

MINISTÉRIO DA SAÚDE

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

MÓDULO II

COINFECÇÕES
E INFECÇÕES
OPORTUNISTAS



Brasília – DF
2024

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

MÓDULO II

COINFECÇÕES
E INFECÇÕES
OPORTUNISTAS





Tiragem: 1ª edição – 2024 – Versão eletrônica

Elaboração, distribuição e informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde – Sectics
Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde – Dgits
Coordenação-Geral de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas – CGPCDT
Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar
CEP 70058-900 – Brasília/DF
Site: <https://www.gov.br/conitec/pt-br>
E-mail: conitec@saude.gov.br

Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente – SVSA
Departamento de HIV/Aids, Tuberculose, Hepatites Virais e Infecções Sexualmente Transmissíveis – Dathi
Coordenação-Geral de Vigilância do HIV/Aids e das Hepatites Virais – CGAHV
SRTVN, quadra 701, via W5 Norte, lote D, Edifício PO700, 5º andar
CEP 70719-040 – Brasília/DF
Site: <https://www.gov.br/aids>
E-mail: aids@saude.gov.br

Ministra de Estado da Saúde:

Nisia Verônica Trindade Lima

Secretário de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde:

Carlos Augusto Graboys Gadelha

Secretária de Vigilância em Saúde e Ambiente:

Ethel Leonor Noia Maciel

Comitê gestor:

Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde – Dgits
Coordenação-Geral de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas – CGPCDT

Comitê editorial:

Ana Cristina Garcia Ferreira
Draurio Barreira Cravo Neto
Maria Clara Gianna Garcia Ribeiro
Ronaldo Campos Hallal

Organização:

Beatriz Brittes Kamiensky – CGAHV/Dathi/SVSA/MS
Gustavo Luis Meffe Andreoli – CGAHV/Dathi/SVSA/MS
José David Urbaz Brito – CGAHV/Dathi/SVSA/MS
Marcela Vieira Freire – CGAHV/Dathi/SVSA/MS
Romina do Socorro Marques de Oliveira – CGAHV/Dathi/SVSA/MS
Tatianna Meireles Dantas de Alencar – CGAHV/Dathi/SVSA/MS

Comitê técnico assessor:

André Bon Fernandes da Costa – HUB
Amílcar Tanuri – UFRJ
Beatriz Gilda Jegerhorn Grinsztejn – Fiocruz
Celso Ferreira Ramos Filho – UFRJ
Denize Lotufo Estevam – CRT-SP
Érico Antônio Gomes de Arruda – UECE
Estevão Portela Nunes – Fiocruz
José Ernesto Vidal Bermudez – USP
José Luiz de Andrade Neto – PUC-PR
José Valdez Ramalho Madruga – CRT-SP
Marcus Vinicius Guimaraes de Lacerda – Fiocruz
Monica Jacques de Moraes – Unicamp
Paulo Roberto Abrão Ferreira – Unifesp
Ricardo Sobhie Diaz – Unifesp
Ronaldo Zonta – Fiocruz
Rosana Del Bianco – CRT-SP
Simone de Barros Tenore – Unifesp
Valdilea Veloso – Fiocruz
Valéria Cavalcanti Rolla – Fiocruz

Colaboração:

Ana Roberta Pati Pascom – Dathi/SVSA/MS
Alisson Bigolin – Dathi/SVSA/MS

Camila Fernanda dos Santos Santana – CGZV/Dedt/SVSA/MS
Eduardo Malheiros – CGAHV/Dathi/SVSA/MS
Fernanda Dockhorn Costa – CGTM/Dathi/SVSA/MS
Francisco Álisson Paula de França – Dathi/SVSA/MS
Guilherme Alves de Lima Henn – UFC
Kathiely Martins dos Santos – CGZV/Dedt/SVSA/MS
Leonor Henriette de Lannoy – CGIST/Dathi/SVSA/MS
Lilian Nobre de Moura – CGAHV/Dathi/SVSA/MS
Liliana Romero Veja – CGTM/Dathi/SVSA/MS
Lisandra Serra Damasceno – UFC
Marcelo Yoshito Wada – CGZV/Dedt/SVSA/MS
Marcia Leite de Sousa Gomes – CGZV/Dedt/SVSA/MS
Maria Adelaide Millington – CGTM/Dathi/SVSA/MS
Mayara Maia Lima – CGZV/Dedt/SVSA/MS
Mayra Gonçalves Aragón – CGIST/Dathi/SVSA/MS
Nicole Menezes de Souza – CGTM/Dathi/SVSA/MS
Orlando Marcos Farias de Sousa – CGZV/Dedt/SVSA/MS
Pâmela Cristina Gaspar – CGIST/Dathi/SVSA/MS
Paula Pezzuto – Dathi/SVSA/MS
Rodrigo Ramos de Sena – CGDE/Dedt/SVSA/MS
Rogger Diquique – CGAHV/Dathi/SVSA/MS
Rosalynd Moreira – CGZV/Dedt/SVSA/MS
Swamy Lima Palmeira – CGZV/Dedt/SVSA/MS
Tayrine Huana de Sousa Nascimento – CGAHV/Dathi/SVSA/MS
Terezinha do Menino Jesus Silva Leitão – UFC
Thiago Cherem Morelli – CGAHV/Dathi/SVSA/MS
Veruska Maia da Costa – CGZV/Dedt/SVSA/MS

Revisão técnica:

Coordenação-Geral de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas – CGPCDT
Subcomissão Técnica de Avaliação de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas
Camila Francisca Tavares Chacarolli – CGPCDT/Dgits/Sectics/MS

Supervisão:

Marta da Cunha Lobo Souto Maior – CGPCDT/Dgits/Sectics/MS
Luciene Fontes Schluckebier Bonan – Dgits/Sectics/MS

Revisão textual:

Angela Gasperin Martinazzo

Projeto gráfico:

Milena Hernández Bendicho

Diagramação:

Wilfrend Dominique Ferreira Nunes

Normalização:

Daniel Pereira Rosa – Editora MS/CGDI

Ficha Catalográfica

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos : Módulo 2 : Coinfecções e Infecções Oportunistas [recurso eletrônico] / Ministério da Saúde, Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. – Brasília : Ministério da Saúde, 2024.

135 p. : il.

Modo de acesso: Word Wide Web: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/pcdt_manejo_hiv_adultos_modulo2.pdf

ISBN 978-65-5993-611-3

1. Infecções Sexualmente Transmissíveis. 2. HIV. 3. Atenção Integral à Saúde. I. Título

CDU 614

Catalogação na fonte – Coordenação-Geral de Documentação e Informação – Editora MS – OS 2024/0107

Título para indexação:

Clinical Protocol and Therapeutic Guidelines for the Management of HIV Infection in Adults – Module 2: Coinfections and Opportunistic Infections

Lista de figuras

Figura 1 – Rastreio e tratamento preemptivo de doença criptocócica em pessoas vivendo com HIV	86
Figura 2 – Principais manifestações da doença citomegálica no aparelho digestivo	97

Lista de quadros

Quadro 1 – Métodos diagnósticos para tuberculose em amostras biológicas	22
Quadro 2 – Indicação de tratamento preventivo da tuberculose em pessoas vivendo com HIV	25
Quadro 3 – Esquemas de tratamento preventivo da tuberculose disponíveis no SUS	25
Quadro 4 – Esquema básico para o tratamento da tuberculose em adultos	27
Quadro 5 – Esquema para tratamento da TB meningoencefálica e osteoarticular em adultos	28
Quadro 6 – Esquema com rifabutina para tratamento de adultos	30
Quadro 7 – Esquemas de Tarv inicial para adultos com a coinfeção TB-HIV	32
Quadro 8 – Opções de esquema ARV para adultos com a coinfeção TB-HIV	33
Quadro 9 – Principais efeitos adversos associados ao tratamento de TB e aos ARV	34
Quadro 10 – Estágios clínicos da sífilis	42
Quadro 11 – Principais testes laboratoriais empregados no diagnóstico da infecção por sífilis	45
Quadro 12 – Resultados de testes treponêmicos e não treponêmicos para sífilis, interpretação e conduta	46
Quadro 13 – Situações que podem gerar resultados falso-reagentes no teste não treponêmico	48
Quadro 14 – Resumo dos esquemas terapêuticos para sífilis e seguimento	50
Quadro 15 – Tratamento da reativação da doença de Chagas	59
Quadro 16 – Definição de caso de hanseníase vigente	64
Quadro 17 – Esquemas de primeira linha para o tratamento de hanseníase paucibacilar e multibacilar	65
Quadro 18 – Condições que indicam necessidade de investigação de leishmaniose (tegumentar e visceral)	70
Quadro 19 – Opções terapêuticas para tratamento da PCM	76

Quadro 20 – Fatores relacionados a pior prognóstico na meningite ou meningoencefalite criptocócica	81
Quadro 21 – Esquemas terapêuticos para meningite criptocócica	83
Quadro 22 – Manejo da hipertensão intracraniana secundária a meningite ou meningoencefalite criptocócica	84
Quadro 23 – Tratamento da toxoplasmose cerebral	91
Quadro 24 – Achados sugestivos de PCP	93
Quadro 25 – Tratamento da PCP	94
Quadro 26 – Opções terapêuticas para infecções pelo CMV	98
Quadro 27 – Tratamento da candidíase orofaríngea e esofágica	101
Quadro 28 – Tratamento da histoplasmose	105
Quadro 29 – Profilaxia primária das infecções oportunistas (evitar o primeiro episódio de doença)	109
Quadro 30 – Profilaxia secundária das infecções oportunistas (prevenção de recorrência)	30

Lista de siglas e acrônimos

Aids	Síndrome da imunodeficiência adquirida (<i>acquired immunodeficiency syndrome</i>)
ALT	Alanina aminotransferase
ARV	Antirretroviral
CD4	Contagem de linfócitos T-CD4+
CGTM	Coordenação-Geral de Vigilância da Tuberculose, Micoses Endêmicas e Micobactérias Não Tuberculosas
CMV	Citomegalovírus
CNES	Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde
CGAHV	Coordenação-Geral de Vigilância do HIV / Aids e das Hepatites Virais
CGPCDT	Coordenação-Geral de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas
Conitec	Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde
Dathi	Departamento de HIV / Aids, Tuberculose, Hepatites Virais e Infecções Sexualmente Transmissíveis
Dgits	Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde
HBV	Vírus da hepatite B (<i>hepatitis B virus</i>)
HCV	Vírus da hepatite C (<i>hepatitis C virus</i>)
HIC	Hipertensão intracraniana
HIV	Vírus da imunodeficiência humana (<i>human immunodeficiency virus</i>)
IGRA	Teste de liberação de interferon-gama (<i>interferon gamma release assay</i>)
ILTB	Infecção latente pelo <i>Mycobacterium tuberculosis</i>
IP	Inibidor da protease
IST	Infecção sexualmente transmissível
LCR	Líquido cefalorraquidiano
LF-CrAg	Teste de fluxo lateral para detecção de antígeno criptocócico

LF-LAM	Teste de fluxo lateral para detecção de lipoarabinomanano em urina
LT	Leishmaniose tegumentar
LV	Leishmaniose visceral
MS	Ministério da Saúde
OMS	Organização Mundial da Saúde
PCDT	Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas
PCM	Paracoccidioidomicose
PCP	Pneumocistose
PCR	Reação em cadeia da polimerase
PQT-U	Poliquimioterapia única
PT	Prova tuberculínica
PVHA	Pessoa vivendo com HIV ou aids
r	Ritonavir
RHZE	Rifampicina (R), isoniazida (H), pirazinamida (Z), etambutol (E)
RM	Ressonância magnética
Sectics	Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde
Siri	Síndrome inflamatória da reconstituição imune
SNC	Sistema nervoso central
SUS	Sistema Único de Saúde
SVSA	Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente
Tarv	Terapia antirretroviral
TB	Tuberculose
TC	Tomografia computadorizada
TGO	Transaminase glutâmico-oxalacética
TGP	Transaminase glutâmico-pirúvica
TPT	Tratamento preventivo da tuberculose
TRM-TB	Teste rápido molecular para tuberculose

4	HEPATITES VIRAIS E HIV	36
4.1	Hepatite C e HIV	36
4.2	Hepatite B e HIV	38
4.2.1	Tratamento do HBV em pessoas vivendo com HIV	38
5	SÍFILIS E HIV	40
5.1	Rastreamento de sífilis em pessoas vivendo com HIV assintomáticas	41
5.2	Manifestações clínicas da sífilis	41
5.2.1	Neurossífilis	43
5.3	Diagnóstico e interpretação laboratorial	44
5.3.1	Possíveis dúvidas diagnósticas	48
5.3.2	Particularidades sobre testes não treponêmicos a serem consideradas em pessoas vivendo com HIV	49
5.3.3	Diagnóstico de neurossífilis	49
5.4	Tratamento	50
5.4.1	Segurança na administração de penicilina	51
5.4.2	Reação de Jarisch-Herxheimer	52
5.4.3	Seguimento clínico pós-tratamento	52
5.4.4	CrITÉRIOS de retratamento: reativação e/ou reinfeção	53
5.5	Parceria sexual	54
6	DOENÇA DE CHAGAS E HIV	55
6.1	Epidemiologia	55
6.2	Influência do HIV na história natural da doença de Chagas	56
6.3	Definição diagnóstica	57
6.4	Tratamento específico da reativação	59

APRESENTAÇÃO

A presente edição do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos visa atualizar as recomendações sobre o tratamento de pessoas vivendo com o vírus da imunodeficiência humana (HIV), de modo a cumprir o Decreto nº 7.508, de 28 de junho de 2011, e as orientações previstas no seu artigo 26, sobre a responsabilidade do Ministério da Saúde (MS) de atualizar os Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas. A proposta consiste na reorganização do PCDT em três módulos: 1. Tratamento; 2. Coinfecções e infecções oportunistas; e 3. Comorbidades, dos quais o presente documento é o segundo módulo.

