia distal simétrica com distribuição do tipo “luvas” e “botas”... Alterações motoras são discretas, geralmente limitando-se à ocorrência de fraqueza da musculatura intrínseca das mãos e dos pés. O tratamento consiste na retirada do fármaco implicado, associado a medicamentos para alívio sintomático como os anticonvulsivantes (ex.: gabapentina, carbamazepina) e os antidepressivos tricíclicos (ex.: amitriptilina). Alguns pacientes podem melhorar em resposta à TARV.

SAIBA MAIS...

HIV versus miopatia

Dor e fraqueza muscular, associadas à elevação da creatinoquinase plasmática (CK), representam as principais alterações encontradas em portadores de miopatia. A miopatia é frequente no paciente HIV+, e diversas são as etiologias possíveis... Uma das mais importantes é a **miopatia induzida por AZT**. Trata-se de um parafefeito dose-dependente, que melhora após a suspensão da droga. Indivíduos submetidos à biópsia muscular apresentam as clássicas *red ragged fibers* (miócitos vermelhos “rasgados”), patognômicas dessa condição!

- Principais Infecções Oportunistas do SNC

NEUROCRÍPTOCOCOSE. A **meningite criptocócica** é a principal causa de meningite na Aids, e seu risco se torna exponencialmente aumentado com contagens de CD4 < 100. Trata-se de um quadro subagudo, em que o doente evolui ao longo de dias ou semanas com *febre, náuseas e vômitos, cefaleia holocraniana, alterações progressivas do sensorio e sinais de irritação meníngea (estes últimos muitas vezes são discretos ou mesmo ausentes, dependendo do grau de imunodepressão)*... A bioquímica e a citologia do liquor costumam ser pouco expressivas (resultado normal ou discreta pleocitose linfocítica, com pouco aumento de proteínas e hipoglicorraquia leve). No entanto, o que chama a atenção na meningite criptocócica é a presença de HIPERTENSÃO LIQUÓRICA significativa, que justifica os sinais e sintomas de hipertensão intracraniana... A hipertensão liquórica é prontamente detectável quando da realização de uma punção lombar: observa-se uma elevada “pressão de abertura” do liquor, aferida com o auxílio de um manômetro acoplado à agulha de raquicentese.

SAIBA MAIS...

O que explica a hipertensão liquórica na meningite criptocócica?

A proliferação descontrolada do *C. neoformans* no espaço subaracnoide se acompanha de secreção de uma grande quantidade de antígenos criptocócicos no liquor. Esses antígenos nada mais são do que macromoléculas que compõem a estrutura do fungo, as quais podem se agregar e formar partículas grandes o bastante para “entupir” os pontos de drenagem liquórica (as granulações aracnoides). Títulos de antígeno criptocócico no liquor > 1:1.024 se associam a mais hipertensão intracraniana e, por conseguinte, pior prognóstico na meningite criptocócica.

A pesquisa direta do *C. neoformans*, com o emprego de corantes específicos na microscopia (ex.: tinta “nanquim”, “da Índia” ou “da China” – **FIGURA 12**), assim como os métodos para detecção de antígeno (teste do látex) ou cultura do liquor, são essenciais para se confirmar o diagnóstico! Até 1/3 dos pacientes têm doença pulmonar associada, e a hemocultura/antigenemia para *C. neoformans* também são comumente positivas. A terapia é dividida em três fases: *indução, consolidação e manutenção* (esta última equivale à profilaxia secundária, isto é, uso diário da medicação em dose baixa até que o paciente se mantenha com CD4 > 200 por pelo menos seis meses). A **anfotericina B** é a droga de escolha na indução, e o **fluconazol** é empregado na consolidação e na manutenção. Na vigência de hipertensão liquórica, devem-se realizar punções lombares repetitivas “de alívio”...

Além de meningite, a neurocriptococose pode se manifestar no SNC pela presença de um **criptococoma** (tumoração parenquimatosa com efeito de massa). O diagnóstico necessita de biópsia da lesão.

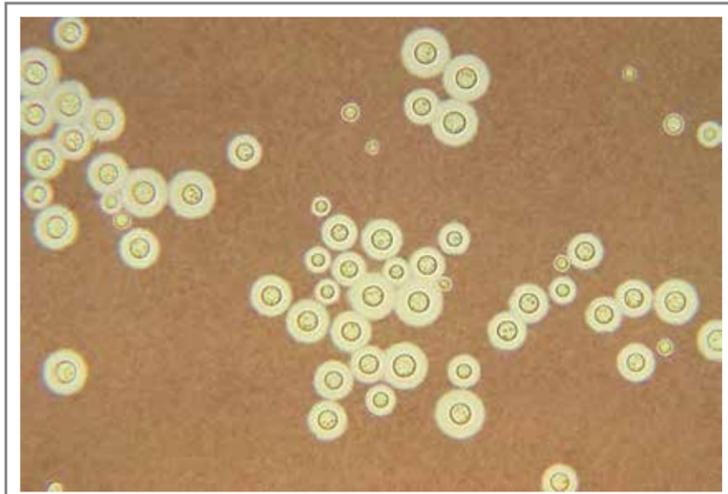


Fig. 12: *Cryptococcus neoformans* no liquor, corado pela “tinta da Índia”. Agradecimentos ao Dr. Leonor Haley (Centers for Disease Control and Prevention).

NEUROTOXOPLASMOSE. A neurotoxoplasmose é a principal etiologia de lesão cerebral com efeito de massa no paciente HIV+.

Ela costuma ser uma doença de reativação, isto é, são tipicamente os portadores de infecção latente (IgG anti-*Toxoplasma* positivo) que desenvolvem abscessos necrosantes no parênquima cerebral pela recrudescência de cistos teciduais de *T. gondii* em face à imunodepressão progressiva... Boa parte da população mundial já teve contato com a toxoplasmose (cerca de 70% dos adultos no Brasil), e o parasita pode permanecer viável nos tecidos durante anos, em estado latente (hipometabólico).

Pacientes HIV+ que na avaliação laboratorial inicial têm IgG anti-*Toxoplasma* negativo devem ser orientados quanto às formas de prevenção primária (ex.: evitar alimentos crus, principalmente carnes, e evitar contato desprotegido com solo ou fezes de gatos). O quadro clássico da neurotoxoplasmose consiste em *deficit* neurológico focal subagudo, acompanhado de febre e cefaleia. Podem ocorrer con-

vulsões e sinais de hipertensão intracraniana, em particular nos pacientes que desenvolvem intenso edema perilesional. O diagnóstico é feito de forma empírica na prática, pelo encontro de alterações radiológicas clássicas (**FIGURA 13**): lesões focais com centro hipodenso e captação “anelar” (periférica) de contraste, com importante edema associado, predominando nos núcleos da base.

Devido à sua elevada morbimortalidade, a **biópsia cerebral** (padrão-ouro para confirmar o diagnóstico) só é indicada para os pacientes que não respondem após duas a quatro semanas de tratamento (principais diagnósticos diferenciais: linfoma, TB, fungos e abscesso bacteriano). O esquema de primeira escolha consiste em **sulfadiazina + pirimetamina + leucovorin**, por um mínimo de quatro a seis semanas. História prévia de neurotoxo – ou $CD4 < 100$ em pacientes com IgG anti-*Toxoplasma* positivo – indicam quimioprofilaxia até que o $CD4$ fique > 200 por ≥ 6 meses em resposta à TARV.

LEUCOENCEFALOPATIA MULTIFOCAL PROGRESSIVA (LEMP).

O *vírus JC* é um agente infeccioso muito mais comum do que se imagina... Sua soroprevalência beira os 80% da população mundial! A maioria das pessoas saudáveis que já teve contato com este patógeno, no entanto, não apresenta proliferação viral ativa (ex.: DNA do vírus JC no liquor em $< 10\%$ dos indivíduos). Contudo, na Aids, o vírus JC pode causar uma doença “de reativação”, caracterizada pelo surgimento de pequenos focos de desmielinização da substância branca subcortical que aumentam progressivamente de tamanho, coalescendo e se espalhando pelos hemisférios cerebrais, tronco encefálico e cerebelo. O quadro clínico resultante é marcado por uma evolução arrastada e pontuada por *deficits* neurológicos focais sucessivos e cumulativos. Pode haver alteração do sensório em casos graves, e 20% dos pacientes fazem crises convulsivas.

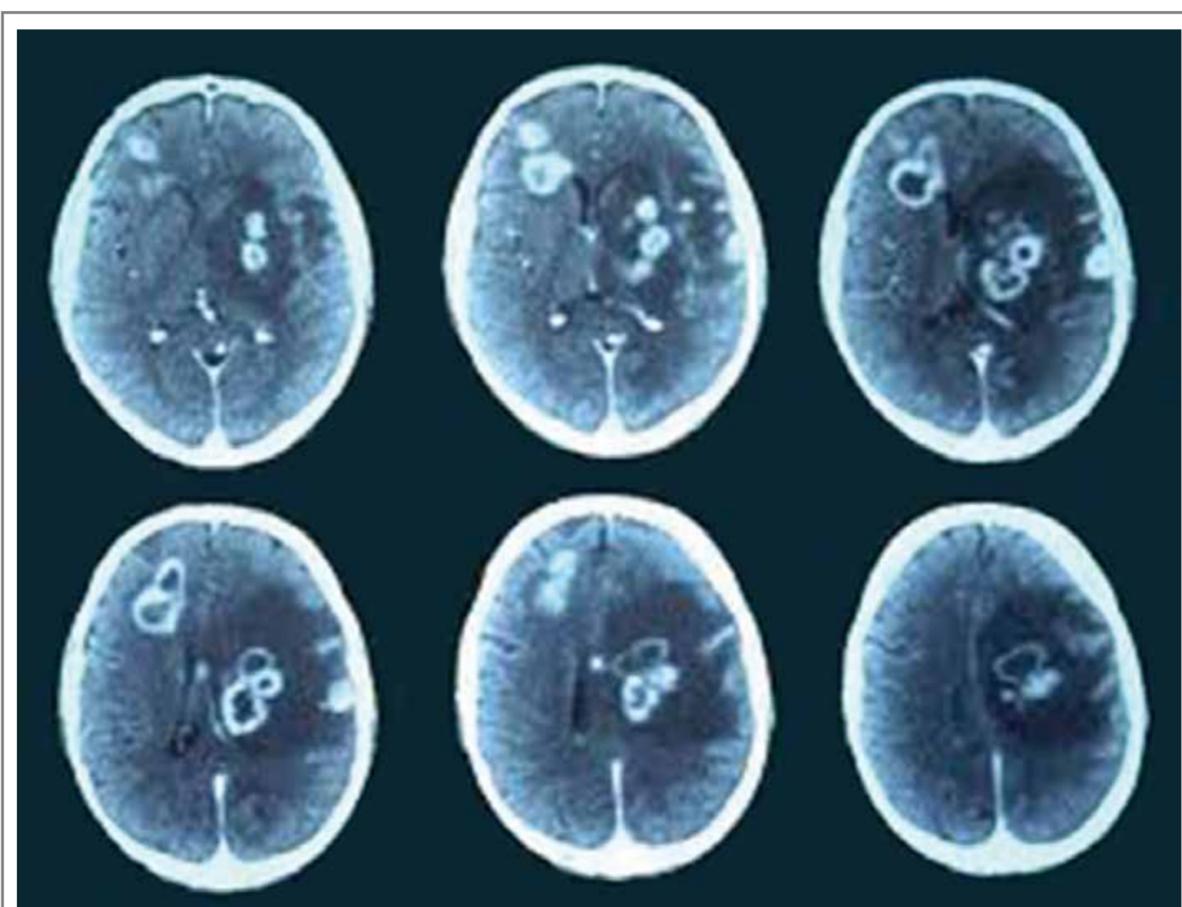


Fig. 13: Neurotoxoplasmose na Aids. Observe a presença de múltiplas lesões com centro hipodenso (necrótico) e captação “anelar” de contraste. Atente para o intenso edema perilesional (área mais “escura”) no hemisfério cerebral esquerdo, que chega a comprimir o hemisfério contralateral.

Um quadro agudo – ex.: cefaleia, febre e náuseas/vômitos – não é esperado na LEMP, devendo sugerir outras etiologias...

O diagnóstico é confirmado pela detecção de DNA do vírus JC no liquor (por PCR) em associação à presença de múltiplas lesões desmielinizantes na substância branca das regiões occipitais e parietais do cérebro. Tais lesões são hipodensas e não captam contraste na TC de crânio, e no exame de RNM são hiperintensas em T2... Não há tratamento específico, sendo a base da terapia a restauração da competência imunológica com a TARV.

NEOPLASIAS OPORTUNISTAS DO SNC.

Falaremos sobre *linfoma primário do SNC* no item 13 a seguir.

QUADRO DE CONCEITOS II

Convulsões versus HIV

As três principais causas de uma “primeira crise convulsiva” no paciente HIV+ são: (1) lesões focais com efeito de massa; (2) encefalopatia associada ao HIV; (3) meningite criptocócica. A causa mais frequente de lesão focal com efeito de massa é a *neurotoxoplasmose*, responsável por 28% dos casos, seguida pelo linfoma primário do SNC (4%).

QUADRO DE CONCEITOS III

Deficit neurológico focal versus HIV

As três principais causas de *deficit* neurológico focal no paciente HIV+ são: (1) neurotoxoplasmose; (2) leucoencefalopatia multifocal progressiva; (3) linfoma primário do SNC.

12. MANIFESTAÇÕES OCULARES

Cerca de 50% dos portadores de Aids referem queixas oftalmológicas. A alteração mais comumente encontrada no exame fundoscópico desses indivíduos é o *exsudato algodono* – áreas de isquemia retinal secundárias a uma



Fig. 14: Retinite pelo CMV. Observe a presença de exsudatos brancos mesclados com áreas de hemorragia, no trajeto das arcadas vasculares (aspecto de “queijo com ketchup”).

microangiopatia relacionada à Aids (também chamada de “retinopatia não infecciosa”, que aparece como focos má perfusão retiniana na angiografia com fluoresceína). O diagnóstico diferencial mais importante é com a retinite pelo CMV, pois esta condição, se não tratada em tempo hábil, pode levar à cegueira permanente.

RETINITE PELO CMV. A maioria dos casos ocorre com $CD4 < 50$, situação em que mesmo o paciente assintomático já deve começar o *screening* semestral com fundoscopia. O quadro clínico da retinite pelo CMV se caracteriza pela *perda visual progressiva e indolor*. No início, o paciente pode referir visão turva, percepção de “manchas flutuantes” e/ou cintilações espontâneas no campo visual. A doença é bilateral, mas tende a ser assimétrica no início do quadro. O diagnóstico é feito em bases clínicas, através do reconhecimento do aspecto peculiar na fundoscopia (**FIGURA 14**). Na dúvida diagnóstica, pode-se recorrer à pesquisa de DNA do CMV no aspirado de humor aquoso ou vítreo. O tratamento é feito com drogas anti-herpes-vírus, como ganciclovir, foscarnet ou cidofovir. O tratamento de indução da remissão dura três semanas, e a profilaxia secundária (que pode ser feita com valganciclovir oral) é mantida até que a contagem de $CD4$ permaneça > 100 por > 6 meses em resposta à TARV.

13. MANIFESTAÇÕES NEOPLÁSICAS

Apenas três neoplasias são consideradas “doenças definidoras de Aids”: (1) *sarcoma de Kaposi*; (2) *linfoma não Hodgkin*; e (3) *carcinoma cervical invasivo*. No entanto, sabemos que a Aids também se associa a uma série de outros cânceres, os quais, por sua vez, não são considerados “definidores de Aids” (ex.: pulmão, canal anal, fígado e linfoma de Hodgkin, entre outros). Antes do advento da TARV as neoplasias definidoras de Aids eram estatisticamente predominantes, porém, nos dias de hoje, os tipos mais frequentes de câncer nesses indivíduos são as neoplasias não definidoras de Aids! A queda na incidência de tumores eminentemente oportunistas – como Kaposi e linfoma primário do SNC – aliada à maior sobrevida geral por causa da TARV, explica essa mudança no perfil oncológico dos soropositivos.

SARCOMA DE KAPOSI. Apesar de genericamente classificado como câncer, o Kaposi é uma doença essencialmente *angioproliferativa* que, pelo menos em suas fases iniciais, não apresenta transformação sarcomatosa verdadeira... Sua etiopatogênese é complexa, e necessita da interação entre diversos fatores: (1) o próprio HIV; (2) o **HHV-8**, ou *Herpes-Vírus Humano tipo 8*, também conhecido como KSHV (*Herpes-Vírus associado ao Sarcoma de Kaposi*); (3) ativação aberrante do sistema imunoinflamatório. Altos títulos de citocinas pró-inflamatórias estimulam a proliferação de células vasculares imaturas previamente “trans-

Tab. 10

Os Três Principais Linfomas não Hodgkin no Paciente HIV+	
Imunoblástico	Classificado como um linfoma difuso de grandes células B, geralmente de alto grau (agressivo). Se apresenta em duas variantes: (1) linfoma de efusão primária (também conhecido como "linfoma de cavidade corporal"); (2) linfoma plasmacítico da cavidade oral . O primeiro se manifesta como derrame cavitário linfomatoso (pleura, pericárdio ou peritônio) não associado à existência de uma massa adjacente ou adenomegalia. O segundo aparece como uma lesão tumoral restrita à cavidade orofaríngea. O <u>HHV-8</u> está envolvido em sua etiopatogênese.
Burkitt	Também chamado de linfoma de pequenas células não clivadas, predomina em pacientes jovens e apresenta as típicas translocações t(8;14) e t(8;22) – indicativas de mau prognóstico. Cerca de 50% dos casos são positivos para a pesquisa de DNA do <u>EBV</u> no genoma das células tumorais.
Primário do SNC	Neste tipo de linfoma, a positividade para o DNA do <u>EBV</u> nas células tumorais beira os 100%. Trata-se de uma doença de péssimo prognóstico, que em geral acomete indivíduos severamente imunodeficientes (CD4 < 50). Costuma se manifestar pelo surgimento de <i>deficit</i> neurológico focal, com os exames de neuroimagem (ao contrário do que se observa na neurotoxoplasmose) mostrando a presença de poucas lesões (de um a três). O aspecto é de lesão focal com efeito de massa, edema perilesional e captação anelar de contraste... A presença de lesão única com tais características fala mais a favor de linfoma primário do SNC do que neurotoxoplasmose (que geralmente cursa com <i>múltiplas</i> lesões)...

formadas” pelo HHV-8. São as chamadas **células fusiformes** (*spindle cells*) cuja identificação é obrigatória para o diagnóstico histopatológico da doença.

- Manifestações Clínicas

O sarcoma de Kaposi é uma doença multicêntrica, caracterizada pelo surgimento de nódulos vasculares em pele, membranas mucosas e vísceras. Seu curso pode ser indolente ou fulminante e, ainda que tipicamente associado à imunodepressão profunda, pode aparecer em qualquer faixa de CD4... As lesões tendem a surgir primeiro em regiões expostas ao sol (ex.: ponta do nariz) ou após traumas locais (o clássico *fenômeno de Koebner*). Os sítios mais acometidos são: pele, linfonodos, trato gastrointestinal e pulmões – ver **FIGURAS 15, 16 e 17**. Todavia, o Kaposi pode se manifestar em qualquer órgão ou tecido! Ao contrário do que se observa em outros tumores, a invasão linfonodal pode ser precoce e não necessariamente indica um pior prognóstico. O envolvimento dos pulmões costuma provocar dispneia,

e os sinais radiológicos mais frequentes são o infiltrado bibasal com derrame pleural bilateral (70% dos casos). No tubo digestivo, podem ocorrer sangramentos (lesões mucosas superficiais), obstrução intestinal (massas intraluminais) e colestase/colangite (obstrução da árvore biliar). O diagnóstico, como já dissemos, é feito por meio de biópsia das lesões.

- Tratamento

Não existem recomendações consensuais para o tratamento do sarcoma de Kaposi. Na maioria dos casos, a TARV efetiva consegue algum resultado (ex.: regressão parcial ou completa das lesões). Vale lembrar que muitos indivíduos desenvolvem “Kaposi transitório” no contexto da SRI... Diante da persistência tumoral, a despeito da TARV efetiva, duas linhas de conduta podem ser adotadas: (1) tratamento local com radioterapia, injeção intralesional de vinblastina ou crioterapia – indicado para lesões únicas ou múltiplas restritas a um segmento corporal (ex.: face, orofaringe, articulações); (2) tratamento sistêmico com IFN-alfa ou qui-

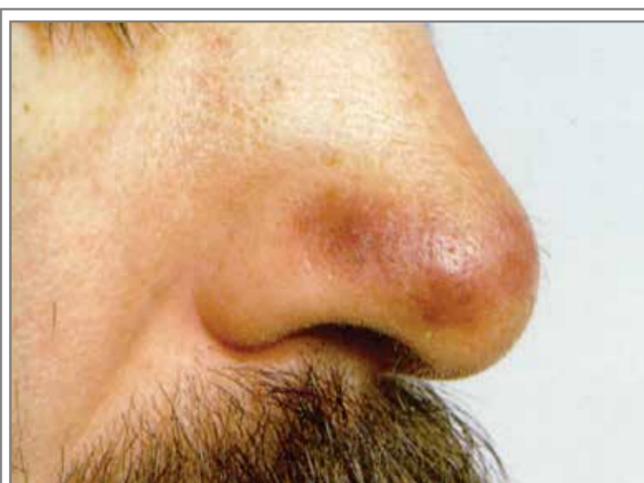


Fig. 15: Sarcoma de Kaposi na ponta do nariz.



Fig. 16: Sarcoma de Kaposi no palato.



Fig. 17: Sarcoma de Kaposi no dorso.

mioterapia citotóxica – indicado na presença de lesões cutaneomucosas disseminadas ou doença visceral. A resposta ao IFN-alfa tende a ser diretamente proporcional ao nível de CD4... Idealmente, devem-se evitar esquemas quimioterápicos que comprometam ainda mais a imunidade, como as poliquimioterapias (a QT de primeira linha em indivíduos que não tole-ram ou não respondem ao IFN-alfa é a *monoterapia com daunorrubicina lipossomal*).

Apesar da associação entre sarcoma de Kaposi e HHV-8, as drogas antivirais que atuam contra os herpes-vírus não exercem qualquer efeito no tratamento dessa doença!

LINFOMA NÃO HODGKIN (LNH). Na ausência de TARV, cerca de 5% dos pacientes HIV+ acaba desenvolvendo um LNH. Os três subtipos de LNH mais frequentes nesse contexto são: (1) *linfoma imunoblástico* – 60%; (2) *linfoma de Burkitt* – 20%; (3) *linfoma primário do SNC* – cerca de 20%. A maioria deriva de células B transformadas, e o EBV parece ser o agente transformador em cerca de metade dos casos. A ativação policlonal aberrante associada à presença do HIV no organismo seria a “força motriz” responsável

pela aceleração do processo de transformação neoplásica linfocitária. O tratamento é feito com radio e/ou poliquimioterapia. A sobrevida média após o surgimento de um LNH na Aids não costuma ultrapassar dois anos... Estude a **Tabela 10**.

SUGESTÕES BIBLIOGRÁFICAS

1. *Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Adultos Vivendo com HIV/Aids. Brasília – 2013 (atualizado em 2015).*
2. *Longo, DL et al. Harrison's Principles of Internal Medicine. 19th ed. New York: McGraw-Hill, 2015.*
3. *Goldman, L.; Schafer, AI. Goldman's Cecil Medicine. 25th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2016.*
4. *Kliegman, RM et al. Nelson Textbook of Pediatrics. 20th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2016.*
5. *Brasil. Ministério da Saúde. Portaria MS nº 1.353, de 13.06.2011. Regulamento Técnico de Procedimentos Hemoterápicos. DOU 1 de 14.06.2011.*





Cap. 5

**PROFILAXIA ANTIRRETROVIRAL
PÓS-EXPOSIÇÃO AO HIV (PEP)**

PROFILAXIA ANTIRRETROVIRAL PÓS-EXPOSIÇÃO AO HIV (PEP)

1. INTRODUÇÃO



O protocolo de profilaxia antirretroviral pós-exposição ao HIV está em processo de atualização pelo Ministério da Saúde. Neste texto, abordamos a versão vigente até a data de produção da apostila, mas é possível que ao longo do ano alguns conceitos aqui expostos precisem ser modificados... Assim, fique atento às atualizações na Área Restrita do nosso *site*.

Até meados de 2015 o Ministério da Saúde recomendava uma conduta bastante complexa e difícil de ser implementada na prática no tocante ao uso de drogas antirretrovirais para a Profilaxia Pós-Exposição ao HIV (PEP ou *Post-Exposure Prophylaxis*). Havia diferentes fluxogramas de acordo com a categoria de exposição (ex.: sexual consentida, violência sexual, ocupacional), com diferentes esquemas ARV para cada caso...

Hoje, felizmente, essas orientações foram simplificadas sob a égide de um protocolo único para todas as situações, o qual é composto por quatro etapas: (1) avaliação do risco da exposição; (2) prescrição do esquema ARV; (3) outras medidas no atendimento à pessoa exposta; (4) acompanhamento clinicolaboratorial. A seguir, faremos um breve resumo sobre cada uma dessas etapas.

2. AVALIAÇÃO DO RISCO DA EXPOSIÇÃO

Este é o momento de decidirmos se existe ou não indicação de PEP! Para tanto, temos que esclarecer: (1) quando ocorreu a exposição; (2) material biológico a que o paciente foi exposto; (3) tipo de exposição; (4) *status* sorológico do indivíduo exposto; (5) *status* sorológico da fonte.

- Quando Ocorreu a Exposição?

A avaliação após exposição ao HIV é uma verdadeira *urgência médica* pois, se houver indicação de PEP, o ideal é que esta seja iniciada em até **2 horas** após o evento. O período máximo para se iniciar a PEP é de **72 horas** após a exposição. Acima de 72h a PEP passa a ser contraindicada, pois não existe benefício documentado... Vale dizer, no entanto, que mesmo sem indicação de PEP, indivíduos expostos ao HIV há mais de 72h devem ser avaliados quanto à necessidade de acompanhamento clínico e laboratorial e prevenção de outros agravos (ver adiante).

- Material Biológico a que o Paciente foi Exposto

Observe na **Tabela 1** os materiais biológicos com e sem risco de transmissão do HIV. A PEP só poderá ser indicada na exposição a materiais infectantes ou potencialmente infectantes.

Tab. 1

Materiais Biológicos x Risco de Transmissão do HIV	
INFECTANTES ¹	NÃO INFECTANTES ²
<ul style="list-style-type: none">• Sangue.• Sêmen.• Fluido vaginal.• Líquidos serosos (pleural, peritoneal, pericárdico), líquido amniótico, liquor e líquido articular.	<ul style="list-style-type: none">• Suor.• Lágrima.• Fezes.• Urina.• Vômito.• Secreção nasal.• Saliva (exceto em ambientes odontológicos).

Obs.: (1) sangue, sêmen e fluido vaginal são considerados de ALTO RISCO para infecção, ao passo que os demais materiais citados neste quadro são considerados "potencialmente infectantes"; (2) qualquer material no grupo dos "não infectantes" que apresente sangue visível misturado torna-se potencialmente infectante.

- Tipo de Exposição

Observe na **Tabela 2** os diferentes tipos de exposição e seu risco de transmissão do HIV. A PEP só poderá ser indicada nas exposições que efetivamente acarretarem risco de transmissão.

Tab. 2

Tipos de Exposição x Risco de Transmissão do HIV	
COM RISCO	SEM RISCO
<ul style="list-style-type: none">• Percutânea.• Mucosa.• Cutânea com pele não íntegra.• Mordeduras com presença de sangue.	<ul style="list-style-type: none">• Cutânea com pele íntegra.• Mordedura sem presença de sangue.

- Status Sorológico do Indivíduo Exposto

A sorologia anti-HIV do paciente exposto SEMPRE deve ser determinada. Isso porque se o resultado for *positivo* (isto é, paciente previamente infectado pelo HIV) não fará sentido instituir a PEP (neste caso, o paciente precisa ser encaminhado para dar início ao tratamento

de longo prazo)! O método de escolha é o **teste rápido**, cujo resultado fica pronto em 30min.

- Status Sorológico da Fonte

Sempre que possível o *status* sorológico da fonte também deve ser avaliado, e o método de escolha é igualmente o teste rápido. Um resultado negativo contraindica a realização de PEP, a não ser que a fonte possua história de possível exposição ao HIV nos últimos 30 dias (neste caso, a PEP passa a ser indicada, devendo-se reavaliar a sorologia da fonte após esse período). Quando o *status* sorológico da fonte for desconhecido, indica-se a realização de PEP no paciente com exposição de risco.

O diagnóstico de infecção pelo HIV com o uso de *testes rápidos* requer a confirmação do resultado positivo num segundo teste rápido realizado sequencialmente. O TR que utiliza Fluido Oral (FO) também pode ser usado, mas devemos lembrar que seu período de janela imunológica é maior, em torno de 90 dias, ou seja, um TR-FO negativo não descarta infecção se nos últimos 90 dias o paciente possuir história de possível exposição ao HIV...

QUADRO DE CONCEITOS I

Em resumo, a PEP sempre estará indicada quando um paciente HIV negativo tiver exposição de risco a materiais biológicos infectantes ou potencialmente infectantes oriundos de uma fonte HIV+ ou com *status* sorológico desconhecido, desde que o intervalo de tempo entre a ocorrência do evento e o início da PEP seja de, no máximo, 72 horas.

3. PRESCRIÇÃO DO ESQUEMA AVR

Foi definido um único esquema ARV preferencial para todas as situações onde a PEP está indicada, independentemente do material biológico e do tipo de exposição. Esse esquema consiste de:

TDF + 3TC + ATV/r por 28 dias

Obs.: TDF = Tenofovir, 3TC = lamivudina, ATV/r = Atazanavir potencializado com ritonavir.

TDF e 3TC podem ser coformulados num único comprimido de Doses Fixas Combinadas (DFC). A posologia é de um comprimido ao dia. ATV e ritonavir são ministrados em comprimidos separados. A posologia também é de um comprimido ao dia para cada droga. No total, o paciente toma três comprimidos por dia (um de TDF/3TC, outro de ATV e outro de ritonavir).

- Esquemas Alternativos

O esquema padrão de PEP deverá ser modificado na presença de contraindicações ou intolerância aos seus componentes.

O TDF está contraindicado em pacientes com disfunção renal importante (*clearance* de

creatinina < 50 ml/min). Quando o TDF não puder ser usado, a droga de escolha em seu lugar será o **AZT**.

O ATV/r está contraindicado em usuários de Inibidores da Bomba de Próton (IBP). Usuários de bloqueadores do receptor H₂ de histamina até podem fazer uso de ATV/r, porém o intervalo entre a administração do BH₂ e a PEP deve ser de, no mínimo, 12h. Uma menor acidez gástrica compromete a absorção do ATV/r, causando diminuição de seus níveis séricos... Em pacientes que não podem utilizar ATV/r, devemos lançar mão de **LPV/r** ou **AZT**. Observe a **Tabela 3**.

Tab. 3

Esquemas Alternativos de PEP	
TDF contraindicado	AZT/3TC (DFC)+ ATV/r
ATV/r contraindicado	TDF/3TC (DFC) + LPV/r
	AZT/3TC (DFC) + TDF

Obs.: A duração da PEP com os esquemas alternativos também é de 28 dias.

Por fim, quando a fonte sabidamente for portadora do HIV, sempre devemos avaliar sua história de exposição à TARV. Se houver indícios de possível resistência viral (ex.: história de falência virológica), o esquema ARV utilizado na PEP deverá ser decidido por médicos de referência em TARV com base numa análise criteriosa de todas as informações disponíveis, incluindo, idealmente, resultados de genotipagem viral. Ressalte-se, no entanto, que na ausência de médicos de referência em TARV o médico da atenção primária está autorizado a iniciar a PEP com o esquema padrão (TDF/3TC + ATV/r), encaminhando o paciente o mais rápido possível para um centro de referência para reavaliação e adequação do esquema.

4. OUTRAS MEDIDAS NO ATENDIMENTO À PESSOA EXPOSTA

- Cuidados com a Área Exposta

No caso das exposições cutâneas e percutâneas, deve-se lavar exaustivamente a região com água e sabão. O uso de soluções antissépticas degermantes pode ser considerado. Nas exposições mucosas deve-se lavar exaustivamente apenas com água ou solução salina. É absolutamente contraindicado realizar procedimentos que aumentam a área exposta (ex.: cortes, injeções locais), bem como não se deve utilizar substâncias irritantes para os tecidos (ex.: éter, hipoclorito, glutaraldeído).

- Anticoncepção de Emergência

Após exposição sexual de mulheres em idade fértil que não desejam engravidar, está indicada a anticoncepção de emergência cujo método de escolha consiste no uso de **levonorgestrel**

(um progestágeno que não interage com a PEP). O ritonavir diminui o nível sérico dos estrógenos, logo, o *método de Yuzpe* (uso de pílulas anticoncepcionais comuns, que contêm estrógeno + progestágeno) deve ser evitado se o ritonavir estiver sendo usado na PEP.

Anticoncepção de Emergência:

Levonorgestrel 0,75 mg – 2 comprimidos VO, dose única (até 5 dias após exposição).

Obs.: É aceitável fazer levonorgestrel 0,75 mg 1 cp. VO de 12/12h por um dia.

- Profilaxia de Outras DST's

Observe na **Tabela 4** as recomendações do Ministério da Saúde para a profilaxia de outras DST's em vítimas de violência sexual. Atente para a observação em relação ao uso de metronidazol...

- Imunização Contra o Tétano

Vítimas de mordedura, lesões ou cortes devem ser avaliadas quanto à indicação de profilaxia contra o tétano. Estude a **Tabela 5**.

Tab. 4

DST	Profilaxia	Posologia	
		Peso > 45 kg	Peso < 45 kg
Sífilis	Penicilina G benzatina	1,2 milhão UI, IM, em cada glúteo (total = 2,4 milhões UI, dose única).	50 mil UI/kg, IM, dose única (máx. 2,4 milhões UI).
Gonorreia	Ceftriaxone	500 mg, IM, dose única.	125 mg, IM, dose única.
Clamídia	Azitromicina	1 g, VO, dose única.	125 mg, IM, dose única.
Tricomoniase	Metronidazol*	2 g, VO, dose única.	15 mg/kg/dia, dividido em 3 doses/dia, por 7 dias (dose diária máx. 2 g).
Hepatite B	<ul style="list-style-type: none"> • Vítima com esquema vacinal completo = nenhuma medida é necessária. • Agressor com esquema vacinal completo ou uso de preservativo (masculino ou feminino) = nenhuma medida é necessária. • Vítima não vacinada ou com esquema vacinal incompleto = vacina + IGHAHB (Imunoglobulina Hiperimune contra o Vírus B). 		

* A administração profilática de metronidazol deve ser postergada em paciente que recebe anticoncepção de emergência e PEP antirretroviral.

Tab. 5

PROFILAXIA CONTRA O TÉTANO						
História Vacinal	Ferimento de BAIXO risco			Ferimento de ALTO risco		
	Vacina	SAT/IGHAT	Outros	Vacina	SAT/IGHAT	Outros
Incerta ou < 3 doses	Sim ¹	Não	Limpeza e desinfecção, lavar com SF e substâncias oxidantes ou antissépticas e desbridar o foco de infecção.	Sim ¹	Sim	Desinfecção, lavar com SF e substâncias oxidantes ou antissépticas e remover corpos estranhos e tecidos desvitalizados. Desbridamento do ferimento e lavagem com água oxigenada.
≥ 3 doses, última há menos de 5 anos	Não	Não		Não	Não	
≥ 3 doses, última há mais de 5 anos e menos de 10 anos	Não	Não		Sim (1 reforço)	Não ²	
≥ 3 doses, última há mais de 10 anos	Sim	Não		Sim (1 reforço)	Não ²	
≥ 3 doses, última há mais de 10 anos em situações especiais	Sim	Não		Sim (1 reforço)	Sim ³	

Ferimentos de BAIXO risco = superficiais, limpos, sem corpos estranhos ou tecidos desvitalizados.

Ferimentos de ALTO risco = profundos ou superficiais sujos, com corpos estranhos ou tecidos desvitalizados, queimaduras, feridas puntiformes ou por armas brancas ou de fogo, mordeduras, politraumatismos e fraturas expostas.

Obs.: (1) Sempre que o esquema vacinal estiver incompleto, deve-se vacinar e aprazar as próximas doses (até completar três doses). Se o profissional suspeitar que os cuidados posteriores com o ferimento não serão adequados, pode-se considerar aplicação de SAT (Soro Antitetânico) ou IGHAT (Imunoglobulina Humana Antitetânica), mesmo para ferimentos de baixo risco; (2) Imunodeprimidos, desnutridos graves e idosos devem receber SAT ou IGHAT nesta situação; (3) Se o profissional suspeitar que os cuidados posteriores com o ferimento não serão adequados, indica-se aplicação de SAT ou IGHAT.