Na atualização do Módulo 2: Coinfecções e infecções oportunistas, entre outras modificações, houve a aprovação, pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde – SUS (Conitec), dos testes rápidos de fluxo lateral para detecção de lipoarabinomanano em urina (LF-LAM) e antígeno criptocócico (LF-CrAg) para rastreio e diagnóstico de tuberculose (TB) e doença criptocócica, respectivamente, por meio das Portarias SCTIE/MS nº 2, de 19 de fevereiro de 2021, e nº 28, de 9 de junho de 2021. Além disso, a Conitec decidiu pela incorporação ao SUS do teste IGRA para diagnóstico da infecção latente pelo *Mycobacterium tuberculosis* (ILTB) em pessoas imunocomprometidas, da rifapentina como esquema preferencial para tratamento preventivo da tuberculose e da flucitosina para o tratamento de pessoas com meningite criptocócica, respectivamente, por meio das Portarias SCTIE/MS nº 50, de 11 de novembro de 2020, nº 19, de 12 de junho de 2020, e nº 21, de 28 de maio de 2021.



INTRODUÇÃO

Um marco na direção do acesso universal e gratuito à terapia antirretroviral (Tarv) no Brasil foi a promulgação da Lei Federal nº 9.313, em 13 de novembro de 1996, construída pela aliança entre sociedade civil organizada, pesquisadores e gestores comprometidos com o enfrentamento à epidemia de aids (síndrome da imunodeficiência adquirida). Essa estratégia contribuiu para modificar o cenário epidemiológico da doença no país, melhorando a expectativa e a qualidade de vida das pessoas vivendo com HIV ou aids (PVHA). Essa construção conjunta, baseada no princípio da universalidade e associada ao protagonismo comunitário, proporcionou avanços e fortaleceu o SUS, ao mesmo tempo em que direcionou a resposta brasileira para o alcance da equidade.

Entretanto, novas e antigas barreiras permanecem como desafios para a garantia da universalidade. A pandemia de covid-19 acarretou redução de renda e teve impacto negativo no acesso aos serviços de saúde. Além disso, fatores ligados a estigma e discriminação contra populações vulnerabilizadas foram amplamente difundidos no Brasil, agravando o contexto sanitário das doenças transmissíveis e das condições crônicas não transmissíveis.

O diagnóstico de aids e a presença de coinfeções e infecções oportunistas ainda fazem parte do cotidiano dos serviços de saúde do país. Buscando fortalecer a resposta brasileira à epidemia e reduzir a mortalidade pela aids, o Departamento de HIV / Aids, Tuberculose, Hepatites Virais e Infecções Sexualmente Transmissíveis (Dathi), da Secretaria de Vigilância em Saúde (SVSA) do MS, desenvolveu – com o apoio técnico do Grupo de Trabalho para Terapia Antirretroviral em Adultos Vivendo com HIV – o Módulo

2: Coinfecções e Infecções Oportunistas do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos (PCDT-HIV).

Este módulo apresenta as estratégias, atualizações e recomendações para o diagnóstico, tratamento e profilaxia das principais condições associadas à aids. Dentre essas atualizações, destaca-se a oferta de testes para diagnóstico e rastreamento da infecção latente pelo *Mycobacterium tuberculosis* (ILTB), da TB ativa e da criptococose.

O teste de liberação de interferon-gama (IGRA, do inglês *Interferon Gamma Release Assay*) e o teste de fluxo lateral para detecção de lipoarabinomannano em urina (LF-LAM, do inglês *Lateral Flow Urine Lipoarabinomannan Assay*) apoiam, respectivamente, a identificação de ILTB e o diagnóstico da TB ativa. Já o teste de fluxo lateral para diagnóstico da criptococose (LF-CrAg, do inglês *Lateral Flow Cryptococcal Antigen Assay*) é utilizado para o diagnóstico de criptococose. Tais tecnologias ampliam o acesso à testagem e possibilitam a rápida identificação e o tratamento dessas doenças.

O presente documento também destaca:

- › o novo esquema para tratamento preventivo da TB com rifapentina e isoniazida, o qual reduz a toxicidade e o tempo de tratamento;
- › as formulações lipídicas de anfotericina, que integram o conjunto de opções para o tratamento de micoses sistêmicas e leishmaniose.

Ao final do documento, estão descritas as principais orientações para profilaxia primária e secundária das infecções oportunistas e o fluxo para solicitação da anfotericina nas formulações lipídicas para pessoas vivendo com HIV ou aids.

Com esta atualização, espera-se promover uma ampliação do cuidado integral às pessoas vivendo com HIV ou aids e contribuir, assim, para a redução da morbimortalidade e do sofrimento, subsidiando as ações das equipes multidisciplinares na resposta à doença e suas vulnerabilidades. As presentes diretrizes, portanto, visam proporcionar um futuro de maior esperança e qualidade de vida para essas pessoas.

Os medicamentos preconizados neste Protocolo estão descritos no Apêndice A.

2

METODOLOGIA

O processo de desenvolvimento deste PCDT envolveu a avaliação de revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados para a elaboração das sínteses de evidências, as quais foram adotadas e/ou adaptadas às recomendações das diretrizes já publicadas em relação às tecnologias que se encontram disponíveis no SUS para o tratamento do HIV. Uma descrição mais detalhada da metodologia está disponível no Apêndice D. Além disso, o histórico de alterações deste Protocolo encontra-se descrito no Apêndice E.



PARTI COINFECCÖES

3

TUBERCULOSE E HIV

Sendo a TB uma infecção de alta prevalência entre pessoas vivendo com HIV ou aids, sua presença deve ser investigada em todas as oportunidades de atendimento a esse grupo. Também é necessário realizar o teste para o diagnóstico da infecção pelo HIV em todas as pessoas com diagnóstico de TB.

3.1 Epidemiologia

A tuberculose é a doença infecciosa definida como de maior mortalidade entre as pessoas vivendo com HIV ou aids. Em 2020, registraram-se 10,6 milhões de casos de TB em todo o mundo, segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), sendo que, destes, 703 mil casos ocorreram em PVHA¹. A partir de 2014, observa-se uma redução consistente na proporção de casos novos com coinfeção TB-HIV no total de casos novos de TB, que passou de 12,2% (8.548 casos) em 2014 para 10,2% (7.038 casos) em 2020². Com a ampliação da Tarv, diminuíram os casos de coinfeção TB-HIV ao longo dos anos.

Desde 1998, recomenda-se testar imediatamente o usuário para infecção pelo HIV assim que for realizado o diagnóstico de TB, possibilitando o início imediato da Tarv. A partir de 2013, com a disponibilidade ampliada de testes imunocromatográficos para o diagnóstico da infecção pelo HIV (teste rápido), estes passaram a ser o método preferencial para a testagem de pessoas com diagnóstico recente de TB³, evitando com isso retardar o início da Tarv.

É importante destacar que, segundo a OMS, o Brasil encontra-se entre os 30 países com mais alta carga de TB e TB-HIV, sendo necessárias medidas estritas para o controle da coinfeção^{1,2}.

As ações prioritárias destinadas às pessoas com TB e às pessoas vivendo com HIV ou aids são:

a. Garantir à pessoa com TB:

- › Acesso oportuno ao diagnóstico da infecção pelo HIV por meio da oferta da testagem, preferencialmente utilizando o teste rápido.
- › Acesso oportuno à Tarv, preferencialmente nos Serviços de Assistência Especializada ou demais serviços que realizem o acompanhamento de PVHA.

b. Garantir às pessoas vivendo com HIV ou aids:

- › Identificação precoce dos sintomas de TB, com diagnóstico e instituição oportuna do tratamento.
- › Realização da prova tuberculínica ou de IGRA anual (conforme suas indicações).
- › Acesso oportuno ao tratamento preventivo da tuberculose (TPT).
- › TPT para PVHA.

O início célere da Tarv nas pessoas vivendo com HIV é também uma estratégia de prevenção da TB, uma vez que a terapia diminui a incidência de TB nessa população, devendo ser instituída sem demora⁴.

O diagnóstico e o tratamento preventivo da tuberculose em PVHA é essencial para minimizar o risco de adoecimento. A estratégia de controle da coinfeção TB-HIV está pautada no diagnóstico precoce de ambas as afecções e na garantia de tratamento adequado à pessoa, de forma oportuna.

3.2 Diagnóstico

A TB deve ser investigada em todas as visitas das pessoas vivendo com HIV ou aids aos serviços de saúde. A presença de febre, sudorese noturna, emagrecimento e/ou tosse, independentemente do tempo de duração, deve ser avaliada em todas as consultas de rotina.

Nas pessoas com imunossupressão grave, as formas extrapulmonares e disseminadas da TB devem fazer parte das investigações sobre infecções oportunistas.

3.2.1 Teste rápido molecular para TB

O teste rápido molecular para tuberculose (TRM-TB) e a baciloscopia devem sempre ser acompanhados da realização de cultura, identificação da espécie e teste de sensibilidade frente à suspeita de TB pulmonar ou extrapulmonar, utilizando, quando necessário, o escarro induzido ou exame de broncoscopia para coleta de lavado broncoalveolar.

Em pessoas vivendo com HIV ou aids, o TRM-TB apresenta sensibilidade de 69% naquelas com baciloscopia negativa e de 97% naquelas com baciloscopia positiva⁵. Já o TRM-TB Ultra apresenta sensibilidade de 88% e especificidade de 95%⁶.

O TRM-TB é um método molecular baseado na reação em cadeia da polimerase (PCR). O teste detecta simultaneamente o DNA do *Mycobacterium tuberculosis* e a resistência à rifampicina, diretamente da amostra clínica, em aproximadamente uma hora e meia. Esse método está indicado para o diagnóstico da TB, podendo ser utilizadas amostras pulmonares, como escarro, escarro induzido, lavado broncoalveolar e lavado gástrico, além de amostras extrapulmonares, como líquido cefalorraquidiano, linfonodos (punção ou macerado), macerado de tecidos, líquido sinovial, líquido peritoneal, líquido pericárdico, líquido pleural e urina, dentre outros materiais biológicos. O TRM-TB também pode ser utilizado na triagem da resistência à rifampicina, nos casos de retratamento e de falência ao tratamento da TB ou na suspeita de resistência à rifampicina.

Para o acompanhamento do tratamento da TB, deve-se realizar baciloscopia e não o TRM-TB.

Para mais informações sobre o TRM-TB, consultar: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/svsa/tuberculose/teste-rapido-molecular-para-tuberculose-trm-tb>.

3.2.2 LF-LAM

O teste de fluxo lateral para detecção do antígeno lipoarabinomanano em urina (LF-LAM) é um teste rápido que utiliza a amostra de urina da pessoa, com resultado disponível em 25 minutos, sem a necessidade de processamento em laboratório⁷. Pode ser utilizado para auxiliar o diagnóstico de TB pulmonar e extrapulmonar nas seguintes situações:

a. Indicações para uso do LF-LAM em PVHA no atendimento ambulatorial:

- › PVHA assintomáticas (**rastreo**) com contagem de linfócitos T-CD4+ (CD4) igual ou inferior a 100 células/mm³.
- › PVHA com sinais e/ou sintomas de TB pulmonar ou extrapulmonar, independentemente do CD4.
- › PVHA gravemente doentes, independentemente do CD4.

b. Indicações para uso do LF-LAM em PVHA no atendimento hospitalar/internação:

- › PVHA assintomáticas (**rastreio**) com CD4 igual ou inferior a 200 células/mm³.
- › PVHA com sinais e/ou sintomas de TB pulmonar ou extrapulmonar, independentemente do CD4.
- › PVHA gravemente doentes, independentemente do CD4.

Diante da sensibilidade e da especificidade do LF-LAM, há necessidade de incluí-lo em um conjunto de ações para o rastreio e o diagnóstico de TB. A indicação segundo o CD4 tem como objetivo aumentar a sensibilidade do teste.

São consideradas PVHA gravemente doentes aqueles que apresentarem: frequência respiratória ≥ 30 respirações/minuto; frequência cardíaca ≥ 120 batimentos/minuto; incapacidade para deambular sem auxílio; temperatura corporal $\geq 39^{\circ}\text{C}$, considerando a epidemiologia local e a julgamento clínico, independentemente do CD4.

Deve-se instituir o tratamento para TB nos casos de LF-LAM reagente, mesmo em casos assintomáticos, e complementar a investigação com teste rápido molecular ou baciloscopia^{8,9}. O teste pode ser reagente para micobactérias não tuberculosas. Nos casos de suspeita clínica de tuberculose e teste não reagente, prosseguir com a investigação diagnóstica para TB. Se o LF-LAM, a baciloscopia e/ou o TRM-TB tiverem resultado não reagente/negativo, investigar outras micobactérias. Baciloscopia positiva e TRM-TB não detectado podem sugerir o diagnóstico de micobactérias não tuberculosas. A coleta de cultura para micobactérias deve ser realizada, conforme sinais sintomas, em todos os materiais biológicos nas PVHA que estejam em investigação por quadro infeccioso.

Para a investigação das formas extrapulmonares e disseminadas, é frequente a necessidade de complementação diagnóstica com procedimentos invasivos e de maior complexidade, conforme a avaliação do indivíduo³ (Quadro 1).

Quadro 1 – Métodos diagnósticos para TB em amostras biológicas

MÉTODO DIAGNÓSTICO	MATERIAL
Baciloscopia	Escarro espontâneo ou induzido, lavado broncoalveolar, aspirado transtraqueal, lavado gástrico, tecidos, urina, líquido pleural, sinovial, peritoneal, pericárdico, ascítico ou cefalorraquidiano, fragmentos de órgãos, cutâneos ou ósseos, sangue, aspirados de medula, de linfonodos ou de tumores, fezes, pus e secreções
Teste rápido molecular para TB ^(a)	Escarro espontâneo ou induzido, lavado broncoalveolar ou gástrico, punção ou macerado de linfonodos, macerado de tecidos, líquido sinovial, peritoneal, cefalorraquidiano, pericárdico ou pleural, urina

continua

conclusão

MÉTODO DIAGNÓSTICO	MATERIAL
Teste de fluxo lateral para detecção de lipoarabinomanano (LF-LAM) ^(b)	Urina
PCR para <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Qualquer amostra biológica
Cultura	Escarro espontâneo ou induzido, lavado brônquico ou broncoalveolar, aspirado transtraqueal, lavado gástrico, urina, líquido pleural, sinovial, peritoneal, pericárdico, ascítico ou cefalorraquidiano, fragmentos de órgãos, cutâneos ou ósseos, sangue, aspirados de medula, de linfonodos ou de tumores, fezes, pus e secreções
Adenosina deaminase ^(c)	Líquido pleural, ascítico ou pericárdico
Em PVHA, para todas as amostras biológicas obtidas na investigação de TB recomenda-se realizar a cultura para <i>Mycobacterium tuberculosis</i> com teste de sensibilidade	

Fonte: CGTM/Dathi/SVSA/MS.

Legenda: PCR = reação em cadeia da polimerase; PVHA = pessoas vivendo com HIV ou aids; TB = tuberculose.

^(a) O teste rápido molecular para TB é um teste baseado na reação em cadeia da polimerase. Difere do PCR convencional por ser realizado em tempo real. É capaz de amplificar o DNA de micobactérias vivas e mortas.

^(b) Para PVHA com sintomas sugestivos de TB pulmonar e/ou extrapulmonar, seguindo os critérios para solicitação do LF-LAM.

^(c) A determinação da atividade da adenosina deaminase é considerada um exame auxiliar no diagnóstico da TB pleural, peritoneal e pericárdica.

Para excluir ou identificar outros diagnósticos diferenciais, recomenda-se solicitar, na(s) amostra(s) coletada(s):

- > exame direto e cultura para fungos;
- > cultura para outras micobactérias;
- > exame histopatológico de amostras de tecido.

3.3 Infecção latente pelo *Mycobacterium tuberculosis*

As pessoas vivendo com HIV ou aids estão entre os grupos de maior risco para o adoecimento por TB^{1,2}. Nessas pessoas, a instituição do tratamento preventivo da tuberculose (TPT) reduz o risco da progressão para a doença¹⁰. **O TPT reduz significativamente o risco, nos anos seguintes, de desenvolvimento de TB em PVHA com prova tuberculínica (PT) positiva ou IGRA positivo^{11,12}.** O TPT associado à Tarv é o cenário de maior benefício para a proteção.

A ILTB pode ser identificada por meio da realização da PT, mediante a inoculação do derivado proteico purificado. A PT é considerada positiva se o resultado da leitura for igual ou superior a 5 mm.

Outro método para a detecção de ILTB é a realização do IGRA, que detecta o interferon-gama liberado pelas células T após exposição aos antígenos de *M.*

tuberculosis in vitro. O IGRA pode ter resultado reagente, não reagente ou indeterminado e está indicado para PVHA com CD4 acima de 350 células/mm³, assim como a realização da PT.

As indicações para o TPT, após a exclusão de TB ativa, estão resumidas no Quadro 2. Pessoas com histórico prévio de tuberculose e de TPT não necessitam novo tratamento, exceto quando identificada nova exposição de risco, como ser contato de pessoa com TB ativa. Nessa situação, não é preciso realizar a PT ou o IGRA. Afastada a TB ativa, iniciar o tratamento da TPT.

Quadro 2 – Indicação de tratamento preventivo da tuberculose em pessoas vivendo com HIV

Contatos de TB pulmonar ou laringea com confirmação laboratorial
CD4 igual ou inferior a 350 células/mm ³
Registro documental de PT igual ou superior a 5 mm ou IGRA positivo e ausência de TPT na ocasião
Radiografia de tórax com cicatriz radiológica de TB, sem tratamento anterior para TB
PT igual ou superior a 5 mm ou IGRA positivo em PVHA com CD4 superior a 350 células/mm ³

Fonte: CGTM/Dathi/SVSA/MS.

Legenda: ILTB = Infecção latente pelo *Mycobacterium tuberculosis*; PVHA = pessoas vivendo com HIV ou aids; TB = tuberculose; CD4 = contagem de linfócitos T-CD4+; IGRA = teste de liberação de interferon-gama; PT = prova tuberculínica; TPT = tratamento preventivo da tuberculose.

Os dois testes não fazem distinção entre a forma ativa e a forma latente da TB, assim como um resultado negativo (IGRA negativo e PT inferior a 5 mm) não exclui doença ativa.

Todas as PVHA com CD4 igual ou inferior a 350 células/mm³ têm indicação de TPT, sem necessidade da realização de PT ou IGRA.

3.3.1 Tratamento preventivo da tuberculose

Os esquemas disponíveis para o TPT são:

- > Isoniazida + rifapentina (3HP).
- > Isoniazida (H).
- > Rifampicina (4R).

Quando comparada aos demais esquemas para tratamento disponíveis no SUS, a combinação isoniazida + rifapentina (3HP) oferece maior comodidade posológica à pessoa, por ser utilizada em doses semanais durante três meses (12 doses), o que favorece a adesão ao tratamento.

Considerando essas vantagens e a disponibilidade do tratamento, o esquema isoniazida + rifapentina (3HP) é o preferencial para o TPT¹³.

O Quadro 3 reúne as orientações para o tratamento preventivo da TB.

Quadro 3 – Esquemas de tratamento preventivo da tuberculose disponíveis no SUS

CARACTERÍSTICAS	ESQUEMAS DE TRATAMENTO			
	6H ^(a)	9H ^(a)	3HP ^(a)	4R ^(a)
Medicamentos	Isoniazida (H) ^(b)		Isoniazida (H) + rifapentina (P) ^(b)	
Tempo de tratamento	6 meses	9 meses	3 meses	4 meses
Número de doses	180 doses diárias entre 6 e 9 meses	270 doses diárias entre 9 e 12 meses ^(c)	12 doses semanais entre 12 e 15 semanas	120 doses diárias entre 4 e 6 meses
Posologia	5 a 10 mg/kg de peso até a dose máxima de 300 mg/dia ^(b) .	Em adultos (a partir de 30 kg): - Isoniazida: 900 mg/semana - Rifapentina: 900 mg/semana		
Indicação	Todas as indicações da ILTB, exceto efeitos adversos graves com isoniazida, contatos de monorresistentes à isoniazida, hepatopatas e pessoas acima de 50 anos.	Todas as indicações da ILTB, incluindo PVHA (ver interações com ARV), sob tratamento diretamente observado durante todo o tratamento ou com tratamento autoadministrado, sendo organizadas estratégias de adesão ^(d) . Não utilizar em contatos de pessoas com TB monorresistência à isoniazida ou à rifampicina e intolerância à isoniazida.		

continua

conclusão

ESQUEMAS DE TRATAMENTO			
CARACTERÍSTICAS	6H ^(a)	9H ^(a)	4R ^(a)
Medicamentos	Isoniazida (H) ^(b)	Isoniazida (H) + rifapentina (P) ^(b)	Rifampicina (R) ^(b)
Uso em gestantes^(e)	Pode ser usada com segurança na gestação; incluir durante todo o tratamento o uso de piridoxina (vitamina B6) entre 50 e 100 mg/dia.	Não recomendada a sua utilização na gestação, por falta de estudos com gestantes.	Pode ser usada com segurança na gestação.
Interações com ARV	Sem interações importantes; usar na dose habitual.	Contraindicado o uso com inibidores de protease (IP), nevirapina e tenofovir alafenamida. Pode ser usado com tenofovir, efavirenz, dolutegravir e raltegravir, sem necessidade de ajuste da dose.	Contraindicada com IP, nevirapina e tenofovir alafenamida. Pode ser usada com dolutegravir e raltegravir com ajuste da dose ^(f) .
Efeitos adversos mais frequentes	Hepatotoxicidade, neuropatia periférica, rash cutâneo, náuseas.	Reações de hipersensibilidade, hepatotoxicidade (menos frequente), cefaleia, rash cutâneo, náuseas, coloração avermelhada de suor, urina e lágrima.	Reações de hipersensibilidade, hepatotoxicidade (menos frequente), plaquetopenia, rash cutâneo, náuseas, coloração avermelhada de suor, urina e lágrima.

Fonte: CGTM/Dathi/SVSA/MS.

Legenda: ILTB = infecção latente pelo *Mycobacterium tuberculosis*; PVHA = pessoas vivendo com HIV ou aids; ARV = antirretrovirais; IP = inibidores da protease.

^(a) 6H: 6 meses de isoniazida; 9H: 9 meses de isoniazida; 3HP: 3 meses de rifapentina mais isoniazida; 4R: 4 meses de rifampicina.

^(b) Isoniazida (H): disponível em comprimidos de 100 e 300 mg (uso restrito); rifampicina (R): disponível em cápsulas de 300 mg; rifapentina (P): disponível em comprimidos de 150 mg, ou na dose fixa combinada de rifapentina 300 mg / isoniazida 300 mg.

^(c) O esquema com 270 doses possui melhor eficácia quando comparado ao esquema de 180 doses.

^(d) Em caso de tratamento autoadministrado, utilizar alternativas para estimular e monitorar a adesão ao tratamento, como ligações telefônicas, mensagens de celular, chamadas de vídeo, contagem dos comprimidos no retorno às consultas e, quando possível, o apoio de familiares. Nessa situação, preferir consultas mensais para avaliação.

^(e) Ver indicações para o tratamento preventivo da tuberculose em gestantes no "Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil"³.

^(f) Ajuste da dose: dolutegravir 50 mg de 12/12h (manter as doses dobradas até 15 dias após a interrupção da rifampicina); raltegravir 800 mg de 12/12h.

Consideram-se interrupção de tratamento as seguintes situações:

- › Rifampicina: dois meses, consecutivos ou não, sem uso do medicamento.
- › Isoniazida: três meses, consecutivos ou não, sem uso do medicamento.
- › 3HP (rifapentina + isoniazida): perda de três doses semanais, consecutivas ou não.

Vale salientar que o mais importante é o número de doses e não somente o tempo de tratamento.

3.4 Tratamento da coinfeção TB-HIV

3.4.1 Tratamento da TB em pessoas vivendo com HIV

O tratamento da TB em pessoas vivendo com HIV ou aids é semelhante ao recomendado para a população geral, embora as taxas de falha terapêutica, de resistência aos fármacos e de recidiva da TB sejam maiores nas PVHA³.

O esquema preconizado consiste na utilização do esquema RHZE – rifampicina (R), isoniazida (H), pirazinamida (Z) e etambutol – em formulações com doses fixas combinadas (“4 em 1”) por dois meses (fase intensiva), seguido de quatro meses de rifampicina e isoniazida (fase de manutenção) também em doses fixas combinadas (“2 em 1”), totalizando seis meses de tratamento (Quadro 4).

Recomenda-se a extensão para 12 meses de tratamento nos casos de comprometimento do sistema nervoso central (SNC) e de TB osteoarticular, sendo dois meses de fase intensiva e dez meses de fase de manutenção.