- Gestantes e Nutrizes

Todas as drogas indicadas na PEP (TDF, 3TC e ATV/r) podem ser usadas por mulheres grávidas ou mulheres que estão amamentando. No entanto, deve-se esclarecer à paciente que a infecção pelo HIV é transmissível através do leite materno, logo, o ideal é que o aleitamento seja suspenso na vigência de exposição de risco ao HIV.

- Notificação

Acidentes ocupacionais com material biológico e violência sexual são eventos que devem ser notificados às autoridades sanitárias. Existem fichas de notificação específicas para cada um deles.

5. ACOMPANHAMENTO CLINICOLABORATORIAL

Todo indivíduo exposto ao HIV e submetido à PEP deve ser acompanhado para: (1) avaliar surgimento de toxicidade medicamentosa; (2) testagem para HIV e realização de outros exames; (3) reforço à manutenção de medidas preventivas contra o HIV.

- Toxicidade Medicamentosa

Mais de 50% das pessoas que recebem PEP com antirretrovirais apresentam efeitos adversos do tratamento, geralmente leves e autolimitados, com destaque para *intolerância gastrointestinal, fadiga e cefaleia*. Alterações laboratoriais são igualmente frequentes, sendo também, em geral, leves e autolimitadas. A PEP NÃO DEVE SER SUSPENSA NESTES CASOS, DEVENDO O PACIENTE SER TRATADO COM SINTOMÁTICOS (ex.: antieméticos, antidiarreicos, analgésicos).

Um efeito colateral que assusta é a icterícia, presente em até 4% dos usuários de ATV/r. Na ausência de sinais de franca hepatite (isto é, quando o problema é apenas hiperbilirrubinemia isolada), a conduta é manter a PEP até o término programado, a despeito da icterícia.

Tab. 6

Exames	1º atendimento	2ª semana	4ª semana	12ª semana
Hemograma, Glicose, Ureia/Creatinina, AST/ALT	X	X		
Testagem HIV	X		X	X

SUGESTÕES BIBLIOGRÁFICAS

1. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e

Dentre os raros efeitos colaterais *graves* (que devem motivar a suspensão da PEP), os principais são:

- Nefrolitíase complicada com sepse urinária;
- Rabdomiólise;
- Pancitopenia;
- Síndrome de Stevens-Johnson;
- Hepatite medicamentosa.

Todo usuário de PEP deve ser reavaliado após a primeira semana de tratamento, a fim de identificar a ocorrência de efeitos adversos e reforçar a importância da adesão. Quando surgirem *paraeftos graves*, deve-se tentar trocar o esquema para que o período de 28 dias da PEP consiga ser completado. O *suporte psicossocial* é imprescindível, pois a ansiedade (que pode evoluir para quadros graves de estresse pós-traumático) é muito comum em pessoas expostas ao HIV.

- Testagem para HIV

A sorologia anti-HIV deve ser repetida no mínimo duas vezes durante o acompanhamento pós-exposição ao HIV: após 30 dias e após 90 dias.

Caso o diagnóstico de infecção pelo HIV venha a ser confirmado, deve-se encaminhar o paciente para um serviço de atenção especializada às pessoas vivendo com HIV/Aids.

Exames laboratoriais inespecíficos também devem ser solicitados no acompanhamento pós-exposição, levando em conta as condições de saúde do paciente e a toxicidade potencial dos antirretrovirais. Assim, de forma rotineira, recomenda-se que os seguintes exames sejam solicitados (**Tabela 6**). Cumpre ressaltar que a periodicidade proposta pode ser modificada a critério médico, assim como exames adicionais podem ser solicitados pelo mesmo motivo.

- Manutenção das Medidas de Prevenção do HIV

Durante o período de acompanhamento pós-exposição a pessoa deve ser orientada a manter medidas de prevenção da transmissão do HIV, como o uso de preservativos, o não compartilhamento de agulhas e seringas (em usuários de drogas IV), além do respeito à contraindicação da doação de sangue, órgãos e esperma. Evidentemente, deve-se evitar a gravidez neste período.

Hepatites Virais. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Profilaxia Antirretroviral Pós-Exposição de Risco à Infecção pelo HIV / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais – Brasília : Ministério da Saúde, 2015. 54 p. : il.



Esta é uma Área de Treinamento onde todas as questões disponíveis, sobre os assuntos abordados, estão expostas e comentadas. Sugerimos que todos os comentários sejam lidos. Mesmo que você acerte a questão, leia o seu comentário. Eles foram elaborados para que você possa treinar também seu “raciocínio” pragmático e intuitivo, fundamental para um bom desempenho nos Concursos.

Acompanhe a opinião e os comentários dos nossos professores (que outrora participavam das Bancas e formulavam questões para os concursos), não somente sobre as doenças abordadas, mas também sobre o formato da própria questão: questões mal formuladas, erradas, com mais de uma (ou com nenhuma) resposta certa, serão devidamente criticadas, e os comentários justificados.

Além disso, diversas dicas foram inseridas nesta seção, com regras mnemônicas, tabelas e figuras, não necessariamente relacionadas ao gabarito. Esta é uma parte muito importante do nosso projeto. Aconselhamos fortemente que você não use os comentários somente para esclarecer as questões - utilize-os para Estudar !

Qualquer dúvida, sobre qualquer questão - envie-nos uma mensagem para o seguinte endereço: medgrupo@medgrupo.com.br que teremos a maior satisfação em ajudá-lo.

Equipe do MEDGRUPO.

SISTEMA DE GABARITOS



CLICANDO NO
BOTÃO **GABARITO**



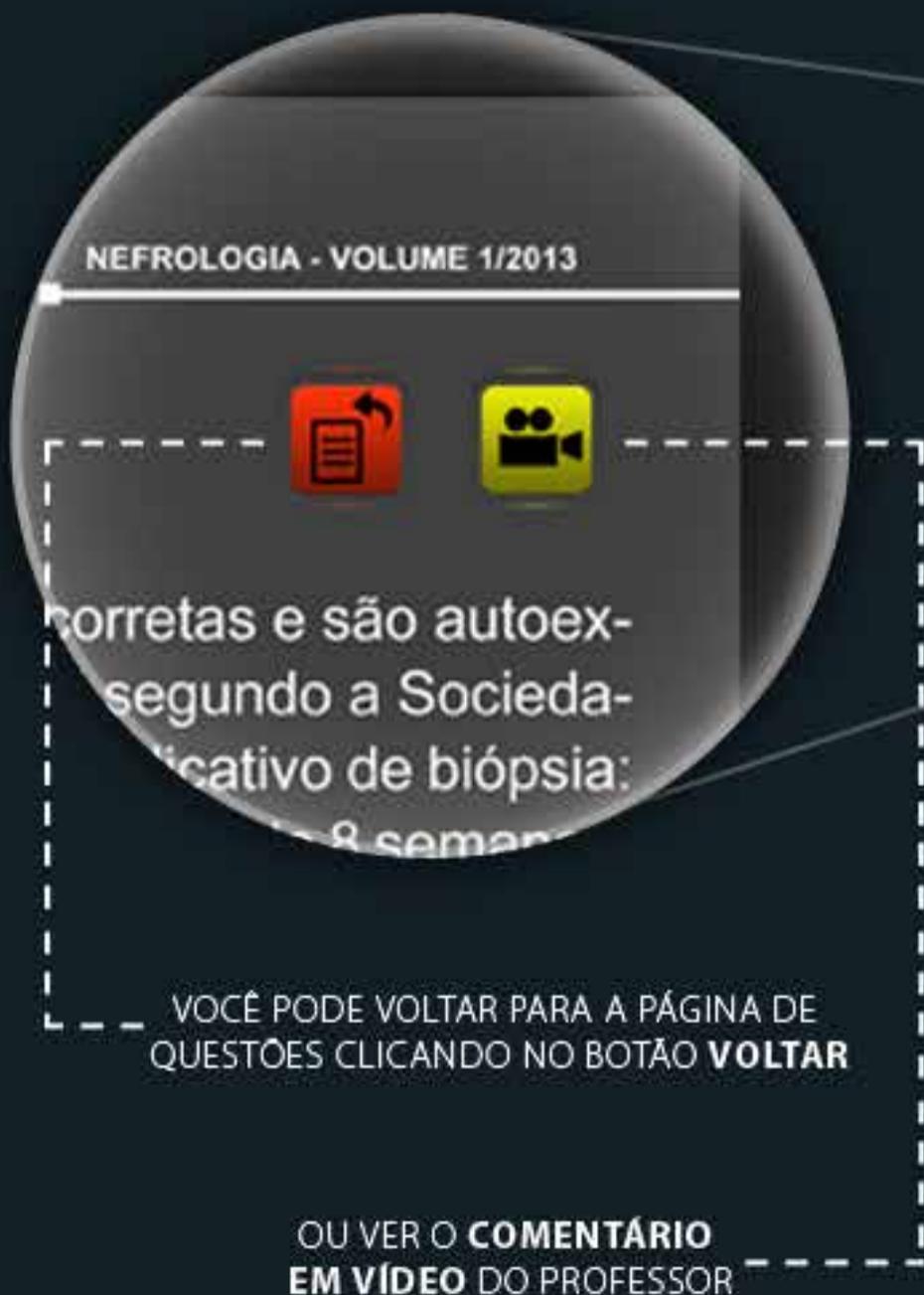
O **GABARITO** SERÁ
EXIBIDO DESTA FORMA



SISTEMA DE COMENTÁRIOS



CLICANDO NO BOTÃO **COMENTÁRIO**, VOCÊ SERÁ LEVADO AO COMENTÁRIO DA QUESTÃO SELECIONADA



RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RP DA USP – SP

1 – Paciente com 36 anos é morador de rua há 2 anos e informa ser usuário de drogas injetáveis há anos. Quando abordado por uma equipe de saúde da família para populações em situação de rua, o médico verifica que o paciente está apresentando tosse com febre e segundo informações do paciente, ele vem piorando nas últimas três semanas. Queixa-se de perda de peso e diarreia. Ao exame físico apresenta: TAx.: 39°C; PA: 90 x 50 mmHg; FC: 100 bpm e FR: 25 irpm. No exame do aparelho respiratório apresenta estertores crepitantes bilateralmente. O paciente é levado pela equipe a uma unidade de pronto atendimento onde realiza um RX de tórax que revela um infiltrado intersticial bilateral. A hipótese diagnóstica mais provável é:

- Pneumonia comunitária.
- Citomegalovirose.
- Histoplasmose pulmonar.
- Pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)



FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS DA UNICAMP – SP

2 – Homem, 23a, encaminhado ao serviço de referência de Aids, de um serviço de hemoterapia por sorologia positiva para vírus de imunodeficiência humana, sem queixas. Exame físico: sem alterações. A TERAPIA ANTIRRETROVIRAL (TARV) DEVERÁ SER PRESCRITA:

- Independente da carga viral e da contagem de linfócitos-T CD4+.
- Quando apresentar uma doença oportunista.
- Quando apresentar carga viral detectável em qualquer nível.
- Quando houver contagem de linfócitos-T CD4+ menor que 500 células/ml.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO DISCURSIVA)



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA – SP

3 – De acordo com o “Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos” – 2013, do Ministério da Saúde, revisado em julho de 2015, responda: Cite o marcador padrão-ouro para avaliação da efetividade da TARV.

Questão discursiva

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)



FACULDADE DE MEDICINA DO ABC – SP

4 – A.C.F., de 22 anos de idade, pertencente ao grupo de homens que fazem sexo com homens (HSH) e com diagnóstico recente de infecção por HIV, procura o espe-

cialista relatando dispneia progressiva, tosse improdutiva e febre há 5 semanas. Sua temperatura axilar é de 38°C e a frequência respiratória de 32 movimentos/min. O resto do exame físico é normal. A gasometria arterial revela: pH de 7.50; pCO₂ de 30 mmHg e PO₂ de 67 mmHg. A radiografia de tórax mostra infiltrado intersticial difuso e não há derrame pleural. A terapia mais adequada inclui:

- Isoniazida, rifampicina, etambutol e pirazinamida.
- Ganciclovir.
- Sulfametoxazol + trimetoprima.
- Ceftriaxona e eritromicina.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)



SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DE LIMEIRA – SP

5 – São características da Aids na criança:

- Período de incubação superior ao do adulto.
- Doenças oportunistas costumam ser as primeiras manifestações da doença.
- Neoplasias são frequentes.
- Infecções bacterianas habituais são as principais manifestações.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL NACIONAL DO CÂNCER – RJ

6 – Os pacientes portadores de HIV podem evoluir com acometimento renal e sua principal manifestação nefrológica é denominada nefropatia relacionada ao HIV. Esta nefropatia consiste histopatologicamente em uma:

- Glomerulopatia membrano-proliferativa.
- Glomerulopatia membranosa.
- Glomeruloesclerose focal e segmentar.
- Glomeruloesclerose mesangial.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)



FUNDAÇÃO JOÃO GOULART HOSPITAIS MUNICIPAIS – RJ

7 – Sobre a Síndrome de Imunodeficiência Adquirida (SIDA), é CORRETO afirmar que:

- A meningite criptocócica caracteriza-se, predominantemente, por sintomas locais e rigidez de nuca em mais de 90% dos pacientes. Alteração de sensório, febre e cefaleia são incomuns.
- A diarreia crônica nos pacientes com SIDA é causada por citomegalovírus, isosporíase, *cryptosporidium* e ameba.
- Os pacientes com SIDA podem desenvolver nefropatia associado ao HIV, com quadro patológico de lesões mínimas de curso indolente, dificilmente, progredindo com necessidade de terapia substitutiva renal.
- O linfoma do sistema nervoso central é a segunda complicação neurológica mais frequente, em pacientes com SIDA caracterizando-se por apresentação subaguda de alterações do sensório, hemiparesia e cefaleia. Os achados tomográficos típicos são múltiplas lesões hipodensas como reforço anelar pelo contraste.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016**(ACESSO DIRETO 1)****HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UFU – MG**

8 – Soraia, técnica de enfermagem da UBSF (Unidade Básica de Saúde da Família) em que você trabalha, pede orientação sobre os riscos para infecção por HIV de acordo com o contato com diferentes fluidos do paciente. Qual material biológico abaixo é potencialmente não infectante para HIV?

- a) Escarro.
- b) Sêmen.
- c) Líquido pleural.
- d) Liqueur.
- e) Sangue.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2016****(ACESSO DIRETO DISCURSIVA)****SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE SUS – BAHIA – BA**

9 – Homem, 50 anos de idade, tabagista 50 anos/maço, procura atendimento clínico na UBS por odinofagia e disfagia há três meses, com piora no último mês. Refere perda ponderal não aferida. Ao exame, apresenta regular estado geral, emagrecido, lúcido e orientado, com sinais vitais estáveis. Ausculta cardiorrespiratória sem alterações. Abdome com ruídos hidroaéreos presentes, plano, flácido, levemente doloroso à palpação difusa. Mucosa oral com placas esbranquiçadas irregulares aderidas às superfícies laterais da língua. Solicitada endoscopia digestiva alta, que evidenciou placas esbranquiçadas aderidas à mucosa esofágica em esôfago proximal e médio, além de grandes úlceras profundas, de até 3 cm, entremeadas por mucosa de padrão normal, em esôfago distal. Foram realizadas biópsias de esôfago proximal, médio e distal, que, segundo o patologista, tinham achados microscópicos típicos de determinadas infecções, mas o laudo oficial ainda não foi liberado. Frente ao caso, indique a suspeita diagnóstica principal e as prováveis afecções relacionadas, presentes no caso:

**Questão discursiva****RESIDÊNCIA MÉDICA 2016****(ACESSO DIRETO 1)****ASSOCIAÇÃO MÉDICA DO PARANÁ – PR**

10 – Homem de 27 anos foi admitido com quadro de hemiplegia completa a direita. No exame físico apresentava-se emagrecido e familiares comentaram que apresentava febrícula no final do dia, além de lesões cutâneas disseminadas tipo pápulas ulceradas. Foi realizada uma tomografia computadorizada de crânio que demonstrou uma lesão de 2 cm em área de gânglios da base no lado esquerdo.

- a) O diagnóstico mais provável é de tuberculose cerebral e iniciar rifampicina + isoniazida + pirazinamida + etambutol.
- b) Devido à gravidade, uma terapia combinada de tratamento para toxoplasmose, tuberculose e histoplasmose.



- c) O diagnóstico mais provável é de toxoplasmose e deve ser iniciado sulfadiazina com pirimetamina e ácido fólico.
- d) Uma biópsia guiada por tomografia deve ser realizada para o diagnóstico.
- e) O diagnóstico é de histoplasmose e deve ser iniciada anfotericina B.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016**(ACESSO DIRETO 1)****HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA UEL – PR**

11 – Paciente, sexo masculino, 35 anos de idade, comparece ao pronto-socorro com queixa de dispnéia progressiva, tosse seca, febre não medida nos últimos 30 dias. Refere que emagreceu 10 kg nos últimos 3 meses. Além disso, queixa-se de dificuldade para deglutir e que, nos últimos dias, houve aparecimento de lesões esbranquiçadas em mucosa oral. Ao exame físico, presença de monilíase oral, sem gânglios palpáveis, murmúrio vesicular presente, sem ruídos, abdome escavado. Saturação de $O_2 = 88\%$. Assinale a alternativa que apresenta, corretamente, o diagnóstico mais provável para esse caso clínico:

- a) Aids, pneumocistose e monilíase oroesofágica.
- b) Aids, pneumonia bacteriana e monilíase oroesofágica.
- c) Aids, tuberculose e monilíase oral.
- d) Infecção inicial pelo HIV, tuberculose e monilíase oral.
- e) Infecção inicial pelo HIV, pneumonia bacteriana e monilíase oral.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2016****(ACESSO DIRETO 1)****FUNDAÇÃO UNIVERSITÁRIA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE ALAGOAS – AL**

12 – Qual dos métodos abaixo apresenta maior sensibilidade diagnóstica para *Pneumocystis jirovecii*?

- a) Pesquisa direta no escarro e coloração de Grocott.
- b) Cultura de escarro em meio de Sabourreau.
- c) Lavado broncoalveolar e coloração pelo Giemsa.
- d) Pesquisa direta no líquido pleural e coloração de Grocott.
- e) NDA.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2016****(ACESSO DIRETO 1)****SECRETARIA ESTADUAL DE SAÚDE DISTRITO FEDERAL – DF**

13 – Logo após a coleta de sangue para exames laboratoriais de rotina em uma paciente portadora de HIV que apresentava carga viral elevada, uma auxiliar de enfermagem sofreu uma perfuração acidental na polpa digital com agulha que havia feito a coleta. Nesse caso, seguindo o esquema de profilaxia antirretroviral preconizado pelo Ministério da Saúde, a auxiliar de enfermagem deve ser submetida à seguinte quimioprofilaxia básica: AZT + 3TC (lamivudina) por vinte e oito dias.

- a) CERTO.
- b) ERRADO.



RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)
FUNDAÇÃO BANCO DE OLHOS
DE GOIÁS – GO



14 – Sobre a história natural da infecção pelo vírus HIV, analise as proposições elencadas a seguir.

- I. A doença Aids (ou SIDA) ocorre, em média, cerca de 1 a 2 anos após o paciente ter sido infectado;
- II. Os anticorpos anti-HIV podem não ser detectáveis (anti-HIV Elisa falso-negativo) nas primeiras 4 a 6 semanas após o indivíduo ter sido infectado, o que se denomina “janela imunológica”;
- III. As manifestações clínicas da infecção primária pelo HIV, quando ocorrem, geralmente acontecem de 2 a 4 semanas após o indivíduo ter sido infectado; A infecção primária pelo HIV é autolimitada e tem duração de cerca de 2 a 4 semanas;
- IV. É comum um período de latência clínica, isto é, ausência de sintomas, entre a infecção primária pelo HIV e as manifestações clínicas de Aids. Esse período dura, em média, em torno de 8 a 10 anos;
- V. Na infecção primária pelo HIV, tipicamente ocorre queda do CD4. Algumas semanas depois, há elevação do CD4 para níveis inferiores a antes da infecção primária, e, em seguida, ao longo dos anos, vai diminuindo progressivamente.

Estão CORRETAS as proposições contidas em:

- | | |
|-----------------------------|------------------------|
| a) I, II e III, apenas. | c) II e V, apenas. |
| b) II, III, IV e V, apenas. | d) I, II, III, IV e V. |

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)
UDI HOSPITAL – MA



15 – Sobre as infecções fúngicas é correto afirmar, EXCETO:

- a) A histoplasmoze disseminada é observada comumente em pacientes SIDA, especialmente quando $CD4 < 100$. Caracteriza-se por febre, dispneia, tosse, hepatoesplenomegalia, podendo até levar a um quadro semelhante ao choque séptico.
- b) São fatores de risco para candidíase invasiva: neutropenia prolongada, antibioticoterapia de largo espectro, presença de cateter vascular, uso de NPT.
- c) A criptococose é a causa mais comum de meningite fúngica, especialmente em pacientes SIDA, em usuários de corticoide e em outras situações de imunossupressão. O Fluconazol é recomendado como terapia inicial isolada para tratamento da meningite criptocócica aguda.
- d) O tratamento de escolha para pneumocistose é o sulfametoxazol + trimetoprima, sendo indicado também o uso de prednisona nos casos mais graves, especialmente se hipoxemia.
- e) Existem diversas apresentações da aspergilose: aspergilose broncopulmonar alérgica, acometendo tipicamente pacientes com histórico de asma; aspergiloma, colonizando cavidades pulmonares preexistentes, como aquelas formadas pós-TB; aspergilose invasiva disseminada, típica de pacientes portadores de neoplasias hematológicas.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)
UNIVERSIDADE FEDERAL
DA GRANDE DOURADOS – MS



16 – Com relação à Aids na clínica pediátrica avalie o que se afirma a seguir:

- I. A carga viral plasmática materna durante a gestação não tem relação com risco de transmissão vertical do HIV;
 - II. Criança com idade até 18 meses que possui primeira carga viral detectável, segunda carga viral indetectável e terceira carga viral também indetectável é considerada não infectada;
 - III. Apesar da imaturidade imunológica das crianças, a velocidade de progressão dessa doença e sua evolução clínica é igual em crianças e adultos;
 - IV. A via de parto será definida por critérios obstétricos e não há relação com a carga viral do HIV da gestante.
- Está CORRETO o que se afirma em:
- a) I, II, III e IV.
 - b) II e IV apenas.
 - c) III e IV apenas.
 - d) I e IV apenas.
 - e) II apenas.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)
UNIVERSIDADE DO ESTADO
DO PARÁ – BELÉM – PA



17 – Em relação à nefropatia associada ao HIV, é CORRETO afirmar que:

- a) A terapia antirretroviral combinada pode retardar a evolução da nefropatia associada ao HIV.
- b) O HIV não é causa de insuficiência renal aguda.
- c) O uso de inibidores do ECA está contraindicado.
- d) O HIV pode associar-se a glomerulonefrite por imunocomplexos de IgE.
- e) Anti-inflamatórios não hormonais podem reduzir a proteinúria e retardar a evolução da nefropatia associada ao HIV.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016
(ACESSO DIRETO 1)
UNIVERSIDADE FEDERAL
DE CAMPINA GRANDE – PB



18 – Acometimento do sistema nervoso central em pacientes portadores do HIV constitui-se em importante causa de morbimortalidade. A segunda causa mais comumente associada a lesões ocupantes de espaço neste grupo de pacientes é:

- a) Linfoma primário.
- b) Metástases.
- c) Abscesso cerebral piogênico.
- d) Neurotoxoplasmose.
- e) Criptococose.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2016**(ACESSO DIRETO 1)****UNIVERSIDADE DO ESTADO DO****RIO GRANDE DO NORTE – RN**

19 – Em relação à coinfeção HIV/Tuberculose Pulmonar (TBP), assinale a alternativa CORRETA:

- a) Deve-se iniciar tratamento simultâneo das duas condições. Optar por esquema antirretroviral sem inibidores de protease.
- b) Deve-se realizar o Tratamento Antirretroviral (TARV) inicialmente. A atividade da tuberculose pulmonar tende a recrudescer após o início da TARV.
- c) Iniciar a TARV após o término do tratamento para TBP; a interação das drogas utilizadas apresenta efeitos colaterais proibitivos para a associação dos esquemas.
- d) Iniciar a TARV após 30 dias do início da poliquimioterapia para tratamento da tuberculose pulmonar. Esta, quando em atividade, está associada diretamente à diminuição dos linfócitos CD4.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2016****(ACESSO DIRETO 1)****HOSPITAL INFANTIL VARELA****SANTIAGO – RN**

20 – Paciente portador de HIV/Aids é trazido ao pronto-socorro por familiares por quadro de cefaleia, confusão mental, febre e hemiparesia. A família relata que o mesmo abandonou o tratamento nos últimos 4 anos. Qual a primeira hipótese diagnóstica a se pensar?

- a) Tuberculoma.
- b) Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva (LEMP).
- c) Neurotoxoplasmose.
- d) Meningite criptocócica.
- e) Epilepsia.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2016****(ACESSO DIRETO 1)****FUNDAÇÃO UNIVERSIDADE****FEDERAL DO TOCANTINS – TO**

21 – A profilaxia pós-exposição ao HIV reduz a probabilidade de transmissão do vírus da imunodeficiência humana (HIV), em 80% quando bem-sucedida. Com base nessa informação, quando a profilaxia pós-exposição ao HIV está indicada?

- a) Quando uma pessoa não portadora do HIV for vítima de violência sexual.
- b) Quando o tempo após a exposição ocupacional ou sexual tiver ultrapassado 72 horas.
- c) Mesmo nos casos de sexo oral sem ejaculação na cavidade oral.
- d) Quando um homem relata ter tido penetração anal receptiva com um parceiro desconhecido, com proteção.
- e) Quando a exposição ocupacional envolver o contato de fezes com uma lesão profunda.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2015****(ACESSO DIRETO 1)****SECRETARIA ESTADUAL DE****SAÚDE RIO DE JANEIRO – RJ**

22 – Homem de 30 anos, homossexual, procura emergência por dispneia e febre iniciadas há dois dias. A radiografia



de tórax mostra infiltrado intersticial bilateral sem derrame pleural. Há hipoxemia (PaO_2 de 55 mmHg) no sangue arterial sem retenção de CO_2 , além de aumento de desidrogenase láctica. Relata ter vários parceiros sexuais e nunca usar preservativos. Alerta aos médicos que experimentou intensa reação alérgica quando usou sulfa recentemente. A melhor opção terapêutica nesse caso é indicar:

- a) Dapsona com praziquantel.
- b) Clindamicina com primaquina.
- c) Ceftriaxona com levofloxacino.
- d) Ciprofloxacino com azitromicina.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015**(ACESSO DIRETO 1)****UNIVERSIDADE DE RIBEIRÃO PRETO – SP**

23 – Rapaz de 27 anos de idade, usuário de drogas EV, procurou o serviço médico com diagnóstico de infecção pelo HIV e de tuberculose em tratamento há 10 dias. Apresentava-se emagrecido; dispneico; anêmico; com carga viral = 220.000 cópias/ml e linfócitos CD4 = 37 céls/mm³; anti-HBs e anti-HCV reagentes. Neste caso, qual a conduta mais adequada?

- a) Aguardar completar 1 mês de tratamento para tuberculose para iniciar o uso de antirretrovirais.
- b) Iniciar imediatamente o uso de antirretrovirais e tratamento para hepatite B e C.
- c) Tratar inicialmente a tuberculose e a hepatite C, após 1 mês iniciar o esquema de antirretrovirais.
- d) Iniciar o uso de antirretrovirais, mantendo o tratamento para tuberculose e confirmar a infecção pelo HCV.
- e) Manter o tratamento para tuberculose, e iniciar tratamento com antirretrovirais com elevada barreira genética.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2015****(ACESSO DIRETO 1)****CENTRO MÉDICO DE CAMPINAS – SP**

24 – São considerados marcadores cutâneo-mucosos da infecção pelo HIV/Aids os quadros abaixo, EXCETO:

- a) Sarcoma de Kaposi.
- b) Leucoplasia pilosa oral.
- c) Candidíase orofaríngea.
- d) Líquen plano.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2015****(ACESSO DIRETO 1)****FUNDAÇÃO JOÃO GOULART****HOSPITAIS MUNICIPAIS – RJ**

25 – Homem de 43 anos de idade com Aids e contagem CD4+: 98 céls/mm³ apresenta febre e dispneia progressiva aos esforços. Revela não estar em uso de nenhuma medicação. A radiografia de tórax mostra infiltrado reticulonodular difuso bilateral. Inicia-se sulfametoxazol + trimetoprima pela hipótese de infecção por *Pneumocystis jirovecii*. Devido à piora progressiva do quadro respiratório, o paciente é intubado e acoplado à prótese ventilatória. Dos exames abaixo, tem a maior chance de estabelecer o diagnóstico do paciente:

- a) O lavado broncoalveolar.
- b) A dosagem de LDH sérica.
- c) O escarro induzido.
- d) A tomografia computadorizada de alta resolução.



RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 1)



OFTALMOCLÍNICA SÃO GONÇALO – RJ

26 – Um homem de 38 anos com HIV/Aids se apresenta com quadro de diarreia há 4 semanas, acompanhada de febre e perda de peso. Qual dos testes pode fazer o diagnóstico de colite por Citomegalovírus (CMV)?

- Ego CMV.
- Colonoscopia com biópsia.
- Reação em cadeia de polimerase (PCR) no soro para CMV.
- Pesquisa de antígeno de CMV no exame de fezes.
- Coprocultura para CMV.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 1)



PROCESSO SELETIVO UNIFICADO – MG

27 – Em relação às manifestações pulmonares nos pacientes infectados pelo vírus HIV, é ERRADO afirmar que:

- A disfunção celular dos linfócitos B aumenta o risco de desenvolvimento de infecções pulmonares, principalmente por *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae*.
- A tuberculose é mais frequente do que na população em geral, principalmente nos pacientes com contagem de linfócitos CD4 \leq 350 céls/mm³.
- Hipoxemia, infiltrado intersticial difuso bilateral e derrame pleural são achados comuns em pacientes com pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*.
- O sarcoma de Kaposi é uma manifestação pouco frequente nos dias atuais.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UFU – MG

28 – Luciana, 28 anos, gestante, HIV positiva, está recebendo tratamento antirretroviral desde a 14ª semana de gestação. Segundo o Ministério da Saúde, qual a recomendação atual para o diagnóstico da presença do HIV em recém-nascidos filhos de mãe HIV positivo?

- Presença de 2 testes rápidos positivos ao nascimento.
- Presença de 2 sorologias para HIV positivas ao nascimento.
- Presença de 2 exames de carga viral positiva colhida entre 1 e 4 meses de idade.
- Presença de 2 testes rápidos positivos aos 6 meses.
- Presença de 2 sorologias para HIV positivas aos 12 meses.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 1)



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA MARIA – RS

29 – O risco de infecção por agentes do complexo *Mycobacterium avium* em pacientes HIV positivos aumenta quando a contagem de CD4 cai abaixo (em céls/mm³) de:

- 250.
- 200.
- 150.
- 100.
- 50.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL DAS CLÍNICAS DO PARANÁ – PR

30 – A infecção pelo HIV desencadeia alterações inflamatórias durante todo o curso da infecção. Trata-se de um processo crônico, que se caracteriza por intensa infecção e destruição da população de linfócitos T CD4+, predominantemente CCR5+, residente na submucosa intestinal, ocasionando uma “quebra da barreira imune”. Sobre esse processo, considere as seguintes afirmativas:

- A diminuição da população de células T CD4+ na submucosa intestinal altera a imunidade local, facilita a disseminação de produtos bacterianos para a circulação sanguínea e contribui sobremaneira para o processo de ativação imune que caracteriza a evolução da doença;
 - A Prova Tuberculínica (PT) para o diagnóstico da infecção latente por *M. tuberculosis* deve ser realizada a cada 5 anos em pacientes HIV positivos e que sejam assintomáticos para tuberculose;
 - A história natural da sífilis é geralmente dividida em dois estágios, recente e tardia, separados por um período de latência clínica. Esse curso clínico pode ser alterado em pacientes HIV positivos, com a ocorrência de manifestações atípicas e mais agressivas;
 - Entre pacientes HIV positivos, observa-se um maior número de hospitalizações devido à infecção pelo vírus Influenza A/H1N1 pdm, em comparação aos indivíduos não infectados. Entretanto, a gravidade da doença não é maior, exceto na presença de comorbidades ou Aids.
- Assinale a alternativa CORRETA:
- Somente as afirmativas 2 e 4 são verdadeiras.
 - Somente as afirmativas 1, 2 e 3 são verdadeiras.
 - Somente as afirmativas 2 e 3 são verdadeiras.
 - Somente as afirmativas 1, 3 e 4 são verdadeiras.
 - As afirmativas 1, 2, 3 e 4 são verdadeiras.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL ESTADUAL DO ACRE – AC

31 – Paciente de 20 anos, masculino, portador de HIV, CD4 38 células/mm³, virgem de tratamento, chega ao atendimento médico com cefaleia intensa, vômitos e alteração de comportamento. Ao exame físico não há sinais de irritação meníngea e nem sinais focais. TC de crânio com contraste: sem alterações. A pesquisa direta do agente infeccioso no liquor usando a tinta nanquim (tinta da China) foi positiva. Nesta situação o diagnóstico mais provável e a conduta mais acertada são:

- a) Meningite por Histoplasma – iniciar fluconazol endovenoso.
- b) Meningite por *Cryptococcus* – iniciar anfotericina B.
- c) Meningite por *Cryptosporidium* – iniciar metronidazol.
- d) Neurotoxoplasmose – iniciar sulfadiazina, pirimetamina e ácido folínico.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 1)



SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DE MACEIÓ – AL

32 – Paciente com diagnóstico de síndrome da imunodeficiência adquirida há cinco anos, em uso irregular de medicação. Apresenta cefaleia e fraqueza em hemitorço esquerdo há sete dias. Nega febre. Tomografia computadorizada de crânio com duas lesões expansivas em núcleos da base, com captação anelar de contraste. Assinale abaixo a hipótese diagnóstica MAIS provável para esse caso:

- a) Neurotoxoplasmose.
- b) Criptococoma.
- c) Tuberculoma.
- d) Linfoma.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 1)



FUNDAÇÃO UNIVERSITÁRIA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE DE ALAGOAS – AL

33 – São manifestações definidoras de Aids, EXCETO:

- a) Candidíase oral, diarreia por isospora e pneumocistose.
- b) Tuberculose miliar, sarcoma de Kaposi e neurotoxoplasmose.
- c) Tuberculose renal, esofagite por CMV e pneumonia por candida.
- d) Retinite por CMV, neurotoxoplasmose e meningite tuberculosa.
- e) NDA.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 1)



SECRETARIA ESTADUAL DE SAÚDE DISTRITO FEDERAL – DF

34 – Julgue o item a seguir, relativo às doenças de acometimento comum na população: a artralgia associada ao HIV-Aids raramente evolui para uma inflamação grave das articulações.

- a) CERTO.
- b) ERRADO.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 1)



UNIVERSIDADE FEDERAL DA GRANDE DOURADOS – MS

35 – Paciente, 29 anos, dá entrada no serviço de emergência devido a quadro convulsivo com características

tônico-clônicas há 30 minutos. Familiares referem história de perda ponderal importante nos últimos meses e há 2 dias perda de força em membro superior direito. Você solicita entre outros exames o teste rápido para HIV que resulta como positivo. Qual a melhor conduta nesse caso?

- a) Iniciar terapia com manitol e corticoide associado a anticonvulsivantes.
- b) Iniciar pirimetamina e anfotericina empiricamente até resultado dos exames.
- c) Realizar coleta de líquido cefalorraquidiano e iniciar empiricamente sulfadiazina associada à pirimetamina.
- d) Realizar tomografia computadorizada de crânio após estabilização clínica.
- e) Realizar coleta de líquido cefalorraquidiano após estabilização clínica.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL SÃO JULIÃO – MS

36 – O paciente T.A.B., do sexo masculino, com idade de 55 anos, é uma pessoa vivendo com HIV/Aids (PVHA) sabidamente há 10 anos. Atualmente está em tratamento regular com antirretrovirais (inibidor da integrase em associação a inibidor de protease). Faz uso de captopril para tratamento de hipertensão arterial sistêmica diagnosticada há 05 anos. É tabagista há 20 anos de 3 cigarros/dia. Seus últimos exames evidenciam contagem de linfócitos T-CD4 de 501 céls/mm³ e carga viral (RNA-PCR) menor que o limite mínimo detectável do aparelho utilizado na contagem. Sua pressão arterial aferida na consulta é 140 x 90 mmHg (sentado, braço direito). Os exames laboratoriais mostravam: colesterol LDL = 165 mg/dl; colesterol HDL = 40 mg/dl; triglicerídeos = 500 mg/dl. Sobre este paciente, assinale a alternativa que contém a afirmativa CORRETA:

- a) A associação de fibrato com estatina diminuiria o risco de rabdomiólise.
- b) É recomendada a troca dos antirretrovirais com a retirada do inibidor da integrase do esquema terapêutico e manutenção do uso do inibidor de protease.
- c) Está indicado apenas tratamento não medicamentoso, com adoção de medidas não farmacológicas como estilo de vida saudável (exercícios físicos, cessação do tabagismo e alimentação saudável).
- d) A sinvastatina e a lovastatina não devem ser usadas em função da interação com antirretrovirais e o risco de toxicidade.
- e) Fibratos com bezafibrato, genfibrozila e fenofibrato não podem ser utilizados pelo risco de toxicidade aumentada.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015
(ACESSO DIRETO 1)



UNIVERSIDADE DO ESTADO DO PARÁ – PA

37 – Adolescente de 12 anos, com diagnóstico de SIDA, apresenta desnutrição sem indicação de internação. O último exame demonstra CD4 de 180 céls/mm³. Além do tratamento específico para SIDA, está indicado quimioprofilaxia para:

- a) Tuberculose.
- b) Criptococose.
- c) Pneumocistose.
- d) Candidíase e pneumocistose.
- e) Tuberculose e pneumocistose.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015**(ACESSO DIRETO 1)****SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE****SUS – RORAIMA – RR**

38 – Analise as alternativas. A patogênese da transmissão vertical do HIV está relacionada a:

- I – Carga viral, o genótipo e fenótipo viral;
- II – Duração da rotura das membranas amnióticas;
- III – Prematuridade e baixo peso ao nascer;
- IV – Amamentação.

- a) Apenas uma está correta.
- b) Duas estão corretas.
- c) Três estão corretas.
- d) Todas estão corretas.
- e) Todas estão incorretas.



- a) Fluconazol.
- b) Azitromicina.
- c) Trimetoprima + sulfametoxazol.
- d) Ganciclovir.
- e) Aciclovir.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2015**(ACESSO DIRETO 1)****CENTRO UNIVERSITÁRIO UNIRG – TO**

39 – Para o profissional de saúde que se acidentou no hospital com objeto perfurocortante sujo com secreção serossanguinolenta de origem não identificada (paciente fonte não identificado), recomenda-se:

- a) Quimioprofilaxia para HIV e investigação da situação sorológica anti-hepatite B.
- b) Vacinação anti-hepatite C e exames para avaliar presença de proteção anti-hepatite D.
- c) Dose de reforço da vacina contra tuberculose e quimioprofilaxia para sífilis.
- d) Profilaxia antitetânica e exames para avaliar proteção antirrubéola.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2014****(ACESSO DIRETO 1)****UNIVERSIDADE FEDERAL DO****RIO DE JANEIRO – RJ**

42 – Mulher, 35 anos, há 30 dias recebeu diagnóstico de tuberculose pulmonar por baciloscopia de escarro positiva e de infecção pelo HIV. Comparece hoje para consulta em uso apenas de esquema RHZE. Nega efeitos colaterais e os exames laboratoriais de acompanhamento estão normais. A conduta mais adequada, neste momento, é iniciar a terapia antirretroviral:

- a) Se a contagem de linfócitos T-CD4 for < 350 céls/mm³.
- b) Se a contagem de linfócitos T-CD4 for < 500 céls/mm³.
- c) Independente da contagem de linfócitos T-CD4, nesta consulta.
- d) Após o término do tratamento da tuberculose.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2014****(ACESSO DIRETO 1)****INSTITUTO DE ASSISTÊNCIA MÉDICA****AO SERVIDOR PÚBLICO ESTADUAL – SP**

40 – Uma mulher de 40 anos, infectada com HIV, apresenta contagem de CD4 de 180 céls/mm³. Perfil epidemiológico de risco para desenvolvimento de pneumonia atípica e outras infecções oportunistas. Com a evolução da doença descrita no caso acima, as células CD4 caíram para menos de 100 céls/mm³ e a paciente apresentou convulsões e lesão de massa bem observada na TC. Esse quadro sugere:

- a) Evolução de tuberculose.
- b) Evolução de pneumonia atípica.
- c) Toxoplasmose.
- d) Meningite criptocócica.
- e) Candidíase no SNC.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2014****(ACESSO DIRETO 1)****HOSPITAL UNIVERSITÁRIO****PEDRO ERNESTO – RJ**

43 – Um paciente vivendo com HIV/Aids há 15 anos, em Terapia Antirretroviral (TARV) atual com tenofovir, emtricitabina e fosamprenavir, comparece para avaliação oftalmológica em função de redução da acuidade visual. Sua última contagem de linfócitos T-CD4+ é de 40 céls/ μ l e sua última carga viral (PCR), 2,3 logs. A fundoscopia revela a presença de coriorretinite caracterizada por extensas áreas de necrose retiniana com hemorragias de permeio acompanhando os vasos retinianos (aspecto clássico em “queijo e *ketchup*”). A hipótese etiológica provável de tal retinite é:

- a) Citomegalovírus.
- b) Herpesvírus tipo 1.
- c) Vírus varicela-zóster.
- d) *Mycobacterium tuberculosis*.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2014****(ACESSO DIRETO 1)****INSTITUTO DE ASSISTÊNCIA MÉDICA****AO SERVIDOR PÚBLICO ESTADUAL – SP**

41 – Uma mulher de 40 anos, infectada com HIV, apresenta contagem de CD4 de 180 céls/mm³. Perfil epidemiológico de risco para desenvolvimento de pneumonia atípica e outras infecções oportunistas. Para profilaxia medicamentosa quanto à pneumonia atípica, assinale a alternativa que apresenta o medicamento com melhor performance:

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2014****(ACESSO DIRETO 1)****UNIVERSIDADE FEDERAL DO****ESTADO DO RIO DE JANEIRO – RJ**

44 – Em relação à infecção pelo vírus da imunodeficiência humana em crianças, é CORRETO afirmar que:

- a) Aos 2 anos de idade, infectada, a contagem de linfócitos CD4+ abaixo de 500 céls/mm³ indica imunodepressão grave.
- b) Os testes rápidos podem ser utilizados, para o diagnóstico da infecção, nas maiores de 1 ano de idade.
- c) As que apresentam infecções bacterianas graves e recorrentes são classificadas na categoria clínica B.
- d) A vacina contra hepatite A está contraindicada para aquelas que apresentam imunodepressão.
- e) A terapia antirretroviral não deve ser indicada naquelas infectadas e na categoria clínica B.



RESIDÊNCIA MÉDICA 2014
(ACESSO DIRETO 1)



**SECRETARIA ESTADUAL
DE SAÚDE RIO DE JANEIRO – RJ**

45 – Paciente de 65 anos é levado à emergência devido a quadro de febre, alteração de comportamento e desorientação iniciado há 15 dias. Ao exame físico, tem rigidez de nuca terminal. Liquor: pressão de abertura: 25 cmH₂O; 400 leuc/ml com 52% de mononucleares, proteínas: 250 mg/dl; glicose: 14 mg/dl. A tomografia computadorizada do encéfalo mostra apenas edema cerebral. O agente etiológico mais provável é:

- Herpesvírus.
- Listeria monocytogenes*.
- Haemophilus influenzae*.
- Mycobacterium tuberculosis*.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2014
(ACESSO DIRETO 1)



FACULDADE DE MEDICINA DO ABC – SP

46 – Homem, HIV positivo há três anos sem aderência à terapia antirretroviral, apresenta quadro de cefaleia, vômitos e distúrbio do comportamento há três semanas. Em uso de sulfadiazina e pirimetamina há duas semanas sem resposta. A TC de crânio apresenta lesão única em região frontal, com edema perilesional importante e com halo após injeção de contraste endovenoso. O exame de liquor é normal quanto à celularidade e bioquímica, apresentando PCR positivo para Epstein-Barr. Sorologia para EBV positiva (IgG) e negativa para toxoplasmose (IgG e IgM). O diagnóstico mais provável é:

- Neurotoxoplasmose.
- Encefalite viral.
- Linfoma primário de SNC.
- Neurocriptococose.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2014
(ACESSO DIRETO 1)



**HOSPITAL CENTRAL DA
POLÍCIA MILITAR – RJ**

47 – É indicação de profilaxia para *Pneumocystis jirovecii* os pacientes com HIV que apresentem:

- CD4 < 200/μl.
- PPD > 5 mm.
- Contato com caso ativo.
- CD4 < 50/μl.
- CD4 > 400/μl.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2014
(ACESSO DIRETO 1)



**SANTA CASA DE MISERICÓRDIA
DE BELO HORIZONTE – MG**

48 – Sobre a Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA), assinale a alternativa CORRETA:

- O linfoma do sistema nervoso central é a segunda complicação neurológica mais frequente em pacientes com SIDA, caracterizando-se por apresentação subaguda de alterações do sensório, hemiparesia e cefaleia. Os acha-

dos tomográficos típicos são múltiplas lesões hipodensas como reforço anelar pelo contraste.

b) A meningite criptocócica caracteriza-se predominantemente por sintomas focais e rigidez de nuca em mais de 90% dos pacientes. Alteração de sensório, febre e cefaleia são incomuns.

c) São causas de diarreia crônica nos pacientes com SIDA: citomegalovírus, isosporíase, *Cryptosporidium* e amebíase.

d) Os pacientes com SIDA podem desenvolver nefropatia associada ao HIV com quadro patológico de glomerulopatia de lesões mínimas de curso indolente, dificilmente progredindo com necessidade de terapia substitutiva renal.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2014
(ACESSO DIRETO 1)



**HOSPITAL DAS CLÍNICAS
DE PORTO ALEGRE – RS**

49 – Paciente masculino, de 40 anos, com diagnóstico de síndrome de imunodeficiência adquirida com má adesão ao tratamento, iniciou com quadro de dispneia, tosse seca e febre há 2 semanas. Ao exame físico, apresentava taquipneia, taquicardia e cianose. A ausculta pulmonar não revelou alterações. Com relação à suspeita clínica de pneumocistose, assinale a assertiva INCORRETA:

a) À gasometria arterial, são esperados achados de redução da pressão arterial de oxigênio, aumento do gradiente alvéolo-arterial e alcalose respiratória.

b) É esperada redução na capacidade de disfunção pulmonar.

c) Níveis elevados de desidrogenase láctica (LDH) refletem o dano no parênquima pulmonar, sendo um achado específico de pneumocistose.

d) Ao raio X de tórax, é esperado infiltrado bilateral difuso, porém o resultado pode estar normal em estágios precoces da doença.

e) À tomografia computadorizada de tórax de alta resolução, achados de vidro fosco são sugestivos do diagnóstico.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2014
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL ESTADUAL DO ACRE – AC

50 – Assinale a afirmativa CORRETA sobre os aspectos epidemiológicos e clínicos da SÍNDROME DE IMUNODEFICIÊNCIA ADQUIRIDA pelo vírus HIV:

a) A transmissão parenteral do HIV pelo uso de drogas requer punção venosa, visto que as injeções subcutâneas ou intramusculares são consideradas de baixo risco.

b) A transmissão materna para o feto pode ocorrer no primeiro ou segundo trimestre da gestação, entretanto, a transmissão ocorre mais comumente no período perinatal.

c) Nos países em desenvolvimento, na ausência de terapia antirretroviral profilática, a probabilidade de transmissão do HIV da mãe para o feto/lactente varia de 50 a 60%.

d) No estudo da transmissão heterossexual não foi evidenciada associação com as doenças sexualmente transmissíveis.

e) Em profissionais de saúde, o uso de antirretrovirais como profilaxia pós-exposição não diminui o risco de infecção como acontece com a exposição ocupacional ao vírus da hepatite B.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2014
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL ESTADUAL DO ACRE – AC

51 – Visando evitar a ocorrência de micobacteriose pelo complexo *Mycobacterium avium*, um paciente portador de HIV/Aids que apresenta níveis de linfócitos T-CD4 positivo < 50 céls/mm³ de sangue deverá receber profilaxia primária preferencialmente usando:

- Sulfametoxazol + trimetoprima.
- Azitromicina.
- Isoniazida.
- Fluconazol.
- Sulfadiazina.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2014
(ACESSO DIRETO 1)



COMISSÃO ESTADUAL DE RESIDÊNCIA MÉDICA DO AMAZONAS – AM

52 – Um paciente HIV positivo (2 ELISA e 1 Western Blot positivos), com CD4 de 40 céls/mm³, é admitido por crise convulsiva. Ao exame de Tomografia de Crânio (TC) contrastada, não evidenciou anormalidades e estudo líquórico mostrou 5 céls/mm³, com glicorraquia normal. A melhor condução para o caso é:

- Estudo do liquor com tinta Nanquim e detecção de antígeno criptocócico.
- Biópsia cerebral estereotáxica.
- Iniciar carbamazepina.
- Fundoscopia.
- EEG.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2014
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL UNIVERSITÁRIO CASSIANO ANTÔNIO DE MORAES – ES

53 – É CORRETO afirmar sobre a infecção aguda por HIV (Vírus da Imunodeficiência Humana):

- Cerca de 70% dos pacientes são assintomáticos.

b) O diagnóstico clínico é obtido em cerca de 80% dos pacientes que apresentam sintomas.

c) Meningite com predomínio linfomonocitário e cultura negativa pode ser atribuída à infecção aguda pelo HIV.

d) A sorologia para HIV (ELISA no soro ou teste rápido) torna-se positiva em média 90 dias após a infecção, pois detecta anticorpos da classe IgG, os quais aparecem tardiamente.

e) Nenhuma das acima.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2014
(ACESSO DIRETO 2)



CENTRO DE REABILITAÇÃO E READAPTAÇÃO – GO

54 – Em relação ao sarcoma de Kaposi, é CORRETO afirmar:

- Compromete mucosas e vísceras.
- As placas vermelho-violáceas podem ser verrucosas.
- Relacionado a SIDA.
- Relacionado a infecção por herpesvírus tipo 8.
- Todas as alternativas estão corretas.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2014
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL UNIVERSITÁRIO JÚLIO MÜLLER – MT

55 – Paciente do sexo feminino, 23 anos, obesa, sem outras comorbidades, usuária de drogas endovenosas, apresentou quadro de exantema, febre de 40°C, aumento de linfonodos submandibulares e axilares há 10 dias. Nega tosse, dispneia ou febre. Nos exames, apresentou sorologia para HIV com ELISA positivo e Western Blot negativo. Qual a hipótese diagnóstica e o passo seguinte na investigação?

- HIV agudo - solicitar carga viral e CD4.
- HIV agudo - iniciar terapia antirretroviral sem investigação adicional.
- Falso-positivo para HIV - solicitar nova sorologia em 3 meses.
- Síndrome HIV-*like* - solicitar nova sorologia após melhora dos sintomas.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2014**(ACESSO DIRETO 1)****HOSPITAL UNIVERSITÁRIO****LAURO VANDERLEI - PB**

56 – Uma das complicações crônicas dos pacientes portadores do vírus HIV é o aparecimento de doenças cardíacas. Sobre as alterações cardiovasculares nestes pacientes, assinale a alternativa ERRADA:

- a) O uso de inibidores das proteases (ex.: lopinavir e ritonavir) associa-se a um aumento de risco cardiovascular.
- b) Nos portadores do vírus HIV ocorre maior risco de resistência insulínica, além de mudanças vasculares proaterogênicas.
- c) A própria replicação do HIV e as infecções oportunistas vão constituir fatores inflamatórios pró-trombóticos.
- d) O uso de terapia antirretroviral piora o perfil lipídico com aumento de triglicédeos, colesterol total, LDL e diminuição do HDL.
- e) Deve-se iniciar sinvastatina como medicação de escolha, logo que as alterações lipídicas forem detectadas.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2014****(ACESSO DIRETO 1)****SECRETARIA MUNICIPAL DE****SAÚDE DE JOÃO PESSOA - PB**

57 – Em relação à Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (Aids-SIDA), assinale a alternativa CORRETA:

- a) Na nefropatia associada ao HIV, histologicamente, a glomerulonefrite membranosa é mais frequente que glomerulosclerose segmentar e focal.
- b) O Sarcoma de Kaposi (SK) somente ocorre em estágios avançados da infecção de HIV e o SK pulmonar raramente desenvolve derrame pleural.
- c) Atualmente o tratamento antirretroviral é recomendável em pacientes sintomáticos independentemente da contagem de LT-CD4+ e assintomáticos com LT-CD4+ \leq 500 céls/mm³.
- d) Todos os pacientes com pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* devem utilizar terapia adjuvante com glicocorticoides.
- e) Na síndrome inflamatória da reconstituição imune o tratamento antirretroviral deverá ser interrompido e o uso de corticoide deve ser evitado nos casos graves.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2014****(ACESSO DIRETO 1)****UNIVERSIDADE ESTADUAL DO PIAUÍ - PI**

58 – Qual dos tumores do cólon e reto podem se associar à Aids?

- a) Leiomiossarcoma de reto.
- b) Lipomas causando obstrução cólica.
- c) Leiomioma de cólon transversal.
- d) Adenocarcinoma de ceco.
- e) Linfoma não Hodgkin de células B.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2014****(ACESSO DIRETO 1)****SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE****SUS - RORAIMA - RR**

59 – Mulher, 45 anos, dona de casa, com odinofagia há 15 dias e há 10 dias febre diária, tosse seca e dispneia



progressiva. Antecedentes: marido faleceu por infecção no cérebro há um ano. Exame físico: febril, taquidispnéica, placas esbranquiçadas em orofaringe, dermatite seborreica em face, ausculta pulmonar e cardíaca sem alterações. Hemograma: anemia e leucopenia com linfopenia intensa; LDH elevada; RX de tórax: infiltrado intersticial difuso bilateral; gasometria arterial em ar ambiente: PaO₂ = 58 mmHg; PaCO₂ = 30 mmHg. A conduta mais apropriada é:

- a) Solicitar sorologia anti-HIV, broncoscopia e aguardar resultados.
- b) Iniciar antibioticoterapia com cefalosporina de 3ª geração e prosseguir investigação.
- c) Iniciar sulfametoxazol + trimetoprima, corticosteroide, fluconazol e prosseguir investigação.
- d) Solicitar TAC de tórax, broncoscopia e aguardar resultados.
- e) Iniciar anfotericina B, corticosteroide e prosseguir investigação.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2014**(ACESSO DIRETO 1)****HOSPITAL SÃO JOSÉ DE JOINVILLE - SC**

60 – Sobre a infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), é CORRETO afirmar que:

- a) O agente etiológico do HIV é um vírus da família *Lentiviridae*, sendo que o vírus HIV 1 tem como reservatório natural todos os primatas, e o HIV 2 está presente somente nos humanos.
- b) Indivíduos com infecção muito recente ou com imunossupressão avançada apresentam menor carga viral do vírus HIV, pois existem menos linfócitos T-CD4 circulantes; logo, o vírus replica-se menos, reduzindo a sua capacidade de transmissão.
- c) O período de incubação, que compreende o tempo entre o momento da infecção pelo vírus HIV e o aparecimento dos primeiros sinais e sintomas da fase aguda, varia entre 5 e 10 anos, sendo a média estimada de 6 anos.
- d) A fase de infecção aguda é caracterizada por viremia elevada, resposta imune intensa e rápida, e veloz queda da contagem de linfócitos T-CD4 de caráter transitório.
- e) Os anticorpos anti-HIV são detectados mais precocemente nos testes Western Blot (WB) do que nos testes ELISA, em função dos WB serem mais sensíveis do que os ELISA.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2014****(ACESSO DIRETO 1)****PROVA UNIFICADA DE****SANTA CATARINA - SC**

61 – Uma paciente de 32 anos, portadora do vírus HIV, com CD4 43, e que não usa antirretroviral, procura o pronto atendimento queixando-se de fotofobia e visão embaçada que vem piorando gradualmente há 2 semanas. Apresenta, também, perda de peso, diarreia e febre (38°C). Qual seria a sua primeira impressão diagnóstica?

- a) Oclusão de veia central da retina.
- b) Herpes-zóster.
- c) Citomegalovirose.
- d) Toxoplasmose.
- e) Glaucoma agudo de ângulo fechado.

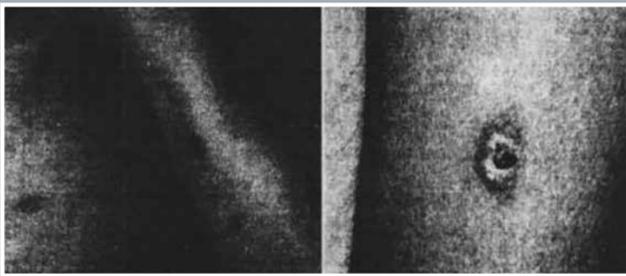


RESIDÊNCIA MÉDICA 2013
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RP DA USP – SP

62 – Homem, 27 anos. HMA: Refere que há 6 meses vem apresentando quadro de febre intermitente, geralmente no final da tarde. Há 4 meses notou aparecimento de feridas na pele que se espalharam pelo corpo, poupando apenas as costas. Teve perda ponderal de 10 kg nos últimos 3 meses. Relata ainda lentificação do pensamento e da fala nos últimos dias. Fez uso das seguintes medicações: tenofovir, lamivudina, nevirapina e sulfametoxazol + trimetoprima, mas interrompeu o uso por conta própria há 18 meses. EF: Emagrecido, hepatoesplenomegalia e lesões na pele disseminadas. ES e RX: Hemograma com pancitopenia e radiografia de tórax normal.



Qual a principal hipótese diagnóstica para o quadro deste paciente?

- a) Esporotricose. c) Micobacteriose.
b) Histoplasmose. d) Paracoccidiodomicose.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2013
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PEDRO ERNESTO – RJ

63 – Um paciente de 32 anos vinha apresentando perda ponderal significativa de diarreia aquosa há sete meses, quando foi internado. Seu anti-HIV foi positivo e sua contagem de CD4 era de 48/μl. Havia ainda candidíase oral e uma colonoscopia com biópsia, que identificou colite por CMV. O *Mycobacterium avium* foi isolado em hemocultura. Foram iniciados antirretrovirais, além de azitromicina, etambutol, fluconazol e ganciclovir. Recebeu alta após um mês, com melhora do estado geral e remissão da diarreia, sob uso dos tratamentos e profilaxias recomendados. Duas semanas após a alta, começou a apresentar astenia, febre moderada e linfonodomegalia generalizada. A hipótese diagnóstica mais provável para esse novo quadro é:

- a) Síndrome inflamatória de reconstituição imune.
b) Citomegalovirose disseminada.
c) Candidíase disseminada.
d) Tuberculose miliar.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2013
(ACESSO DIRETO 2)



HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PEDRO ERNESTO – RJ

64 – Paciente de 29 anos, chega a uma unidade de pronto atendimento afirmando estar com febre alta contínua, tosse seca, náuseas, odinofagia há 10 dias e, há 2 dias,

apresenta dispneia em repouso. Já usou amoxicilina/clavulanato por 7 dias sem melhora. Ao exame, apresenta estertores discretos bilateralmente, candidose oral e palidez cutânea. Radiografia apresenta infiltrado não homogêneo peri-hilar, obstrução de seios costofrênicos, teste rápido anti-HIV positivo. A conduta CORRETA, nesse caso, é solicitar:

- a) Teste confirmatório, prescrever cetoconazol oral e encaminhar para consulta com infectologista.
b) Dosagem de carga viral e CD4, prescrever fluconazol e esquema para tuberculose.
c) Teste confirmatório, prescrever cetoconazol oral e iniciar sulfametoxazol + trimetoprima venoso.
d) Dosagem de carga viral e CD4, prescrever fluconazol e claritromicina venosa.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2013
(ACESSO DIRETO 1)



UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO – RJ

65 – Criança de 9 meses de idade é diagnosticada com infecção pelo vírus da imunodeficiência humana. Em relação a este paciente, é CORRETO afirmar que:

- a) A terapia antirretroviral inicial deverá incluir, preferencialmente, o efavirenz.
b) A vacina tríplice bacteriana celular (DTP) está contraindicada para esta criança e deve ser substituída pela vacina tríplice bacteriana acelular (DTPa).
c) A profilaxia primária da infecção por *Pneumocystis jirovecii* deverá ser iniciada, apenas, se a contagem de linfócitos CD4+ indicar a presença de imunodepressão grave.
d) A terapia antirretroviral deverá ser iniciada independentemente da contagem de linfócitos CD4+.
e) Em caso de contato com varicela, esta criança deverá receber aciclovir oral para a prevenção da varicela grave.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2013
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL ISRAELITA ALBERT EINSTEIN – SP

66 – Quanto à vigilância epidemiológica da Aids é CORRETO afirmar que:

- a) O tempo entre a infecção pelo HIV e o aparecimento de sinais e sintomas, na fase aguda, é de 20 a 40 dias.
b) Adolescentes, mulheres, índios e população carcerária, apesar de serem socialmente vulneráveis à Aids, apresentam a mesma incidência da doença da população geral.
c) Baseia-se em informações dadas pelo SINAN (Sistema de Informação de Agravos de Notificação), porém ainda não inclui o SIM (Sistema de Informações sobre Mortalidade).
d) Gestantes HIV+ devem iniciar a profilaxia da transmissão vertical a partir da 18ª semana de gestação, com terapia tripla.
e) Apesar de todo sangue doado ser testado para a detecção de anticorpos anti-HIV, no momento da doação, o doador fica sujeito a responder um questionário de autoavaliação crítica pré-coleta, pois ele pode estar no período de “janela imunológica” da infecção.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2013
(ACESSO DIRETO 1)



FACULDADE DE MEDICINA DE CAMPOS – RJ

67 – Após um acidente por perfuração envolvendo agulha de um paciente HIV positivo, qual das situações a seguir está associada ao menor risco de transmissão de HIV em um profissional de saúde?

- A agulha está visivelmente contaminada pelo sangue do paciente.
- A perfuração atingiu um tecido profundo no profissional da saúde.
- O paciente HIV positivo esteve em terapia antirretroviral por muitos anos com a história de resistência a vários agentes, mas recentemente houve supressão da carga viral com uma nova terapia.
- O paciente HIV positivo foi diagnosticado com infecção aguda por HIV há 2 semanas.
- N.R.A.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2013
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL PRÓ-CARDÍACO – RJ

68 – Homem, 40 anos, com SIDA há 5 anos. Internado na UTI com insuficiência respiratória aguda. Há uma semana iniciou paraplegia progressiva, que evoluiu para tetraplegia e dificuldade respiratória. Os reflexos profundos estavam abolidos e surgiu retenção urinária. Estava assintomático no último ano, mas com piora dos parâmetros imunológicos. Foi então modificado o esquema antirretroviral com rápido aumento dos linfócitos CD4 e negativação da carga viral do HIV. Apresentou pneumonia por *Pneumocystis carinii* e meningite por *Cryptococcus* no passado. O diagnóstico é:

- Mielopatia por HIV.
- Polineuropatia periférica aguda pelo citomegalovírus.
- Síndrome de Guillain-Barré.
- Linfoma primário do sistema nervoso central.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2013
(ACESSO DIRETO 1)



PROCESSO SELETIVO UNIFICADO – MG

69 – Mulher de 40 anos, portadora de Aids em terapia antirretroviral, linfócitos T-CD4+ 460 céls/mm³ e carga viral indetectável. Ela é atendida em pronto-socorro com tosse produtiva, febre e dor torácica ventilatório-dependente em base do Hemitórax Esquerdo (HTX-E) iniciados há 2 dias. Informa que já apresentou dois episódios semelhantes no passado. Ao exame físico encontra-se corada; hidratada; PA: 135 x 80 mmHg; FC: 96 bpm; FR: 16 irpm e TAx.: 38,3°C. Na radiografia de tórax observa-se imagem de hipotransparência com broncograma aéreo em lobo inferior do pulmão esquerdo. Considerando-se os dados apresentados, assinale a alternativa ERRADA:

- O exame do aparelho respiratório provavelmente evidenciará crepitações finas teleinspiratórias, redução dos sons respiratórios fisiológicos e do frêmito toracovocal na base do HTX-E.
- O quadro respiratório descrito pode associar-se ao declínio permanente da função pulmonar em longo prazo.
- Os agentes etiológicos mais comuns do quadro atual

apresentado pela paciente são *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* e *Staphylococcus aureus*.

d) Pode-se observar aumento do número de linfócitos T-CD4+ após a resolução do quadro respiratório atual.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2013
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL UNIVERSITÁRIO SÃO FRANCISCO DE PAULA – RS

70 – Considere as assertivas abaixo sobre infecção pelo HIV:

- A profilaxia para tuberculose está indicada para todos os pacientes com PPD \geq 5 mm;
- A presença de candidíase oral define Aids em soropositivos para o HIV;
- Deficit* neurológico focal e sinais de hipertensão intracraniana sugerem toxoplasmose cerebral e meningite criptocócica, respectivamente;
- Infecção por *Pneumocystis jirovecii* deve ser considerada em todo o paciente soropositivo para o HIV, que apresente sintomas e sinais de pneumonia.

Marque a opção com as assertivas CORRETAS:

- I, II e III estão corretas.
- I, III e IV estão corretas.
- I e III estão corretas.
- III e IV estão corretas.
- Todas estão corretas.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2013
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL NOSSA SENHORA DAS GRAÇAS – PR

71 – Atualmente o Brasil tem uma política de saúde pública com atendimento universal, inclusive com dispensação gratuita de medicamentos, para tratamento de HIV. Apesar do custo, estão disponíveis para uso dos pacientes todas as classes de antirretrovirais. Com relação ao esquema de tratamento inicial em pacientes virgens de tratamento de acordo com o protocolo brasileiro de tratamento de HIV, assinale a alternativa CORRETA: (ITRN: Inibidor da Transcriptase Reversa Análogo de Nucleosídeo; ITRNN: Inibidor da Transcriptase Reversa Não Análogo de Nucleosídeo; IP: Inibidor de Protease; II: Inibidor de Integrase; IF: Inibidor de Fusão).

- 2 ITRN.
- 3 ITRN.
- 2 ITRN + 1 ITRNN.
- 2 ITRNN + 1 ITRN.
- 2 IP + 1 II.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2013
(ACESSO DIRETO 1)



HOSPITAL ESTADUAL DO ACRE – AC

72 – Paciente portador de HIV/Aids abandonou tratamento há 4 anos, chega ao pronto-socorro trazido por familiares. O quadro clínico é composto por: cefaleia, confusão mental, febre e hemiparesia. Neste caso, a primeira hipótese diagnóstica é:

- Meningite criptocócica.
- Tuberculoma.
- Neurotoxoplasmose.
- Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva (LEMP).

RESIDÊNCIA MÉDICA 2013**(ACESSO DIRETO 1)****SELEÇÃO UNIFICADA PARA RESIDÊNCIA MÉDICA DO ESTADO DO CEARÁ – CE**

73 – Uma mulher de 31 anos com infecção por HIV (800 linfócitos T-CD4+/mm³), sem tratamento antirretroviral, apresenta tuberculose pulmonar há duas semanas. A resposta imunológica (ativação dos linfócitos T-CD4+) desta paciente à tuberculose causaria mais diretamente qual efeito?

- a) A redução da carga viral do HIV.
- b) O aumento da carga viral do HIV.
- c) A redução dos linfócitos T-CD4+.
- d) O aumento dos linfócitos T-CD4+.
- e) Não modificaria a carga do HIV.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2013****(REVALIDA)****REVALIDA NACIONAL – INEP – DF**

74 – Mulher de 33 anos de idade, desempregada, refere dor à deglutição há 2,5 semanas, com piora acentuada há três dias. Tem tido um pico de febre diária há uma semana, que coincidiu com uma discreta irritação e embaçamento visual no olho esquerdo. Refere ser portadora do vírus HIV há onze anos. Tem histórico de tratamento prévio para pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*. Apresentava placas esbranquiçadas na mucosa jugal, sem outros achados significativos. O hemograma inicial mostrava uma pancitopenia, e a endoscopia digestiva alta mostrou o esôfago com erosões lineares, confluentes, recobertas por fibrina, ocupando toda a circunferência do órgão e gastrite enantematosa. Qual a medicação mais adequada para esta paciente?

- a) Fluconazol.
- b) Ganciclovir.
- c) Pantoprazol.
- d) Sulfametoxazol + trimetoprima.
- e) Zidovudina + lamivudina.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2013****(ACESSO DIRETO 1)****HOSPITAL TARQUÍNIO LOPES FILHO – MA**

75 – São indicativos de imunodepressão no paciente com infecção pelo HIV, EXCETO:

- a) Leucoplasia pilosa oral.
- b) Infecções recorrentes do trato respiratório (pneumonia, sinusite).
- c) Carcinoma invasivo de cérvix.
- d) Histoplasmosse pulmonar.
- e) Herpes-zóster antes dos 60 anos.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2013****(ACESSO DIRETO 1)****COMISSÃO ESTADUAL DE RESIDÊNCIA MÉDICA DO MATO GROSSO DO SUL – MS**

76 – Após a ocorrência de um acidente perfurocortante no centro cirúrgico de um hospital geral com o residente de cirurgia torácica, o mesmo foi encaminhado ao pronto-socorro para atendimento e seguimento do protocolo de acidentes com material biológico estabelecido pela instituição. O médico plantonista do pronto-socorro identificou



a paciente-fonte do acidente e, ao seguir o protocolo de realização de exames, verificou-se que a paciente-fonte era portadora do vírus HIV. Decidiu-se então por instituir quimioprofilaxia pós-exposição. O médico plantonista do pronto-socorro fez duas orientações importantes ao residente. Primeiramente, orientou que idealmente o residente que sofreu o acidente deveria iniciar a quimioprofilaxia com os antirretrovirais até duas horas após o acidente e que deveria ser mantida por um período de:

- a) 28 dias.
- b) 45 dias (6 semanas).
- c) 20 dias.
- d) 32 dias.
- e) 14 dias.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2013**(ACESSO DIRETO 2)****UNIVERSIDADE FEDERAL DA GRANDE DOURADOS – MS**

77 – Paciente masculino, 26 anos é admitido na enfermaria de clínica médica com queixa de tosse pouco produtiva leve há 2 meses, associada à sudorese noturna e febre; refere emagrecimento de 10 kg neste período. Ao exame físico, apresenta-se emagrecido, pálido +/-, levemente taquipneico e taquicárdico. Após internação, observa-se hipoxemia (SatO₂ = 89%), o exame radiológico de tórax demonstra tênue infiltrado pulmonar bilateral. O PPD é maior que 5 mm. A baciloscopia do escarro é negativa, a sorologia para HIV é positiva e a contagem de CD4+ = 155. Qual a abordagem terapêutica recomendada?

- a) Iniciar terapia antirretroviral combinada + fluconazol 600 mg/d.
- b) Iniciar terapia antirretroviral combinada associada à isoniazida + rifampicina + etambutol.
- c) Deve ser abordado somente com terapia antirretroviral.
- d) Iniciar profilaxia com SMZ + TMP IX ao dia associada à isoniazida 300 mg/d.
- e) Iniciar terapia antirretroviral combinada + SMZ 25 mg/kg + TMP 5 mg/kg 8/8 horas, associada à isoniazida 300 mg/d + piridoxina 50 mg/d.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2013****(ACESSO DIRETO 2)****UNIVERSIDADE FEDERAL DA GRANDE DOURADOS – MS**

78 – Paciente jovem, sexo masculino, antecedente de ser usuário de droga endovenosa há seis anos. Trazido ao pronto-socorro com história de confusão mental há uma semana, e hoje, não consegue mover o membro superior e inferior direito. Realizada tomografia, esta revelou lesão expansiva à esquerda com captação de contraste de forma anelar na lesão e extenso edema perilesional. Frente a esse quadro clínico, qual é a conduta admitida?

- a) Solicitar teste rápido para HIV e, caso positivo, iniciar terapia empírica para neurotuberculose.
- b) Solicitar teste rápido para HIV e, caso positivo, iniciar terapia empírica para neurocriptococose.
- c) Solicitar parecer da neurocirurgia para biópsia pela hipótese de neoplasia maligna de sistema nervoso central.
- d) Solicitar teste rápido para HIV e, se positivo, iniciar terapia empírica para neurotoxoplasmose.
- e) Tratar como AVE hemorrágico devido a fatores de risco do paciente.



RESIDÊNCIA MÉDICA 2013**(ACESSO DIRETO 1)****HOSPITAL UNIVERSITÁRIO****LAURO VANDERLEI – PB**

79 – Na classificação da criança com Aids, a categoria B2 corresponde a:

- a) Paciente sem supressão e sintomas moderados.
- b) Paciente com supressão grave e sintomas leves.
- c) Paciente com supressão moderada e sintomas graves.
- d) Paciente com supressão moderada e sintomas moderados.
- e) Paciente com supressão moderada e sintomas leves.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2013****(ACESSO DIRETO 1)****HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA UFPE – PE**

80 – Um paciente de 38 anos procurou o médico com quadro de febre, *rash* e linfadenopatia. Estava preocupado porque quinze dias antes tinha mantido relações sexuais não protegidas com uma parceira que depois descobriu ser portadora do HIV. Teste rápido realizado durante a consulta foi negativo. Qual o exame de escolha para definir se o quadro se deve à síndrome retroviral aguda?

- a) ELISA anti-HIV.
- b) Carga viral.
- c) *Western blotting*.
- d) Imunofluorescência.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2013****(ACESSO DIRETO 1)****UNIVERSIDADE FEDERAL DO PIAUÍ – PI**

81 – “A epidemia de Aids/SIDA fez recrudescer no mundo todo os casos de tuberculose, patologia cuja erradicação constava das metas do milênio da OMS”. Leia as assertivas abaixo acerca deste tema.