Quadro 4 – Esquema básico para o tratamento da TB em adultos

FASES DO TRATAMENTO	MEDICAMENTOS	FAIXA DE PESO	UNIDADE/DOSE	MESES
Intensiva (2RHZE)^(a)	RHZE 150/75/400/275 mg, comprimido em dose fixa combinada	20 a 35 kg	2 comprimidos	2
		36 a 50 kg	3 comprimidos	
		51 a 70 kg	4 comprimidos	
		Acima de 70 kg	5 comprimidos	

continua

conclusão

FASES DO TRATAMENTO	MEDICAMENTOS	FAIXA DE PESO	UNIDADE/DOSE	MESES
Manutenção (4RH)^(b)	RH 300/150 mg ou 150/75 mg, comprimido em dose fixa combinada	20 a 35 kg	1 comprimido de 300/150 mg ou 2 comprimidos de 150/75 mg	4
		36 a 50 kg	1 comprimido de 300/150 mg + 1 comprimido de 150/75 mg ou 3 de comprimidos de 150/75 mg	
		51 a 70 kg	2 comprimidos de 300/150 mg ou 4 comprimidos de 150/75 mg	
		Acima de 70 kg	2 comprimidos de 300/150 mg + 1 comprimido de 150/75 mg ou 5 comprimidos de 150/75 mg	

Fonte: CGTM/Dathi/SVSA/MS.

^(a) RHZE: combinação de rifampicina (R), isoniazida (H), pirazinamida (Z) e etambutol (E).

^(b) RH: combinação de rifampicina (R) e isoniazida (H).

O Quadro 5 descreve os esquemas de tratamento da TB meningoencefálica.

Quadro 5 – Esquema para tratamento da tuberculose meningoencefálica e osteoarticular em adultos

FASES DO TRATAMENTO	MEDICAMENTOS	FAIXA DE PESO	UNIDADE/DOSE	MESES
Intensiva (2RHZE)^(a)	RHZE 150/75/400/275 mg, comprimido em dose fixa combinada	20 a 35 kg	2 comprimidos	2
		36 a 50 kg	3 comprimidos	
		51 a 70 kg	4 comprimidos	
		Acima de 70 kg	5 comprimidos	

continua

conclusão

FASES DO TRATAMENTO	MEDICAMENTOS	FAIXA DE PESO	UNIDADE/DOSE	MESES
Manutenção (10RH) ^(b)	RH 300/150 mg ou 150/75 mg, comprimido em dose fixa combinada	20 a 35 kg	1 comprimido de 300/150 mg ou 2 comprimidos de 150/75 mg	10
		36 a 50 kg	1 comprimido de 300/150 mg + 1 comprimido de 150/75 mg ou 3 comprimidos de 150/75 mg	
		51 a 70 kg	2 comprimidos de 300/150 mg ou 4 comprimidos de 150/75 mg	
		Acima de 70 kg	2 comprimidos de 300/75 mg + 1 comprimido de 150/75 mg ou 5 comprimidos de 150/75 mg	
Nos casos de meningoencefalite:				
Associar corticoide: prednisona (1 a 2 mg/kg/dia) por quatro semanas ou, nos casos graves de meningite tuberculosa, dexametasona injetável (0,3 a 0,4 mg/kg/dia), por quatro a oito semanas, com redução gradual da dose nas quatro semanas subsequentes. Para evitar sequelas em casos de meningite tuberculosa, recomenda-se iniciar a fisioterapia o mais cedo possível.				

Fonte: CGTM/Dathi/SVSA/MS.

^(a) RHZE: combinação de rifampicina (R), isoniazida (H), pirazinamida (Z) e etambutol (E).

^(b) RH: combinação de rifampicina (R) e isoniazida (H).

A **rifampicina** é o principal medicamento para o tratamento da TB e sua utilização deve ser priorizada. Trata-se de um fármaco de eficácia comprovada e extenso histórico de uso no tratamento da TB, devendo fazer parte do esquema preferencial de tratamento para a doença. Além disso, permite a utilização da formulação com doses fixas combinadas (RHZE e RH), otimizando a adesão.

A rifabutina está recomendada em substituição à rifampicina quando for necessário associar ou manter o inibidor da protease/ritonavir (IP/r) no esquema antirretroviral. A rifabutina é menos ativa que a rifampicina na indução do sistema enzimático P-450 CYP3A e, por esse motivo, parece exercer menor redução dos níveis séricos dos antirretrovirais (ARV). Contudo, os ARV podem ocasionar oscilação nos níveis séricos da rifabutina, aumentando o risco de toxicidade ou, no caso de baixa adesão à Tarv, redução dos níveis da rifabutina, o que pode levar a resistência a rifamicinas. O uso da rifabutina não permite doses fixas combinadas. **A dose da rifabutina é de 150 mg/dia.**

O uso da rifabutina em associação com IP deverá ser indicado apenas quando existir contraindicação a outros esquemas de ARV que admitam o uso da rifampicina.

O uso da rifabutina não permite a utilização dos comprimidos em doses fixas combinadas para tratamento da TB.

O Quadro 6 descreve o esquema com rifabutina.

Quadro 6 – Esquema com rifabutina para tratamento de adultos

FASES DO TRATAMENTO	MEDICAMENTO	DOSE	Dose (mg/dia) para cada faixa de peso (kg)				
			30 a 35 kg	36 a 45 kg	46 a 55 kg	56 a 70 kg	Acima de 70 kg
Fase de ataque (2 meses)	Rifabutina	2,5 a 5 mg/kg/dia	150	150	150	150	150
	Isoniazida	4 a 6 mg/kg/dia	150	200	300	300	300
	Pirazinamida	20 a 30 mg/kg/dia	1.000	1.000	1000 a 1.500	1.500	2.000
	Etambutol	15 a 25 mg/kg/dia	800	800	800 a 1.200	1.200	1.200
Fase de manutenção (4 meses)	Rifabutina	2,5 a 5 mg/kg/dia	150	150	150	150	150
	Isoniazida	4 a 6 mg/kg/dia	150	200	300	300	300

Fonte: CGTM/Dathi/SVSA/MS.

Na indisponibilidade da rifabutina, deve-se substituí-la por levofloxacino e estender a fase de manutenção até se completarem 12 meses de tratamento, sendo dois meses de levofloxacino, isoniazida, etambutol e pirazinamida seguidos de 10 meses de levofloxacino, isoniazida e etambutol.

3.4.2 Tarv para pessoas vivendo com TB-HIV

A Tarv é recomendada a todas as pessoas com TB-HIV, independentemente da forma clínica da TB.

O melhor momento para o início da Tarv, em pessoas com a coinfeção TB-HIV, foi avaliado por ensaios clínicos multicêntricos e uma recente revisão sistemática.

*Recomenda-se o início da Tarv em **ATÉ** sete dias após o início do tratamento para TB, independentemente do CD4.*

A revisão sistemática recente¹⁴ mostrou que a introdução rápida da Tarv reduz a mortalidade em PVHA com CD4 inferior ou igual a 50 células/mm³. Os resultados mostraram que a síndrome inflamatória da reconstituição imune (Siri) foi mais frequente nessas pessoas, embora a mortalidade relacionada à Siri não tenha sido comum.

Nos casos de meningite tuberculosa, recomenda-se que o início da Tarv ocorra, preferencialmente, entre a 4ª e a 6ª semana do início do tratamento para a TB.

Podem-se encontrar três cenários na coinfeção TB-HIV:

a. Pessoas que são diagnosticadas concomitantemente com ambas as afecções – sem uso de Tarv ou sem tratamento de TB:

Nesse cenário, há indicação de tratamento da TB e do HIV. O tratamento para tuberculose deverá ser instituído imediatamente e o tratamento com ARV iniciado em até uma semana para PVHA sem evidência por dados exclusivamente clínicos de meningite tuberculosa.

Nos casos de meningite tuberculosa, o início da Tarv deve ocorrer, usualmente, após a 4ª semana de tratamento para a TB. Em locais que disponham de especialistas e acompanhamento frequente para avaliação de efeitos adversos e Siri, a introdução da Tarv pode ser mais precoce, principalmente nas PVHA com CD4 inferior a 50 células/mm³. Por outro lado, em locais com dificuldade de acesso a serviços e profissionais especializados, o tempo pode ser estendido. Informações complementares estão disponíveis no Módulo 1: Tratamento.

b. Pessoas em que inicialmente se realiza o diagnóstico da TB e, durante o tratamento da TB, ocorre o diagnóstico do HIV:

Nesse cenário, essas pessoas têm indicação de início **imediato de Tarv**.

c. PVHA já em uso de Tarv quando ocorre o diagnóstico da TB:

Essas PVHA devem **iniciar imediatamente o tratamento para TB**. Entretanto, é importante avaliar a Tarv em uso quanto à compatibilidade (interações medicamentosas) com os tuberculostáticos. Se necessário, a substituição de ARV deve ser realizada para garantir o tratamento da TB e a manutenção de esquema ARV eficaz.

Os benefícios do início precoce da Tarv superam o risco da Siri. O receio da ocorrência da Siri não deve retardar o início da Tarv.

3.4.3 Esquema ARV recomendado para pessoas com TB-HIV

O dolutegravir associado a tenofovir/lamivudina é a opção preferencial para o tratamento de pessoas com TB-HIV. Devido à interação com rifampicina, a dose de dolutegravir deve ser aumentada para 50 mg de 12/12h, em razão do efeito de indução no metabolismo. Somente duas semanas após o término do tratamento da TB (rifampicina), a dose única habitual pode ser retomada.

A genotipagem pré-tratamento está indicada para as pessoas vivendo com TB e HIV (vírgens de Tarv) de forma a orientar o esquema terapêutico. Contudo, ressalta-se que o início da Tarv não deve ser adiado pela não obtenção do resultado desse exame.

Os esquemas de Tarv inicial preferencial para adultos com a coinfeção TB-HIV estão descritos no Quadro 7.

Quadro 7 – Esquemas de Tarv inicial para adultos com a coinfeção TB-HIV

SITUAÇÃO	ESQUEMA ARV	OBSERVAÇÃO
Coinfeção TB-HIV ➤ Preferencial	Tenofovir 300 mg ^(a) / lamivudina 300 mg ("2 em 1") 1x/dia + Dolutegravir 50 mg 12/12h	Após o término do tratamento para TB, a dose dobrada de dolutegravir deve ser mantida por 15 dias.
Coinfeção TB-HIV ^(a) ➤ Alternativo	Tenofovir 300 mg ^(a) / lamivudina 300 mg / efavirenz 600 mg ^(b) ("3 em 1") 1x/dia	Após o término do tratamento para TB, reavaliar a troca de efavirenz por dolutegravir.

Fonte: Dathi/SVSA/MS.

Legenda: Tarv = terapia antirretroviral; TB = tuberculose; ARV = antirretroviral.

^(a) O tenofovir é contraindicado como terapia inicial em pessoas com disfunção renal pré-existente, taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) abaixo de 60 mL/minuto ou insuficiência renal. Usar com precaução em pessoas com osteoporose/osteopenia, hipertensão arterial sistêmica e diabetes melito não controladas. Se usado, ajustar dose quando a TFGe estiver abaixo de 50 mL/min.

^(b) Realizar exame de genotipagem pré-tratamento e iniciar Tarv, de forma a orientar o esquema terapêutico.

O esquema de Tarv composto por raltegravir associado a tenofovir/lamivudina é uma opção alternativa de tratamento para pessoas com TB-HIV. O raltegravir apresenta interação medicamentosa com a rifampicina. A dose de raltegravir recomendada para o uso concomitante com a rifampicina é 800 mg, duas vezes ao dia^{15,16}.

Nos casos de PVHA em falha de tratamento com dolutegravir ou com resistência no gene da integrase, um IP + ritonavir em geral é necessário para compor um esquema de resgate eficaz. Este deve ser baseado no histórico de ARV, nos testes de genotipagem e nos princípios de resgate. A inclusão de um IP + ritonavir contraindica o uso de rifampicina, que deve ser substituída por rifabutina (Quadro 6).

O Quadro 8 descreve as opções de Tarv para pessoas com coinfeção TB-HIV em tratamento para TB.

Quadro 8 – Opções de esquema ARV para adultos com a coinfeção TB-HIV

SITUAÇÃO	RECOMENDAÇÃO
PVHA com TB, virgem de tratamento para HIV	Iniciar tratamento para TB com RHZE e iniciar Tarv, em ordem de prioridade: 1. Tenofovir ^(a) /lamivudina + dolutegravir 12/12h (preferencial); 2. Tenofovir ^(a) /lamivudina/efavirenz (em caso de genotipagem pré-tratamento sem resistência a esse esquema ARV).
PVHA com diagnóstico de TB, em Tarv	Iniciar tratamento para TB com RHZE e, caso necessário, adequar a Tarv individualizando a avaliação. Considerar histórico de uso de ARV, toxicidades, contraindicações, falhas virológicas e genotipagens prévias (se disponíveis) ^(b) .
PVHA com TB, em perda de seguimento	Tenofovir ^(a) /lamivudina + dolutegravir 12/12h.
Presença de efeitos adversos graves, falha ao tratamento para TB ou TB resistente	Encaminhar aos serviços de referência em TB, para avaliação por especialista e uso de esquemas especiais. Deverá haver um seguimento cooperado entre as equipes de atenção à PVHA.

Fonte: Dathi/SVSA/MS.

Legenda: ARV = antirretroviral; TB = tuberculose; PVHA = pessoas vivendo com HIV ou aids; RHZE = combinação de rifampicina (R), isoniazida (H), pirazinamida (Z) e etambutol (E); Tarv = terapia antirretroviral.

^(a) Em caso de contraindicação ao tenofovir, ver o Capítulo 6 – Como iniciar, do Módulo 1: Tratamento.