- I. O *Mycobacterium tuberculosis*, agente etiológico da tuberculose, interagindo sinergicamente com o capsídeo viral, torna-se mais ativo, aumentando a sua virulência;
- II. O vírus HIV compromete a imunidade do hospedeiro, aumentando a sua suscetibilidade, o que leva à reativação do complexo primário da tuberculose e à elevação da sua patogenicidade;
- III. O preconceito para com os portadores do HIV os leva a habitarem áreas de grande insalubridade, aumentando a vulnerabilidade dos mesmos ao bacilo de Koch.

Assinale a opção CORRETA:

- a) I, II e III são verdadeiras.
- b) Apenas I e II são verdadeiras.
- c) Apenas I e III são verdadeiras.
- d) Apenas II e III são verdadeiras.
- e) Há apenas uma assertiva correta.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2013****(ACESSO DIRETO 1)****HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA UFSC – SC**

82 – Assinale a alternativa que responde CORRETAMENTE à pergunta. Paciente masculino, 50 anos de idade, caminhoneiro, com antecedentes de hipertensão arterial, procura atendimento ambulatorial com queixa de dispneia há um mês, além de tosse seca eventual. Não sabe informar sobre febre. Na revisão de sintomas, refere emagrecimento de 4 kg nesse período e odinofagia. Ao exame físico, o paciente encontra-se em regular estado geral, emagrecido, levemente taquipneico. À ausculta pulmonar,



evidenciam-se discretos estertores crepitantes bibasais. A oroscopia evidencia candidíase oral. O restante do exame físico é normal. Qual a hipótese diagnóstica mais provável e qual achado de exame complementar é considerado padrão-ouro para confirmar esse diagnóstico?

- a) Pneumocistose / Cultura do escarro positiva para *Pneumocystis carinii*.
- b) Pneumocistose / Presença de *Pneumocystis jirovecii* no lavado broncoalveolar.
- c) Tuberculose miliar / Presença de BAAR no escarro.
- d) Insuficiência cardíaca / Tomografia de tórax com padrão de vidro fosco.
- e) Pneumonia atípica / Radiografia de tórax com padrão interstício alveolar.

RESIDÊNCIA MÉDICA 2013**(ACESSO DIRETO 1)****SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE DE SANTA CATARINA – SC**

83 – Paciente feminina, 45 anos, em tratamento para SIDA, comparece ao dermatologista para avaliação de preenchimento cutâneo em face. Na consulta, ela afirmava ter percebido mudanças em seu corpo: “Doutor, estou ficando mais magra em umas regiões do corpo e mais gorda em outras”. Qual das medicações abaixo está mais provavelmente implicada nas queixas referidas pela paciente?

- a) Abacavir.
- b) Nevirapina.
- c) Estavudina.
- d) Efavirenz.
- e) Zidovudina.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2013****(ACESSO DIRETO 1)****PROVA UNIFICADA DE SANTA CATARINA – SC**

84 – Paciente do sexo masculino, com diagnóstico recente de SIDA e início de terapia antirretroviral há 10 dias, é admitido na emergência hospitalar relatando que acordou devido a pesadelo vívido e, depois, iniciou com vertigens/tonturas na vigília. Sinais vitais estáveis. Assinale a conduta mais adequada a essa situação:

- a) Solicitar TC do crânio com contraste, laboratório básico e realizar punção lombar se não houver contraindicação.
- b) Confirmar se é usuário de efavirenz. Se positivo, tranquilizá-lo sobre efeito adverso temporário do efavirenz e liberá-lo para domicílio.
- c) Solicitar TC do crânio e realizar punção lombar com pesquisa de BAAR em liquor.
- d) Confirmar se é usuário de atazanavir. Se positivo, mudar para efavirenz e liberá-lo para domicílio.
- e) Realizar punção lombar mesmo sem TC do crânio, pois não apresenta sinais neurológicos focais.

**RESIDÊNCIA MÉDICA 2013****(ACESSO DIRETO 1)****UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE – SE**

85 – Em pacientes com SIDA, CD4 < 50 células, há recomendação do uso profilático de azitromicina para:

- a) Pneumocistose.
- b) Toxoplasmose cerebral.
- c) Criptosporidiose.
- d) Isosporíase.
- e) Micobacteriose atípica.





1 COMENTÁRIO A chamada nefropatia associada ao HIV (HIVAN) é caracterizada, do ponto de vista histológico, como uma forma colapsante da Glomeruloesclerose Focal e Segmentar (GEFS), acompanhada de inflamação intersticial

e dilatação tubular microcística. Infelizmente o prognóstico é ruim, pois a maioria dos pacientes evolui para rins em estado terminal. A TARV deve ser indicada para tentar evitar ou, pelo menos, atrasar a evolução da nefropatia. Resposta certa: C.



2 COMENTÁRIO A letra A está errada porque a meningite criptocócica caracteristicamente não causa rigidez de nuca. Devemos cogitar seu diagnóstico em pacientes HIV+ com febre, cefaleia e confusão mental. A nefropatia associada ao HIV tem como principal padrão a GESF (Glomeruloesclerose Segmentar e Focal) do tipo colapsante, e não a lesão mínima. O linfoma e a neurotoxoplasmose são diagnósticos diferenciais nos pacientes HIV+ com lesões cerebrais com reforço anelar

pelo contraste, no entanto, a neurotoxoplasmose se apresenta classicamente como lesões múltiplas localizadas em gânglios da base, enquanto o linfoma tradicionalmente se apresenta como lesão única de localização periférica. Dessa forma, a resposta certa é a letra B, que diz que a diarreia crônica nos pacientes com Aids é causada principalmente por: citomegalovírus, isosporíase, *cryptosporidium* e ameba, o que está de acordo com as estatísticas da literatura. Resposta certa: B.



3 COMENTÁRIO Questão conceitual e simples. Aproveite para revisar, na tabela da imagem, a lista das doenças definidoras de Aids. Perceba que candidíase

oral não define Aids. Para que os conceitos fiquem sempre muito claros: infecção pelo HIV **NÃO É** sinônimo de Aids. Resposta: A.

MANIFESTAÇÕES DE IMUNODEFICIÊNCIA AVANÇADA (Doenças definidoras de Aids)

- Síndrome consumptiva associada ao HIV (perda involuntária de mais de 10% do peso habitual) associada à diarreia crônica (dois ou mais episódios por dia com duração ≥ 1 mês) ou fadiga crônica e febre ≥ 1 mês.
- Pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*.
- Pneumonia bacteriana recorrente (dois ou mais episódios em um ano).
- Herpes simples com úlceras mucocutâneas (duração > 1 mês) ou visceral em qualquer localização.
- Candidíase esofágica ou de traqueia, brônquios ou pulmões.
- Tuberculose extrapulmonar.
- Sarcoma de Kaposi.
- Doença por Citomegalovírus (retinite ou outros órgãos, exceto fígado, baço ou linfonodos).
- Neurotoxoplasmose.
- Encefalopatia pelo HIV.
- Criptococose extrapulmonar.
- Infecção disseminada por micobactérias não *M. tuberculosis*.
- Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva (LMP).
- Criptosporidiose intestinal crônica (duração > 1 mês).
- Isosporíase intestinal crônica (duração > 1 mês).
- Micoses disseminadas (histoplasmose, coccidiomicose).
- Septicemia recorrente por *Salmonella não typhi*.
- Linfoma não Hodgkin de células B ou primário do sistema nervoso central.
- Carcinoma cervical invasivo.
- Reativação de doença de Chagas (meningoencefalite e/ou miocardite).
- Leishmaniose atípica disseminada.
- Nefropatia ou cardiomiopatia sintomática associada ao HIV.



4 COMENTÁRIO Diante de um paciente jovem que se apresenta com síndrome consumptiva associada a sintomas respiratórios e lesões de candidíase na cavidade oral, somos obrigados a pensar em infecção pelo HIV já na fase de Aids como principal hipótese diagnóstica. Como o quadro respiratório está evoluindo de maneira insidiosa e

cursando com HIPOXEMIA, é mandatório pesquisarmos o diagnóstico, instituindo, ao mesmo tempo, tratamento empírico para **pneumocistose**. Por fim, a presença de disfagia de condução em um paciente com lesões de candidíase oral torna extremamente provável a hipótese de candidíase esofagiana associada. Alternativa A correta.



5 COMENTÁRIO O citomegalovírus é um patógeno importante nos pacientes com SIDA e CD4 inferior a 100 céls/mm³. O quadro inicial é semelhante ao do indivíduo não imunodeprimido (febre, fadiga e mal-estar), porém, comumente evolui para o comprometimento de um ou mais sistemas: pneumonite, acometimento de trato digestivo, encefalite, retinite etc. A retinite pelo CMV é uma causa

importante de cegueira em pacientes com SIDA. As lesões iniciais são esbranquiçadas e se propagam de modo centrífugo (do centro para a periferia da retina), sendo acompanhadas de hemorragias, infiltrado perivascular e edema retiniano. A imagem característica à fundoscopia é a de uma mancha branco-amarelada contendo hemorragias focais (imagem do “queijo com ketchup”). Resposta: C.



6 COMENTÁRIO Questão atualmente desatualizada. Na época do concurso, o tratamento ARV inicial em pacientes virgens de terapia realmente deveria ser preferencialmente feito com:

- 2 ITRN + 1 ITRNN.
 - Lembrando que, em adultos, tal esquema seria composto de TDF + 3-TC + EFV. Por isso a resposta foi a letra C. No entanto, nos dias de hoje, sabemos que o esquema de escolha consiste de:
 - 2 ITRN + inibidor de integrase.
 - Sendo as drogas de escolha: TDF + 3TC + DTG (dolutegravir). Gabarito oficial: C. Gabarito nos dias de hoje: questão sem resposta.
-



7 COMENTÁRIO Questão sobre convulsão em imunossuprimido grave por HIV (CD4 < 50). O enunciado não nos informa outros dados como febre e cefaleia. Nossas hipóteses diagnósticas são: neurotoxoplasmose, Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva (LEMP, causada pelo vírus JC), linfoma primário do sistema nervoso central, meningite viral ou bacteriana e encefalopatia associada ao HIV. As três primeiras opções podem ser excluídas pelo relato de ausência

de alterações na TC de Crânio. Meningite viral e bacteriana são descartadas pelo LCR normal. Resta, então, avaliar neurocriptococose que pode se apresentar com LCR sem aumento de células ou alterações da glicose em até 30% dos casos, embora seja comum aumento da pressão (não descrita no caso). Para sua pesquisa devemos prosseguir com tinta Nanquim, cultura e solicitação do antígeno (sérico e no LCR). Dessa forma, resposta A CORRETA.

**03 QUESTÃO**

GABARITO OFICIAL: *Carga Viral Plasmática do HIV ou PCR Quantitativo do HIV.*

.....

8 COMENTÁRIO A carga viral (medida pelo PCR quantitativo) é considerada o marcador padrão-ouro para avaliação da efetividade da TARV. O principal parâmetro para determinarmos a falha terapêutica é a chamada *falha virológica*, que se caracteriza por carga viral plasmática detectável após seis meses do início ou modificação da TARV, ou por detecção da carga viral nos indivíduos que a mantinham indetectável na vigência de tratamento. Em relação ao parâmetro imunológico, temos que lembrar que de 15% a 30% das pessoas que iniciam TARV podem apresentar deficiência na recuperação dos níveis de

LT-CD4+ (a despeito da supressão da replicação viral), definida como incremento inferior a 30% dos níveis de LT-CD4+ após 1 ano de tratamento. Esse grupo de não respondedores imunológicos está geralmente associado ao início tardio de TARV (contagens de LT-CD4+ muito baixas) e idade avançada. Nesses casos, mesmo na ausência de benefício imunológico pleno, a supressão viral completa constitui um fator protetor contra manifestações oportunistas. Assim, falha imunológica na presença de supressão viral máxima raramente é indicação de mudança do esquema antirretroviral.



9 COMENTÁRIO Devido ao uso de doses terapêuticas de ganciclovir (droga anti-CMV) e fluconazol (droga anti-*Candida*), ainda mais em face da melhora clínica evidente nos quadros iniciais que motivaram o emprego dessas medicações, torna-se absolutamente improvável que as queixas atuais possam ser explicadas por doença disseminada por qualquer um daqueles agentes (B e C erradas). Eis então que a questão nos coloca um conceito muito interessante, que merece uma explicação cuidadosa. Preste atenção ao que vamos dizer: *é até possível que este paciente possua tuberculose nos gânglios!* No entanto, o diagnóstico mais provável para as manifestações observadas não é exatamente tuberculose, e sim a **Síndrome da Reconstituição Imune (SRI)**. A SRI é um conjunto de sinais e sintomas que agrava de forma paradoxal o estado clínico de portadores do HIV após início de terapia antirretroviral eficaz (isto é, aquela que promove uma queda vertiginosa na carga viral). Ela acontece em cerca de 10-30% dos casos, e é mais comum em indivíduos que iniciam a TARV na vigência de contagens de CD4 < 50. Seus sinais e sintomas aparecem em um prazo de 2 semanas a 2 anos após o início da TARV, geralmente se manifestando como febre prolongada, linfadenite, infiltrados pulmonares, hipertensão intracraniana, uveíte, sarcoidose e/ou doença de Graves. Alguns casos são muito intensos e podem levar o paciente ao óbito!

Seus mecanismos fisiopatológicos envolvem uma *reação de hipersensibilidade tardia* (reação tipo IV, segundo a classificação de Gell e *Coombs*) em que a recuperação de um sistema imune que se encontrava gravemente comprometido leva ao reconhecimento, em diversos órgãos e tecidos, de antígenos de agentes infecciosos oportunistas que se disseminaram para aqueles locais durante o período de imunodepressão. Em geral, trata-se de micobacterioses (ex.: TB, MAC) ou micoses (ex.: *Candida*) que estavam “escondidas”, crescendo lentamente nos tecidos. Ainda que a TB seja sempre uma possibilidade no contexto do HIV, como o paciente apresentava hemocultura positiva para MAC, podemos afirmar com segurança que este agente está presente nos órgãos de seu sistema reticuloendotelial (o que inclui os linfonodos). Ora, a SRI se relaciona à presença de infecções não tratadas ou parcialmente tratadas. O paciente em tela se encaixa como uma luva neste último grupo (ele começou agora o tratamento do MAC com azitromicina e etambutol, logo, como se trata de tratamento prolongado, podemos afirmar que sua infecção ainda se encontra “parcialmente tratada”). Sendo assim, mais provável do que TB (que em nenhum momento foi documentada, ao contrário do MAC), a SRI deste paciente deve estar sendo desencadeada por uma reação de hipersensibilidade tardia ao MAC presente em seu sistema reticuloendotelial. Resposta certa: A.



10 COMENTÁRIO Aqui tem vínculo cerebral. Paciente em fase SIDA que aparece com lesões com forte impregnação anular e edema perilesional é um **código** que você deverá ter em mente na hora da prova. Isso é IGUAL à neurotoxoplasmose. O quadro clínico vem apenas para

facilitar o diagnóstico (lesão com efeito de massa no SNC de paciente em fase Aids tem como principal hipótese diagnóstica a neurotoxoplasmose). O tratamento será feito com sulfadiazina e pirimetamina, associando ácido folínico para atenuar a mielotoxicidade da pirimetamina. Resposta: A.



11 COMENTÁRIO Estatisticamente, a principal causa de infecção pulmonar no portador de Aids é o *Pneumocystis jirovecii* (até 25% dos casos), logo, todo paciente com Aids e sintomas respiratórios deve ser cuidadosamente avaliado para esta condição. As manifestações clínicas características da pneumocistose pulmonar consistem justamente em um quadro arrasado, marcado por tosse seca ou levemente produtiva, febre prolongada, sudorese, perda ponderal e dispneia progressiva, evoluindo ao longo de dias ou semanas até chegar em um estágio de franca taquidispneia, que não raro se associa à hipoxemia. As alterações radiográficas típicas consistem em raio X de tórax normal ou com discreto infiltrado intersticial predominantemente peri-hilar e bilateral. Vale lembrar que é muito raro se observar derrame pleural ou adenopatia hilar/mediastinal na pneumocistose pulmonar. Logo, o diagnóstico operacional para o atual problema agudo do nosso paciente sem dúvida nenhuma deve ser de **pneumocistose pulmonar**, uma condição potencialmente letal que, por conseguinte, requer o pronto início de antibioticoterapia empírica (isto é, mesmo sem confirmação do diagnóstico microbiológico). A droga de primeira escolha é a combinação de **sulfa-**

metoxazol + trimetoprima (duração = 21 dias), devendo-se associar **corticoide sistêmico** para os pacientes que também apresentam hipoxemia. O fato deste paciente ter um PPD “reator” (> 5 mm no contexto da infecção pelo HIV) não obriga que os sintomas atuais sejam necessariamente atribuídos à tuberculose. Conforme acabamos de argumentar, o quadro clinicorradiológico apresentado é altamente característico de pneumonia pelo *P. jirovecii*, e não pelo *M. tuberculosis*. De toda forma, não houve confirmação microbiológica de um diagnóstico de “TB-doença” neste caso. Sendo assim, é mais adequado interpretar este PPD “reator” como um indício de Infecção Latente por Tuberculose (ILTb), o que no paciente HIV+ é uma clássica indicação para se instituir a quimioprofilaxia da tuberculose doença. O esquema preferencial com este intuito é isoniazida (agora recomendada por 9 meses), que no paciente HIV+ pode ser associada à piridoxina a fim de evitar efeitos colaterais como a neuropatia periférica induzida por isoniazida. Como você pode perceber, está faltando uma conduta importantíssima no gabarito oficial da banca (corticoide sistêmico por causa da hipoxemia), no entanto, já que na hora da prova é preciso escolher uma alternativa, a melhor resposta é com certeza a letra E.



12 COMENTÁRIO A *síndrome da lipodistrofia* é uma manifestação característica dos portadores do HIV que se encontram em uso regular de TARV. Trata-se de um distúrbio no metabolismo lipídico caracterizado pela redistribuição corporal do tecido adiposo, com diminuição dos depósitos de gordura em certas partes do corpo (ex.: face e nádegas = “lipoatrofia”) ao mesmo tempo em que tais depósitos aumentam em outras partes (ex.: abdome,

região cervical posterior = “lipo-hipertrofia”). Inicialmente a lipodistrofia como um todo foi associada apenas aos inibidores de protease, porém, hoje, já se sabe que a lipoatrofia está mais associada ao uso de ITRN (Inibidores Nucleosídeos da Transcriptase Reversa), particularmente os ITRN “timidínicos”, com destaque para a **estavudina** (d4T), enquanto a lipo-hipertrofia está mais associada ao uso de IP. Logo, resposta certa: C.



13 COMENTÁRIO O sangue é material biológico com risco de transmissão do HIV, e os acidentes perfurocortantes constituem exposição “percutânea”, isto é, exposição com risco de transmissão do HIV. Se não pudermos determinar o *status* sorológico do paciente fonte do material biológico, o correto é assumir que o mesmo possa ser HIV+, o que autoriza, de acordo com o atual protocolo, a realização de PEP (Profilaxia Pós-Exposição), desde que, é claro, o acidentado tenha sorologia não reagente

para HIV, e o intervalo de tempo entre o evento e o início da PEP seja de no máximo 72h (o ideal é começar a PEP nas primeiras 2h após a exposição). Outros agravos potencialmente hemotransmissíveis também devem ser avaliados, como as hepatites virais B e C. Ora, não existe vacina contra hepatite C (B errada), e não se indica dose de reforço da BCG (C errada). A profilaxia contra rubéola não é uma preocupação neste caso (D errada). Única resposta possível: A.



14 COMENTÁRIO A criptococose é a causa mais comum de meningite fúngica e acomete especialmente pacientes imunocomprometidos. Nos portadores de Aids é a principal causa de meningite, tendo maior chance de ocorrência naqueles com contagens de CD4 inferiores a 100. A terapia antifúngica para a criptococose do sistema nervoso central consiste em fases de indução, consolidação

e manutenção. A fase de **indução** inclui a administração de **anfotericina B IV** por pelo menos duas semanas. As fases de **consolidação e manutenção** são feitas com o uso de **fluconazol**, que pode ser dado pela via oral. As formas leves de criptococose pulmonar em pacientes sem imunodepressão podem ser tratadas com fluconazol como terapia isolada. A alternativa C está incorreta e as outras corretas.



15 COMENTÁRIO A fase Aids (imunodepressão grave) se instala em média após *10 anos* do início da infecção. Este longo período, que costuma ser assintomático, é chamado de fase de latência clínica (I errada e IV certa). O período de *janela imunológica* para a detecção de anticorpos anti-HIV abrange as primeiras 4 a 6 semanas pós-infecção (lembrando que neste período pode-se detectar antígenos virais circulantes ou mesmo o material genético do HIV) - II certa. De acordo com o Ministério da Saúde, a *síndrome retroviral aguda* em geral se manifesta entre 5 a 30 dias após a infecção, mas fontes de referência internacionais colocam um período mais amplo, que pode

variar 2 a 6 semanas após a infecção. Vale lembrar que o quadro clínico é inespecífico, e pode não ser reconhecido (principalmente porque os médicos não cogitam tal hipótese diagnóstica) - seja como for, III certa. A dinâmica da contagem de CD4 ao longo da infecção pelo HIV é tipicamente a seguinte: na infecção aguda há uma queda abrupta da contagem de CD4, associada a um pico de replicação viral. Passados os primeiros meses atinge-se um estado de equilíbrio (*steady state*), em que a contagem se recupera (mas nunca para níveis iguais aos prévios), para cair, a partir de então, de forma lenta e gradual ao longo dos próximos anos (V certa). Resposta certa: B.



16 COMENTÁRIO De acordo com o Ministério da Saúde, diante de uma exposição ocupacional percutânea com um paciente-fonte comprovadamente HIV positivo,

está indicada a profilaxia pós-exposição, cujo esquema, pelo menos até o momento, consiste de **TDF + 3TC + ATV/r por 28 dias**. Logo, assertiva ERRADA.



17 COMENTÁRIO Sabemos que o GALT (*Gut-Associated Lymphoid Tissue*) é um alvo prioritário nas fases iniciais da infecção pelo HIV, sendo rapidamente destruído. Isso altera a “barreira imune” que existe de forma fisiológica na mucosa intestinal, favorecendo uma maior translocação de bactérias intestinais e seus produtos (como o LPS das enterobactérias Gram-negativas). Assim, o braço “inato” do sistema imune, cuja função é produzir mediadores pró-inflamatórios que estimulam de forma inespecífica os demais elementos de defesa, acaba ficando exacerbado, o que gera um estado de inflamação sistêmica crônica. Tal estado, com o tempo, acaba sendo prejudicial, pois o excesso ininterrupto de citocinas pró-inflamatórias produz alterações no endotélio e na parede vascular que compromete o funcionamento de múltiplos órgãos e tecidos, cujas lesões se expressam clinicamente tal qual uma “síndrome de envelhecimento acelerado” (ex.: aterosclerose, nefropatia, hepatopatia, artropatia, osteoporose, maior risco de câncer etc). Além disso, é importante lembrar, a hiperesti-

mulação de linfócitos acaba acelerando também a própria replicação do HIV, considerando que o HIV precisa que suas células-alvo estejam devidamente “ativadas” para poder incorporar seu material genético no genoma delas. Assim, a assertiva I está correta. A prova tuberculínica deve ser feita anualmente no acompanhamento de portadores do HIV assintomáticos para tuberculose (assertiva II incorreta). A história natural da sífilis é modernamente dividida em 2 estágios: recente e tardia. O HIV acelera a evolução da doença, aumentando a gravidade de suas manifestações, que podem se expressar de forma atípica (assertiva III correta). A infecção pelo HIV aumenta o risco de contrair o vírus Influenza A/H1N1, porém, curiosamente não tem sido relatada uma maior gravidade desta infecção nos portadores de HIV, exceto quando o paciente já se encontra na fase Aids (imunodepressão profunda) ou então quando ele possui outras comorbidades independentemente associadas a maior risco de gravidade da influenza (assertiva IV correta). Resposta certa: D.



18 COMENTÁRIO Analisando as assertivas a respeito da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida: - A INCORRETA. A GEFS do subtipo colapsante é, estatisticamente, a glomerulopatia mais associada ao HIV. - B INCORRETA. O Sarcoma de Kaposi não aparece apenas em estágios avançados da infecção pelo HIV e pode ocorrer em qualquer estágio, inclusive quando a contagem de CD4 estiver normal. Na apresentação pulmonar, as características são:

- Infiltrado bilateral nos lobos inferiores;
- Padrão nodular difuso;
- Derrame pleural (70% dos casos) sanguinolento e com citologia negativa;
- Linhas B de Kerley em 71% das radiografias;
- Adenopatia hilar ou mediastinal em 15%

das radiografias; - C CORRETA (gabarito), refletindo as orientações dos *guidelines* nacionais mais recentes; - D INCORRETA. O uso de corticoide na PCP está indicado nos pacientes com hipoxemia importante ($P_{aO_2} < 70$). - E INCORRETA. O manejo da SRI inclui a manutenção da TARV e tratamento das doenças oportunistas. Na maior parte dos casos, a resolução é espontânea, envolvendo, algumas vezes, tratamento sintomático, tais como anti-inflamatórios não hormonais. A introdução de corticosteroides sistêmicos (prednisona 1-2 mg/kg, ou equivalente, durante 1 a 2 semanas) está indicada somente nos casos mais graves.



19 COMENTÁRIO Quando indicada, a profilaxia pós-exposição para o HIV deve ser iniciada o mais rapidamente possível, de preferência dentro das primeiras 2 horas após o acidente ocupacional (no máximo dentro das primeiras 72 horas). O esquema ARV “profilático” deve ser mantido por **28 dias** (4 semanas). Resposta certa: A.



20 COMENTÁRIO Na era da TARV a colite por CMV passou a ser bastante incomum. Ela acomete 5-10% dos portadores de Aids sem tratamento. O quadro clínico se caracteriza por diarreia crônica, dor abdominal e perda de peso. O grande exame para o diagnóstico é a colonoscopia, a qual mostra ulcerações na mucosa colônica. A biópsia das lesões revela inclusões intranucleares (“olhos de coruja”) e intracitoplasmáticas, que são típicas de CMV.

Sempre importante lembrar: uma vez diagnosticada colite por CMV, existe necessidade de investigação para retinite coexistente. O tratamento é feito preferencialmente com ganciclovir. A antigenemia e a presença do vírus no sangue não confirmam que a colite está sendo causada pelo CMV, já que em imunodeprimidos pode haver proliferação viral por reativação sem que isso necessariamente se associe a alguma lesão orgânica. Resposta certa: B.



21 COMENTÁRIO A doença causada pelas microbactérias atípicas do *Mycobacterium avium* difere da tuberculose por ser uma infecção tardia, que afeta indivíduos com avançado grau de imunossupressão. O risco nos pacientes HIV positivo aumenta quando

o CD4 encontra-se < 50 céls/mm³. Por esta razão, neste grupo indica-se quimioprofilaxia com azitromicina semanal em altas doses ou claritromicina diária. Episódio prévio de MAC indica profilaxia secundária. Gabarito: letra E.



22 COMENTÁRIO Vamos de baixo para cima. Processos infecciosos agudos, ao promoverem estímulo ao sistema imunológico, aumentam a taxa de replicação do HIV, uma vez que este vírus, para se reproduzir, necessita de linfócitos T-CD4+ “ativados”. Logo, é esperado que na vigência de uma infecção qualquer a carga viral aumente (fenômeno denominado *transativação heteróloga*), bem como a contagem de CD4 diminua (D correta). Estatisticamente, os principais agentes etiológicos de pneumonia comunitária no paciente HIV+ são os mesmos dos indivíduos soronegativos, com destaque para o pneumococo. Todavia, no grupo dos HIV+, o *S. aureus* (etiologia incomum de PAC em indivíduos imunocompetentes oriundos da comunidade) aumenta sua importância e merece

ser elencado dentre os principais agentes causais de PAC (C correta). Toda pneumonia pode levar à necrose do parênquima pulmonar, fato especialmente mais provável quando o paciente é imunocomprometido (pois, como no caso descrito, costuma haver “pneumonia de repetição”). Desse modo, se houver uma perda cumulativa de parênquima pulmonar em cada episódio a função pulmonar acaba sendo comprometida no futuro (B correta). Na verdade, como podemos ver, esta é uma questão mais de semiologia médica do que de Aids propriamente. Perceba a nítida incorreção nesta afirmativa: se há broncograma aéreo no RX de tórax, o achado semiológico mais condizente com uma *síndrome de consolidação alveolar* é, sem dúvida, o AUMENTO do frêmito toracovocal. Resposta certa: A.



23 COMENTÁRIO O Sarcoma de Kaposi, neoplasia causada pelo herpesvírus humano tipo 8, consiste de nódulos vasculares múltiplos que costumam aparecer em doentes na fase Aids, acometendo trato gastrointestinal (inclusive boca), pulmão, pele e linfonodos (A certa). Leucoplasia pilosa oral também é frequente em doentes com Aids, tratando-se de uma manifestação associada ao vírus de Epstein-Barr (B certa), que é

diagnóstico diferencial de outra doença muito frequente nessa fase da infecção pelo HIV, a candidíase, a qual é diagnóstico diferencial da leucoplasia (C certa - a diferença entre elas é que as placas da candidíase são removíveis pelo toque da espátula). O líquen plano, por sua vez, não tem relação aparente com a infecção pelo HIV ou, pelo menos, nenhum grande estudo mostrou tal associação. Resposta: D.



24 COMENTÁRIO Todo paciente soropositivo para o HIV que se apresente com rebaixamento do nível de consciência, convulsões ou presença de sinais neurológicos focais deve ser considerado, até segunda ordem, portador de neurotoxoplasmose. Esta suspeita se faz mais intensa na presença de uma TC sugestiva (lesões envolvendo o córtex ou núcleos da base, circundados por edema e com reforço pós-contraste

em forma de anel). A neurotoxoplasmose representa a reativação de cistos latentes do *Toxoplasma gondii*, geralmente manifestando-se com uma complicação tardia, em pacientes com CD4 < 200. Face ao quadro clínico + imagem característicos, estamos autorizados a instituir o tratamento empírico para neurotoxoplasmose com sulfadiazina, pirimetamina e ácido folínico. Melhor resposta C.



25 COMENTÁRIO Profissionais que lidam com pacientes com HIV+ e/ou materiais potencialmente contaminados estão sob risco de adquirir a infecção por meio de acidentes ocupacionais. Os acidentes comprovadamente “de risco” são a exposição percutânea (ex.: acidente perfurocortante), exposição de mucosa e exposição de pele não íntegra. Os fluidos corporais que

sabidamente transmitem o vírus são: sangue, sêmen, fluido vaginal, liquor e líquidos sinovial, pleural, pericárdico, peritoneal e amniótico. Não transmitem o vírus as fezes, secreções nasais, saliva, escarro, suor, lágrimas, urina e vômito (desde que não haja sangue misturado). Portanto, o escarro é o único dos fluidos apresentados potencialmente não infectantes para HIV. Resposta: A.



26 COMENTÁRIO Em crianças com idade entre 1-5 anos, um CD4 < 500 (estágio 3) indica imunodepressão GRAVE (A correta). Os testes rápidos (que pesquisam anticorpos anti-HIV no sangue do paciente) só podem ser usados para diagnóstico a partir de 18 meses de vida. A categoria “B” para estratificação clínica da imunodepressão em crianças define “imunodepressão moderada”. Infecções bacterianas graves

e recorrentes são incluídas na categoria “C” (imunodepressão grave). A vacina contra a hepatite A é uma vacina de vírus inativado. Como tal, pode ser usada no contexto da imunodepressão, ainda que se espere uma menor resposta imunológica (pelo menos não há risco de infecção pelo HAV com essa vacina). Enfim, as categorias B ou C indicam início da TARV em crianças. Resposta certa: A.



27 COMENTÁRIO A história mostra um paciente com fator de risco para HIV apresentando sintomas pulmonares há 3 semanas e infiltrado intersticial bilateral, o que nos leva a pensar primariamente em **pneumocistose**, a infecção pulmonar oportunista mais comum da Aids, causada pelo *Pneumocystis jirovecii*. Uma pneumonia comunitária não teria uma história tão arrastada, e menos provavelmente se apresentaria como infiltrado intersticial bilateral. É válido lembrar que hipoxemia importante seria outro marcador a reforçar nossa hipótese de pneumocistose, assim como o aumento nos níveis séricos de LDH. Esse paciente não possui história de exposição a fezes de pássaros ou morcegos para pensarmos em histoplasmoze, tampouco apresenta alterações radiográficas compatíveis com tal hipótese (linfadenomegalias

hilares e mediastinais). No imunocompetente, o citomegalovírus costuma se apresentar como uma síndrome mononucleose-*like*, mas no imunodeprimido o mais frequente é que ocorram manifestações multiorgânicas graves, incluindo: retinite, úlceras esofágicas, colite, encefalite e pneumonite (esta última relativamente incomum). Seja como for, a pneumonite intersticial causada pelo CMV é radiologicamente indistinguível daquela causada pelo *P. jirovecii*. O que nos ajuda a afastar a hipótese de CMV é que esta infecção oportunista, como dissemos, geralmente se manifesta com acometimento de múltiplos órgãos e sistemas. Assim, o quadro descrito é muito mais compatível com o diagnóstico de pneumocistose, que será nosso diagnóstico operacional até prova em contrário! Resposta certa: D.



28 COMENTÁRIO A depressão da imunidade celular no paciente que desenvolve a síndrome da imunodeficiência humana acarreta uma perda das defesas contra micobactérias típicas e atípicas. As bactérias do complexo *Mycobacterium avium*

bacterium avium costumam causar variadas infecções em soropositivos com contagem de CD4 inferior a 50 céls/mm³, desse modo, a profilaxia deverá ser iniciada nesses doentes. A droga de escolha é a azitromicina. Resposta certa: letra B.



29 COMENTÁRIO Vamos analisar as alternativas da questão: a) O uso concomitante de fibratos AUMENTA o risco de miopatia induzida por estatinas (Incorreta). b) Os efeitos dos inibidores de integrase sobre os lipídios séricos são bastante modestos. Em contrapartida, a grande maioria dos inibidores de protease promovem importantes alterações no perfil lipídico, tais como hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia. Logo, faria muito mais sentido suspendermos o inibidor de protease (Incorreta). c) As indicações de tratamento farmacológico para dislipidemias em pacientes HIV positivos são as mesmas da popu-

lação em geral. Logo, o paciente em questão possui tanto indicação do uso de fibratos como estatina (Incorreta). d) A sinvastatina e a lovastatina são altamente metabolizadas pelo citocromo P450 3A4, o mesmo que é inibido pelos inibidores de protease, portanto, o uso destas estatinas é contraindicado em pacientes em uso de inibidores de protease (Correta). e) Os fibratos são metabolizados pelo citocromo P450 4a, enquanto os inibidores de protease são inibidores do citocromo P450 3A4, logo, o seu uso concomitante não está associado ao aumento da toxicidade (Incorreta). Alternativa D correta.



30 COMENTÁRIO Vamos analisar as alternativas separadamente: a) O HIV pertence à família dos retrovírus humanos (*Retroviridae*) e à subfamília dos lentivírus, sendo que tanto o HIV 1 e o HIV 2 podem ser encontrados em humanos e outros primatas (incorreta). b) A relação da carga viral com os linfócitos T-CD4 é inversamente proporcional, ou seja, quanto menor a taxa de linfócitos T-CD4, maior a carga viral. Já a associação da carga viral com o risco de transmissão da infecção é diretamente proporcional (incorreta). c) O período de incubação, que

compreende o intervalo de tempo entre a exposição e o desenvolvimento dos sintomas compatíveis com a infecção aguda, é em média de 2-4 semanas, sendo que períodos mais prolongados (10 meses) já foram descritos (incorreta). d) CORRETA E CONCEITUAL. e) O método ELISA é utilizado como rastreio justamente por ser mais sensível que o WB, o qual PODE ser utilizado como método confirmatório, por ser mais específico do que o primeiro (incorreta). Vale lembrar que o teste confirmatório de escolha, na atualidade, é o Teste Molecular. Letra D correta.



31 COMENTÁRIO Leve este conceito para sua vida médica: sempre que estivermos diante de um paciente HIV positivo que apresenta lesão com efeito de massa no SNC, o grande diagnóstico diferencial que deve ser realizado é entre o linfoma primário do SNC e a neurotoxoplasmose. Se a sorologia for negativa para toxoplasmose e as imagens não forem sugestivas, devemos pesquisar o EBV no LCR ou realizar uma biópsia cerebral sem atraso. Por outro lado, se a sorologia para toxoplasmose for positiva e as imagens forem características (múltiplos nódulos na transição entre substância branca e cinzenta, com *halo* de hiper captação de contraste), está indicada uma prova terapêutica com drogas antitoxoplasma, com

expectativa de melhora clínica em poucos dias e melhora da neuroimagem em 1-2 semanas. Neste caso, temos uma lesão única (o que não é tão comum na neurotoxoplasmose) em paciente que apresenta sorologia negativa para toxoplasmose, positiva para EBV e LCR com PCR positivo para EBV. Além disso, foi tratado com o esquema empírico para neurotoxoplasmose (sulfadiazina, pirimetamina e ácido fólico) durante 2 semanas, sem sucesso, o que torna essa hipótese diagnóstica ainda menos provável. Dessa forma, uma vez que sabemos que o linfoma primário do SNC é altamente associado ao EBV e geralmente se apresenta com lesão única, não temos como escolher outra resposta que não a opção C.



32 COMENTÁRIO Paciente com história de Aids (infecção pelo HIV e episódio prévio de pneumocistose pulmonar), apresentando quadro de candidíase oral, odinofagia e alterações oculares com prejuízo da visão. Bem, vamos nos concentrar primeiro na queixa de odinofagia. Todo paciente imunodeprimido que apresenta dor e/ou dificuldade para engolir deve ser submetido a uma endoscopia digestiva alta, pois provavelmente trata-se de esofagite oportunista. As três principais infecções oportunistas do esôfago na Aids são: (1) candidíase – geralmente acompanhada de acometimento concomitante da cavidade oral; (2) herpes-simples; (3) citomegalovírus. O diagnóstico de esofagite por *Candida* é simples, sendo geralmente feito sem muita dificuldade: à inspeção já se observam as típicas placas esbranquiçadas sobre base eritematosa, semelhantes às que acometem a cavidade oral do

paciente. O diagnóstico de herpes também costuma ser feito sem muita dificuldade: nesta infecção ocorrem ulcerações e vesículas agrupadas. O mesmo pode ser dito a respeito da esofagite por CMV: neste caso, podem ocorrer úlceras gigantes ou, como se observa neste caso, erosões lineares e confluentes (e não úlceras arredondadas e agrupadas), ocupando toda a circunferência da luz do órgão. O CMV, inclusive, dentre as três hipóteses citadas também poderia justificar as queixas visuais dessa paciente: como se trata de paciente com Aids há muito tempo, é plausível que ela tenha atingido níveis extremamente baixos de imunidade ($CD4 < 50$), o que aumenta a chance de RETINITE PELO CMV. A retinite pelo CMV em geral promove perda visual indolor, podendo haver — ou não — discreta irritação ocular. O tratamento da infecção profunda pelo CMV é feito com **ganciclovir**. Resposta certa: B.



33 COMENTÁRIO Na meningoencefalite por herpes não se espera hipoglicorraquia, e a TC pode mostrar alterações focais no lobo temporal. Nas meningoencefalites por *Listeria* e *Haemophilus*, o quadro é de meningite bacteriana aguda, com evolução aguda (e provável óbito, na ausência de tratamento, nos primeiros dias do início do quadro), pleocitose neutrofílica e hiperproteinorraquia/hipoglicorraquia. Ora, o que se descreve aqui são as manifestações clássicas de uma meningite tuberculosa: evolução arrastada de

febre, cefaleia e alterações progressivas do estado mental, com discretos sinais meníngeos ao exame clínico, hipertensão liquórica com pleocitose linfomonocítica discreta, hiperproteinorraquia e hipoglicorraquia. A TC pode mostrar edema cerebral difuso, e o uso de contraste pode evidenciar hipercaptação nas meninges da base do crânio. O tratamento é feito com tuberculostáticos por período prolongado (RIPE por 9 meses) em associação à corticoterapia para reduzir a inflamação e complicações. Resposta certa: D.



34 COMENTÁRIO Complicações reumatológicas podem ser uma consequência do aumento da sobrevida dos pacientes soropositivos (que hoje têm expectativa de vida muito próxima ou igual a da população geral). Tais desordens incluem: síndrome dolorosa articular, artrites reativa, séptica,

a síndrome de linfocitose infiltrativa difusa, a miopatia inflamatória e a doença muscular induzida por medicamento. A síndrome dolorosa articular, que aqui se faz interessante, costuma ser autolimitada e RARAMENTE inflama as articulações. O tratamento é sintomático. Afirmativa correta.



35 COMENTÁRIO O quadro aqui descrito é altamente sugestivo de Aids. Esta paciente possui febre associada a queixas respiratórias e digestivas. As queixas digestivas são condizentes com esofagite por *Candida* (há candidose oral e odinofagia – dor ao deglutir). As queixas respiratórias são condizentes com a hipótese de Pneumocistose Pulmonar (PCP), pois há taquidispneia progressiva, infiltrados intersticiais bilaterais, ausculta normal e hipoxemia (com hipocapnia – alcalose respiratória – pela taquidispneia). Lembre-se de que o aumento da LDH é característico da PCP. Ora, além disso há dermatite seborreica e anemia com leucopenia, sobressaindo uma linfopenia acentuada (pela queda dos linfócitos T-CD4+). Como o marido faleceu de “infecção no cérebro” (neurotoxo? neurotuberculose?), temos subsídios para corroborar a forte possibilidade de vínculo epidemiológico, o que reforça a hipótese clínica de Aids. Tendo em vista que a PCP é uma doença grave potencialmente fatal, vamos iniciar - com base na elevada probabilidade pré-teste – cobertura

antimicrobiana empírica voltada contra tal hipótese, sendo as drogas de primeira escolha a combinação de SMX + TMP em altas doses pela via intravenosa. A corticoterapia entra neste caso devido à existência de franca hipoxemia ($PO_2 < 60$ mmHg), visando a redução do edema pulmonar intersticial e melhora das trocas gasosas. O fluconazol também pode ser iniciado de forma empírica em portadores de Aids ou com alta probabilidade dessa doença, isto é, estamos autorizados a iniciá-lo mesmo sem ter realizado uma endoscopia digestiva alta para confirmação diagnóstica (não vai dar pra endoscopar a doente neste momento, a não ser que ela seja intubada). Evidentemente, a partir de agora devemos iniciar uma investigação para o diagnóstico de Aids, o que incluirá exames como sorologia, quantificação de carga viral e contagem de CD4, lembrando que estas duas últimas avaliações só deverão ser feitas após melhora das atuais infecções da paciente (pois de outro modo estarão falseadas pelo fenômeno de *transativação heteróloga do HIV*). Resposta certa: C.



36 COMENTÁRIO Paciente pertencente a grupo de maior vulnerabilidade para infecção pelo HIV aparece na emergência com queixa de dispneia e febre. Na avaliação do quadro, notamos: (1) infiltrado intersticial bilateral ao RX de tórax; (2) hipoxemia; e (3) elevação de Lactato Desidrogenase (LDH). Ora, este é o quadro clássico da Pneumocistose Pulmonar (PCP), uma das principais pneumopatias oportunistas da Aids. O tratamento de escolha

é feito com sulfametoxazol + trimetoprima, 3 ampolas, por via endovenosa, a cada 6h, por 21 dias. Quando há hipoxemia importante, com PaO_2 menor que 70 mmHg, deve-se associar glicocorticoides. Nosso paciente não pode usar sulfa devido à alergia e, por conta disso, deverá ser medicado com o esquema alternativo ao bactrim para cobertura do *P. jirovecii* – a associação de **clindamicina** com **primaquina**. Resposta: B.



37 COMENTÁRIO Questão direta e sem maiores dificuldades. No portador de Aids avançada, com CD4 abaixo de 50, a ocorrência de perda INDOLOR da acuidade visual avanta a hipótese de retinite pelo Citomegalovírus (CMV), a causa mais comum de cegueira nesses doentes. O aspecto oftalmoscópico clássico desta condição é o famoso “queijo com *ketchup*”, secundário à necrose isquêmica da retina entremeada por áreas de hemorragia. A necrose isquêmica se mani-

esta como manchas brancas (“queijo”) e a hemorragia, é claro, representa o “*ketchup*”. O tratamento é feito pela associação de drogas anti-herpesvírus à TARV (o CMV é um herpesvírus), como ganciclovir, foscarnet ou cidofovir. A indução da remissão é feita por pelo menos 3 semanas, e a terapia de manutenção deve ser continuada até que a contagem de CD4 fique acima de 100 por pelo menos 6 meses, em resposta à TARV. Resposta certa: A.



38 COMENTÁRIO Nossa primeira suspeita diagnóstica em paciente com HIV/Aids apresentando lesão neurológica focal deve ser neurotoxoplasmose, especialmente em casos de má adesão ao tratamento (indicando um provável grau avançado de imunossupressão). A neurotoxoplasmose representa a reativação de cistos latentes do *Toxoplasma gondii* em pacientes com CD4 < 200. Caracteriza-se por uma combinação de *deficit* focais (hemiparesia, convulsões, afasia) com febre, cefaleia, confusão e rebaixamento do nível consciência. O achado à neuroimagem é de múltiplas lesões envolvendo o córtex

ou núcleos da base, circundados por edema e com reforço pós-contraste em forma de anel. A LEMP se manifesta com uma história de múltiplos *deficit* neurológicos arrasados, associados ou não a alterações no estado mental. A meningite criptocócica é uma meningite subaguda com cefaleia, náuseas, vômitos e confusão, sendo que o aparecimento de sintomas focais não é comum. O tuberculoma cerebral entraria no diagnóstico diferencial, porém, é uma forma rara de neurotuberculose. Como a questão quer saber a **primeira** hipótese diagnóstica, ficamos com a neurotoxoplasmose. Resposta: C.



39 COMENTÁRIO Uma rápida análise já nos permite definir o gabarito desta questão. Durante a gestação, principalmente no terceiro trimestre, ocorre passagem transplacentária de anticorpos maternos IgG anti-HIV para o feto. Os anticorpos maternos podem persistir por até 18 meses na criança após o nascimento. Por esta razão, em crianças < 18 meses não são indicados métodos que identificam anticorpos para o diagnóstico de infecção por HIV (sorologias). Neste grupo devem ser realizados testes moleculares, como o PCR-RNA (carga viral). Há ainda um método de detecção viral por PCR-DNA, que ainda está em fase de avaliação e não é fornecido pelo Ministério

da Saúde. A primeira carga viral deve ser colhida com quatro semanas de vida ou, preferencialmente, com seis semanas, caso a criança tenha recebido profilaxia antirretroviral. Caso a carga viral tenha um resultado detectável, esta deve ser repetida com nova amostra assim que possível. O diagnóstico é feito quando temos resultado viral detectável em duas amostras. Caso a primeira carga viral tenha um resultado indetectável, esta deverá ser repetida após o 4º mês de vida. Se a segunda carga viral também for indetectável, considera-se a criança não infectada. Todas as alternativas falam em sorologias, exceto a letra C, que é o nosso gabarito.



40 COMENTÁRIO Estamos diante de um portador de Aids com CD4 < 200 que apresenta quadro respiratório altamente sugestivo de pneumocistose pulmonar. Sabemos que o diagnóstico definitivo dessa infecção oportunista requer o isolamento do *Pneumocystis jirovecii* a partir de fluidos ou tecidos. A maneira tecnicamente mais fácil de obtermos isso, e que usualmente consiste na primeira abordagem, é a realização de análise do escarro induzido com salina a 3%. O material pode ser analisado com diferentes técnicas laboratoriais, como imunofluorescência, coloração de Giemsa

ou Grocott. No entanto, este método possui sensibilidade relativamente reduzida. Um método mais sensível, porém mais invasivo, é a broncoscopia com Lavado Broncoalveolar (LBA). O LBA identifica o *Pneumocystis jirovecii* em 90% dos pacientes com as mesmas técnicas de coloração descritas. Isto posto, o LBA é o exame com maior chance de estabelecer o diagnóstico definitivo dentre os apresentados. O exame tem um aproveitamento tão alto que a biópsia pulmonar (método padrão-ouro) raramente é necessária para este fim. Resposta certa: A.



41 COMENTÁRIO A TB é a principal causa de óbito no paciente HIV+, e uma condição potencializa a outra (lembrar do fenômeno de *transativação heteróloga do HIV*, que faz com que a CV e a contagem de CD4 se alterem em resposta a uma infecção qualquer, como a própria

tuberculose)... Logo, ambas devem ser tratadas, porém, o início do tratamento não deve ocorrer AO MESMO TEMPO, pelo risco de Síndrome da Reconstituição Imune (SRI). Recomenda-se iniciar pela terapia tuberculostática, começando a TARV 2-8 semanas após. Resposta: D.



42 COMENTÁRIO Vamos analisar as alternativas separadamente: a) Uma marca da pneumocistose é justamente a hipoxemia que acompanha esses pacientes, que se manifesta do ponto de vista gasométrico, com redução da pressão parcial de O_2 . Como temos um distúrbio na troca gasosa, observaremos um aumento do gradiente alvéolo-arterial de O_2 . Além disso, como o paciente apresenta-se taquipneico, acaba ocorrendo uma alcalose respiratória (alternativa A correta); b) CORRETA e conceitual. c) Realmente é muito frequente a presença de níveis elevados de LDH em pacientes HIV + com pneumocistose (> 90%), tendo inclusive um valor prognóstico, segundo alguns estudos; contudo, este achado não é específico desta doença, sendo encontrado em diversas entidades

nosológicas (exemplo: doenças linfoproliferativas, anemias hemolíticas. Alternativa C incorreta); d) Do ponto de vista radiográfico, a pneumocistose pode se apresentar de diversas formas, sendo o padrão mais frequente caracterizado por infiltrados intersticiais ou alveolares, difusos e bilaterais. Aproximadamente 25% dos pacientes com pneumocistose apresentam radiografias normais no início da apresentação clínica da doença (alternativa D correta); e) Apesar de não necessariamente fechar o diagnóstico, uma TC de tórax em um paciente HIV+, com sinais de imunossupressão, que revele um padrão de “vidro fosco” é bastante sugestivo de pneumocistose, visto que tal padrão tomográfico reflete a presença de doença intersticial inflamatória (alternativa E correta). Resposta: letra C.



43 COMENTÁRIO As primeiras manifestações da infecção pelo HIV em crianças (que geralmente adquiriram a infecção pela via vertical) costumam ser inespecíficas e ocasionadas pelas própria replicação viral, como *linfadenopatia* e *hepatomegalia*. Quando a doença evolui para a fase de imunodepressão grave (Aids), as principais

doenças oportunistas são: (1) pneumocistose pulmonar; (2) infecções bacterianas recorrentes; (3) síndrome consumptiva inespecífica; (4) candidíase esofagiana; (5) encefalopatia do HIV e (6) infecção disseminada pelo CMV, incluindo colite, retinite, encefalite e pneumonite. Logo, resposta certa: D.



44 COMENTÁRIO Excetuando-se a letra B, as demais alternativas citam métodos SOROLÓGICOS para o diagnóstico de infecção pelo HIV, isto é, métodos que só detectam a presença de anticorpos anti-HIV no soro do paciente. É importante não esquecer que entre o momento da infecção primária e o surgimento dos anticorpos anti-HIV existe um período de **janela imunológica**, durante o qual os anticorpos anti-HIV, ainda não produzidos, evidentemente não podem ser detectados no sangue do

paciente. Visando confirmar a hipótese de síndrome retroviral aguda (que, diga-se de passagem, é, com certeza, a principal hipótese diagnóstica para o caso em tela, haja vista o quadro clínico e o vínculo epidemiológico compatíveis), devemos lançar mão de outras metodologias de exame capazes de detectar diretamente a **PRESENÇA DO VÍRUS** no organismo. O mais indicado nesta situação (por ser altamente sensível e específico) é a dosagem da **carga viral** (HIV-RNA). Resposta certa: B.



45 COMENTÁRIO Apenas a assertiva II é verdadeira. Portadores do HIV têm chance significativamente mais alta que indivíduos não infectados por este vírus de apresentar a qualquer momento uma reativação da ILTB (*Infeção Latente por Tuberculose*), evoluindo, desse modo, para “tuberculose-doença” (não raro em sua forma disseminada, caso o paciente esteja muito imunodeprimido). A infecção pelo HIV também aumenta muito a chance de uma pessoa exposta ao BK sofrer o processo de “infecção primária” por este patógeno. Estima-se que indivíduos soronegativos com ILTB desenvolvam TB-doença a uma taxa média de 1% ao ano, ao passo que os pacientes HIV+ com ILTB evoluem com TB-doença em uma frequência de 7-10% ao ano. Logo, como em nosso meio – e no mundo como um todo – existe uma importante associação estatística entre HIV e tuberculose (sendo a epidemia de HIV a grande impulsionadora do recrudescimento da tuberculose), é imprescindível que todo paciente diagnosticado com tuberculose seja rastreado para HIV e todo paciente diagnosticado com HIV seja igualmente rastreado para tuberculose. Índícios de ILTB no paciente HIV+ (ex.: PPD “reator”, isto

é, > 5 mm) são fatores que indicam a necessidade de tratamento da ILTB nesses indivíduos (antiga “quimioprofilaxia primária”) utilizando isoniazida. Não há relato na literatura de uma interação bioquímica sinérgica entre o bacilo de Koch e partículas específicas do HIV. A relação de reciprocidade entre essas duas doenças consiste no fato de que a deficiência na imunidade celular induzida pelo HIV (que pode ser quantitativa ou puramente “qualitativa”) predispõe a uma maior facilidade para infecção e disseminação do BK no hospedeiro coinfestado, sendo que o desenvolvimento de TB-doença no paciente HIV+ (por “ativar” o sistema imunológico) leva a um aumento na taxa de replicação viral acelerando o declínio na contagem de CD4 – a chamada *transativação heteróloga do HIV* (assertiva I errada). Sabemos que a infecção pelo HIV está presente em todos os segmentos da sociedade (tanto pobres quanto ricos) e, por este motivo, a coinfecção pelo BK pode e costuma se manifestar em todos os estratos sociais (assertiva III errada). Vale lembrar que a tuberculose ainda é a principal causa de óbito no paciente HIV+ em nosso meio. Resposta certa: E.



46 COMENTÁRIO Um dado CRUCIAL, que obrigatoriamente tem que chamar a nossa atenção no caso clínico deste caminhoneiro que apresenta um quadro respiratório arrastado – marcado por tosse seca e emagrecimento há 1 mês – é a presença de **candidíase oral**, um indício clínico bastante fidedigno de disfunção do braço celular do sistema imune. Todo paciente sem história prévia de imunodeficiência que desenvolve manifestações clinicolaboratoriais suspeitas para essa possibilidade deve ser investigado para infecção pelo HIV/Aids. Logo, considerando tal contexto, temos que aventar como primeira hipótese no diagnóstico diferencial do quadro respiratório desse paciente a possibilidade de pneumonia pelo *Pneumocystis jirovecii* (“PCP”). Na prática, o diagnóstico é estabelecido de forma empírica em bases clinicoepidemiológicas, isto é, diante de

um quadro típico em um indivíduo confirmadamente portador do HIV. No entanto, em casos de dúvida diagnóstica, podemos lançar mão do método padrão-ouro para confirmação diagnóstica: pesquisa do *P. jirovecii* em lavado broncoalveolar coletado por broncoscopia. A tuberculose miliar costuma cursar com um quadro mais “florido” (ex.: além dos sinais e sintomas descritos nesse caso, esperaríamos febre e pancitopenia por falência da medula óssea) e, de qualquer forma, o rendimento do BAAR no escarro é baixo nessa forma de TB (30-35% – o diagnóstico costuma ser feito por hemocultura para BK, cultura do aspirado de medula e/ou biópsia transbrônquica). A pneumonia atípica é uma opção que não pode ser totalmente descartada mas, novamente, na vigência de candidíase oral, a pneumocistose se impõe como doença mais sugestiva. Resposta: B.



47 COMENTÁRIO A profilaxia contra a pneumocistose é a profilaxia mais empregada nos pacientes soropositivos para o HIV. A principal indicação de profilaxia primária contra

o *Pneumocystis* é a contagem de CD4 < 200 céls/mm³ ou < 15% dos linfócitos totais. O esquema de primeira escolha é: SMZ + TMP 800/160 mg 1 cps/dia. Melhor resposta: letra C.



48 COMENTÁRIO Essa questão aborda um conceito essencial – e, diga-se de passagem, muito interessante – a respeito da fisiopatogênese do HIV. Lembre-se de que este vírus se replica preferencialmente em **LINFÓCITOS T-CD4+ ATIVADOS**, isto é, linfócitos que receberam alguma forma de estímulo imunogênico. O DNA proviral integrado ao genoma dos linfócitos é “lido” (isto é, transcrito tanto em RNA mensageiro quanto em RNA genômico) com muito mais facilidade quando a transcrição genética da célula

hospedeira encontra-se estimulada, como acontece com os linfócitos “ativos”. É por este motivo que processos infecciosos intercorrentes (com destaque para a *tuberculose*, que consiste na infecção oportunista de maior impacto GLOBAL para os portadores do HIV), podem levar a súbitos aumentos na carga viral, com consequente diminuição na contagem de CD4. Tal processo, inclusive, tem um nome específico: *transativação heteróloga do HIV*. Jamais se esqueça disso. Resposta certa: B.



49 COMENTÁRIO Vamos lá! Os AINEs são contraindicados em nefropatas de um modo geral, pelo risco de agudização da disfunção renal (E errada). Na vigência de proteinúria, tanto os IECA quanto os BRA são benéficos e podem retardar a progressão da perda de glomérulos. O tipo de nefropatia classicamente associada ao HIV é a Glomeruloesclerose Segmentar e Focal (GESF), em uma

variante mais agressiva conhecida como “colapsante”. Alguns pacientes se apresentam com lesão renal aguda durante a síndrome retroviral aguda (logo após a infecção), geralmente uma glomerulopatia por deposição de imunocomplexos. Por fim, a TARV atrasa (e, em alguns casos, reverte, pelo menos parcialmente) a lesão renal crônica (GESF) associada ao HIV. Resposta certa: A.



50 COMENTÁRIO O uso de drogas ilícitas endovenosas é um dos mais importantes fatores de risco para aquisição do HIV. Nesse contexto, a presença de *deficit* neurológico focal agudo, associado a uma imagem de lesão cerebral com centro hipodenso (necrótico), captação anelar de contraste e edema perilesional significativo sugere fortemente o diagnóstico de **Aids** complicada por aquela que estatisticamente é uma das mais frequentes etiologias de lesão cerebral focal com efeito de massa nesses indivíduos: a **neurotoxoplasmose**. É importante ter em mente que o aspecto radiológico descrito **NÃO É 100% ESPECÍFICO** de infecção do SNC pelo *Toxoplasma gondii*, ainda que seja característico deste diagnóstico. Outras etiologias que poderiam explicar tal padrão de lesão observado na TC ou RM, no contexto da Aids, seriam o linfoma primário do SNC, a neuro-TB, as infecções fúngicas e os abscessos bacterianos (todos

muito menos frequentes que a “neurotoxo”). O procedimento que esclarece o diagnóstico de forma definitiva é a biópsia cerebral, porém, em face da potencial morbidade deste método – aliada à elevada probabilidade pré-teste de neurotoxoplasmose diante da lesão que lhe é característica – a conduta recomendada pela literatura é dar início ao tratamento empírico da neurotoxoplasmose (primeira escolha = sulfadiazina + pirimetamina + leucovorin) reservando a biópsia cerebral somente para os casos em que não ocorre melhora dentro de um prazo máximo de 2-4 semanas. Ressalte-se que no caso em tela ainda não temos a confirmação formal do diagnóstico de infecção pelo HIV, o que atualmente – segundo as Normas do Ministério da Saúde – pode ser feito por meio de dois testes rápidos positivos solicitados (de maneira sequencial) no momento do atendimento. Resposta certa: D.



51 COMENTÁRIO Diversas são as possibilidades diagnósticas para um portador de Aids sem tratamento específico (TARV e quimioprofilaxias) que desenvolve um *deficit* neurológico focal agudo (hemiparesia), associado a indícios de hipertensão intracraniana (cefaleia, confusão mental). Vale dizer que é muito provável que um “efeito de massa” da lesão focal responsável pelo *deficit*, (com seu edema perilesional associado) esteja causando o quadro de hipertensão intracraniana nesse contexto. Dentre as opções de resposta, destacaríamos neurotoxoplasmose e tuberculoma como as hipóteses mais plausíveis, sendo a meningite criptocócica e a LEMP duas possibilidades bem mais remotas. Isso porque na meningite criptocócica espera-se febre e sinais de hipertensão intracraniana, como cefaleia e confusão mental progressivas, porém, em vez de *deficit* neurológico focal o paciente mais comumente apresenta sinais de irritação meníngea (a ocorrência de “criptococoma”,

uma forma mais localizada desta infecção, é incomum). Já nos quadros de LEMP, por conta dos múltiplos focos de desmielinização da substância branca que caracterizam esta condição, espera-se um quadro marcado por variados *deficit* neurológicos focais cumulativos (geralmente de lenta instalação e não acompanhados por febre), com ou sem alterações do sensório associadas, mas com relato frequente de crises convulsivas. Pois bem, entre “neurotoxo” e “neuro-TB”, por que escolher a primeira? Muito simples. Estatisticamente, a neurotoxoplasmose é uma das principais infecções oportunistas do SNC nos portadores de Aids, sendo, de fato, a principal etiologia de lesão focal com efeito de massa nesses indivíduos. Em segundo lugar, vale ressaltar que o padrão clínico de “neuro-TB” mais frequentemente observado é a *meningoencefalite tuberculosa* e não o neurotuberculoma, que na verdade é incomum. Logo, não há que ter qualquer dúvida aqui. Resposta certa: C.



52 COMENTÁRIO Avaliando as assertivas. I: a carga viral da mãe está diretamente relacionada ao risco de transmissão; quanto maior a carga, maior a transmissibilidade, por isso a gestante deve ser colocada em Terapia Antirretroviral (TARV) assim que diagnosticada – incorreta. II: a primeira carga viral tem uma frequência alta de falsos positivos; por isso, deve ser repetida pelo menos mais duas vezes. Se as subsequentes forem

negativas, então a criança não tem HIV – correta. III: o sistema imune imaturo das crianças propicia o surgimento da Aids numa velocidade muito superior ao que vemos para os adultos – incorreta. IV: se a gestante tem carga viral menor que 1.000 cópias por ml no terceiro trimestre e está sob TARV, a via de parto é indicada exclusivamente por critérios obstétricos – incorreta. Resposta: E.



53 COMENTÁRIO A morbidade da Aids se relaciona diretamente com as doenças infecciosas que acometem esses pacientes. O risco de infecções oportunistas aumenta em proporção inversa aos valores de CD4. Neste cenário, as quimioprofilaxias têm grande impacto na redução de morbimortalidade destes pacientes. A quimioprofilaxia para a pneumocistose está indicada de forma primária nos pacientes com Aids e CD4 < 200 céls/mm³, candidíase orofaríngea ou febre de origem indeterminada > 2 semanas. Episódio prévio de pneumocistose exige profilaxia secundária. A droga de escolha é o sulfametoxazol + trimetoprima (Bactrim®). De modo alternativo, nos pacientes que não podem fazer uso do SMT + TMP podemos instituir profilaxia com dapsona, pentamidina inalatória ou atovaquona. Este esquema pode

ser interrompido se o CD4 permanecer acima de 200 céls/mm³ por período ≥ 3 meses. Quanto às demais doenças citadas nas alternativas, são utilizadas as seguintes indicações de profilaxia: Tuberculose: (1) alterações em radiografia de tórax sugestivas de “cicatriz” de tuberculose, em paciente sem história de tratamento prévio, independentemente da prova tuberculínica; (2) prova tuberculínica ≥ 5 mm; (3) contato domiciliar de portador de TB bacilífera, independentemente da prova tuberculínica; (4) paciente com PT atual < 5 mm, porém com relato de PT > 5 mm não tratada previamente. Criptococose: não se indica profilaxia primária para criptococose, apenas profilaxia secundária, isto é, somente em pessoas que já apresentaram criptococose. Candidíase: recidivas frequentes e/ou graves. Resposta certa: C.



54 COMENTÁRIO Analisando as alternativas separadamente: a) O linfoma primário do SNC realmente se apresenta clinicamente através de um quadro subagudo caracterizado por cefaleia, letargia e *deficit* neurológico focal e, dentre as doenças neurológicas que se apresentam com efeito de massa, perde em frequência apenas para a neurotoxoplasmose. Contudo, do ponto de vista tomográfico, o linfoma do SNC geralmente se apresenta com lesão ÚNICA com realce de contraste (Incorreta). b) A meningite criptocócica se manifesta clinicamente através

de cefaleia, febre, mal-estar geral e vômitos, sendo que pela presença de uma imunidade comprometida, os sinais clássicos de irritação meníngea são pouco frequentes. Sinais focais não costumam ser observados (Incorreta). c) Conceitual e CORRETA. d) A nefropatia relacionada ao HIV, do ponto de vista histopatológico, consiste em uma glomeruloesclerose focal e segmentar em sua forma colapsante. Se não for tratada, a sua evolução para rins em fase terminal é bem rápida (4-16 semanas) (Incorreta). Alternativa C CORRETA.



55 COMENTÁRIO Da história depreende-se que o paciente é sabidamente portador do HIV já na fase SIDA, mas interrompeu o tratamento antirretroviral e a quimioprofilaxia de infecções oportunistas, por conta própria, há 1 ano e meio. Nesse contexto, as queixas de febre prolongada, perda ponderal involuntária, queda do estado geral, hepatoesplenomegalia, pancitopenia e lesões cutâneas difusas permitem a imediata suposição de uma **doença oportunista disseminada**. Pois bem, qual das hipóteses apresentadas melhor se encaixaria no quadro clínico apresentado? A presença de um raio X normal fala fortemente contra a possibilidade de paracoccidiodomicose (D errada), e as lesões cutâneas disseminadas – sem uma nítida delimitação ao trajeto de vasos linfáticos subcutâneos – fala contra a possibilidade de esporotricose (A errada). Nas micobacterioses disseminadas (tanto micobacterioses “típicas”, como TB, quanto “atípicas”, como MAC) comumente se observa a ocorrência de febre prolongada, emagrecimento involuntário, queda do estado geral, hepatoesplenomegalia

e pancitopenia, podendo o raio X de tórax ser normal ou não (isto é, o típico infiltrado “miliar” pode estar ausente neste método de imagem, sendo observado com maior sensibilidade pela TC de tórax de alta resolução). É digno de nota que o raio X está alterado com mais frequência na TB difusa do que nas infecções por MAC (nesta última, apenas 25% tem raio X alterado). No entanto, o que fala fortemente contra a hipótese de micobacteriose disseminada neste paciente é a ausência de LINFADENOPATIA DIFUSA (C errada). O quadro descrito, aliado à exuberância das lesões cutâneas disseminadas, caracterizadas pela presença de nódulos que ulceram, é totalmente compatível com **histoplasmose disseminada**, a forma mais comum de apresentação da histoplasmose no contexto da Aids (geralmente uma histoplasmose “de reativação”). Lembre-se de que na histoplasmose disseminada os sintomas respiratórios costumam ser mínimos, com tosse e dispneia ocorrendo apenas em 10-30% dos indivíduos. O raio X de tórax é NORMAL em aproximadamente **50%** dos casos. Resposta certa: B.



56 COMENTÁRIO A tuberculose ativa, sob qualquer apresentação clínica, é um sinal de imunodeficiência. Logo, a coinfeção TB-HIV deve caracterizar o portador de HIV como sintomático e indicar o início da TARV, independentemente da contagem de linfócitos T-CD4+. Há evidências consistentes de que o início precoce da TARV nesses casos reduz a mortalidade, especialmente em indivíduos com imunodeficiência grave. Assim, recomenda-se que pacientes com LT-CD4+ inferior a 200 céls/mm³ ou com sinais de imunodeficiência avançada comecem TARV na 2ª semana após o início do tratamento para tuberculose. Nos demais pacientes, a TARV pode ser iniciada na 8ª semana, após o término

da fase intensiva do tratamento da TB. Ressalta-se que não se recomenda o início concomitante do tratamento para ambos os agravos, pelo risco de se induzir uma síndrome da reconstituição imune. Neste caso, temos uma paciente com cerca de 4 semanas de tratamento com o esquema RHZE, sem contagem de CD4 e sem sinais de imunodeficiência avançada. Assim, estaria indicado o início do tratamento antirretroviral após 8 semanas de RHZE, opção não contemplada pela banca. O gabarito divulgado foi a opção C, realmente a “menos errada”, já que a indicação de TARV nesta paciente independe da contagem de CD4 e não deve aguardar o término do tratamento para BK.



57 COMENTÁRIO Paciente jovem, até então hígido, que se apresenta com um quadro respiratório grave (pela presença de dispneia) de evolução relativamente lenta (10 dias), compatível com a hipótese de infecção (febre), porém, sem resposta à terapia antimicrobiana empírica. Apresenta ainda sinais de candidíase oral com sintomas sugestivos de candidíase esofagiana associada (odino-fagia) – até que se prove o contrário, deve ser encarado como um portador de imunodepressão celular avançada, sendo a principal hipótese diagnóstica, evidentemente, a **Aids**. A positividade de uma amostra submetida ao Teste Rápido para HIV (TR) corrobora nossa suspeita inicial, no entanto, segundo as normas estabelecidas pelo Ministério da Saúde, apenas um TR positivo não é suficiente para *confirmar* o diagnóstico de infecção pelo HIV, sendo necessário solicitar, pelo menos, mais um TR, o que pode ser feito imediatamente. Pois bem, o raio X de tórax deste paciente revela uma alteração que por si só não seria específica de nenhum diagnóstico em particular, não fosse a fortíssima suspeita de Aids. Entenda que um *infiltrado intersticial peri-hilar*, em um cenário como este (quadro respiratório grave, com evolução arrastada e febre, em um paciente provavelmente HIV+), deve ser encarado como indício fidedigno de pneumonia pelo *Pneumocystis jirovecii* (“pneumocistose pulmonar”). Vale lembrar que não se espera a presença de derrame pleural nem adenopatia hilar/mediastinal nos quadros de pneumocistose pulmonar, contudo, tais achados podem raramente ser observados de forma discreta (como parece ser o caso aqui, onde se nota apenas velamento de seio costofrênico, o que sugere derrame pleural mínimo). O tratamento da pneumocistose pulmonar deve sempre ser iniciado sem demora, de forma empírica (isto é, mesmo sem confirmação microbiológica do diagnóstico), sendo a droga de primeira escolha a combinação de **sulfame-**

toxazol + trimetoprima por 21 dias (+ corticoide sistêmico se houver hipoxemia documentada). A identificação de candidíase oral ao exame físico (placas esbranquiçadas sobre bases eritematosas na mucosa orofaríngea) igualmente autoriza o início do tratamento empírico, que em uma situação de candidíase oral isolada deve preferencialmente ser feito com antifúngico tópico (ex.: solução de nistatina). A coexistência de sintomas compatíveis com acometimento esofagiano (odinofagia), conforme observado em nosso paciente, sugere enormemente o diagnóstico de *candidíase esofagiana associada*, devendo-se começar o tratamento empírico desta forma mais extensa da doença sem a necessidade de realização prévia de uma esofagoscopia confirmatória (a qual, todavia, estará indicada se o paciente não responder ao tratamento empírico dentro de um prazo máximo de até 72h). Vale lembrar que o tratamento da *esofagite por Candida* deve ser feito com antifúngico SISTÊMICO, sendo a droga de primeira escolha o fluconazol. Outros azóis antifúngicos (ex.: **cetoconazol**) podem ser empregados como alternativa. Logo, de todas as alternativas propostas, aquela que melhor orienta a conduta diagnóstico-terapêutica imediata para este paciente é, sem dúvida nenhuma, a letra C! Não se esqueça de que a dosagem de CD4 e a carga viral só devem ser feitas após 4 semanas da resolução de um processo infeccioso. A verificação desses marcadores em um contexto de ativação aguda do sistema imune (infecções/vacinações) fornecerá resultados alterados (CV muito alta e CD4 muito baixo) que não necessariamente correspondem ao verdadeiro *status* virológico e/ou imunológico do paciente (por conta do fenômeno de *transativação heteróloga* do HIV, onde qualquer processo que resulte em ativação do sistema imune leva a um aumento na replicação viral e consequente queda abrupta na contagem de CD4). Resposta: C.



58 COMENTÁRIO A Síndrome Retroviral Aguda (SRA) acomete entre 50-90% dos pacientes recém-infectados pelo HIV, em geral durante a soroconversão (A errada). Sabemos que o diagnóstico de infecção pelo HIV sempre requer confirmação laboratorial, não podendo ser estabelecido somente em bases clínicas (B errada). A detecção de anticorpos anti-HIV pelo método ELISA torna-se possível, em média, após 4 semanas do

contágio (D errada). Sabemos que a meningite asséptica (meningite não infecciosa, com pleocitose linfomonuclear no liquor) é uma das possíveis manifestações iniciais da SRA, sendo provavelmente relacionada a um mecanismo autoinflamatório, decorrente do excesso de estimulação do sistema imune em consequência à replicação ininterrupta e massiva do HIV. Resposta certa: C.



59 COMENTÁRIO Dentre as condições que caracteristicamente se instalam no SNC de pacientes HIV+ e que cursam com efeito de massa, a neurotoxoplasmose

é, de longe, a mais frequente, sendo seguida pelo linfoma primário de SNC. Perceba que o enunciado está perguntando qual é a SEGUNDA causa mais comum. Resposta: A.