^(b) A associação de inibidor de protease/ritonavir (IP/r) não é recomendada em PVHA em uso de rifampicina. Nos casos de necessidade de uso de IP + ritonavir, manter essa combinação na dose habitual e substituir a rifampicina pela rifabutina. As PVHA em interrupção de tratamento que retornam para acompanhamento e aquelas em falha virológica que apresentam coinfeção com TB devem seguir as recomendações abordadas no Módulo 1: Tratamento.

3.5 Síndrome inflamatória da reconstituição imune e TB

A Siri pode ocorrer em pessoas com coinfeção TB-HIV que iniciam Tarv. É um evento relativamente comum, presente entre 8% e 43% dos casos no início da Tarv¹⁷.

Costuma decorrer de resposta paradoxal ou desmascaramento, levando a uma resposta inflamatória exacerbada, que estimula a formação de granulomas. O resultado é o agravamento de lesões pré-existentes, o aparecimento de novos sinais e sintomas ou achados radiológicos de novas lesões, tais como linfadenomegalias com sinais flogísticos, que podem evoluir para fistulização e compressão de estruturas nobres ou levar à perfuração de órgãos, como o intestino. Esse fenômeno ocorre em resposta a antígenos micobacterianos e não caracteriza falha no tratamento da TB nem no do HIV^{18–21}.

O diagnóstico da síndrome pressupõe a exclusão de fatores como resistência aos medicamentos para o tratamento da TB, baixa adesão ao tratamento e outros diagnósticos diferenciais definidores de aids.

O tratamento da Siri é feito com corticoterapia nos casos moderados a graves. A dose de prednisona mais frequentemente utilizada é de 1 a 2 mg/kg/dia, por um

período de duas semanas, seguida de uma redução de 0,75 mg/kg/dia por mais duas semanas^{22,23}.

Não há indicação de interrupção da Tarv ou do tratamento da TB para obter melhora da Siri.

O início concomitante do tratamento da TB e da Tarv continua sendo contraindicado, uma vez que pode aumentar o risco de intolerância e toxicidade, dificultando a identificação dos medicamentos envolvidos e piorando a adesão.

3.6 Efeitos adversos associados aos medicamentos para tratamento da TB e aos ARV

O tratamento concomitante para TB e HIV apresenta aspectos peculiares, em decorrência do grande número de medicamentos utilizados e da sobreposição dos efeitos adversos. O Quadro 9 descreve as principais reações associadas ao tratamento de TB e aos ARV.

Quadro 9 – Principais efeitos adversos associados ao tratamento de TB e aos ARV

EFEITOS ADVERSOS	TARV	TB	OBSERVAÇÕES
Confusão mental, insônia, pesadelos, tonturas	Efavirenz	Terizidona, isoniazida, etionamida e fluoroquinolonas	Sintomas transitórios (2–3 semanas). Se não houver melhora, considerar a substituição de medicamentos.
Depressão	Efavirenz	Terizidona, fluoroquinolonas, etionamida, isoniazida	Avaliar a influência de circunstâncias socioeconômicas e antidepressivos. Reduzir a dosagem de medicamentos. Se possível, avaliar a substituição de medicamentos.
Cefaleia	Zidovudina, efavirenz, atazanavir/r, raltegravir, lopinavir/r.	Terizidona, fluoroquinolonas	Diagnóstico diferencial com outras doenças infecciosas; prescrição de sintomáticos. Em geral é autolimitada.

continua

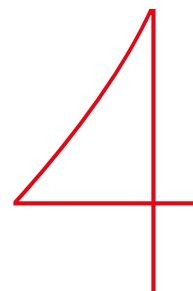
conclusão

EFEITOS ADVERSOS	TARV	TB	OBSERVAÇÕES
Náuseas e vômitos	Atazanavir /r, darunavir /r, raltegravir	Etionamida, PAS, fluoroquinolonas, pirazinamida, isoniazida e outros	Hidratação; prescrição de sintomáticos. A necessidade de retirada do medicamento é incomum. Avaliar a função hepática.
Dor abdominal	Todos	Clofazimina, etionamida, PAS	Avaliar pancreatite, hepatotoxicidade e acidose láctica.
Hepatotoxicidade	Efavirenz, atazanavir /r, etravirina, darunavir /r	Pirazinamida, rifampicina, isoniazida, PAS, etionamida, fluoroquinolonas	Interrupção até a resolução. Considerar substituir os medicamentos mais hepatotóxicos.
Rash cutâneo	Abacavir, efavirenz, atazanavir /r, etravirina, enfuvirtida, maraviroque	Isoniazida, rifampicina, pirazinamida, PAS, fluoroquinolonas e outros	Suspender o esquema; prescrever sintomáticos. A reintrodução do abacavir é sempre contraindicada.
Acidose láctica	Zidovudina, lamiduvina	Linezolida	Suspender os medicamentos.
Nefrotoxicidade	Tenofovir	Aminoglicosídeos	Suspender os medicamentos. Reajustar as doses dos demais de acordo com o <i>clearance</i> de creatinina.
Mielodepressão	Zidovudina	Linezolida, rifampicina (rara), isoniazida (rara)	Suspender os medicamentos mais agressivos (zidovudina e linezolida); monitorar hemograma.

Fonte: Dathi/SVSA/MS.

Legenda: TB = tuberculose; ARV = antirretrovirais; Tarv = terapia antirretroviral; PAS = ácido paraminossalicílico; r = ritonavir.

Para mais informações referentes ao tratamento, ao manejo de efeitos adversos e ao acompanhamento das pessoas com TB e HIV, consultar o “Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil”³ vigente.



HEPATITES VIRAIS E HIV

4.1 Hepatite C e HIV

A coinfeção do vírus da hepatite C (HCV) com o HIV foi responsável por 8,3% (17.788) dos casos notificados de HCV entre os anos de 2007 a 2021, observando-se, ao longo do período, redução no percentual de coinfeção, que foi de 7,6% em 2021²⁴.

As principais formas de transmissão do HCV são^{25–32}:

a. Via parenteral:

- › compartilhamento de agulhas e seringas;
- › falha na esterilização de equipamentos perfurocortantes;
- › reutilização de materiais com resíduo biológico;
- › sangue e derivados.

b. Via sexual (sem uso de preservativo): mais comumente observada entre homens que fazem sexo com homens (HSH), especialmente naqueles vivendo com HIV.

Todas as pessoas vivendo com HIV ou aids que iniciam o tratamento devem ser testadas para hepatite C, devendo a triagem ser anual ou a intervalos menores nos casos em que haja exposição de risco.

Pessoas com a coinfeção HCV-HIV devem ser vacinadas contra as hepatites A e B, caso sejam suscetíveis a essas doenças, considerando os ajustes de doses e a realização da sorologia pós-vacinação para hepatite B.

Pessoas com histórico de tratamento para HCV com resposta virológica sustentada devem ser monitorados por meio da avaliação das transaminases (ALT e AST). Nos casos em que há exposição sexual desprotegida, outra vulnerabilidade para a aquisição de hepatite C ou alteração laboratorial, recomenda-se avaliação anual de reinfeção e coleta de HCV-RNA³³.

O tratamento da infecção pelo vírus da hepatite C está em rápida evolução. Os dados sugerem que as pessoas com a coinfeção HIV-HCV tratados com os novos esquemas de medicamentos orais têm taxas de resposta virológica sustentada comparáveis às das pessoas com monoinfecção pelo HCV^{4,34}.

As atuais alternativas terapêuticas disponíveis para o tratamento da hepatite C apresentam alta efetividade terapêutica e são comparáveis entre si em situações clínicas semelhantes. Apenas algumas características as diferenciam, tais como: indicações para determinadas populações, diferenças inerentes à comodidade posológica e o preço praticado pelas indústrias fabricantes.

São priorizadas as alternativas com menor impacto financeiro sobre o sistema, sem deixar de garantir o acesso a terapias seguras e eficazes para as pessoas com hepatite C.

O tratamento da hepatite C crônica está indicado a todos os adultos com a coinfeção HCV-HIV, independentemente do CD4 ou do grau de fibrose hepática.

Para a escolha dos medicamentos para tratamento e retratamento da hepatite C em pessoas vivendo com HIV, consultar as orientações técnicas vigentes acerca das tecnologias disponíveis no SUS, em: <https://www.gov.br/aids/pt-br/central-de-conteudo>.

É aconselhável, principalmente nas PVHA com CD4 abaixo de 200 células/mm³, iniciar primeiramente o tratamento para a infecção pelo HIV e atingir a supressão viral antes de instituir o tratamento da hepatite C^{33,35,36}.

4.2 Hepatite B e HIV

Todas as pessoas vivendo com HIV ou aids devem ser triadas para a infecção pelo vírus da hepatite B (HBV) e vacinadas caso sejam susceptíveis a essa infecção.

Pessoas com a coinfeção HIV-HBV devem ser orientadas a evitar o consumo de álcool e outras substâncias hepatotóxicas.

Pessoas com a coinfeção HIV-HBV que sejam susceptíveis à infecção pelo vírus da hepatite A devem ser vacinadas.

A coinfeção com hepatite B e HIV tem um profundo impacto no curso da infecção pelo HBV, influenciando a história natural da doença. Há uma progressão mais rápida para cirrose e carcinoma hepatocelular, maior mortalidade relacionada à doença hepática e pior resposta ao tratamento em comparação com pessoas com HBV e sem infecção pelo HIV^{4,36}.

Em pessoas com a coinfeção HBV-HIV, o HIV aumenta a replicação do HBV, levando à forma mais grave de doença hepática. Uma vez com o HBV, o indivíduo tende a evoluir com menores taxas de soroconversão espontânea do HBeAg/anti-HBe e HBsAg/anti-HBs, além de apresentar altas taxas de replicação viral³⁷⁻³⁹.

4.2.1 Tratamento do HBV em pessoas vivendo com HIV

O tenofovir é um ARV com atividade contra o HIV e contra o HBV, diminuindo o risco de progressão para cirrose e carcinoma hepatocelular.

Pessoas com a coinfeção HIV-HBV devem ter sua Tarv estruturada com tenofovir.

Se houver contraindicação ao uso de tenofovir, pode-se fazer uso do tenofovir alafenamida ou do entecavir. Ressalta-se que o entecavir não deve ser considerado parte do esquema de Tarv, devendo a substituição do tenofovir ser feita por um ARV com atividade supressiva plena contra o HIV.

Nos casos de modificação de Tarv por falha virológica ao HIV, o tenofovir deverá ser mantido como tratamento contra o HBV, em combinação com outros ARV com atividade adequada à supressão viral do HIV.

A descontinuação de agentes com atividade anti-HBV pode causar dano hepatocelular grave, resultante da reativação do HBV. Deve-se aconselhar as pessoas a não interromper esses medicamentos e monitorá-los cuidadosamente durante eventuais interrupções da Tarv e do tratamento do HBV⁴⁰.

Alguns ARV podem aumentar os níveis de transaminases. Os valores e a magnitude dessa elevação são maiores na coinfeção HIV-HBV do que na monoinfeção pelo HIV⁴¹⁻⁴³.

A etiologia e as consequências de tais alterações nos testes de função hepática não são claras, uma vez que essas mudanças podem se resolver com a continuidade da Tarv. No entanto, sugere-se suspender o medicamento suspeito pela alteração em caso de aumento do nível sérico de ALT acima de cinco a dez vezes o limite superior da normalidade. Contudo, a elevação dos níveis séricos das transaminases em pessoas com HIV-HBV pode indicar soroconversão do HBeAg pela reconstituição imunológica. Assim, a causa das elevações deve ser investigada antes da interrupção de dado medicamento.

Pessoas com a coinfeção HIV-HBV podem evoluir com "hepatite B oculta"⁴⁴, caracterizada por baixa carga viral do HBV e HBsAg não reagente, estando autorizada a realização semestral de exame de quantificação da carga viral do HBV para elucidação diagnóstica⁴⁵.

Para mais informações, consultar o "Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Hepatite B e Coinfecções", disponível em <https://www.gov.br/aids/pt-br/central-de-conteudo>.

5

SÍFILIS E HIV

A sífilis é uma infecção bacteriana de caráter sistêmico, causada pelo *Treponema pallidum*, uma bactéria Gram-negativa do grupo das espiroquetas. É transmitida principalmente por via sexual ou vertical.

Nos últimos anos, a sífilis vem apresentando tendência de crescimento na maioria dos países de renda média, como é o caso brasileiro^{46,47}.

A prevalência de sífilis é maior entre as pessoas vivendo com HIV ou aids que entre as pessoas negativas para o HIV, e a coinfeção está associada ao aumento no risco tanto de aquisição quanto de transmissão do HIV. Úlceras genitais podem facilitar a transmissão sexual e perinatal do HIV. A quebra da integridade do epitélio mucoso ocasiona uma via de entrada para o vírus. Além disso, há um influxo local de linfócitos T-CD4+ e um aumento da expressão de correceptores CCR5 em macrófagos, o que eleva a probabilidade de aquisição do HIV⁴⁸.

A aquisição de sífilis e outras infecções sexualmente transmissíveis (ISTs) em PVHA confirma a vulnerabilidade dessas pessoas e a falha na adesão às orientações de prevenção. Muitas vezes, as questões econômicas e a estigmatização social também limitam o acesso aos cuidados de saúde⁴⁹.