60 COMENTÁRIO A ocorrência de um pesadelo, por mais aterrorizante que seja, não é indicação para a realização de exames de neuroimagem ou avaliação liquórica. A queixa de “vertigens e tonturas”, sem maiores especificações (ex.: existe uma síndrome cerebelar clara?) também não. Quando falamos em pesadelos vívidos no portador de SIDA a primeira asso-

ciação que nos vem à mente é o uso de efavirenz (um inibidor da transcriptase reversa não nucleosídeo). O efavirenz também explica outros achados neuropsiquiátricos, como “vertigens e tonturas” e, felizmente, todos esses efeitos colaterais tendem a ser passageiros após alguns dias de manutenção do uso. Logo, melhor resposta: B.



61 COMENTÁRIO No paciente HIV+, a contagem de CD4 é um parâmetro extremamente útil para a estimativa da *competência imunológica*. Tanto é assim que os níveis de CD4 são utilizados para indicar o início da terapia antirretroviral (visando controlar a replicação viral e aumentar o CD4, de modo a evitar que a doença progrida para imunodeficiência grave) bem como a necessidade de se iniciarem as Quimioprofilaxias (QP) contra certas infecções oportunistas. Com um CD4 < 200 indica-se a QP contra a pneumocistose. A primeira escolha recai sobre a combinação de *sulfametoxazol + trimetoprima*. No paciente que tem anticorpos IgG positivos contra o *Toxoplasma* (isto é, evidência sorológica de infecção prévia por este agente), a presença de um CD4 < 100 indica a necessidade de QP contra a toxoplasmose. Novamente, a primeira escolha

recai sobre o sulfametoxazol + trimetoprima (que idealmente já deve estar sendo feito contra a pneumocistose, é claro). A prevenção da criptosporidiose e da isosporíase deve ser feita por meio da ingestão de alimentos e água adequadamente tratados, além de cuidados básicos de higiene e esgotamento sanitário. Não existe indicação de QP contra tais agentes. Por fim, quando o CD4 cai abaixo de 50 indica-se QP contra o “MAC” (*Mycobacterium Avium Complex*, um conjunto de cerca de 12 espécies de micobactérias não tuberculosas, ou micobactérias “atípicas”). A droga de primeira escolha com este intuito é a **azitromicina**, que deve ser feita em doses semanais de 1.200 mg. Vale lembrar que a QP contra o MAC pode ser interrompida se o CD4 se mantiver > 100 por período > 3 meses, em resposta à terapia antirretroviral. Resposta certa: E.



62 COMENTÁRIO O relato de paralisia flácida e arreflexa ascendente, rapidamente progressiva (dias ou semanas), que culmina em insuficiência respiratória tipo II (hipoventilação) por envolvimento da musculatura diafragmática, representa nada menos que o quadro clínico clássico da **Síndrome de Guillain-Barré (SGB)**, uma *polirradiculoneurite desmielinizante ascendente aguda*. A história de infecção pelo HIV de modo algum fala contra esta possibilidade, uma vez que a SGB é uma complicação não rara do HIV. Vale ressaltar que os quadros de SGB podem surgir a qualquer momento no decorrer da infecção pelo HIV, mas em geral, eles aparecem nos estágios mais precoces

(CD4 mais alto) ou quando o paciente recupera a competência imunológica por efeito do tratamento antirretroviral altamente eficaz. Logo, o quadro clínico aqui descrito é absolutamente compatível com tal hipótese, e nenhuma das demais possibilidades listadas se caracteriza por um quadro clínico tão peculiar (a mielopatia pelo HIV é geralmente uma *mielite transversa* onde se destaca a presença de “nível sensitivo”; no linfoma primário do SNC geralmente tem-se *deficit* neurológico focal com ou sem uma síndrome de hipertensão intracraniana associada; e a neuropatia periférica do CMV geralmente se expressa como uma síndrome de *mononeurite múltipla*). Resposta certa: C.

**09 QUESTÃO**

GABARITO OFICIAL: *Suspeita: Síndrome da imunodeficiência adquirida OU SIDA OU Aids OU infecção pelo HIV E afecções (pelo menos duas das seguintes): leucoplasia pilosa OU candidíase oral OU monilíase oral e monilíase esofágica OU candidíase esofágica e citomegalovirose OU CMV.*

.....

63 COMENTÁRIO Temos um homem de 50 anos, com sintomas esofágicos (odinofagia e disfagia) há 3 meses. Ao exame, observamos placas esbranquiçadas aderidas à superfície lateral da língua. O que é isso? Trata-se da **leucoplasia pilosa oral**, uma infecção pelo vírus Epstein-Barr (EBV), que se apresenta com placas brancas e não exsudativas, não removíveis com espátula (diferente da candidíase oral), que representa a evolução da imunossupressão e aproximação da fase Aids nos pacientes HIV positivo. Com tais sintomas esofágicos, uma Endoscopia

Digestiva Alta (EDA) é mandatória. Esta mostrou placas esbranquiçadas, sugestivas de candidíase esofagiana, cujo sintoma mais comum costuma ser exatamente a odinofagia (dor ao deglutir), bem como úlceras profundas, o que é típico de esofagite por Citomegalovírus (CMV). No caso do CMV, o mais típico seria uma grande úlcera plana, única, maior e mais profunda que as ulcerações herpéticas. A biópsia deve ser feita no centro da lesão. Ambas as doenças esofágicas são definidoras de Aids. Portanto, segue o gabarito liberado pela banca, que está correto.



64 COMENTÁRIO Febre diária, perda ponderal, lesões cutâneas disseminadas. Evidentemente, tal conjunto de sinais e sintomas não possui especificidade para nenhuma doença em particular, mas quando equacionamos que se trata de paciente jovem que agora evoluiu com *deficit* neurológico focal agudo (apresentando no exame de neuroimagem lesão expansiva localizada em gânglio da base) uma forte hipótese diagnóstica que se destaca passa a ser a **neurotoxoplasmose** em paciente portador de **Aids**. Veja bem: o enunciado foi propositalmente lacônico na descrição das características da imagem. E a razão para isso é muito simples: se o autor dissesse que esta lesão é *ovalada* e apresenta *captação anelar de contraste*, com intenso *edema perilesional*, a questão seria ainda mais fácil do que ela é. Pois bem, façamos algumas considerações adicionais: (1) outras possibilidades diagnósticas no portador de Aids que se apresenta com *deficit* neurológico focal agudo são a *tuber-*

culose e o *linfoma primário do SNC*. No entanto, estatisticamente, a probabilidade de neurotoxoplasmose é sempre MUITO MAIS ALTA, até porque a forma mais comum de “neuro-TB” é a meningoencefalite tuberculosa, e não o tuberculoma, e o linfoma primário de SNC é raro mesmo nesses doentes – pensaremos em linfoma (e indicaremos biópsia cerebral CIRÚRGICA – e não “guiada por TC”) se o tratamento direcionado contra neurotoxo não surtir qualquer efeito. Outro dado que denuncia neurotoxo é a localização: em geral, nesta entidade, observam-se múltiplos nódulos em gânglios da base, ao passo que nos outros diagnósticos a localização geralmente não é nos gânglios da base - A, E e D erradas; (2) o tratamento da neurotoxoplasmose é feito com sulfadiazina, pirimetamina e ácido folínico por 21 dias. Este tratamento deve ser iniciado logo após o diagnóstico clinicorradiológico, sem necessidade de qualquer exame adicional para esta tomada de decisão. Resposta certa: C.



65 COMENTÁRIO O sarcoma de Kaposi é uma doença neoplásica multicêntrica que se caracteriza primariamente pelo surgimento de nódulos hipervasculares na pele, membranas mucosas e órgãos internos de coloração vermelho-violácea. Seu curso pode ser indolente ou fulminante, sendo este último marcado por um acometimento visceral e mucocutâneo extenso - A e B CORRETAS. Existem 3 formas clinicoepidemiológicas: a

forma endêmica da África subsaariana, e as formas típicas de pacientes imunodeprimidos, como na infecção pelo HIV e nos indivíduos que receberam transplante de órgãos - C CORRETA. O Herpesvírus Humano tipo 8 (HHV-8) é um importante fator etiológico sendo este também chamado de KSHV- herpesvírus associado ao sarcoma de Kaposi. - D CORRETA. Logo, como todas as alternativas estão corretas, a resposta é a letra E.



66 COMENTÁRIO Um portador de infecção pelo HIV com elevado grau de imunossupressão (documentada pela contagem de CD4 < 50) está altamente suscetível à infecções oportunistas. Quando na apresentação destes pacientes ocorre sintomas neurológicos é bastante útil na elucidação do diagnóstico realizar uma categorização sindrômica. Vejamos, estamos diante de um quadro composto por cefaleia intensa, vômitos e alterações comportamentais, sem sinais focais. Logo, é bastante razoável pensarmos em doenças que causem meningoencefalite. O fato deste não apresentar sinais de irritação meníngea não exclui o diagnóstico, pois uma porcentagem expressiva dos pacientes com HIV não apresenta este sinal. Isto posto, vamos raciocinar para a definição etiológica. Já sabemos que nos infectados pelo HIV a principal causa de

meningoencefalite é a *criptocócica*. A doença usualmente acomete aqueles com CD < 100 céls/mcl e possui apresentação subaguda, assim como a que nos foi exposta. O diagnóstico é confirmado por análise de LCR com visualização direta do *Cryptococcus neoformans* pela tinta nanquim (tinta da China) ou pela positividade do antígeno criptocócico no teste da aglutinação com látex. O tratamento é feito com anfotericina B seguida de fluconazol. Temos nosso gabarito: letra B. Das outras alternativas, a neurotoxoplasmose relaciona-se habitualmente a convulsões e *deficit* focais. O *Cryptosporidium* é agente de doenças que ocorrem principalmente no trato gastrointestinal. E a histoplasmose pode causar meningite em um contexto de doença grave, e não insidiosa como a exposta, tendo diagnóstico pelo LCR difícil e não realizado por meio de tinta nanquim.



67 COMENTÁRIO A assertiva I está ERRADA porque ela não especifica se o paciente tem ou não SINTOMAS DE TUBERCULOSE. Portadores do HIV+ com PPD > 5 mm sem sintomas de TB ativa são considerados portadores de *Infeção Latente por Tuberculose* (ILT) e possuem indicação de quimioprofilaxia com isoniazida. Se o PPD for ≥ 5 mm na presença de sintomas de TB, a indicação, evidentemente, será de TRATAMENTO para tuberculose, com esquema RIPE. A candidíase oral, conquanto seja uma manifestação comumente presente no paciente com Aids, não é considerada uma doença “definidora” de Aids, e sim uma manifestação do grupo

B. Somente as infecções “profundas” por *Candida* são consideradas “doenças definidoras”, como a candidíase traqueobrônquica, pulmonar e esofágica. A principal etiologia de lesão cerebral focal com efeito de massa (justificando *deficit* neurológico focal) no paciente HIV+ é a *neurotoxoplasmose*, ao passo que a principal etiologia de meningite infecciosa nesses indivíduos (que se manifesta geralmente como meningite subaguda/crônica e hipertensão intracraniana) é a *neurocriptococose* (assertiva III correta). A principal causa de pneumonia no portador do HIV é o *Pneumocystis jirovecii* (cerca de 25% dos casos). Resposta certa: D.



68 COMENTÁRIO Vamos analisar essa questão letra por letra: Letra A: A transmissão parenteral do HIV pode ocorrer em qualquer circunstância em que haja o contato de fluidos corporais contendo o vírus, sendo as vias subcutânea e intramuscular também de risco. INCORRETA. Letra B: O período perinatal é crucial para a transmissão do HIV, pois corresponde ao momento em que os fluidos corporais da mãe e do bebê entram em contato (durante o trabalho de parto), além de incluir os primeiros 7 dias de vida, quando a mãe, de forma inadvertida, pode amamentar seu filho. CORRETA. Letra C: Em qualquer lugar (independente de ser um país em

desenvolvimento ou não) a probabilidade de transmissão do HIV da mãe para o filho depende de sua carga viral; de forma que não podemos afirmar dados relativos a porcentagem sem essa informação. INCORRETA. Letra D: A chance de transmissão do HIV na vigência de uma DST é muito mais elevada, fora o fato de que um indivíduo que tem (ou teve) uma DST é considerado uma pessoa com elevada probabilidade pré-teste para o HIV em relação a um indivíduo sadio. INCORRETA. Letra E: O risco de infecção com a profilaxia correta e pelo período ideal (28 dias) é extremamente reduzido. INCORRETA. Resposta, portanto, letra B.



69 COMENTÁRIO Bem, o enunciado descreve um quadro nada menos que *clássico* de **pneumocistose pulmonar** (pneumonia pelo *P. jirovecii*): paciente HIV+, sem tratamento antirretroviral, com febre, tosse e dispneia progressiva há várias semanas, apresentando-se taquipneico (alcalose respiratória) e moderadamente hipoxêmico ($pO_2 < 70$ mmHg). Seu RX de tórax mostra o aspecto alta-

mente sugestivo deste diagnóstico: infiltrado intersticial bilateral e difuso. Não há adenomegalia ou derrame pleural, duas características igualmente clássicas da pneumocistose. O tratamento deve ser feito com sulfametoxazol + trimetoprima (*Bactrim*). A posologia é definida com base na dose de trimetoprima: 15-20 mg/kg/dia, dividido em 4 doses. A duração total do tratamento é de 21 dias. Resposta certa: C.



70 COMENTÁRIO O grande conceito que devemos ter em mente é: a TARV nunca deve ser iniciada junto com o tratamento tuberculostático, pelo risco aumentado de síndrome da reconstituição imune, bem como pelo risco de sobreposição de efeitos colaterais. O tratamento anti-TB sempre deve ser iniciado primeiro. O fato é que portadores do HIV coinfectados com tuberculose se beneficiam de um início mais precoce da TARV quando seu CD4 está abaixo de 200, logo, a pergunta que devemos responder neste caso é: em que momento a TARV deverá ser iniciada em nosso paciente? Na coinfeção TB-HIV com CD4 < 200 e/ou sinais clínicos de franca imunodepressão, devemos iniciar a TARV no 15º dia após o início da terapia tuberculostática, exceto se o paciente apresentar TB meníngea, situação que demanda o início da TARV somente após o término da fase intensiva do tratamento anti-TB (isto é, os 2 primeiros meses). Logo, vamos iniciar a TARV para o nosso doente daqui há 5 dias (A errada). No esquema tuberculostático é essencial que a rifampicina seja utilizada, pois esquemas sem rifampicina tendem a ser menos eficazes. Assim, se o paciente for virgem de TARV, esta deverá ser estruturada com drogas que não interajam com a rifampicina, de modo que a TARV seja compatível com esquema tuberculostático. Na época do concurso, só havia um esquema de TARV inicial para todos os pacientes coinfectados HIV-TB: TDF + 3TC + EFV. Hoje no entanto, reservamos esse esquema para pacientes que não apresentam “fatores

de gravidade” (um ou mais dos seguintes: CD < 100, presença de outra doença oportunista, doença grave/necessidade de internação hospitalar, TB disseminada). Para pacientes que possuem pelo menos um desses fatores (como é o caso do nosso paciente), o esquema de escolha passa a ser TDF + 3TC + RAL (raltegravir - um inibidor de integrase). Quando o autor fala em drogas ARV com “grande barreira genética”, ele está se referindo aos Inibidores de Protease (IP). Ora, os IPs interagem com a rifampicina, pois são indutores do citocromo P450, as mesmas enzimas que metabolizam a rifampicina. Assim, se a TARV do paciente for estruturada com um IP, a rifampicina não poderá ser utilizada no tratamento tuberculostático, uma vez que seus níveis séricos serão reduzidos por efeito do IP (logo, letra E errada). As letras B e C estão erradas pelo seguinte motivo: é preciso confirmar que o paciente é portador de hepatite C! A mera presença do anti-HCV positivo não confirma este diagnóstico, sendo necessário documentar a existência de carga viral elevada com o exame de HCV-RNA. Enfim, apesar de não deixar claro que o tratamento será iniciado daqui há 5 dias, a letra D não pode ser considerada errada, por afirmar que devemos iniciar o tratamento antirretroviral. Como vimos, o tratamento tuberculostático deve ser mantido (utilizando uma TARV compatível com a rifampicina) e a infecção pelo HCV deverá ser confirmada com HCV-RNA. Resposta certa: D.



71 COMENTÁRIO A classificação da infecção pelo HIV utiliza sistema alfanumérico, baseando-se em parâmetros clínicos e imunológicos, respectivamente, propostos pelo *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), em 1994. Os números 1, 2 e 3 correspondem, respectivamente a: CD4 > 500, CD4 entre 200 e 500 e CD4 < 200. As

letras A, B e C correspondem, respectivamente a: Assintomático (ou Linfadenopatia Generalizada Persistente ou Síndrome retroviral aguda), Fase sintomática precoce e Doenças Definidoras de SIDA/Aids. Logo, um paciente B2 seria um paciente com imunossupressão moderada e sintomas moderados. Resposta: letra D.



72 COMENTÁRIO Questão sobre a profilaxia pós-exposição do HIV. Vamos, então, analisar cada letra: Letra A: A violência sexual é uma das indicações mais comuns de profilaxia. CORRETA; Letra B: O tempo ideal para início da profilaxia são 2 horas. No entanto, aceita-se o prazo de ATÉ 72 horas para o início da terapia. INCORRETA; Letra C: Vamos analisar um trecho da Norma Técnica do Ministério da Saúde sobre o tema:” Em situações de exposição envolvendo sexo oral exclusivo, mesmo com ejaculação dentro da cavidade oral, a transmissão do HIV é rara, mas já foi descrita. Como não existem evidências definitivas para assegurar a indicação profilática

dos antirretrovirais nestes casos, a relação risco-benefício deve ser cuidadosamente considerada e a decisão individualizada, levando em consideração o desejo da vítima em realizar a profilaxia, a presença de lesões na cavidade oral e o conhecimento do *status* sorológico do agressor.” Sendo assim, não há uma indicação formal e absoluta. INCORRETA; Letra D: Se foi com proteção, não há indicação. INCORRETA; Letra E: São considerados materiais biológicos sem risco de transmissão do HIV: suor; lágrima; fezes; urina; vômitos; secreções nasais; saliva (exceto em ambientes odontológicos). Logo, INCORRETA. Resposta: letra A.



73 COMENTÁRIO O raciocínio para acertar essa questão é o seguinte: qual das neoplasias citadas é uma *DOENÇA DEFINIDORA DE AIDS*? Aí ficou fácil, concorda? Sabemos que os linfomas não Hodgkin – assim como o sarcoma de Kaposi, por exemplo - são doenças que

definem imunodepressão grave em portadores do HIV, logo, Aids propriamente dita. Vale lembrar que os linfomas não Hodgkin podem aparecer em qualquer órgão ou tecido. Resposta certa: E.



74 COMENTÁRIO A profilaxia de pneumocistose em pacientes HIV+ deverá ser feita nos casos de: (1) Pneumocistose prévia; (2) CD4 menor que 200 céls/mm³; (3) Candidíase esofágica. É realizada, em primeira linha,

com sulfametoxazol + trimetoprima diário e deverá ser interrompida quando CD4 estiver maior que 200 céls/mm³ por um período igual ou superior a 3 meses. Resposta certa: letra A.



75 COMENTÁRIO Tratando-se de transmissão de HIV, devemos sempre ter em mente que a CARGA VIRAL é o grande determinante da transmissibilidade. Além disso, a virulência da cepa, que depende do genótipo e fenótipo viral (I correta). Quanto mais longa for a duração da rotura das membranas amnióticas, maior o risco de

transmissão (aumenta 2% a cada hora após as 4h de rotura – II correta). A prematuridade também aumenta o risco de transmissão (III correta). A amamentação, todos devem lembrar, é formalmente contraindicada quando a mãe é soropositiva, justamente porque é uma forma de transmissão do vírus (IV correta). Resposta: D.



76 COMENTÁRIO A *Quimioprofilaxia Antirretroviral Pós-Exposição (PEP)* está indicada nos casos de acidentes ocupacionais considerados de risco “significativo” para transmissão do HIV. Os fatores que definem maior gravidade de uma exposição, isto é, o seu RISCO de transmissão do HIV, são basicamente o volume de sangue exposto e a carga viral do paciente. Indicam um maior volume de sangue exposto: (1) lesões profundas provocadas por material perfurocortante; (2) sangue visível no

instrumento; (3) acidentes com agulhas previamente utilizadas em veia ou artéria do paciente-fonte e (4) acidentes com agulhas de grosso calibre. Vale destacar que nas situações de doença avançada ou **INFECÇÃO AGUDA** pelo HIV esperam-se as maiores cargas virais, o que também se traduz por um maior risco de transmissão. Logo, de todas as alternativas listadas, é com certeza a letra C aquela em que o risco de transmissão do vírus é relativamente menor. Resposta certa: C.



77 COMENTÁRIO Estamos diante de paciente provavelmente portador do HIV já em fase avançada de imunodepressão (conforme constatado pela presença de manifestações neurológicas graves e perda ponderal). Ora, qual é a principal etiologia de crise convulsiva associada à infecção pelo HIV, que coincidentemente também é a principal etiologia de *deficit* neurológico focal (ex.: hemiparesia) nestes doentes? Trata-se da NEUROTOXOPLASMOSE, condição que pode ser facilmente diagnosticada através de exames de neuroimagem como TC de crânio com contraste ou RNM. O diagnóstico de neurotoxoplasrose é estabelecido de forma empírica em bases clinicoepidemiológicas, através do reconhecimento da infecção pelo HIV (confirmada ou provável) em paciente que apresenta no

exame de imagem as clássicas lesões arredondadas localizadas em gânglios da base, com intenso edema cerebral adjacente e captação anelar do contraste (com centro hipodenso). Assim, vamos às alternativas: o tratamento é feito com sulfadiazina + pirimetamina + ácido folínico (A e B erradas). Não devemos realizar punção lombar na vigência de lesões expansivas intracranianas (principalmente se houver grande edema associado), pelo risco de herniação cerebral (C e E erradas). Assim, a única conduta cabível dentre as opções de resposta é a letra D, levando em conta que “estabilização clínica”, aqui, quer dizer o seguinte: só vamos colocar este doente na máquina de TC após ele estar com as vias aéreas devidamente protegidas, já em uso de terapia anticonvulsivante. Resposta certa: D.



78 COMENTÁRIO O diagnóstico de pneumocistose pulmonar geralmente é estabelecido com base no quadro clinicorradiológico em um paciente com fator de risco para tal infecção (ex.: HIV+). No entanto, podemos lançar mão de métodos microbiológicos confirmatórios caso a pneumocistose seja uma das hipóteses no diagnóstico diferencial de um caso que necessite de elucidação específica. A coloração de *Grocott* é usada para diagnóstico de paracoccidioomicose. O *Agar-Sabouraud*

(*não é "Sabourreau"*) é utilizado para o isolamento de fungos, como os dermatófitos, podendo cultivar também bactérias filamentosas como *Nocardia*. Ora, sobra então a letra C. De fato, a pesquisa direta no LBA, com coloração pelo Giemsa, pela prata, ou com métodos especiais como imunofluorescência ou mesmo PCR, podem isolar o *P. jirovecii* nas vias aéreas, confirmando a infecção. Vale lembrar que não existe meio de cultura para o *P. jirovecii*. Resposta certa: C.



79 COMENTÁRIO Segundo o guia da vigilância epidemiológica do Ministério da Saúde, o tempo entre a infecção pelo HIV e o aparecimento dos sinais e sintomas da “síndrome retroviral aguda” é de **5 a 30 dias**. Vale ressaltar que outras referências bibliográficas (como o Harrison) colocam um período diferente, que vai de 3-6 semanas (de qualquer forma, a alternativa A está errada). Sabe-se que, no Brasil, o encarceramento no sistema prisional acarreta um aumento tanto no RISCO quanto na VULNERABILIDADE de se adquirir o HIV. O aumento no risco é traduzido por uma maior incidência em presidiários em comparação com a população geral, e o aumento na vulnerabilidade significa que esses indivíduos têm pouco ou nenhum controle sobre o risco de adquirir a doença (B errada). As informações sobre a ocorrência de infecção pelo HIV/Aids no Brasil são obtidas simultaneamente a partir de múltiplas fontes oficiais. Coletam-se dados não apenas do SINAM e do SIM, como também do Siscel (Sistema de Controle de Exames Laboratoriais) e do Siclom (Sistema de Controle Logístico de Medicamentos) - (C errada). Gestantes portadoras do HIV devem iniciar a TARV e mantê-la após o parto, sempre (D errada). Enfim, sabemos que mesmo utilizando os métodos laboratoriais

mais sensíveis que existem para a pesquisa do HIV no sangue do ser humano existe a possibilidade de um resultado “falso-negativo” devido à ocorrência de um período de *janela diagnóstica* entre a infecção inicial e a capacidade de se detectar o vírus, ou anticorpos direcionados contra ele, no sangue examinado. Sabemos também que em tal período o sangue com teste falso-negativo tem pleno potencial de transmitir a infecção, caso venha a ser transfundido em alguém. Ora, a fim de tentar amenizar este problema foi criada uma barreira adicional de proteção que visa eliminar a possibilidade de se liberar para transfusão uma bolsa de sangue falso-negativo testada dentro do período de “janela diagnóstica”: o candidato à doação deve responder a um questionário em que se avalia a presença de comportamentos de risco para infecção pelo HIV. Indivíduos que recentemente praticaram comportamentos de risco têm chance de estar dentro da “janela” no momento da doação e, por isso, seu sangue é descartado após ser coletado. Mesmo assim, vale lembrar que o risco de transmissão do HIV por meio da transfusão de hemoderivados - ainda que baixíssimo nos dias de hoje - é persistente, pois não existe nenhum método de *screening* que seja 100% sensível e específico. Resposta certa: E.



80 COMENTÁRIO Diante de uma síndrome febril aguda inespecífica, que pode ou não ser acompanhada de *rash* maculopapular difuso, temos sempre que cogitar a possibilidade de alguma virose sistêmica, sendo o HIV uma infecção a ser lembrada particularmente nos pacientes com fatores de risco como o uso de drogas endovenosas. A pesquisa de anticorpos anti-HIV é geralmente NEGATIVA durante a síndrome retroviral aguda (HIV agudo), porém, perceba que o autor falou em “ELISA positivo” e não exatamente em “anticorpos anti-HIV positivos”. Lembre-se de que os modernos *kits* de ELISA anti-HIV pesquisam não apenas a presença de anticorpos anti-HIV como também

a presença do antígeno p24 do vírus, que costuma estar positivo (e em altos títulos) durante a síndrome retroviral aguda. Assim, tais *kits* aumentam a sensibilidade diagnóstica e garantem o reconhecimento mais precoce da infecção. O diagnóstico poderá ser confirmado por meio da dosagem da carga viral (viremia) do HIV, que estará extremamente alta na fase aguda. A contagem de CD4 faz parte da rotina laboratorial desses doentes. Somente após esta etapa confirmatória o tratamento deverá ser iniciado (um único ELISA anti-HIV positivo pode ser um falso-positivo, e isoladamente não confirma o diagnóstico de HIV). Resposta certa: A.



81 COMENTÁRIO Portadores do HIV têm risco aumentado de doenças cardiovasculares por causa da *síndrome do envelhecimento acelerado* que acompanha esta infecção. Tal síndrome, por sua vez, é secundária ao estado inflamatório crônico, decorrente da presença do vírus e sua replicação ininterrupta no organismo, promovendo resistência insulínica, alterações lipêmicas e glicêmicas, e culminando em aterosclerose acelerada e tendência pró-trombótica em geral. O uso de inibidores de protease e outros ARV acaba compondo esse aumento de risco, na medida em que, por si mesmas,

tais drogas também se associam ao surgimento de alterações metabólicas proateroscleróticas, em geral agravando a dislipidemia (principalmente os IPs). O tratamento específico da dislipidemia em portadores do HIV é complicado pela possibilidade de interações medicamentosas entre as estatinas e os antirretrovirais. Assim, recomenda-se como estatina de escolha nessa população a **atorvastatina**, em detrimento da tradicional (e mais barata) sinvastatina. Quando coexiste hipertrigliceridemia, a droga preferencial é o **gemfibrozil**. Resposta certa: E.



82 COMENTÁRIO A imunodepressão que se desenvolve ao longo da história natural da infecção pelo HIV pode ser classificada como *PRECOCE* ou *AVANÇADA*. Por imunodepressão precoce nos referimos à categoria “B” do antigo estadiamento da OMS, que representa as doenças que aparecem com frequência aumentada no portador do HIV, mas que também podem afetar pacientes HIV negativo. Já o termo “imunodepressão avançada” se refere à categoria “C” do mesmo estadiamento, que contém apenas doenças oportunistas “definidoras de Aids”, isto é, aquelas que não aparecem fora de um contexto de imunodepressão importante. O fato é que a **histoplasmose pulmonar** é sem dúvida uma doença infecciosa relativamente incomum, porém, sabemos que ela pode acometer todo e qualquer ser humano (independente do seu *status* imunológico) desde que o mesmo seja exposto à inalação de uma carga suficientemente grande de conídeos e fragmentos de micélios do *Histoplasma capsulatum*. Tal fungo possui ampla distribuição mundial, no entanto, sua presença tende a ser mais prevalente em certas condições ambientais, o que explica a maior ocorrência de histoplasmose pulmonar em contextos epidemiológicos específicos (ex.: a exploração de cavernas é fator de risco clássico, uma vez que nas cavernas costuma haver uma grande quantidade de morcegos e o *H. capsulatum* se prolifera intensamente quando as fezes desses animais são misturadas ao solo úmido), logo, histoplasmose pulmonar NÃO É UMA DOENÇA ASSOCIADA À

IMUNODEPRESSÃO, nem mesmo imunodepressão leve, podendo aparecer em indivíduos previamente hígidos sem muita dificuldade. Agora, o mesmo não pode ser dito com relação à histoplasmose disseminada, esta sim, uma condição associada à imunodepressão celular profunda, considerada uma verdadeira “doença definidora de Aids” no paciente HIV+. A maioria dos indivíduos imunocompetentes que sofre infecção pulmonar pelo *Histoplasma* consegue conter a proliferação fúngica, sendo que muitos, inclusive, apresentam apenas um quadro clínico brando e oligossintomático. Para o surgimento de histoplasmose disseminada, por outro lado, é preciso que as defesas imunes do hospedeiro encontrem-se profundamente comprometidas. A **leucoplasia pilosa oral** representa uma forma especial de infecção pelo EBV que figura na lista de doenças associadas à imunodepressão precoce do HIV (categoria B). Segundo os critérios de classificação e definição de Aids adotados pelo Ministério da Saúde (diferentes dos critérios do CDC) a ocorrência de **herpes-zóster** em indivíduos com menos de 60 anos de idade também é considerada indício de imunodepressão precoce (em pacientes > 60 anos a ocorrência de zóster não necessariamente significa imunodepressão). **Infecções bacterianas recorrentes do trato respiratório** (alto e/ou baixo), principalmente em crianças, representam indício de imunodepressão associada ao HIV. O **carcinoma invasivo de colo uterino** atualmente representa uma clássica “doença definidora de Aids”. Resposta certa: D.



83 COMENTÁRIO Questão difícil que aborda aspectos específicos da infecção pelo HIV na infância. Vamos destrinchá-la. Antes de mais nada, é importante ter em mente que para pacientes com < 12 meses de idade *A TARV SEMPRE DEVE SER INICIADA*, independente da carga viral e da classificação imunológica. Isso se deve ao fato de a progressão da doença ser mais rápida nesta faixa etária, sendo tais parâmetros laboratoriais notoriamente pouco sensíveis para prever o grau de imunodeficiência ou seu risco de progressão (D correta). O esquema preferencial de TARV em crianças, no Brasil, é a associação de **2 ITRN/ITRNt + 1 ITRNN** (isso difere da recomendação para adultos, pois ainda não existe formulação de dolutegravir [inibidor de integrase que agora faz parte do esquema inicial preferencial] para crianças com < 12 anos e < 40 kg). A *nevirapina* é o ITRNN de escolha para crianças com menos de 3 anos de idade, ao passo que o *efavirenz* é a droga de escolha para aquelas de maior idade (A errada). Em relação às imunizações, sabemos que algumas modificações devem ser feitas no esquema vacinal da criança HIV+. Dentre essas modificações se incluem a administração de algumas vacinas especiais que não fazem parte do calendário básico para as demais crianças, bem como a não utilização de vacinas contendo agentes vivos,

como a tríplice viral. Desse modo, não há contraindicação para a vacina tríplice bacteriana (DTP), uma vez que tal vacina é composta por agentes “mortos”, o que não implica em risco de superinfecção para o paciente imunodeprimido (B errada). O momento de maior risco para a pneumocistose em crianças HIV+ é o primeiro ano de vida. Como já explicado, a contagem de CD4 não representa um bom marcador da competência imunológica para crianças nessa faixa etária, logo, *TODAS AS CRIANÇAS EXPOSTAS AO HIV DEVEM RECEBER PROFILAXIA COM SULFAMETOXAZOL + TRIMETO-PRIMA A PARTIR DA SEXTA SEMANA DE VIDA ATÉ COMPLETAR 1 ANO*. Essa profilaxia só será suspensa se a infecção pelo HIV puder ser descartada. Quando a infecção é confirmada a profilaxia é mantida durante esse período e, após 1 ano de vida, sua indicação passa a depender da contagem de CD4. Logo, no paciente em tela (um lactente de nove meses comprovadamente HIV+), a profilaxia deve ser indicada (C errada). Por fim, em relação à profilaxia pós-exposição à varicela, é evidente que a opção E está incorreta. Não se recomenda o uso de aciclovir com essa finalidade. Imunodeprimidos suscetíveis sabidamente expostos ao VZV devem receber profilaxia com *imunoglobulina humana antivaricela-zóster* (E errada). Resposta certa: D.



84 COMENTÁRIO Pelo fato de o HIV ocasionar uma redução importante das células CD4 *helper*, que são justamente orquestradoras do sistema imune, o braço humoral da imunidade também se vê “na berlinda” nos soropositivos, e, portanto, existe um aumento da incidência de infecções por germes encapsulados no parênquima pulmonar (A certa). A infecção pelo HIV é fator de risco para tuberculose e, em pacientes soropositivos brasileiros, sua principal causa de óbito (B certa). Como o sarcoma

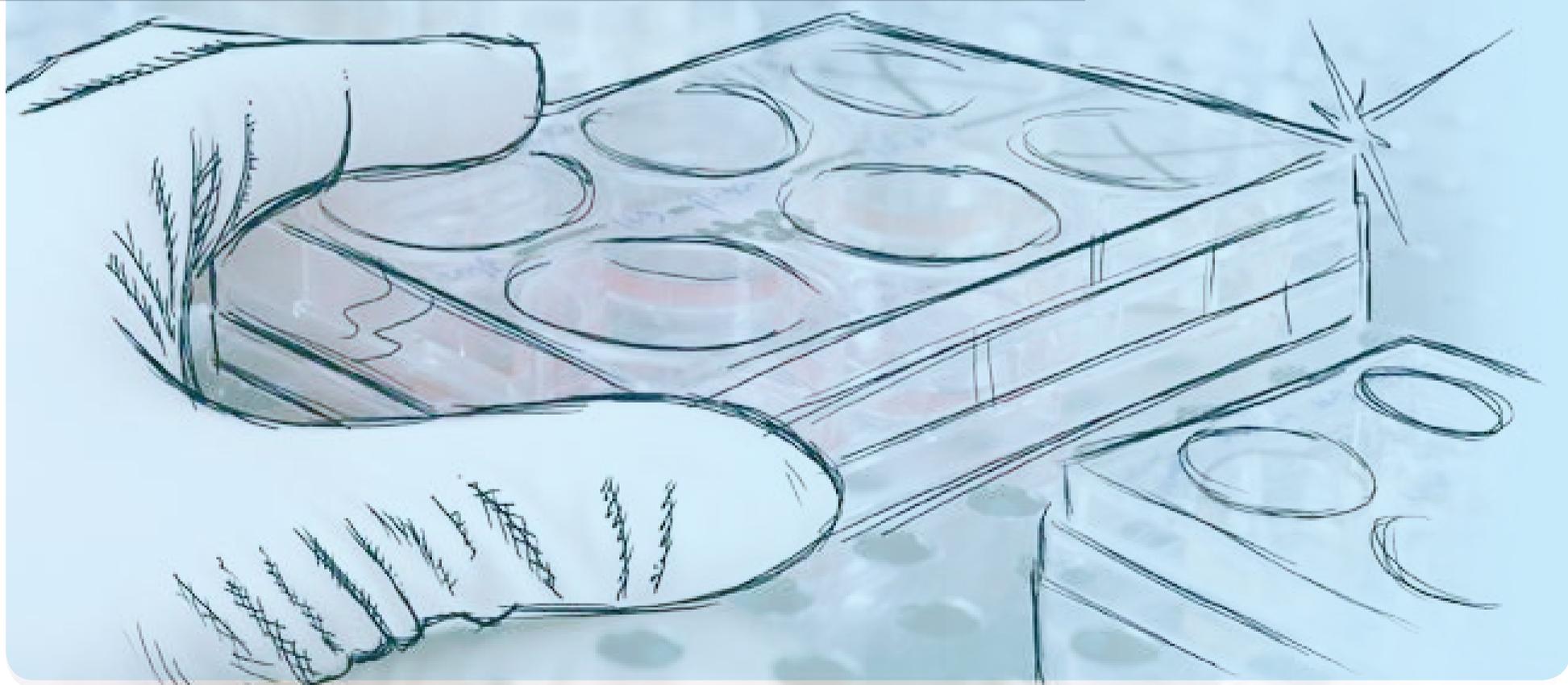
de Kaposi, neoplasia causada pelo herpesvírus humano tipo 8, aparece mais quando há imunodepressão pelo HIV. Tal câncer vem se tornando infrequente na população dos soropositivos, uma vez que grande parte deles já está em tratamento, mantendo sua imunidade praticamente intacta (D certa). É fato que a hipoxemia, juntamente ao infiltrado intersticial difuso são comuns no paciente com pneumocistose pulmonar, mas o derrame pleural essencialmente exclui esse diagnóstico. Resposta: C.



85 COMENTÁRIO As indicações de TARV mudaram muito ao longo dos últimos anos. Nos primórdios da terapia antirretroviral altamente eficaz (HAART = uso de três antirretrovirais combinados), as principais indicações eram CD 4 < 200 e/ou presença de doenças oportunistas. Posteriormente, o ponto de corte da contagem de CD 4 para início da TARV passou para 350, e depois 500. Hoje, sempre que possível, a TARV deve ser iniciada logo após confirmação diagnóstica de infecção pelo HIV, independentemente da contagem de CD 4 ou carga viral. O principal motivo para esta última recomendação é que o tratamento precoce — além de comprovadamente melhorar a vida do paciente infectado — evita a transmissão para terceiros,

isto é, trata-se de uma medida de saúde coletiva, que visa romper a cadeia de transmissão do HIV. O gabarito da banca foi a letra A. Ora, sem dúvida esta opção está correta, porém, ressalte-se que não é OBRIGATÓRIO que todo paciente infectado comece de imediato a TARV. Para que isso seja feito, é preciso que o paciente compreenda a conduta, e esteja disposto a iniciar um tratamento que, pelo menos até o momento, deverá ser mantido para o resto de sua vida! Não obstante, existem indicações que tornam obrigatório o início da TARV, como por exemplo: (1) presença de doença oportunista; (2) CD 4 < 500. Logo, existem três respostas possíveis aqui, e a questão deveria ter sido anulada! O gabarito da banca ficou como letra A.

Exames Laboratoriais em Clínica Médica



VALORES DE EXAMES LABORATORIAIS EM CLÍNICA MÉDICA

TABELA 1 – BIOQUÍMICA SÉRICA E COAGULAÇÃO

EXAME	FAIXA NORMAL	COMENTÁRIOS
Sódio	135-145mEq/L	Na+ alto: Diabetes insipidus, Uso de manitol, Diuréticos de alça, Hiperaldosteronismo Na+ baixo: Uso de tiazídicos, Hipovolemia, ICC, Cirrose, SIAD, Ins. supra-renal, Potomania
Potássio	3,5-4,5mEq/L	Quando aumenta? Insuficiência renal; Acidose; Hipoadosteronismo; Insuficiência adrenal primária; Drogas retentoras de K+ (espironolactona, iECA); Hemólise maciça. Diminuído quando: Alcalose metabólica; Diarréia, fistulas digestivas ou vômitos; Tiazídicos ou diuréticos de alça; ATR tipo I e II; Hiperaldosteronismo; Poliúria; Hipomagnesemia; Estenose da artéria renal; Insulina; Beta-agonistas; Hipotermia.
Cálcio	8,5-10mg/dl Cálcio iônico: 1,12-1,32mmol/L (não se altera com hipoalbuminemia, acidose ou alcalose)	Quando aumenta? Hiperparatireoidismo primário ou terciário; Malignidades; Doenças granulomatosas; Hipervitaminose D; Aumento da reabsorção óssea (hipertireoidismo); Síndrome leite-álcali. Quando cai? Hipoparatireoidismo; Hipomagnesemia; Deficiência de vitamina D; Síndrome do osso faminto (pós-paratireoidectomia); Quelantes de cálcio. Ca++ corrigido: Aumentar em 0,8 o valor do Ca++ para cada 1,0mg que a albumina estiver abaixo de 4,0mg/dl.
Fósforo	2,5-4,3mg/dL	Quando sobe? Insuficiência renal; Hipoparatireoidismo; Hipercalemia; Hiper ou hipomagnesemia severas; Acromegalia; Acidose metabólica; Rabdomiólise; Hemólise severa Quando cai? Hiperparatireoidismo primário ou secundário; Hiperglicemia, alcalose ou uso de catecolaminas; Síndrome do osso faminto; SHU; Hiperaldosteronismo; Alcoolismo; Hipomagnesemia.
Magnésio	1,5-2,5mg/dl	Se alto... pensar em insuficiência renal ou iatrogenia Se baixo... pensar em diarréias, diuréticos tiazídicos ou de alça, aminoglicosídeos, anfotericina B, etilismo crônico, síndrome do osso faminto.
Cloro	102-109mmol/L	Aumentado: na desidratação, ATR, perdas digestivas de HCO ₃ , IRA, excessiva reposição do íon por hidratação venosa ou alimentação parenteral. Diminuído: na hiperidratação, perdas excessivas de cloro por via gastrointestinal, acidose metabólica com anion gap aumentado, nefropatias perdedoras de sódio e SIAD.
Bicarbonato	22-26mEq/L	Aumenta... na Hipocalemia, Hiperaldosteronismo, Hiper cortisolismo, uso de iECA, Compensação de acidose respiratória crônica; Hipovolemia; uso de Diuréticos; Vômitos; Adenoma viloso do colon... Diminui... na Insuficiência renal e supra-renal; Acidose láctica; CAD; Rabdomiólise; Intoxicação por etilenoglicol, metanol e salicilatos; ATR; Hipoadosteronismo; Diarréia...
pCO₂	35–45mmHg	Reduz: na dor ansiedade, febre, sepse, hipóxia, compensação de acidose metabólica, crise asmática, estimulação do centro respiratório por outra causa Aumenta: na obstrução de grandes ou pequenas vias aéreas, doenças neuromusculares, sedação, torpor/coma, síndrome de Pickwick, compensação de alcalose metabólica.
pO₂	Acima de 60mmHg	Pode estar reduzida em condições que piorem a troca pulmonar, causando efeito shunt (pneumonias, EAP), distúrbio V/Q (asma, DPOC, TEP), hipoventilação (neuropatias, depressão do centro respiratório), shunt direita-esquerda (tetralogia de Fallot), anemia grave, intoxicação por CO.
pH	7,35 - 7,45	pH alto = alcalose metabólica → hipovolemia, hipocalemia, hiper cortisolismo... alcalose respiratória → hiperventilação (dor, febre, ansiedade, TEP...) pH baixo = acidose metabólica → acidose láctica, rabdomiólise, cetoacidose diabética, ATR... acidose respiratória → obstrução de vias aéreas, doenças neuromusculares...
Lactato	Arterial (melhor): 0,5-1,6mmol/L Venoso: 0,63-2,44mmol/L	Aumenta na Sepse, Choque, Isquemia mesentérica, Insuficiência hepática, Hipoxemia; Acidose por anti-retrovirais ou metformina; Neoplasia maligna, Acidose D-Lática.
Osmolaridade	Osm efetiva: 275-290mmol/L Osm: clássica: 280-295mmol/L	Varia de maneira diretamente proporcional ao sódio (principal) e glicose. Varia de maneira diretamente proporcional ao sódio (principal), glicose e uréia.
Uréia	10-50mg/dl	Aumenta classicamente na insuficiência renal. Pode subir em pacientes em dieta hiperprotéica, com hemorragia digestiva e infecções
Creatinina	Mulheres: 0,6-1,2mg/dl Homens: 0,7-1,4mg/dl	Aumenta na insuficiência renal. É mais fidedigna que a uréia como indicador de função renal. Em idosos, sempre calcular o clearance de creatinina, que pode ser baixo apesar de uma creatinina normal.
Tireoglobulina	Pessoas normais: 2-70ng/ml Tireoidectomizados: < 1ng/ml	Aumenta em tireoidites, CA de tireóide, hipertireoidismo ou após palpação vigorosa da glândula. Principal utilidade: segmento de CA pós-tireoidectomia.
Ceruloplasmina	22-58mg/dl	Proteína sintetizada no fígado responsável pelo transporte de cobre no sangue, evitando que este metal circule na sua forma livre. Seus níveis estão reduzidos na doença de Wilson. É um reagente de fase aguda, aumentado em diversas condições inflamatórias (infecciosas, reumatológicas e neoplásticas).
Cobre Total	Mulheres: 85-155mcg/dl Homens: 70-140mcg/dl	O valor do cobre total medido (cobre ligado a ceruloplasmina) está diminuído na doença de Wilson, em função da queda na produção hepática de ceruloplasmina. Este fato pode confundir o médico no momento do diagnóstico desta rara doença... veja, é a dosagem do cobre sérico livre, que se encontra elevada nestes pacientes (>10mcg/dl, em geral encontramos > 25mcg/dl).

EXAME	FAIXA NORMAL	COMENTÁRIOS
Haptoglobina	36-195mg/dl	Diminuída nas hemólises Aumenta em estados inflamatórios e neoplasias
Creatinoquinas (CK total)	Mulheres : 26-140U/L Homens: 38-174U/L	Útil no diagnóstico e no seguimento de miopatias, incluindo dermatomiosite, hipotireoidismo, doenças infecciosas com miopatia e miopatia induzida por estatinas. Uso limitado no acompanhamento do IAM. Injeções intramusculares, traumas, cirurgias, intoxicação por barbitúricos e uso de anfotericina B também aumentam a CPK.
CK-MB	Até 25U/l	Se eleva nas primeiras 4-6h do IAM, atingindo pico em 12h. Sua elevação é considerada relevante se corresponder a $\geq 10\%$ do valor da CK total.
CK-MB massa	Até 3,6ng/ml	Mais específica que a CK-MB no acompanhamento do IAM
Troponina I	Até 0,5ng/ml - para alguns serviços, 1ng/ml; para outros, 0,25... -	O melhor marcador atualmente para IAM. Começa a subir após 4-6h do evento, mantendo-se elevada por mais de 1 semana.
Mioglobina	Até 90mcg/L	A primeira enzima a se elevar no IAM, mas é inespecífica, elevando-se em qualquer lesão muscular (incluindo rabdomiólise).
Aldolase	Até 7,6U/L	Útil no seguimento de miopatias. Bastante aumentada nas distrofias musculares e outras miopatias. Aumenta também no IAM e neoplasias.
ECA	9-67U/L	Aumentada na histoplasmose e, especialmente, na sarcoidose, onde a normalização de seus níveis indica sucesso no tratamento. Pode aumentar em menor grau em outras doenças granulomatosas pulmonares.
LDH	240-480U/L	Marcador inespecífico de lesão celular (hemólise, IAM, lesão hepática...). Níveis acima de 1000U/L em um paciente HIV+ com infiltrado pulmonar sugerem pneumocistose. Usado em comparação com o LDH do líquido pleural na diferenciação exsudato x transudato.
Amilase	28-100U/L	Aumenta: Pancreatite ou TU de pâncreas, e parotidite (também na IRC, grandes queimados, CAD e abdomes agudos de outra etiologia – especialmente IEM e úlcera péptica perfurada). Macroamilasemia: uma Ig liga a amilase, não permitindo a sua filtração no glomérulo. Resultado: amilase muito alta no soro / muito baixa na urina (na pancreatite aumenta nos dois).
Lipase	<60U/L	Mais específica que a amilase para lesão pancreática. Usar as duas em conjunto. Permanecendo elevada > 2 semanas após uma pancreatite aguda, pode sugerir pseudocisto. Pode aumentar também em outras condições inflamatórias intra-abdominais.
Alanino-transaminase (ALT)	7-41U/L	Aumentada na lesão hepática parenquimatosa – mais específica que a AST. Aumento acima de 1000U/L tem três principais causas: hepatite viral, isquêmica ou por acetaminofen.
Aspartato-transaminase (AST)	12-38U/L	Aumentada na lesão hepática parenquimatosa, e nesse contexto, uma relação AST:ALT 2:1 ou maior direciona o diagnóstico para doença hepática alcoólica, ou, menos comumente, evolução para cirrose, doença de Wilson ou hepatite por Dengue. Eleva-se também no IAM e na pancreatite aguda.
Fosfatase alcalina (FA)	Mulheres: 35-104U/L Homens: 40-129U/L	Fígado: Eleva-se na colestase, lesões hepáticas que ocupam espaço (metástases, tumores, granulomas, abscessos), ou doenças infiltrativas do fígado (amiloidose). Hepatites, especialmente as colestatas, também podem elevar a FA. Osso: Aumenta muito (acima de 1000U/L) na doença de Paget. Aumenta também na osteomalácia, metástases ósseas (especialmente as blásticas) e TU ósseos.
Gamaglutamil transpeptidase (gama-GT ou GGT)	Mulheres: 8-41U/L Homens: 12-73U/L	Elevada basicamente nas mesmas situações que a FA, exceto em lesões ósseas (FA elevada + GGT normal = provável lesão óssea). Uma GGT elevada, afastadas outras causas, pode servir como marcador de etilismo.
Bilirrubinas totais	0,3-1,3mg/dl	Sempre avalie a fração predominante em uma hiperbilirrubinemia.
Bilirrubina direta (BD)	0,1-0,4mg/dl	Icterícia com predomínio de BD significa em geral colestase ou lesão hepatocelular. Afastadas doenças que gerem um ou outro, pensar nas síndromes de Dubin-Johnson e do Rotor.
Bilirrubina indireta (BI)	0,2-0,9mg/dl	Icterícia com predomínio de BI, pensar em hemólise, eritropoese ineficaz ou síndrome de Gilbert.
Proteínas totais	6,5-8,1g/dl	As proteínas totais representam o somatório da albumina e das globulinas. Uma relação albumina/globulina abaixo de 0,9 pode significar hiperglobulinemia.
Albumina	3,5-5,0g/dl	Diminuída na cirrose, síndrome nefrótica, desnutrição ou outros estados hipercatabólicos, como a caquexia do câncer.
Globulina	1,7-3,5g/dl	Podem estar aumentadas em doenças auto-imunes, calazar ou algumas doenças hematológicas, às custas das frações alfa-1, alfa-2, beta ou gama-globulina. Podemos identificar a fração responsável pela eletroforese de proteínas.

EXAME	FAIXA NORMAL	COMENTÁRIOS
Eletroforese de proteínas (a albumina, a razão albumina/globulina e as proteínas totais são realizadas nesse exame, mas já foram comentadas à parte)	- Alfa-1-Globulinas: 0,10 a 0,40 g/dL (1,4 a 4,6%); - Alfa-2-Globulinas: 0,50 a 1,10 g/dL (7,3 a 13,9%); - Beta-Globulinas: 0,70 a 1,50 g/dL (10,9 a 19,1%); - Gama-Globulinas: 0,60 a 2,00g/dL (9,5 a 24,8%);	- Hipogamaglobulinemia primária e secundária: presentes no mieloma múltiplo ou na doença de cadeias leves; - Hipergamaglobulinemia policlonal: observada na cirrose hepática, infecções subagudas e crônicas, doenças auto-imunes e algumas doenças linfoproliferativas; - Hipergamaglobulinemia monoclonal: ocorre no mieloma múltiplo, macroglobulinemia de Waldenström e em outras doenças linfoproliferativas malignas.
BNP (peptídeo natriurético cerebral)	Até 100pg/ml	Útil na diferenciação entre dispnéia por ICC e por pneumopatias primárias, na fase aguda. Valores > 100pg/ml sugerem IVE, TEP ou cor pulmonale. Acima de 400pg/ml, praticamente sela a IVE como causa da dispnéia. Na FA crônica, é recomendado aumentar o corte para 200pg/ml. Muito ainda se pesquisa sobre esse marcador.
Antígeno prostático específico (PSA)	≤ 4ng/ml	Usado no screening do CA de próstata. Níveis acima de 50ng/ml predizem um risco maior de Mx à distância. Os "refinamentos de PSA" (apostila nefro VI) podem tornar o PSA mais específico.
Alfa-fetoproteína	≤ 15mcg/L	Funciona como marcador de hepatocarcinoma e alguns tumores testiculares.
CA-125	≤ 35U/ml	Marcador de CA de endométrio e, principalmente, de ovário, na pesquisa de recidivas pós-tratamento. Não tem valor diagnóstico, e pode se elevar em outras neoplasias e até mesmo na endometriose.
CA 19-9	≤ 37U/ml	Esse marcador é usado principalmente no CA de pâncreas. Níveis acima de 300U/ml indicam maior probabilidade de que o tumor seja irressecável. Útil no acompanhamento de recidivas. Pode aumentar também no LES, AR, esclerodermia e cirrose.
CA 15-3	≤ 28 U/ml	Útil no segmento após tratamento do CA de mama. Pode estar elevado também no CA de pulmão, ovário e pâncreas, e ainda em hepatopatias.
CEA	Não fumantes: até 3,0 mcg/L. Fumantes : até 5,0 mcg/L.	Muito usados no segmento pós-tratamento do CA colorretal. Não tem indicação no diagnóstico.
Beta-HCG	Indetectável em não-gestantes	A principal aplicação é no diagnóstico de gravidez, mas pode ser usada no diagnóstico de neoplasias trofoblásticas gestacionais e alguns tumores de testículo.
TSH	≥ 20 anos: 0,45-4,5mUI/L	Fundamental no diagnóstico de disfunções tireoideanas e o grande exame no seguimento, para ajuste de doses de reposição hormonal. TSH alto, hipotireoidismo primário ou hipertireoidismo secundário; TSH baixo, hipertireoidismo primário ou hipotireoidismo 2ario/3ario.
T4 livre	0,7-1,5ng/dl	Teste mais fidedigno para medir a atividade hormonal tireoideana, em relação ao T4 e T3 total.
T3	- 12 a 20 anos: 72-214 ng/dL (1,10-3,28 nmol/L); - 20 a 50 anos: 70-200 ng/dL (1,13-3,14 nmol/L); - > 50 anos: 40-180 ng/dL (0,63-2,83 nmol/L).	Útil no diagnóstico do hipo e hipertireoidismo, mas pode estar normal em até 30% dos casos. Deve ser solicitado quando o T4 estiver normal e houver suspeita de T3-toxicose.
Calcitonina	Mulheres: até 5pg/ml Homens: até 12pg/ml	A calcitonina está elevada no carcinoma medular da tireóide. Estudos estão em andamento tentando validar a pró-calcitonina como marcador de infecção (talvez o melhor existente).
Paratormônio (PTH)	10-65pg/ml	O PTH se eleva em resposta à hipocalcemia (ou hiperparatireoidismo primário) e se reduz em resposta à hipercalcemia. Na IRC, níveis aumentados de PTH apontam hiperparatireoidismo secundário ou terciário. Cada estágio de IRC tem seu PTH-alvo.
Prolactina	Mulher não-gestante: Até 26mcg/ml Homem: Até 20mcg/ml	Dosagem usada no seguimento pós-op de tumores hipofisários ou na investigação de disfunção erétil, galactorréia ou amenorréia. Prolactinomas geralmente cursam com níveis acima de 100ng/ml.
Testosterona	Homens: 240-816ng/dL Mulheres: 9-83ng/dL	A testosterona é solicitada na investigação de hipogonadismo em homens, e virilização/hirsutismo em mulheres.
Eritropoetina	4,1-27 U/ml	Reduz-se na insuficiência renal e tem papel na investigação de anemias e policitemias. Nas policitemias, o achado de EPO baixa é diagnóstica de policitemia vera, enquanto valores aumentados nos fazem pensar em causas secundárias de policitemia (como doença pulmonar ou síndrome paraneoplásica).
Cortisol sérico	- Sem supressão prévia: 5-25mcg/dl - Após supressão com 1mg de dexametasona na noite anterior: < 5mcg/dl	Valores aumentados (ou não suprimidos) indicam a continuação da investigação para síndrome de Cushing. O teste que se segue à supressão com dexametasona 1mg é mais fidedigno. Colher entre 7-9h.

EXAME	FAIXA NORMAL	COMENTÁRIOS
Teste da cortrosina	Cortisol esperado: > 18mcg/dl	Corresponde à dosagem do cortisol sérico 30-60min após a administração IM ou IV de 250mg de cosinotropina. Se a resposta for abaixo do esperado, temos uma insuficiência supra-renal.
ACTH	6-76pg/ml	Na insuficiência supra-renal: valores baixos apontam ISR secundária; valores altos, ISR primária. No hipercortisolismo: valores altos = doença de Cushing; valores baixos = adenoma de supra-renal.
Aldosterona	4-31ng/dl	A aldosterona se eleva no hiperaldosteronismo primário ou secundário; diminui no hipoaldosteronismo (incluindo o da doença de Adison) e na síndrome de Bartter.
Atividade de Renina (atividade de geração de angiotensina I)	0,5-2,1ng/ml/h	Uma atividade de renina baixa classifica um hipo ou hiperaldosteronismo como hiporreninêmico (pensaremos em nefropatia diabética ou hiperaldosteronismo primário). A renina estará aumentada nas causas secundárias de hiperaldo (ex.: hipertensão renovascular) ou nas causas primárias de hipoaldosteronismo (ex.: insuficiência supra-renal primária).
Gastrina	< 100pg/ml	Eleva-se em resposta à hipocloridria (gastrite atrófica, infecção pelo <i>H. pylori</i> , anemia perniciosa) e, principalmente na síndrome de Zollinger-Ellison, onde costuma passar dos 1000pg/ml.
Teste de supressão do GH	Positivo se < 1mcg/L	Nesse teste, o GH é dosado 1-2h após a administração de 75g de glicose por via oral. Teste positivo diagnóstica acromegalia.
Somatomedina C (IGF-I)	16-24 anos: 182-780ng/ml 25-39 anos: 114-492ng/ml 40-54 anos: 90-360ng/ml > 54 anos: 71-290ng/ml	Funciona como screening para acromegalia. Níveis elevados indicam prosseguimento da investigação.
Hemoglobina glicada (HbA1c)	4,0-6,0%	Aumentada no diabetes mal-controlado. Níveis de até 7,0% são tolerados no tratamento do DM. Não é usada no diagnóstico.
Glicemia de jejum	70-125mg/dl	- Duas dosagens ≥ 126 ou uma dosagem > 200 + sintomas de DM = diagnóstico de DM - Duas dosagens entre 100-125 = estado pré-diabético
Glicemia pós-prandial (2h após 75g de glicose VO)	Até 140mg/dl	- Se ≥ 200 mg/dl = DM - Se entre 140-199 = intolerância à glicose
Peptídeo C	0,5-2,0ng/ml	No DM tipo I, níveis indetectáveis No DM tipo II, níveis $> 0,1$ ng/dl
Colesterol total	Desejável: inferior a 200 mg/dl Limítrofe : de 200 a 239 mg/dl Elevado : superior a 239 mg/dl	Importante observar as frações
Colesterol-LDL	Ótimo: < 100 mg/dl Sub-ótimo: 100-129 mg/dl Limítrofe: 130-159 mg/dl	Encontrado por um cálculo \Rightarrow LDL = CT - (TG/5 + HDL). A escolha por manter o LDL no nível ótimo, sub-ótimo ou limítrofe depende do risco cardiovascular do paciente. Em pacientes com aterosclerose significativa, o alvo é 70mg/dl.
Colesterol-VLDL	< 30mg/dl	Obtido por um cálculo: TG/5
Colesterol-HDL	≥ 40 mg/dl em homens ≥ 50 mg/dl em mulheres	Um HDL ≥ 40 mg/dl é considerado protetor contra eventos cardiovasculares. Obesos, sedentários e tabagistas tendem a ter o HDL baixo. O exercício pode elevá-lo.
Triglicerídeos (TG)	≤ 150 mg/dL	Valores altos estão relacionados a um alto risco cardiovascular e valores > 400 associam-se a pancreatite aguda.
Ácido Úrico	Mulheres: 2,5-5,6mg/dl Homens: 3,1-7,0mg/dl	Útil no seguimento da hiperuricemia e todo o seu espectro de complicações.
Homocisteína	4,4-14 μ mol/L	Valores elevados na deficiência de folato ou de vit. B12. Outras causas: genética, sedentarismo, tabagismo e hipotireoidismo. Hiper-homocisteinemia é fator de risco independente para doença coronariana.
Ácido Metilmalônico	70-270mmol/L	Níveis aumentados sugerem deficiência de cobalamina, mas não de folato.
Cobalamina (Vit. B12)	200-900pg/ml	Níveis baixos = carência de B12 / entre 200-300pg/ml = faixa de incerteza

EXAME	FAIXA NORMAL	COMENTÁRIOS
Folato	2,5-20ng/ml	Abaixo de 2ng/ml, confirmada a deficiência de ácido fólico como etiologia da anemia macrocítica; acima de 4ng/ml, afastada. Entre 2-4ng/ml, faixa de incerteza
Ferro	60-150mcg/dl	Quando aumenta? Hemocromatose idiopática, Eritropoese ineficaz (talassemia, anemia megaloblástica), Hepatite aguda grave. Quando diminui? Anemia ferropriva (geralmente < 30mcg/dl), Anemia de doença crônica.
Ferritina	Mulheres: 10-150ng/ml Homens: 29-248ng/ml	Principal marcador sérico das reservas corporais de ferro. Aumentada na anemia de inflamatória (de doença crônica) e na hemocromatose; reduzida na anemia ferropriva.
TBIC	250-360mcg/dl	Quando aumenta? Anemia ferropriva (também na gestação e uso de alguns ACO) Quando reduz? Anemia de doença crônica, hemocromatose, hipertireoidismo, desnutrição.
Saturação de transferrina (Ferro sérico/TBIC)	30-40%	Geralmente só baixa de 20% na anemia ferropriva. Diminui também na anemia de doença crônica e síndrome urêmica. Aumenta na hemocromatose e na talassemia.
Protoporfirina livre eritrocitária (FEP)	Até 30mcg/dl	Mede os níveis de protoporfirina não-ligados ao ferro. Se o ferro está baixo, aumenta a fração livre da protoporfirina. Essa elevação ocorre tanto na anemia ferropriva quanto na intoxicação por chumbo.
Chumbo	População geral: ≤ 10mcg/dl População exposta: ≤ 40mcg/dl Tolerância máxima: ≤ 60mcg/dl	Dosar nos pacientes suspeitos de intoxicação por esse elemento, e periodicamente nos com exposição ocupacional (baterias, fabricação de plásticos, funilaria de automóveis...).
G6PD (eritrocítica)	> 100mU/bilhão de eritrócitos	Abaixo disso, deficiência de G6PD (avaliar história de hemólise).
Proteína C reativa (PCR)	Até 0,5mg/dl	Existe variabilidade na faixa de normalidade entre laboratórios. A PCR se eleva já no primeiro dia de um processo infeccioso bacteriano, e funciona como um dos marcadores séricos de piora ou melhora do processo. A PCR também se eleva na febre reumática aguda e na vasculite reumatóide. Elevações crônicas parecem traduzir alto risco de eventos coronarianos.
VHS (velocidade de hemossedimentação)	Mulheres: até 20mm/h Homens: até 15mm/h	Eleva-se basicamente em estados inflamatórios/infecciosos e nas anemias, sendo um marcador bastante inespecífico. Doenças que podem cursar com VHS > 100: infecções bacterianas, LES, FR, arterite temporal e neoplasias. Um VHS próximo a zero pode ser uma pista importante na febre amarela.
Mucoproteínas	Até 4mg/dl	São os últimos marcadores a se elevarem na FR e só se normalizam com o fim da atividade de doença, não sofrendo efeito dos salicilatos. Também se elevam em outras condições inflamatórias/infecciosas.
Beta2-Microglobulina	< 0,27mg/dl	Pode se elevar em diversas patologias inflamatórias, como hepatites, artrite reumatóide, lúpus eritematoso sistêmico, AIDS, sarcoidose e em pacientes com leucemias, linfomas e alguns tumores sólidos e patologias que cursam com a diminuição da filtração glomerular. Tem sido muito usada no estadiamento do mieloma múltiplo.
CH50	170-330U/ml	Reflete a atividade total do sistema complemento. Seus níveis estarão diminuídos em doenças que formem imunocomplexos (ex.: LES, GNPE)
C3	67-149mg/dl	Reflete a atividade da via alternada, especificamente. Diminui na GNPE, LES e crioglobulinemias. Aumenta em processos infecciosos agudos.
C4	10-40mg/dl	Afere a atividade da via clássica. Geralmente está reduzido nas imunodeficiências genéticas relacionadas ao complemento.
C1q	10-25mg/dl	Também mede atividade da via clássica, diminuindo no LES, na vasculite por AR, em algumas GN membranoproliferativas, e na crioglobulinemia mista tipo II.
D-dímero	Até 500ng/ml	Extremamente útil como triagem diagnóstica para TEP/TVP em pacientes de baixo risco. Lembrar que também aumenta nas seguintes condições: IAM e angina instável; CIVD e fibrinólise primária maciça; hematomas; cirurgias; pré-eclâmpsia.
TAP	12,7 – 15,4s	Avalia deficiências dos fatores da via extrínseca da coagulação. Aumenta na CIVD, fibrinólise primária, uso de cumarínicos (é o teste para ajuste de dose dessas drogas). É normalmente a primeira das provas de função hepática a se alterar na insuficiência hepática aguda ou crônica.
PTT	26,3 - 39,4s	Altera-se com o uso de heparina não-fracionada, nas hemofilias, CIVD e na deficiência do complexo protrombínico. A SAAF, apesar de ser um estado de hipercoagulabilidade, prolonga o PTT in vitro.
Tempo de coagulação	5-10min	Método obsoleto, mas clássico, que mede a atividade total dos fatores de coagulação, sem discriminar a via acometida. Baixa sensibilidade e especificidade.
Tempo de sangramento	< 7,1min	Prolongado nas trombocitopenias, nos distúrbios da função plaquetária e na fragilidade capilar.
Tempo de trombina	14,4 – 18,4s	Útil na detecção (triagem) de disfibrinogenemias. Aumenta, portanto, na CIVD, fibrinólise, uso de heparina não-fracionada, doenças hepáticas, paraproteinemias. Útil na monitoração da terapia fibrinolítica.
Fibrinogênio	200-400mg/dl	Diminui na CIVD e na fibrinólise primária. Aumenta nas condições inflamatórias/infecciosas, por ser proteína de fase aguda

EXAME	FAIXA NORMAL	COMENTÁRIOS
Produtos de degradação da fibrina (PDF)	Até 5mcg/ml (até 1mcg/ml em alguns laboratórios)	Tipicamente aumentados na CIVD e fibrinólise primária, ou ainda na TVP/TEP, grandes coágulos, IAM, inflamação ou algumas doenças hepáticas.
Antitrombina III	22-39mg/dl ... ou... 70-130%	A dosagem de ATIII faz parte de um conjunto de exames para a investigação de trombofilia que abrange a pesquisa do fator V de Leiden, a pesquisa da mutação G20210A do gene da protrombina, a dosagem de homocisteína, a dosagem de proteína S (total e livre), a dosagem funcional de proteína C e a pesquisa de anticorpos antifosfolípidos. Causas de deficiência de ATIII: primária, CIVD, SHU, insuficiência hepática, síndrome nefrótica, trombose venosa, infecção e pré-eclâmpsia.
Proteína C	70-140% (total) 70-130% (funcional)	Causas de deficiência de proteína C: primária, anticoagulante oral, insuficiência hepática, trombose venosa, infecção, neoplasias, CIVD, deficiência de vitamina K, SDR, cirurgia, diálise, SHU, PTT e doença falciforme.
Proteína S	70-140%	A deficiência de proteína S pode ser primária ou adquirida. As principais causas de deficiência adquirida incluem quadros inflamatórios agudos, insuficiência hepática, deficiência de vitamina K, uso de anticoagulante oral, CIVD, PTT, síndrome nefrótica, gestação, uso de estrogênios, insuficiência renal e doença falciforme.
Resistência à proteína C ativada (fator V de Leiden)	Tempo \geq 120s... ou... Relação > 2,1	Pacientes com tempo inferior a 120s têm resistência à proteína C ativada. Mais de 90% destes pacientes têm a mutação chamada fator V de Leiden.

TABELA 2 – O HEMOGRAMA NORMAL

SÉRIE VERMELHA

Hemoglobina	12 a 17g/dL	Pensar nas causas de anemia, caso Hb/Hct baixos. Se elevados, avaliar as causas de policitemia verdadeira (P. vera, DPOC, TU secretor de EPO, Policitemia do fumante) ou espúria (hemoconcentração, Sd. de Gaisbock).
Hematócrito	36 a 50%	
VCM	80-100 fL	Anemias com VCM elevado: síndrome mielodisplásica, anemia megaloblástica, sideroblástica adquirida, hipotireoidismo, hepatopatias, etilismo crônico, AZT, anemia com reticulocitose marcante. VCM normal: anemia ferropriva, inflamatória, aplásica, endocrinopatias, IRC, hepatopatias. VCM diminuído: anemia ferropriva (avançada), inflamatória, sideroblástica hereditária, talassemias.
HCM	28-32 pg	Anemias normocrômicas: ferropriva (inicial), inflamatória (maior parte), maioria das outras anemias. Hipocrômicas: ferropriva (avançada), inflamatória (algumas), sideroblástica, talassemias.
CHCM	32-35 g/dL	
RDW	10-14%	Aumentado principalmente nas anemias ferroprivas e hemolíticas.

PLAQUETAS

Plaquetometria	150-400x10 ³ /mm ³	Causas de trombocitose: Doenças mieloproliferativas, anemia ferropriva, doença de Still ou elevação acompanhando proteínas de fase aguda. Causas de trombocitopenia: PTI, PTT, CIVD, SHU, próteses valvares, LES, HIV, drogas, dengue, CMV, pós-transfusional, hiperesplenismo, anemia megaloblástica, anemia aplásica.
-----------------------	--	--

SÉRIE BRANCA

Leucócitos totais	5-11 x 10 ³ /mm ³	Leucocitose: Infecções/sepse, anemia falciforme, doença mieloproliferativa. Leucopenia: sepse; infecções virais, como o dengue; alguns quimioterápicos
Basófilos	0-1%	Basofilia: LMC, leucemias basofílicas, algumas reações de hipersensibilidade e pós-esplenectomia.
Eosinófilos	1-5%	Eosinofilia: Asma, processos alérgicos, angite de Churg-Strauss, várias parasitoses intestinais, insuficiência supra-renal, leucemia eosinofílica, doença de Hodgkin, síndrome hipereosinofílica idiopática, síndrome eosinofilia-mialgia. Eosinopenia: Causada por estados de estresse, como infecções ou pelo uso de glicocorticóide

SÉRIE BRANCA

Neutrófilos	Mielócitos	0%	O quê causa neutrofilia? Infecções bacterianas, fúngicas e, às vezes, viral; uso de corticóide ou de G-CSF; AINE; exercício físico vigoroso; trauma; paraneoplásica. E o desvio para a esquerda? O aumento da contagem de bastões (e até metamielócitos/mielócitos) é mais observado em infecções bacterianas e fúngicas agudas. Causas de neutropenia: Quimioterapia, síndrome de Felty, AR, LES, anemia aplásica, anemia megaloblástica, drogas, neutropenia idiopática, sd. de Chédiak-Higashi.
	Metamielócitos	0%	
	Bastões	1-5%	
	Segmentados	45-70%	
Linfócitos		20-45%	Causas de linfocitose: Infecções virais, tuberculose, coqueluche, tireotoxicose, insuficiência supra-renal, LLC; Linfopenia: ocorre na AIDS, diversas imunodeficiências congênitas, corticoterapia, anemia aplásica, LES, linfomas, sepse.
Monócitos		4-10%	Causas de monocitose: Tuberculose, calazar, malária, doença de Crohn, sarcoidose, colagenoses, leucemias mielóides, síndromes mielodisplásicas, linfoma, endocardite bacteriana subaguda. Causas de monocitopenia: Corticoterapia, stress, infecções, anemia aplásica, leucemias agudas, terapia imunossupressora.