Entre as pessoas vivendo com HIV ou aids, a infecção por sífilis pode apresentar um espectro de sinais e sintomas amplo. Além disso, nesses casos, a coinfeção sífilis-HIV pode alterar a história natural, o diagnóstico e o manejo da

doença^{50–54}. A presença de *T. pallidum* no organismo também acelera a evolução da infecção pelo HIV para a aids⁵⁵.

A infecção por sífilis está relacionada, independentemente da Tarv, a um aumento transitório da carga viral do HIV e a uma redução do CD4. Portanto, caso a PVHA previamente estável apresente elevações súbitas da carga viral do HIV, deve-se considerar a infecção por sífilis no diagnóstico diferencial^{55–57}.

5.1 Rastreamento de sífilis em pessoas vivendo com HIV assintomáticas

Todas as PVHA com vida sexual ativa devem ser rastreadas a cada seis meses para sífilis. Em caso de uso abusivo de álcool e outras drogas, múltiplas parcerias, parcerias anônimas e/ou desconhecidas ou troca de sexo por dinheiro, recomendam-se testagens mais frequentes⁵⁵.

O rastreamento deve ser realizado com o teste disponível no local, seguindo-se os fluxogramas disponíveis no “Manual Técnico para o Diagnóstico da Sífilis”¹⁵⁹.

Os testes rápidos disponibilizados pelo Ministério da Saúde são do tipo treponêmico, os quais são os mais indicados para iniciar a investigação de sífilis, por serem os primeiros testes imunológicos a se tornarem reagentes. No entanto, para avaliar a atividade da doença e o seguimento pós-tratamento, os testes treponêmicos são insuficientes, sendo necessária a complementação por meio de teste não treponêmico (ex.: VDRL, RPR).

O diagnóstico de sífilis sinaliza a necessidade de avaliação para outras ISTs e hepatites virais.

Os testes rápidos são práticos e de fácil execução, com leitura do resultado em, no máximo, 30 minutos. Podem ser realizados com amostras de sangue total colhidas por punção digital ou venosa. Têm a vantagem de serem realizados no momento da consulta, possibilitando o tratamento imediato.

5.2 Manifestações clínicas da sífilis

As manifestações clínicas da sífilis nas PVHA são geralmente semelhantes às das pessoas sem infecção pelo HIV, com algumas particularidades que serão abordadas no Quadro 10.

Cerca de um terço das infecções por sífilis em pessoas vivendo com HIV ou aids são assintomáticas.

A úlcera genital da sífilis primária é tipicamente indolor e às vezes não é percebida, por se encontrar em local de difícil visualização (ex.: vagina, colo do útero, ânus, reto,

cavidade oral). Essas características contribuem para a persistência da transmissão da infecção, pois é nos estágios mais precoces (sífilis primária e secundária) que se observa maior infectividade.

A infecção por sífilis é dividida em estágios baseados em achados clínicos, que orientam tanto o tratamento como o seguimento das pessoas com a infecção.

Quando não há sinais e sintomas de sífilis (ausência de evidência de infecção primária, secundária ou terciária), o diagnóstico somente pode ser realizado por testes imunológicos. Nesse caso, a sífilis passa a ser classificada pelo tempo de infecção:

- › sífilis latente recente: menos de um ano de evolução;
- › sífilis latente tardia: mais de um ano de evolução.

Quadro 10 – Estágios clínicos da sífilis

ESTÁGIO	DURAÇÃO	MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS ⁵⁹⁻⁶⁴
Primária	10 a 90 dias (média 21 dias)	› Cancro duro: nódulo indolor único no local do contato, que se ulcera rapidamente. Pode ser observado na genitália, períneo, ânus, reto, orofaringe, lábios e mãos. › Lesão rica em treponemas. › Particularidades em PVHA: nódulos múltiplos ou atípicos; eventual ausência de manifestação inicial.
Secundária	6 a 8 semanas	› Sinais e sintomas sistêmicos: febre, perda ponderal, mialgia, linfonodomegalia, mal-estar, adinamia. › <i>Rash</i> cutâneo: morfologia variada; pode ser disseminado, acometendo principalmente a palma das mãos e a planta dos pés. › Condiloma plano ou condiloma lata: lesões pápulo-hipertróficas nas mucosas ou pregas cutâneas. › Alopecias e madarose. › Particularidades em PVHA: progressão mais rápida e/ou extensa; "sífilis maligna" ou sífilis ulceronodular.

continua

conclusão

ESTÁGIO	DURAÇÃO	MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS ⁵⁹⁻⁶⁴
Latente	Recente (até 1 ano)	› Assintomática. › Podem ocorrer relapsos de lesões de secundarismo. › Grande parte dos diagnósticos ocorre nesse estágio, observando-se reatividade nos testes imunológicos que detectam anticorpos.
	Tardia (mais de 1 ano)	
Terciária	Mais de 1 ano até décadas após a infecção primária	› Na neurosífilis: paresias, <i>tabes dorsalis</i>, perda de visão, perda auditiva e alterações psiquiátricas. › Sífilis ocular. › Manifestações cardiovasculares: dilatação aórtica, regurgitação aórtica, estenose do óstio carotídeo. › Gomas sífilíticas: tumorações (com tendência a liquefação) na pele, mucosas, ossos ou qualquer tecido. › Particularidades em PVHA: uveíte ou meningite são mais comuns^(a).

Fonte: Dathi/SVSA/MS.

Legenda: PVHA = pessoas vivendo com HIV ou aids.

^(a) Essas apresentações clínicas podem ocorrer em qualquer fase da infecção por *T. pallidum*.

Diante de um indivíduo com diagnóstico confirmado de sífilis em que não seja possível inferir a duração da infecção, deve-se tratar o caso como sífilis latente tardia.

5.2.1 Neurosífilis

A neurosífilis ocorre em qualquer fase da sífilis, com diferentes apresentações clínicas. O *T. pallidum* pode invadir precocemente o SNC e a neuroinvasão pode ser transitória. Os preditores da persistência do *T. pallidum* no SNC e o início de sinais e sintomas clínicos não estão bem estabelecidos⁶⁵.

A **neurosífilis recente** é um estágio que coexiste com a infecção primária, secundária ou latente precoce, ou até um a dois anos após a infecção primária, com ou sem sintomas. A neurosífilis recente pode se apresentar como meningite assintomática ou sintomática. Os sintomas costumam se manifestar como meningite sífilítica (cefaleia, meningismo e/ou alteração de nervos cranianos, com consequente diminuição da acuidade visual e/ou auditiva) ou sífilis meningovascular (acidente vascular encefálico)⁶⁶.

A **neurossífilis tardia** afeta principalmente o parênquima do SNC e ocorre anos ou décadas após a infecção inicial.

Os casos de “neurorrecaída” – ou seja, a apresentação de neurossífilis sintomática após o tratamento de sífilis precoce – são mais relatados em pessoas vivendo com HIV ou aids.

A investigação de sinais e sintomas neurológicos deve ser realizada em todas as pessoas com a coinfeção sífilis e HIV.

5.3 Diagnóstico e interpretação laboratorial

O diagnóstico da infecção por sífilis exige uma correlação entre dados clínicos, resultados de testes laboratoriais, histórico de infecções passadas e investigação de exposição recente.

Os testes laboratoriais utilizados para o diagnóstico da sífilis são divididos em duas categorias: exames diretos e testes imunológicos. No momento da escolha dos testes, é importante considerar não somente os testes disponíveis, mas também o provável estágio da sífilis a ser diagnosticado. Os testes imunológicos são os mais utilizados na prática clínica.

O Quadro 11 apresenta os principais testes laboratoriais empregados no diagnóstico da infecção por sífilis e suas categorias.

Quadro 11 – Principais testes laboratoriais empregados no diagnóstico da infecção por sífilis

Exames diretos		Microscopia em campo escuro	› Recomendados para estágios clínicos sintomáticos (sífilis primária e secundária).
		Pesquisa direta com material corado	› Não recomendados para lesões de cavidade oral.
Testes imunológicos	Não treponêmicos	VDRL	› Detectam anticorpos anticardiolipina, que não são específicos para os antígenos do <i>T. pallidum</i>. › Quantificáveis (ex.: 1:2, 1:4, 1:8). › Importantes para o diagnóstico e o monitoramento da resposta ao tratamento.
		RPR	
		TRUST	
		USR	
	Treponêmicos	Teste rápido	› Detectam anticorpos específicos para os antígenos do <i>T. pallidum</i>. › São os primeiros a se tornarem reagentes. › Na maioria das vezes, permanecem reagentes mesmo após o tratamento. › São importantes para o diagnóstico, mas não são indicados para o monitoramento da resposta ao tratamento.
		FTA-Abs	
		ELISA/EQL/CMIA	
		TPHA/TTPA/MHA-TP	

Fonte: Dathi/SVSA/MS.

Para estabelecer o diagnóstico de sífilis, são necessários, pelo menos, dois testes imunológicos. As possíveis interpretações relacionadas aos testes diagnósticos são abordadas no Quadro 12.

Quadro 12 – Resultados de testes treponêmicos e não treponêmicos para sífilis, interpretação e conduta

PRIMEIRO TESTE	+	TESTE COMPLEMENTAR	POSSÍVEIS INTERPRETAÇÕES	CONDUTA
Teste treponêmico: reagente	+	Teste não treponêmico: reagente	Diagnóstico de sífilis. Classificação do estágio clínico a ser definida de acordo com o tempo de infecção e o histórico de tratamento. Cicatriz sorológica: tratamento anterior documentado com queda da titulação em pelo menos duas diluições.	Quando sífilis: tratar, realizar monitoramento com teste não treponêmico e notificar o caso de sífilis. Quando confirmado caso de cicatriz sorológica: apenas orientar.
Teste treponêmico: reagente	+	Teste não treponêmico: não reagente	Realiza-se um terceiro teste treponêmico com metodologia diferente do primeiro. - Se reagente: diagnóstico de sífilis ou cicatriz sorológica. - Se não reagente: considera-se resultado falso-reagente para o primeiro teste, sendo excluído o diagnóstico de sífilis. Se o terceiro teste treponêmico não estiver disponível, avaliar exposição de risco, sinais e sintomas e histórico de tratamento para definição de conduta. Se não houver história prévia de tratamento, considerar sífilis latente tardia.	Quando sífilis: tratar, realizar monitoramento com teste não treponêmico e avaliar critério de notificação de sífilis. Quando confirmado caso de cicatriz sorológica: apenas orientar. Para os casos concluídos como ausência de sífilis: apenas orientar.

continua

conclusão

PRIMEIRO TESTE	+	TESTE COMPLEMENTAR	POSSÍVEIS INTERPRETAÇÕES	CONDUTA
Teste não treponêmico: reagente	+	Teste treponêmico: reagente	Diagnóstico de sífilis. - Classificação do estágio clínico a ser definida de acordo com o tempo de infecção e o histórico de tratamento. Cicatriz sorológica: tratamento anterior documentado com queda da titulação em pelo menos duas diluições. Realiza-se um terceiro teste treponêmico com metodologia diferente do primeiro. O resultado final do fluxograma será definido pelo resultado desse terceiro teste. - Se reagente, diagnóstico de sífilis ou cicatriz sorológica. - Se não reagente, considera-se resultado falso-reagente para o primeiro teste, sendo excluído o diagnóstico de sífilis. Se o terceiro teste treponêmico não estiver disponível, avaliar exposição de risco, sinais e sintomas e histórico de tratamento para definição de conduta.	Quando sífilis: tratar, realizar monitoramento com teste não treponêmico e notificar o caso de sífilis. Quando confirmado caso de cicatriz sorológica: apenas orientar.
Teste não treponêmico: não reagente	+	Teste treponêmico: não reagente	Ausência de infecção ou período de incubação (janela imunológica) de sífilis recente.	Quando sífilis: tratar, realizar monitoramento com teste não treponêmico e avaliar critério de notificação de sífilis. Quando confirmado caso de cicatriz sorológica: apenas orientar. Para os casos concluídos como ausência de sífilis: apenas orientar.
Teste não treponêmico: não reagente ou Teste treponêmico: não reagente	+	Não realizar teste complementar se o primeiro teste for não reagente e se não houver suspeita clínica de sífilis primária		Em caso de suspeita clínica e/ou epidemiológica, solicitar nova coleta de amostra em 30 dias. Isso não deve, no entanto, retardar a instituição do tratamento, caso o diagnóstico de sífilis seja o mais provável (ex.: visualização de úlcera anogenital) ou o retorno da pessoa ao serviço de saúde não possa ser garantido.

Fonte: Dathi/SVSA/MS.

5.3.1 Possíveis dúvidas diagnósticas

Para pessoas que apresentam testes não treponêmicos reagentes com títulos baixos, normalmente iguais ou inferiores a 1:4, faz-se necessária a diferenciação entre diagnóstico de sífilis, cicatriz sorológica (resposta imunológica benigna) ou teste falso-reagente.