TABELA 3 – O LCR

EXAME	FAIXA NORMAL	COMENTÁRIOS
Pressão	50-180mmH ² O	A raquimanometria sempre revelará aumento da pressão do LCR nos processos que cursem com HIC (pseudotumor cerebri, tumores intracranianos, meningoencefalites, hemorragia subaracnóide)
Hemácias	Nenhuma	Predominam no LCR após HSA, podendo estar presentes baixas contagens na neurosífilis
Leucócitos	Até 5 mononucleares/mm ³ Linfócitos - 60-70% Monócitos - 30-50% Neutrófilos - nenhum	- Contagem superior a 1000cél. Sugere meningite bacteriana (principal) ou neurosífilis - Linfócitos ou monócitos predominam na tuberculose, tumores, neurosífilis, meningites virais ou fúngicas, SGB, tromboes IC - Polimorfonucleares predominam nas meningites bacterianas ou fases iniciais da TB meníngea.
Proteína Total	Lombar: 15-50mg/dl Cisternal: 15-25mg/dl Ventricular: 6-15mg/dl	Haverá hiperproteinorraquia em processos infecciosos intracranianos (incluindo meningites bacterianas, doença de Lyme, fúngicas, tuberculosa e algumas meningites virais), tumores, abscessos ou hemorragias. Proteína líquórica elevada, sem aumento de celularidade, sugere síndrome de Guillain-Barré (dissociação albumino-citológica)
Albumina	6,6 – 44,2mg/dl	Dividindo-se a albumina do LCR (mg/dl) pela sérica (g/dl) obtemos um índice que permite avaliar a integridade da barreira hemato-encefálica. Índices acima de 9 indicam fragilidade da barreira.
IgG	0,9 – 5,7mg/dl	A determinação de um aumento da produção intra-tecal de IgG é um forte coadjuvante no diagnóstico da esclerose múltipla. Na prática, podemos assumir que uma IgG líquórica aumentada em um paciente com índice de albumina < 9 tem origem intra-tecal, e não sistêmica.
Bandas Oligoclonais	< 2 bandas que estejam no LCR, e não no sangue (coleta pareada)	Tipicamente presentes em 70-90% dos casos de esclerose múltipla. Entretanto, bandas oligoclonais de IgG também podem ser encontradas em diferentes situações como pan-encefalite esclerosante subaguda, encefalite por caxumba, em pacientes com infecção pelo HIV, meningite criptocócica, linfoma de Burkitt, neurosífilis, síndrome de Guillain-Barré, carcinomatose meníngea, toxoplasmose e meningoencefalites virais e bacterianas.
Proteína básica da mielina	< 4µg/L	Já foi muito usada como coadjuvante no diagnóstico de esclerose múltipla, mas vem perdendo valor, por ser inespecífica.
Glicose	40-70mg/dl	Glicorraquia baixa ou < 0,3 vezes a glicose sérica é um dado importante no diagnóstico das meningites bacteriana, tuberculosa e fúngica, (valores baixos a muito baixos). Já nas meningites virais, os níveis variam de normais a discretamente baixos. Outras patologias que cursam com níveis diminuídos são neoplasias com comprometimento meníngeo, sarcoidose, hemorragia subaracnóide.
Cloreto	116-122mEq/L	A hipercloretorraquia será observada nas meningoencefalites bacterianas, sobretudo na tuberculosa.
Lactato	10-20mg/dl	Diagnóstico diferencial entre meningites e TCE (aumentado na primeira), desde que a pressão de perfusão cerebral esteja dentro da normalidade.
LDH	Até 10% da LDH sérica	Diagnóstico diferencial entre acidente de punção e hemorragia intracraniana (aumentado na última). Níveis elevados também são encontrados no acidente vascular cerebral, tumores do sistema nervoso central e meningites.

TABELA 4 – O EXAME DE FEZES

EXAME	FAIXA NORMAL	COMENTÁRIOS
Volume	100 – 200g/24h	Um volume aumentado (acima de 400g) define diarreia
Gorduras	< 7g/d	A presença da esteatorreia pode auxiliar o diagnóstico das síndromes de má absorção, tais como doença celíaca, doença de Crohn, pancreatite crônica, fibrose cística do pâncreas e doença de Whipple.
Coproporfirinas	400-1200mcg/24h	Elevam-se na coproporfirina hereditária, na porfiria variegata (surto), porfiria eritropoética, protoporfirina eritropoética, e na porfiria sintomática.
Urobilinogênio	50-300mg/24h	Diminuído/ausente nas icterícias obstrutivas.
Estercobilina	++ a +++	Reações negativas para bilirrubina e estercoobilina indicam síndrome colestática (acolia fecal)
pH	6,5-7,5	O pH fecal aumenta com a decomposição de proteínas e diminui na presença de intolerância e má absorção de hidratos de carbono e gorduras. Um valor ácido condiz com diagnóstico de intolerância a hidratos de carbono. Já na diarreia secretória, na colite, no adenoma viloso e durante ou após o uso de antibióticos, o pH se mostra levemente alcalino. Por fim, na ressecção do intestino delgado com diarreia pós-prandial biliosa, o pH é > 6,8.
Sangue oculto	Negativo	Usado como parte do screening para CA de cólon, pode ser positivo em qualquer patologia que curse com perda de sangue pelo tubo digestivo, desde úlcera péptica e angiodisplasias até a ancilostomíase. A especificidade varia de acordo com o método e a sensibilidade é, em geral, baixa.
Leucócitos	Negativo	Leucócitos nas fezes sugerem infecção bacteriana (disenteria) e tornam pouco provável o diagnóstico de amebíase e gastroenterite viral. Outras causas de aparecimento de leucócitos nas fezes são tuberculose, câncer, retossigmoidite gonocócica, retocolite ulcerativa inespecífica e retocolite do linfogranuloma venéreo.
Eosinófilos	Negativo	São encontrados em parasitoses ou processos alérgicos intestinais.
Alfa1 anti-tripsina	≤ 3mg/g de fezes secas	Aumenta nas doenças que causam perda proteica intestinal, como a doença celíaca, a doença de Menétrier, o linfoma de tubo digestivo e a linfangiectasia intestinal.
Tripsina (atividade)	Até 1 ano: > 1/80 1-4 anos: > 1/40 Após 4 anos: > 1/80	Atividade < 1/10 na fibrose cística; diminuída também na pancreatite crônica.

TABELA 1 – AMOSTRA URINÁRIA

Urinalise ou EAS (elementos anormais e sedimento) ou Urina tipo I

Coletar a primeira urina do dia ou 4h após a última micção (para avaliar a capacidade de concentração urinária)
Analisar imediatamente (após 2h o sedimento degenera)
Hoje em dia o método é quase todo automatizado, e divide-se em 3 partes...

EXAME FÍSICO

Aspecto	Límpido	Turvação = piúria, excesso de células epiteliais, muco, fecalúria, precipitação de fosfatos (urina alcalina) ou ácido úrico (urina ácida)
Cor	Vai do incolor ao amarelo escuro	<ul style="list-style-type: none"> • Tons de amarelo = urocromos endógenos (intensidade varia de acordo com o grau de hidratação) • Vermelha = hemácias (no sedimento, após centrifugação), hemoglobina ou mioglobina (no sobrenadante), rifampicina, cloroquina, desferoxamina, feniltaleína, ibuprofeno, doxorrubicina. Consumo de beterraba deixa urina vermelha somente em pessoas com predisposição genética... • Laranja = fenazopiridina, sulfassalazina • Castanha = bilirrubina, porfirina, nitrofurantoina, metronidazol • Verde = azul de metileno (usado no tratamento da metemoglobinemia) • Branca = linfa, piúria maciça, propofol • Negra = alcaptonúria (urina sai clara, mas escurece após alguns minutos). Indica oxidação do excesso de ácido homogentísico, observado na ocronose (erro inato no metabolismo do ácido homogentísico, tirosina e fenilalanina). • Roxa = "purple bag syndrome". Ocorre em pacientes constipados e cateterizados (geralmente do sexo feminino), com infecção por Providencia, Proteus ou Klebsiella. O triptofano retido no intestino é transformado em indoxil sulfato, o qual é absorvido e excretado na urina. Tais germes o metabolizam, em meio alcalino, nos pigmentos indigo (azul) e indirrubina (vermelho). O cateter e o saco coletor ficam completamente roxos!!!
Densidade	1.010 a 1.025	1.010 = isostenúria (densidade urinária = densidade do plasma). < 1.010 = hipostenúria (pode ir até 1.003 – quase "água pura"). Ambas as situações podem significar perda da capacidade de concentração urinária (doenças tubulares, fases iniciais da IRC) ou apenas hiperidratação...

EXAME QUÍMICO

pH	4,5 a 8,0	Valores de pH fora da faixa fisiologicamente possível (ao lado) indicam má-conservação da amostra... A urina tende à alcalinização nas dietas pobres em carne, nas alcaloses metabólica (vômitos, pós-prandial) e respiratória, nas acidoses tubulares renais e infecções urinárias por germes produtores de urease (ex: <i>Proteus</i> sp.). Urina ácida indica dieta hiperprotéica, acidose metabólica, respiratória ou infecção urinária por germe não-produtor de urease (ex: <i>E. coli</i>)
Glicose	2 a 20 mg/100 mL	A glicosúria é detectada a partir de glicemias > 180 mg/dL. Glicosúria sem hiperglicemia indica lesão no túbulo proximal (glicosúria renal, Sd. de Fanconi). A principal causa de hiperglicemia é o diabetes mellitus! As fitas reagentes só detectam valores > 50 mg/100 mL...
Corpos cetônicos	Ausente	Acetoacetato e beta-hidroxibutirato só aparecem na urina quando o organismo não consegue utilizar a glicose como principal fonte de energia, passando a depender em grande parte da utilização das reservas de ácidos graxos... Ex: cetoacidose diabética, desnutrição calórica. Obs: a acetona também é um corpo cetônico, mas por ser uma molécula volátil é eliminada pelo trato respiratório...
Proteínas	Ausente	O “dipstick” utilizado em urinálise estima semiquantitativamente a proteinúria (resultado em cruzes), sendo pouco sensível (positivo somente quando houver > 300-500 mg de proteína por dia na urina). Portanto, o teste não reconhece as fases iniciais da nefropatia diabética (microalbuminúria: 30 a 300 mg de albumina/dia na urina). Além do mais, algumas proteínas – como a proteína de Bence-Jones (cadeia leve de imunoglobulina, do mieloma múltiplo) – não são detectadas por esse método...
Esterase leucocitária	Ausente	Enzima liberada pela destruição de leucócitos na urina (indicativo de piúria). Nem sempre significa infecção (pode ser “piúria estéril”: nefrite intersticial, glomerulite, litíase, ou mesmo tuberculose!)
Nitrito	Ausente	Indica a presença de Enterobactérias no trato urinário, as quais convertem o nitrato – normalmente presente na urina – em nitrito. A <i>Pseudomonas aeruginosa</i> é uma exceção (por não possuir a enzima nitrato-redutase)...
Bilirrubina	Ausente	Por detectar apenas a bilirrubina conjugada (direta), discrimina o tipo de icterícia (só positivo nas colestáticas e hepatocelulares. Nas icterícias hemolíticas este exame é negativo). Falso-positivo na “urina vermelha” por medicamentos (ver acima)
Urobilinogênio	< 1mg/dL	Normalmente positivo... Sua ausência indica obstrução biliar, pois a bilirrubina excretada na bile é transformada em urobilinogênio no intestino, o qual é absorvido e excretado na urina.
Hemoglobina	Ausente	A hemoglobinúria sem hematúria é rara, e só é vista quando há hemólise intravascular (deficiência de G6PD, hemoglobinúria paroxística noturna, envenenamentos). As hematúrias quase sempre se acompanham de hemoglobinúria, devido à lise de hemácias no trato urinário...

EXAME DO SEDIMENTO (por citometria de fluxo e/ou microscopia com uma câmara de Neubauer*)

Hemácias	0-2 céls/campo de 400x ou 0-16/ μ L (homens) 0-27/ μ L (mulheres)	A primeira conduta frente à hematúria é definir se ela é glomerular ou extraglomerular... Duas informações nos garantem que as hemácias passaram pelos glomérulos (e por conseguinte representam uma lesão glomerular): o dimorfismo eritrocitário (acantócitos) e os cilindros hemáticos!!! Em mulheres é frequente a contaminação da urina pelo sangue menstrual...
Leucócitos	0-4 céls/campo de 400x ou 0-27/ μ L	Já vimos que nem sempre a piúria indica infecção. De modo semelhante, nem sempre ela é composta por neutrófilos... A eosinofília (identificada pela coloração de Hansel) indica nefrite intersticial aguda alérgica (medicamentosa) e a linfocitúria (melhor evidenciada pela coloração de Wright) sugere infiltração neoplásica do parênquima renal (linfoma)
Cilindros	Hialinos	Normal = até 5 por campo de pequeno aumento. Compostos exclusivamente pela proteína de Tamm-Horsfall (mucoproteína secretada pelas células tubulares). São vistos em maior quantidade após exercícios físicos vigorosos, febre e desidratação...
	Hemáticos	Característicos de hematúria glomerular.
	Leucocitários	Nas nefrites intersticiais (alérgica, infecciosa, autoimune) aparecem de maneira isolada. Já nas doenças glomerulares espera-se que estejam acompanhados de cilindros hemáticos!
	Epiteliais	São clássicos da necrose tubular aguda (isquêmica, tóxica), mas também podem ser encontrados nas glomerulonefrites.
	Granulosos	O aspecto “granular” indica que houve tempo suficiente para que as células do cilindro sofressem degeneração! (IRA oligúrica = baixo fluxo tubular).
	Céreos	Representam o estágio mais avançado da degeneração de células do cilindro (material homogêneo que lembra cêra). Logo, indicam pior prognóstico (fluxo tubular extremamente baixo)...
	Graxos	A lipidúria (como ocorre na síndrome nefrótica) causa infiltração das células tubulares por gotículas de colesterol e posterior descamação. Essas células podem formar cilindros que, quando visualizados sob luz polarizada, têm o aspecto patognomônico de “cruz maltesa”...
Largos	Sua principal característica é o diâmetro muito aumentado! São evidência confiável de que já existe insuficiência renal crônica, pois os néfrons remanescentes, por mecanismo compensatório, aumentaram seu tamanho, e portanto os cilindros ali formados tendem a ser maiores...	

EXAME DO SEDIMENTO (por citometria de fluxo e/ou microscopia com uma câmara de Neubauer*)

Cristais	Ácido úrico	Só se formam em urinas ácidas. Têm formato de losango, mas podem aparecer como rose-tas (polimorfos). Em quantidades muito grandes geralmente indicam a existência da sín-drome de lise tumoral, especialmente se houver insuficiência renal de causa desconhecida (lembre-se que em linfomas agressivos essa síndrome pode ser espontânea)...
	Cistina	Também só ocorrem em urinas ácidas... Cristais hexagonais são patognomônicos da doença genética chamada cistinúria!
	Oxalato de cálcio	Monohidratado = arredondado. Dihidratado = bipiramidal (“cruz no quadrado”). Não de-pendem do pH urinário. Lembre-se que não necessariamente indicam nefrolitíase, mas em grande quantidade (especialmente no contexto de uma insuficiência renal aguda de etiologia desconhecida) podem ser o único sinal de intoxicação por etilenoglicol...
	Fosfato de cálcio	Só se formam em urinas alcalinas. Têm formato de agulha!
	Estruvita	Exemplo clássico das urinas alcalinas... A produção de amônia em excesso (desdobramen-to da ureia por germes como Proteus e Klebsiella, produtores de urease) reduz a solubi-lidade do fosfato de magnésio normalmente presente na urina... Os cristais têm o típico formato de prismas retangulares e são patognomônicos de ITU pelos germes citados!!!
Células epiteliais	Até 22/ μ L	Células do epitélio tubular são 3x maiores que os leucócitos e sua presença indica que houve Necrose Tubular Aguda. Entretanto, só pelo aspecto microscópico é impossível diferenciá-las das células do trato urinário (que podem aumentar nos tumores uroepite-liais). A presença concomitante de cilindros epiteliais indica que as células observadas derivam do epitélio tubular, enquanto a presença de hematúria não-dismórfica reforça a hipótese de descamação do trato urinário!!!
Bactérias	Ausentes	Sua presença no EAS não significa necessariamente infecção urinária, pois com frequência se trata de contaminação. A suspeita de infecção deve ser confirmada pela urinocultura...
Muco	Ausente	Filamentos de muco são produzidos pelo trato urinário e pelo epitélio vaginal. Quando muito aumentados geralmente indicam contaminação da urina com secreção vaginal...

*Câmara de Neubauer nada mais é que uma pequena lâmina transparente colocada em cima lâmina que será examinada... Ao olharmos pelo microscópio vemos que ela contém uma grade com quatro quadrantes. Cada um desses quadrantes possui 16 “quadrinhos” cujo volume é padronizado (10⁻⁴ mL). Basta contar as células em todos os quadrantes e “jogar” esse número em uma fórmula específica... Assim obtemos a quantidade de células por unidade de volume!

TABELA 2 – MICROALBUMINÚRIA - DIAGNÓSTICO PRECOCE DA NEFROPATIA DIABÉTICA!!!

MÉTODO	MICROALBUMINÚRIA	COMENTÁRIOS
Urina de 24h	30 – 300 mg/dia	Já foi considerado o método padrão-ouro, porém perdeu esse lugar para o chamado “spot urinário” (abaixo). O principal problema é o erro de coleta (coleta incompleta)
Amostra isolada (“spot” urinário)	> 30mg/g ou 0,03 mg/mg	Medimos a relação albumina/creatinina. Atualmente é o método de escolha para a pes-quisa da microalbuminúria... Um resultado positivo deve ser confirmado com mais duas coletas que podem ser feitas ao longo de 3 a 6 meses – dizemos que há microalbuminúria persistente quando 2 dessas 3 amostras são positivas!!!
Urina de 1h ou 2h	20 – 200 μ g/min	Apesar de bastante fidedigno, foi suplantado pelo spot urinário!

EXAME	FAIXA NORMAL	COMENTÁRIOS
Acidez titulável	200 – 500 mL de NaOH 0,1 N	Ao medir a quantidade de hidróxido de sódio necessária para neutralizar o ácido presente na urina de 24h, estima o total de ácidos fixos produzidos pelo organismo nesse período (ácidos não-voláteis). Aumenta nas acidoses (exceto ATR), na hipocalcemia e nas dietas hiperprotêicas... Diminui nas acidoses tubulares renais (ATR), alcaloses e dieta rica em frutas cítricas.
Ácido aminolevulínico	1,5 – 7,5 mg/dia	Durante uma crise de Porfíria Intermitente aguda a excreção urinária de ALA chega a mais de 10x o limite superior da normalidade!!!
Ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA)	2,0 – 9,0 mg/dia	Metabólito da serotonina. Quando dosado junto com ela detecta > 2/3 dos tumores neuroendócrinos. Exceção deve ser feita ao carcinoides do intestino grosso, os quais – por não possuírem a enzima dopa-descarboxilase – não aumentam os níveis de 5-HIAA, aumentando apenas a serotonina... Níveis diminuídos na depressão grave e na doença de Hartnup (perda de triptofano na urina - precursor da serotonina)
Ácido homovanílico	2,0 – 7,4 mg/dia	Excreção urinária aumentada nos tumores do sistema nervoso simpático, como feocromocitoma, neuroblastomas e ganglioneuromas
Ácido úrico	250 – 750 mg/dia	Aumentado na crise aguda de gota, anemia hemolítica, síndrome de lise tumoral, doenças linfoproliferativas e uso de diuréticos. Diminuído na gota crônica. Nos casos de nefrolitíase costuma estar > 800 mg/24h em homens e > 750 mg/24h em mulheres...
Ácido vanilmandélico	2 – 7 mg/dia	Utilizado no rastreio do feocromocitoma. Também pode estar aumentado nos neuroblastomas e ganglioneuromas
Aldosterona	< 10 µg/dia	No teste de supressão da aldosterona urinária, o paciente segue uma dieta hipersódica por 3 dias, utilizando também 0,2 mg de Fludrocortisona 2x ao dia... No terceiro dia coleta-se uma urina de 24h, e a excreção de aldosterona deve estar abaixo do valor referido. Caso contrário, dizemos que não houve supressão e existe um estado de hiperaldosteronismo!!! Exemplos: hiperplasia adrenal, síndrome de Conn. O teste NÃO DEVE SER FEITO em pacientes hipocalêmicos (pois esta pode piorar muito)...
Alumínio	5 – 30 µg/L	Intoxicação em nefropatas (água da diálise) ocasiona osteomalácia (deposição de alumínio nos ossos) e disfunção neuromuscular. A deposição ocular pode evoluir para necrose de córnea e na pele pode causar dermatite eczematosa
Arsênio	5 – 50 µg/dia	Intoxicação alimentar por pesticidas ou exposição ocupacional (mineração do cobre). As linhas de Mees (linhas brancas transversas) podem ser observadas nas unhas de pessoas intoxicadas...
Cádmio	Até 2,0 µg/g de creatinina	Exposição na fabricação de ligas metálicas e baterias a base de níquel-cádmio
Cálcio	Homem: 50 – 300 mg/dia Mulher: 50 – 250 mg/dia	Até 5% da população apresenta hipercalcúria. Quando idiopática, é o principal distúrbio metabólico relacionado à nefrolitíase. Aparece também nas doenças ósseas (Paget, metástases, hiperparatireoidismo, mieloma), na sarcoidose, na intoxicação por vitamina D, na acromegalia, uso de corticóides e diuréticos de alça. Reduzido na hipovitaminose D, hipoparatiroidismo e uso de tiazídicos
Catecolaminas Fracionadas	Epinefrina: 4 – 20 µg/dia Norepinefrina: 23 – 106 µg/dia Dopamina: 190 – 450 µg/dia	Utilizadas no diagnóstico do feocromocitoma... Não ingerir alimentos e bebidas que contenham cafeína no período que vai de 2 dias antes da coleta até o final da mesma! Também se deve evitar o tabagismo, o consumo de frutas, e certos medicamentos como os descongestionantes nasais, tetraciclina, levodopa, clonidina, bromocriptina, teofilina, beta-bloqueadores, inibidores da MAO, haloperidol e compostos com vitamina B!
Chumbo	Até 50 µg/g de creatinina	O saturnismo ocorre principalmente na mineração e na fabricação de tintas e cerâmicas (em especial as do tipo "vitrificado")
Cloro	110 – 250 mEq/dia	Aumenta: dieta hipersódica, hipocalcemia, diuréticos, teofilina, síndrome de Bartter. Diminui: dieta hipossódica, diarreia e vômitos, fístulas gastrointestinais, síndrome de Cushing
Cobre	3 – 35 µg/dia	Aumenta na doença de Wilson, hepatite crônica e cirrose biliar primária. É muito útil no acompanhamento da resposta terapêutica nos casos de doença de Wilson...
Cortisol livre	20 – 70 µg/dia	Substituiu a dosagem urinária de 17-hidrocorticosteróides... Seus níveis se correlacionam bem com o hipercortisolismo porque refletem as concentrações da fração do cortisol sérico não-ligada a proteínas (biologicamente ativa)!
Creatinina	800 – 1800 mg/dia	Aumenta: diabetes, hipotireoidismo, dieta hiperprotéica. Diminui: miopatias em fase avançada com perda de massa muscular, insuficiência renal crônica, hipertireoidismo. Diversas dosagens na urina de 24h utilizam a excreção de creatinina como referência (mg/g de creatinina) para avaliar se houve coleta adequada da quantidade total de urina...
Cromo	0,04 – 1,5 µg/L	A deficiência de cromo altera a função do receptor de insulina e causa resistência à insulina e diabetes mellitus!!! A intoxicação aguda pelo cromo causa insuficiência renal e hepática, além de encefalopatia. Nos casos de intoxicação crônica observa-se risco aumentado de câncer
Fósforo	340 – 1300 mg/dia	Aumenta: hiperparatiroidismo, síndrome de Fanconi, doença de Paget, diuréticos. Diminui: hipoparatiroidismo
Hidroxirolina	24 – 87 mg/dia	Aumenta: condições que promovem reabsorção óssea, como hipertireoidismo, doença de Paget, osteomielite. Diminui na desnutrição e nos estados de hipometabolismo ósseo, como o hipotireoidismo e as distrofias musculares
Iodo	> 100 µg/L	Deficiência nutricional leve: 50 – 100 µg/L; Deficiência nutricional moderada: 20 – 49 µg/L; Deficiência nutricional grave: <20 µg/L

TABELA 3 - CONTINUAÇÃO

EXAME	FAIXA NORMAL	COMENTÁRIOS
Magnésio	6 – 10 mEq/dia	Aumenta: alcoolismo, diuréticos, Bartter. Diminui: baixa ingestão oral, síndromes de má-absorção intestinal, hipoparatiroidismo
Manganês	0 – 10 µg/L	O “manganismo” é caracterizado por encefalopatia (demência), parkinsonismo e cirrose hepática. Exposição principalmente nas indústrias siderúrgica, de fertilizantes e mineração
Mercúrio	0 – 5 µg/g de creatinina	O “hidrargirismo” provoca uma síndrome multifacetada, que inclui: adinamia, fraqueza, anorexia, perda da capacidade de concentração, tremores, diarreia e alterações gengivais (escurecimento)
Metanefrinas totais	Até 1000 µg/dia	Melhor exame para screening do feocromocitoma. Todavia, deve sempre ser solicitado em conjunto com as catecolaminas fracionadas e os ácidos homovanílico e vanilmandélico (para aumentar a especificidade)
Oxalato	14 – 47 mg/dia	A hiperossalúria pode ser idiopática ou intestinal (quadros de esteatorréia, como na doença de Crohn), e associa-se a maior incidência de nefrolitíase (oxalato de cálcio). Níveis muito elevados ocorrem na intoxicação por etilenoglicol e por vitamina C
Piridinolina/ desoxipiridinolina (valor normal para mulheres na pré- menopausa)	Piridinolina: 22 – 89 nmol/ mol de creatinina Desoxipiridinolina: 4 – 21 nmol/mol de creatinina	A densitometria óssea serve para o diagnóstico de osteoporose, mas a monitoração do tratamento a longo prazo é melhor conduzida acompanhando-se os marcadores de reabsorção óssea (seu aumento indica que o osso está “enfraquecendo”)
Potássio	25 – 125 mEq/dia	Aumenta: hiperaldosteronismo, Cushing, doenças tubulointersticiais renais. Diminui: Addison, IRC avançada
Selênio	75 – 120 µg/L	Aumenta: intoxicação exógena por suplementos nutricionais (encefalopatia, convulsões). Diminui: nutrição parenteral total prolongada (sempre repor), escassez endêmica em certas regiões do planeta (nefropatia dos Balcãs). A doença de Keshan é uma cardiomiopatia que acomete jovens de origem asiática relacionada à deficiência de selênio
Serotonina	50 – 200 ng/mL	Pode ser solicitada junto ao ácido 5-hidroxiindolacético para diagnóstico dos tumores carcinóides (no carcinóide de intestino grosso apenas a serotonina estará aumentada)
Sódio	40 – 220 mEq/dia	Aumenta: diurético, Addison, hipotireoidismo, SIADH, Bartter, Gitelman. Diminui: desidratação, dieta hipossódica
Uréia	12.000 – 35.000 mg/dia	Seu clearance subestima a verdadeira taxa de filtração glomerular porque a uréia é reabsorvida nos túbulos renais, logo, não serve para avaliar a função renal... A utilidade desse exame é avaliar a taxa de excreção do nitrogênio
Zinco	266 – 846 µg/L	Intoxicação na indústria de baterias e com certos produtos químicos, como cimento dental, cosméticos e tintas. O quadro agudo é marcado por dor nos membros inferiores, edema e hemorragia pulmonar! A deficiência quase sempre tem origem alimentar, e pode cursar com oligospermia, alopecia, dermatite, diarreia e encefalopatia

TABELA 4 - LÍQUIDO PLEURAL

EXAME	VALOR NORMAL	COMENTÁRIOS
Cor	Amarelo citrino	<ul style="list-style-type: none"> Sanguinolento = acidente de punção, câncer. Em derrames relacionados ao Asbesto, a presença de hemorragia não indica necessariamente a existência de mesotelioma, isto é, o derrame hemorrágico nessa situação pode ser BENIGNO!!! Leitoso = quilotórax (lesão no ducto torácico) ou pseudo-quilotórax (pleurites crônicas) Marrom = ruptura de abscesso pulmonar amebiano (“pasta de anchova”) Preto = infecção por Aspergillus Verde-escuro = bile no espaço pleural (ruptura de ducto hepático) Amarelo-esverdeado = característico da artrite reumatóide
pH	~7,60	Existe um gradiente de bicarbonato entre o líquido pleural normal e o sangue (por isso ele é fisiologicamente alcalino)... Nos transudatos, o pH pleural varia de 7,40 a 7,55, enquanto nos exsudatos ele costuma estar na faixa de 7,30 a 7,45... Um pH < 7,30 (acidose) é encontrado com frequência em processos inflamatórios, como o empiema. Quando muito reduzido (ex: < 7,15), indica necessidade de drenagem da cavidade pleural...
Glicose	Igual ao plasma	Relação glicose líquido/glicose plasma < 0,5 indica consumo da glicose por células metabolicamente ativas presentes no espaço pleural (neutrófilos, bactérias, tumor). Este achado é típico dos empiemas, mas também pode ser observado nas neoplasias, nas pleurites autoimunes (ex: LES, AR) e no derrame pleural associado à ruptura do esôfago! Apenas 20% das tuberculoses pleurais cursam com diminuição da glicose no líquido pleural...

TABELA 4 - CONTINUAÇÃO

EXAME	VALOR NORMAL	COMENTÁRIOS
Colesterol	-	Alguns critérios para diferenciar transudato de exsudato (diferentes do critério de Light, que é o principal) utilizam a dosagem de colesterol para avaliar o aumento de permeabilidade capilar na superfície pleural e, por conseguinte, o seu grau de inflamação... Valores > 45 mg/dL aumentam a especificidade do diagnóstico de exsudato!
Proteínas	~15% do valor plasmático	Relação proteína líquido/proteína plasma < 0,5 é o principal critério para classificar o derrame como transudato, ao passo que uma relação > 0,5 o classifica como exsudato!!!
LDH	-	LDH líquido/LDH soro > 0,6 ou LDH líquido > 2/3 do limite superior da normalidade são critérios de exsudato. Quanto maior o nível de LDH no derrame pleural, maior é o grau de inflamação nesse compartimento (ou seja, sua dosagem seriada ajuda no acompanhamento da resposta terapêutica)
Amilase	Menor que o soro	Relação amilase pleural/amilase soro > 1, ou níveis de amilase no líquido pleural acima do limite superior da normalidade para o soro, limitam o diagnóstico às seguintes possibilidades: pancreatite aguda, fístula pancreato-pleural, metástases pleurais e ruptura de esôfago... Nas doenças pancreáticas os níveis de amilase são altíssimos (reflexo de suas altas concentrações no suco pancreático). Nas metástases e na ruptura do esôfago encontramos amilase do tipo salivar...
ADA (adenosina deaminase)	-	Teste muito útil para o diagnóstico de tuberculose pleural (especialmente nos casos sugestivos onde não se consegue comprovação microbiológica, isto é, BAAR, cultura e biópsia negativas)... Níveis < 40 U/L excluem a possibilidade de TB!!! Como essa enzima é secretada durante a ativação dos linfócitos, é possível que também esteja aumentada em derrames relacionados a leucemias e linfomas...
Interferon-gama	-	Seu aumento é praticamente patognomônico de tuberculose pleural!!!
Celularidade	Variável. Mais importante do que o valor absoluto é a contagem diferencial das células...	<ul style="list-style-type: none"> • Eosinofilia (eosinófilos > 10% do total de células) = geralmente indica um processo benigno, como a presença de ar ou sangue no espaço pleural... • Células mesoteliais = comuns nos transudatos. Apesar de poderem estar aumentadas na tuberculose pleural, se > 5% das células forem mesoteliais a possibilidade de TB pleural se torna muito remota... • Valores totais > 50.000 céls/μL = são típicos dos derrames parapneumônicos complicados • Neutrófilos x Linfócitos. Nas agressões pleurais o tipo de célula predominante varia em função do tempo desde o início do processo... De uma forma geral, os neutrófilos predominam nos primeiros dias, e os linfócitos sobressaem daí em diante
Citologia oncótica	Negativa	A positividade de células malignas varia de acordo com o tipo de tumor... A maioria dos adenocarcinomas tem citologia positiva, enquanto nas doenças linfoproliferativas a positividade tende a ser menor (ex: 25% na doença de Hodgkin)!!!

TABELA 5 - LÍQUIDO ASCÍTICO

EXAME	VALOR NORMAL	COMENTÁRIOS
Aspecto	Límpido	<ul style="list-style-type: none"> • Turvação = depende do número de células presentes no líquido • Leitoso = ascite quilosa. Triglicéridos > 200 mg/dL, geralmente > 1000 mg/dL. Tem como causa a obstrução linfática por câncer, mas também é visto na cirrose SEM CÂNCER (a ascite quilosa pode ser encontrada em 0,5% das cirroses não complicadas por neoplasia)!!! • Hemorrágico = se "heterogeneamente hemorrágico", com coagulação do sangue no tubo de coleta, provavelmente se trata de acidente de punção... Porém, caso seja difusamente hemorrágico (róseo), sem coagulação, provavelmente se trata de neoplasia. A peritonite tuberculosa raramente é hemorrágica... • Marrom = paciente extremamente icterico. Se a bilirrubina do líquido for maior que a do plasma, considerar ruptura de vesícula biliar ou úlcera duodenal perfurada...
Gradiente de albumina soro-ascite	-	<ul style="list-style-type: none"> • GASA \geq 1,1 g/dL = hipertensão porta • GASA < 1,1 g/dL = provável doença peritoneal (ex: neoplasia peritoneal, tuberculose peritoneal)
Celularidade	zero	A PBE é definida através de apenas 2 critérios: (1) \geq 250 polimorfonucleares/mL, (2) cultura do líquido ascítico positiva. Como a cultura demora dois dias para ficar pronta, e a sobrevida depende da precocidade do tratamento, o critério (1) é o dado mais importante para a tomada de conduta imediata (isto é, autoriza o início de antibioticoterapia)...
Citologia oncótica	negativo	A carcinomatose peritoneal (metástases para peritônio) apresenta praticamente 100% de positividade na citologia oncótica.

TESTES ESPECIAIS PARA PERITONITE BACTERIANA SECUNDÁRIA

Proteína total	-	Sugere PBS: > 1g/dL
Glicose	Igual ao plasma	Sugere PBS: < 50 mg/dL (com frequência a glicose é indetectável)
LDH	40% do plasma	Sugere PBS: > limite superior da normalidade no soro
Amilase	40% do plasma	Sugere PBS: > 40% do valor plasmático. Valores extremamente altos (ex: > 2000 U/L) sugerem pancreatite ("ascite pancreática")

TESTES ESPECIAIS PARA PERITONITE TUBERCULOSA

BAAR	negativo	Sensibilidade de 0 a 2%... Não realizar!!!
Cultura	negativo	Se "culturarmos" grandes volumes (> 1L) a sensibilidade aumenta muito... Porém, a maioria dos laboratórios só processa amostras de até 50 mL!!!
Celularidade	zero	Predomínio de mononucleares
ADA (adenosina deaminase)	-	Só é útil nos pacientes sem cirrose. Se o paciente for cirrótico e tiver hipertensão porta, os níveis de ADA serão falsamente baixos...

O método padrão-ouro para o diagnóstico de peritonite tuberculosa é a peritoneoscopia com biópsia e cultura das lesões

TESTES ATUALMENTE CONSIDERADOS INÚTEIS

Lactato, pH, colesterol, marcadores tumorais

EXAME	FAIXA NORMAL	COMENTÁRIOS
Viscosidade	Alta viscosidade	O líquido sinovial normal tem uma certa filância (podem-se formar "fios" com ele)... Essa propriedade é devida às glicoproteínas secretadas pela sinóvia. Em vigência de processo inflamatório, a intensa atividade proteolítica degrada as glicoproteínas e o líquido perde sua viscosidade natural, tornando-se mais fluido. Líquido francamente purulento (artrite séptica) pode voltar a ter viscosidade aumentada!!!
Celularidade	Acelular	<ul style="list-style-type: none"> • Bacteriana: 50.000 – 150.000 céls/mL, sempre com > 75% de polimorfonucleares!!! • Gota: celularidade variável, geralmente < 50.000 céls/mL com predomínio de polimorfonucleares • Viral: a celularidade varia de acordo com a etiologia... Pode ser normal, mas também pode ser muito elevada!!! • Eosinofilia: infecção parasitária, neoplasia, alergia, doença de Lyme • Hemorragia: líquido hemorrágico ocorre na hemofilia, anticoagulação, escorbuto e tumores articulares ("sinovite" vilonodular pigmentada, sinovioma, hemangioma)
Microscopia de luz polarizada	Ausência de cristais	<ul style="list-style-type: none"> • Urato monossódico (gota): forma de agulha, forte birrefringência negativa. Também podemos encontrar cristais em até 70% dos pacientes durante o período intercrítico... • Pirofosfato de cálcio (pseudo-gota): forma de retângulo ou quadrado, fraca birrefringência positiva • Colesterol: surgem em processos inflamatórios crônicos (ex: artrite reumatóide). Têm formato de placas poligonais. • Gorduras neutras: assim como nos cilindros graxos observados na urina de pacientes com síndrome nefrótica, tais cristais têm o formato de uma cruz maltesa. Ocorrem nas fraturas ósseas com extensão para a cavidade articular...
Biópsia	-	Método "padrão-ouro" para o diagnóstico de artrite tuberculosa