- › **Diagnóstico:** recomenda-se investigar sinais e sintomas, avaliar histórico de tratamento e, em alguns casos, repetir o teste não treponêmico para verificar possível aumento da titulação.
- › **Cicatriz sorológica:** persistência de resultados reagentes nos testes treponêmicos e/ou nos testes não treponêmicos com baixa titulação após o tratamento adequado para sífilis, afastada a possibilidade de reinfecção. Esse termo é utilizado para as situações em que a pessoa, comprovadamente tratada, apresenta queda da titulação em duas diluições, mas ainda mostra reatividade nos testes. Nesses casos, os testes treponêmicos tendem a ser reagentes, e os testes não treponêmicos quantitativos apresentam baixos títulos (iguais ou inferiores a 1:4).
- › **Teste falso-reagente:** algumas situações podem gerar quadros de testes não treponêmicos falso-reagentes, os quais podem ser transitórios ou permanentes, conforme o Quadro 13.

Quadro 13 – Situações que podem gerar resultados falso-reagentes no teste não treponêmico

Situações que podem gerar resultados falso-reagentes transitórios	Situações que podem gerar resultados falso-reagentes permanentes
› Algumas doenças infecciosas febris (ex.: malária, hepatite, varicela e sarampo). › Pós-imunizações. › Pós-infarto do miocárdio. › Gravidez.	› Infecção pelo HIV. › Hepatite crônica. › Doenças autoimunes. › Uso de drogas injetáveis. › Hanseníase. › Idade avançada.

Fonte: adaptado do Manual técnico para diagnóstico da sífilis, 2021⁵⁹.

A interpretação como sífilis recente ("aguda") ou tardia ("crônica") com base nas porções IgM e IgG dos testes treponêmicos é equivocada, uma vez que na infecção pelo *T. pallidum* tal correlação não é válida.

5.3.2 Particularidades sobre testes não treponêmicos a serem consideradas em pessoas vivendo com HIV

- › Maior frequência de altas diluições ao diagnóstico.
- › Maior frequência de resultados falso-não reagentes (efeito prozona)⁵⁹.

Efeito prozona: relação desproporcional entre as quantidades de antígenos e anticorpos presentes na reação não treponêmica, gerando resultados falso-não reagentes. Por esse motivo, é fundamental que, todas as vezes em que se realizar qualquer teste não treponêmico, a amostra seja sempre testada pura e na diluição 1:8.

Deve-se buscar o diagnóstico por formas alternativas e solicitar testes treponêmicos (testes rápidos), bem como eventuais exames diretos da lesão. O fenômeno de prozona não ocorre nos testes treponêmicos.

Mais informações sobre testes diagnósticos de sífilis podem ser encontradas no “Manual Técnico para o Diagnóstico da Sífilis”⁵⁹.

5.3.3 Diagnóstico de neurosífilis

Para o diagnóstico de neurosífilis, devem-se considerar: história clínica, presença de sinais e/ou sintomas neurológicos, testes imunológicos e avaliação líquórica^{67–70}.

Há indicação de realização de punção lombar para pesquisa de neurosífilis nas seguintes situações:

- › Presença de sintomas neurológicos, otológicos ou oftalmológicos.
- › Evidência de sífilis terciária ativa.
- › Pós-falha ao tratamento clínico sem reexposição sexual. Para PVHA, a punção lombar está sempre indicada após a falha de tratamento, independentemente da história sexual.

A avaliação do líquido pode ser considerada para pessoas vivendo com HIV ou aids assintomáticas com CD4 igual ou inferior a 350 células/mm³ e/ou presença de títulos igual ou superior a 1:32 no teste não treponêmico sérico e sem uso de Tarv. No entanto, há controvérsias sobre os benefícios de realizar rotineiramente a punção lombar, sem sinais ou sintomas neurológicos.

Os achados mais frequentes no líquido cefalorraquidiano (LCR) de pessoas com neurosífilis podem ser encontrados em pessoas vivendo com HIV mesmo sem neurosífilis – o que dificulta o diagnóstico – e incluem:

- › Celularidade: pleocitose (6 a 200 células/mm³) com predomínio linfomonocitário.
- › Proteína: contagem normal (até 40 mg/dL) ou elevação moderada.
- › Testes não treponêmicos: VDRL reagente no líquido (achado mais específico para sífilis).
- › Testes treponêmicos: quando realizados no líquido, têm boa sensibilidade e valor preditivo negativo para neurosífilis, podendo ajudar a descartar essa condição, quando associados a outras evidências.

5.4 Tratamento

Não há particularidades para o início de Tarv em pessoas com a coinfeção HIV e sífilis. O tratamento para sífilis não difere entre PVHA e pessoas sem infecção pelo HIV, incluindo gestantes vivendo com HIV⁴⁸.

O Quadro 14 descreve os esquemas terapêuticos para sífilis e os testes para seguimento da pessoa.

Quadro 14 – Resumo dos esquemas terapêuticos para sífilis e seguimento

ESTADIAMENTO	ESQUEMA TERAPÊUTICO	ALTERNATIVA ^(a)	SEGUIMENTO (teste não treponêmico)
Sífilis recente: primária, secundária e latente recente (menos de 1 ano de evolução)	Benzilpenicilina benzatina 2,4 milhões UI, IM, dose única (1,2 milhão UI em cada glúteo)	Doxiciclina 100 mg, VO, 12/12 horas, por 15 dias (exceto gestantes)	Teste não treponêmico trimestral (em gestantes, o controle deve ser mensal)
Sífilis tardia: latente tardia (mais de 1 ano de evolução) ou latente com duração ignorada e sífilis terciária	Benzilpenicilina benzatina 2,4 milhões UI, IM, dose semanal, por 3 semanas. Dose total: 7,2 milhões UI, IM	Doxiciclina 100 mg, VO, 12/12 horas, por 30 dias (exceto gestantes)	Teste não treponêmico trimestral (em gestantes, o controle deve ser mensal)

continua

conclusão

ESTADIAMENTO	ESQUEMA TERAPÊUTICO	ALTERNATIVA ^(a)	SEGUIMENTO (teste não treponêmico)
Neurossífilis ^(b)	Benzilpenicilina potássica/cristalina 18 a 24 milhões UI/dia, IV, administrada em doses de 3 a 4 milhões UI, a cada 4 horas, por 14 dias	Ceftriaxona 2 g, IV, 1x/dia, por 10 a 14 dias	Exame de LCR a cada 6 meses até normalização

Fonte: Dathi/SVSA/MS.

Legenda: IM = intramuscular; VO = via oral; IV = intravenosa; LCR = líquido cefalorraquidiano.

^(a) A benzilpenicilina benzatina é a única opção segura e eficaz para o tratamento adequado das gestantes.

^(b) Os casos de otossífilis e de sífilis ocular devem ser tratados da mesma forma que a neurosífilis.

Em não gestantes, o intervalo entre doses não deve ultrapassar 14 dias. Caso isso ocorra, o esquema deve ser reiniciado.

Para o tratamento de sífilis em gestantes, consultar o “Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis (IST)”, disponível em <https://www.gov.br/aids/pt-br/central-de-conteudo>, e as demais orientações vigentes.

A benzilpenicilina benzatina é a única opção segura e eficaz para o tratamento adequado das gestantes. Qualquer outro tratamento realizado durante a gestação, para fins de definição de caso e abordagem terapêutica de sífilis congênita, é considerado tratamento não adequado da mãe; por conseguinte, o recém-nascido será notificado como caso de sífilis congênita e submetido à avaliação clínica e laboratorial.

Esquemas alternativos à benzilpenicilina benzatina não foram bem estudados em pessoas com a coinfeção HIV e sífilis. A reação alérgica grave (anafilaxia) ao medicamento é muito rara, e as pessoas que se enquadrarem nessa situação devem ser cuidadosamente avaliadas quanto à necessidade de receber outro medicamento que não a penicilina.

5.4.1 Segurança na administração de penicilina

A reação anafilática à administração de benzilpenicilina benzatina é rara^{71,72}. Conforme o Relatório de Recomendação nº 25/2015, elaborado pela Conitec, a probabilidade de reação anafilática à administração do medicamento é de 0,002%⁷³.

O receio de ocorrência de efeitos adversos não é impeditivo para a administração de benzilpenicilina benzatina nos serviços de saúde, especialmente na Atenção Primária à Saúde. A anafilaxia não é exclusiva das penicilinas e, portanto, os serviços devem estar cientes dos procedimentos a serem adotados em tal situação. A epinefrina (adrenalina) é o medicamento de escolha para o manejo dessa intercorrência.

5.4.2 Reação de Jarisch–Herxheimer

Ocorre nas primeiras 24 a 48 horas após o tratamento da sífilis (com mais frequência, da sífilis recente) e caracteriza-se por reação febril, que pode ser acompanhada de cefaleia, mialgia, sudorese, hipotensão e **piora das lesões de pele se inicialmente presentes**. A reação normalmente é autolimitada e resolve-se dentro de 12 a 24 horas. Ocorre mais frequentemente após o tratamento da sífilis recente. A coinfeção com HIV não altera o tipo e a intensidade da reação. Não há como prevenir a reação, mas podem-se orientar cuidados sintomáticos com antipiréticos^{74,75}.

5.4.3 Seguimento clínico pós-tratamento

Monitoramento pós-tratamento de sífilis

Para o seguimento da pessoa, os testes não treponêmicos (ex.: VDRL) devem ser realizados mensalmente nas gestantes e, nos demais casos (incluindo PVHA), a cada três meses até um ano de acompanhamento da pessoa (3, 6, 9, 12 meses).

O monitoramento deve ser realizado com teste não treponêmico e, sempre que possível, com o mesmo método diagnóstico. Por exemplo: se o diagnóstico foi realizado por VDRL, garantir o seguimento com VDRL. Em caso de diagnóstico por RPR, realizar o seguimento com RPR.

O monitoramento é fundamental para avaliar a resposta ao tratamento e definir a conduta mais correta para cada caso.

Resposta imunológica adequada ao tratamento da sífilis

Tradicionalmente, é indicação de sucesso de tratamento a diminuição da titulação em duas diluições dos testes não treponêmicos em até três meses, e em quatro diluições até seis meses, com evolução até a sororreversão (teste não treponêmico não reagente)^{76,77}. Essa resposta é mais comum em pessoas de menos idade, com títulos não treponêmicos mais altos no início do tratamento e em estágios mais recentes da infecção (sífilis primária, secundária e latente recente)⁷⁸. Todavia, mesmo que ocorra resposta adequada ao tratamento, o seguimento clínico deve continuar, com o objetivo de monitorar possível reativação ou reinfeção.

Atualmente, para a definição de resposta imunológica adequada, utiliza-se o teste não treponêmico não reagente ou uma queda na titulação em duas diluições em até seis meses para sífilis recente e em duas diluições em até 12 meses para sífilis tardia^{79–81}.

Quanto mais precoces forem o diagnóstico e o tratamento, mais rapidamente haverá o desaparecimento dos anticorpos circulantes e a consequente negatificação dos testes não treponêmicos, ou, ainda, sua estabilização em títulos baixos.

Deve-se realizar a coleta do teste não treponêmico no início do tratamento (idealmente, no primeiro dia), uma vez que os títulos podem aumentar significativamente

após alguns dias entre o diagnóstico de sífilis e o começo do tratamento. Isso é importante para a documentação da titulação no momento do início do tratamento e servirá como base para o monitoramento clínico.

Os testes treponêmicos não devem ser utilizados para o monitoramento da resposta ao tratamento. Esses testes não permitem a realização de titulação e espera-se que permaneçam reagentes por toda a vida do indivíduo, sem, contudo, indicar falha do tratamento.

Indivíduos tratados para neurosífilis devem ser submetidos à punção líquórica de controle após seis meses do término do tratamento. Na persistência de alterações líquóricas, recomenda-se o retratamento e a realização de punções de controle em intervalos de seis meses, até a normalização da celularidade e o alcance de resultado não reagente no VDRL. Em PVHA, essa resposta pode ser mais lenta, sendo necessária uma avaliação caso a caso⁷⁹.

5.4.4 Critérios de retratamento: reativação e/ou reinfecção

Muitas vezes, em situações que não se enquadram como resposta imunológica adequada, é difícil diferenciar a reinfecção, a reativação e a resposta imunológica benigna, sendo fundamental a avaliação da presença de sinais ou sintomas clínicos novos, epidemiologia (reexposição, comorbidades), histórico do tratamento (duração, adesão e medicamentos utilizados) e exames laboratoriais prévios, para facilitar a elucidação diagnóstica. Caso ainda haja suspeita de infecção ativa por sífilis, o retratamento deve ser instituído.

São critérios de retratamento, que necessitam de conduta ativa do profissional de saúde:

- › ausência de redução da titulação em duas diluições no intervalo de seis meses (sífilis recente, primária e secundária) ou 12 meses (sífilis tardia) após o tratamento adequado (ex.: de 1:32 para maior que 1:8, ou de 1:128 para maior que 1:32); ou
- › aumento da titulação em duas diluições ou mais (ex.: de 1:16 para 1:64, ou de 1:4 para 1:16); ou
- › persistência ou recorrência de sinais ou sintomas de sífilis.

Para pessoas vivendo com HIV ou aids, a investigação de neurosífilis por meio de punção lombar é recomendada em todos os casos de retratamento, independentemente de haver ocorrido ou não nova exposição. Em caso de exame de LCR compatível com neurosífilis, tratar conforme esquemas terapêuticos para sífilis (Quadro 14) e garantir o seguimento.

5.5 Parceria sexual

Um terço das parcerias de pessoas com sífilis desenvolverão a infecção dentro de 30 dias da exposição. Portanto, além da avaliação clínica e do seguimento laboratorial, se houve exposição à pessoa com sífilis (até os 90 dias anteriores), recomenda-se oferta de tratamento presuntivo a essas parcerias sexuais (independentemente do estágio clínico ou de sinais e sintomas), com dose de benzilpenicilina benzatina 2,4 milhões UI, intramuscular (1,2 milhão UI em cada glúteo).

Todas as parcerias devem ser testadas. Quando o teste de sífilis for reagente, recomenda-se tratamento de sífilis adquirida no adulto, de acordo com o estágio clínico.

A avaliação e o tratamento das parcerias sexuais são cruciais para interromper a cadeia de transmissão.

Mais informações sobre o manejo da sífilis adquirida e sífilis em gestantes podem ser encontradas no "Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Prevenção da Transmissão Vertical do HIV, Sífilis e Hepatites Virais"⁴⁸ e no "Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Atenção Integral às Pessoas com Infecções Sexualmente Transmissíveis", disponível em <https://www.gov.br/aids/pt-br/central-de-conteudo>.

6

DOENÇA DE CHAGAS E HIV

6.1 Epidemiologia

A doença de Chagas é uma das consequências da infecção humana pelo protozoário *Trypanosoma cruzi*, transmitido ao ser humano pelas vias vetorial, transfusional/transplante, vertical, oral ou acidental^{82,83}.

A afecção se mantém como um processo infeccioso crônico relevante, com elevada carga de morbimortalidade: estimam-se entre 6 e 7 milhões de pessoas infectadas no mundo, a maioria na América Latina. Entretanto, há relatos cada vez mais frequentes em áreas tradicionalmente não endêmicas, como resultado do processo de migração internacional^{82,83}.

A síndrome clínica é multissistêmica e apresenta duas fases: uma aguda, identificada em apenas 5% dos casos, a qual pode evoluir para uma segunda fase, crônica. Na fase crônica, a forma indeterminada é mais frequente (60% a 70% dos casos)^{82,83}. As formas determinadas (30% a 40% dos casos), potencialmente fatais, ocorrem após décadas da infecção inicial, com manifestações cardíacas (20% a 30% dos casos), digestivas (10% a 15% dos casos) ou mistas (3% a 5% dos casos), e podem demandar tratamento etiológico (antiparasitário) ou clínico para as complicações^{82,84}.

No Brasil, estima-se um total de 1,9 a 4,6 milhões de indivíduos na fase crônica da doença de Chagas, com uma média aproximada de 4.400 óbitos anuais como causa básica, o que gera alta carga de morbimortalidade^{83,85,87}. Entretanto, estima-

se que somente cerca 30% das pessoas acometidas conheçam seu diagnóstico; isso contribui para que apenas 1% daquelas que necessitam de tratamento etiológico o acessem de fato, o que mantém o elevado impacto de morbimortalidade e de custo social, com limitação da qualidade de vida e o risco de maior gravidade frente a comorbidades^{82,84,86}.

As mudanças na epidemiologia da doença de Chagas devem ser consideradas, tais como a maior sobrevivência, os processos migratórios nas últimas cinco décadas e a urbanização, entre outras. Amplia-se, portanto, a probabilidade de ocorrência de comorbidades, infecciosas ou não, incluindo a coinfeção do HIV com *T. cruzi*, fato que reforça a importância do diagnóstico oportuno^{82,86-89}.

Como em outras doenças infecciosas, *T. cruzi* comporta-se, potencialmente, como microrganismo oportunista em pessoas com imunossupressão. No Brasil, estima-se entre 1,3% e 5% a prevalência da coinfeção de *T. cruzi* com HIV^{86,88,89}.

6.2 Influência do HIV na história natural da doença de Chagas

A imunossupressão associada à infecção pelo HIV representa um fator de risco importante para a reativação da doença^{84,86-88}. A reativação caracteriza-se pela agudização da infecção crônica por *T. cruzi* e pelo aumento da parasitemia, semelhante ao quadro clínico da doença na fase aguda, e pela incapacidade do sistema imune de controlar a infecção⁸⁸; está associada à elevada morbimortalidade em virtude da infecção no sistema nervoso central (SNC) e da miocardite, o que impacta criticamente também a qualidade de vida^{82,85,88}.

Na doença de Chagas, vários tecidos e órgãos apresentam lesões cuja patogênese está ligada à ação do microrganismo ou do hospedeiro. A expressão da resposta imune no mecanismo fisiopatológico reflete-se em reações inflamatórias focais ou difusas^{81,86-89}.

Em pessoas com a coinfeção, estima-se uma frequência de 20% a 40% de reativação da doença de Chagas. A elevada frequência de casos com reativação apresentando níveis de CD4 inferiores a 200 células/mm³ sugere a importância do grau de imunodepressão na reativação⁸⁸⁻⁹⁰. Além disso, dados recentes evidenciam que menores níveis de CD4 no momento do diagnóstico da coinfeção estão relacionados à reativação e ao óbito decorrente da reativação⁸⁸⁻⁹⁰.

Há relação direta entre o nível de parasitemia (por PCR quantitativa) e a carga viral, e relação inversa entre a parasitemia e o nível de CD4 ou a relação entre CD4 e CD8 em pessoas vivendo com HIV e doença de Chagas, com ou sem reativação^{82,87-89}.

A elevada letalidade registrada, particularmente na presença de meningoencefalite, reforça a necessidade de rápida identificação, diagnóstico e manejo da coinfeção, a fim de evitar desfechos desfavoráveis.

6.3 Definição diagnóstica

Recomenda-se que a solicitação de teste de anticorpos anti-*T. cruzi* esteja disponível para toda pessoa vivendo com HIV ou aids, com base na existência de antecedente epidemiológico^{82,86,88-91}, conforme descrição prévia.

A testagem para diagnóstico deve incluir necessariamente dois métodos com princípios distintos ou com diferentes preparações antigênicas para detecção de IgG (hemaglutinação indireta, imunofluorescência indireta, ELISA e quimioluminescência). A avaliação sorológica é o padrão-ouro para o diagnóstico da doença de Chagas na fase crônica, apesar de não confirmar o diagnóstico da reativação^{82,86,88,89}. Conforme o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Doença de Chagas, é possível utilizar testes rápidos de triagem disponíveis no SUS em virtude de sua alta sensibilidade e boa especificidade. Portanto, apesar de não substituírem o diagnóstico convencional, esses testes podem ser úteis, em especial, em locais remotos sem infraestrutura laboratorial adequada, em pessoas com difícil acesso a serviços de saúde e com possibilidade de perda de seguimento, assim como em gestantes^{82,85}.

A reativação da doença de Chagas em pessoas vivendo com HIV faz parte das doenças definidoras de aids, a partir do diagnóstico definitivo de meningoencefalite e/ou miocardite^{84,91}.

Para a fase crônica da doença, devem ser considerados os seguintes fatores epidemiológicos associados a maior risco de possuir a infecção por *T. cruzi*, independentemente de quadro clínico sugestivo⁹¹:

- › Pessoas que residiram ou residem em área com relato de presença de vetor transmissor da doença de Chagas ou, ainda, com reservatórios animais (silvestres ou domésticos) com registro de infecção por *T. cruzi*.
- › Pessoas que residiram ou residem em habitações onde possa ter ocorrido o convívio com o vetor transmissor (principalmente casas de estuque, taipa sem reboco, sapê, pau a pique, madeira e suspensas em rios nos cenários ribeirinhos da Amazônia, entre outros modos de construção que permitam a colonização por triatomíneos e/ou sua aproximação por fatores físicos diversos).
- › Pessoas residentes em (ou procedentes de) áreas com registro de transmissão ativa e com histórico epidemiológico sugestivo da ocorrência da transmissão da doença, como consumo frequente de frutos *in natura* ou carne de caça no contexto da região amazônica.
- › Pessoas que realizaram transfusão sanguínea antes de 1992.

- › Pessoas com parentes ou pessoas do convívio que tenham diagnóstico de Chagas, em especial, mãe e/ou irmão(s) com infecção comprovada por *T. cruzi*.

Na maioria dos casos, a reativação foi descrita no SNC, seguido pelo coração, e caracterizada clinicamente por **sinais de doença aguda**, sendo a febre a principal manifestação^{82,86,88-90}.

O quadro clínico focal de cada órgão acometido é inespecífico, incluindo, para o SNC, cefaleia, sinais de hipertensão intracraniana, convulsões, localização motora e coma, gerando confusão diagnóstica, principalmente com meningoencefalite por toxoplasmose e tumores do SNC (em especial, linfomas). Entre as principais características diferenciais da meningoencefalite por *T. cruzi* em relação àquela por *Toxoplasma gondii* incluem-se: sede das lesões mais frequente na substância branca que na cinzenta, sem descrição nos núcleos da base; hemorragia difusa das áreas necróticas; grande presença de parasitos nos tecidos; lesões mielínicas frequentes e de maior intensidade; leptomeninges com acometimento difuso e de intensidade variável; menor frequência e intensidade de vasculite necrosante e trombose^{81,83,86-89,91}.

Para a complementação diagnóstica, são indicados métodos de imagem, nos quais se verifica a presença de lesões iso ou hipodensas únicas ou múltiplas, de aspecto pseudotumoral, com ou sem reforço anelar após contraste venoso, podendo apresentar ou não efeito de massa^{87-90,92}. Assim, em contextos epidemiológicos favoráveis à doença de Chagas, todos os casos com lesões cerebrais com efeito de massa devem ser avaliados quanto à possibilidade de infecção por *T. cruzi* reativada^{82,88-90}.

No coração, a reativação consiste em desencadeamento ou exacerbação de insuficiência cardíaca congestiva, arritmias, bloqueios atrioventriculares, de ramo e fasciculares. Outros locais menos comuns de reativação são: pericárdio, peritônio, pele, intestino e colo uterino^{84,88,90}.

Nos casos de reativação, o parasita é facilmente encontrado por métodos diretos no sangue periférico, no LCR e/ou em outros fluidos corporais (líquidos ascítico e pericárdico). A presença de tripomastigotas de *T. cruzi* ao exame microscópico caracteriza, portanto, a reativação da doença. Como métodos diretos no sangue, estão disponíveis a pesquisa em creme leucocitário e o micro-hematócrito. No LCR, o parasita é pesquisado no precipitado de material centrifugado^{88,90}.

Diante da suspeita clínica, a negatividade da pesquisa direta do parasita não exclui a possibilidade de reativação da doença de Chagas, devendo, nesses casos, ser realizadas pesquisas repetidas no sangue e no LCR⁸⁸⁻⁹⁰.

A positividade do xenodiagnóstico, da hemocultura e da pesquisa de DNA do parasita por PCR não deve ser considerada como evidência de reativação, uma vez que, na fase crônica da doença em pessoas imunocompetentes, a parasitemia pode ser demonstrada por esses métodos^{84,88}.

6.4 Tratamento específico da reativação

Caso ocorra reativação, deve-se iniciar o tratamento etiológico indicado para a fase aguda da doença de Chagas. Apesar de o nível de evidência ser moderado, a recomendação é classificada como forte, pois os medicamentos antiparasitários podem apresentar benefícios potenciais na prevenção da ocorrência de reativações e suas consequências, assim como no seu controle e mesmo quanto à sua recorrência^{82,86,88}.

A evidência de reativação parasitária deve ser abordada com internação hospitalar e instituição de tratamento. As orientações para a escolha do tratamento são apresentadas no Quadro 15^{82,84,85,88}.

Quadro 15 – Tratamento da reativação da doença de Chagas

MEDICAMENTO	PÚBLICO	POSOLOGIA
Benznidazol (primeira escolha) Comprimidos de 100 mg (adultos)	Adultos	(1) 5 mg/kg/dia, 1 a 3x/dia, por 60 dias OU (2) 300 mg/dia, em 2 a 3 tomadas diárias, pelo número de dias equivalente ao peso da pessoa (máximo 80 dias)
Nifurtimox (alternativa a intolerância ou que não respondam ao tratamento com benznidazol) Comprimidos de 120 mg	Adultos	(1) 10 mg/kg/dia, 3 x/dia, por 60 dias

Fonte: Brasil, 2018⁸⁴.

Sugere-se tratar preferencialmente com benznidazol as PVHA com doença de Chagas crônica sem reativação e sem tratamento etiológico prévio. Para a decisão de tratamento, devem ser levados em consideração fatores como o status imunológico do caso, em especial devido ao risco de síndrome inflamatória de reconstituição imune (Siri)^{82,85,86,88}. A identificação precoce da reativação em sua fase assintomática e o monitoramento clínico por meio de PCR quantitativa não são recomendados de rotina, tendo em vista a ausência de estudos sobre o tópico e as limitações em relação à disponibilidade dos exames e à padronização das técnicas laboratoriais^{84,85,88-90}.

Em pessoas com disfagia importante em decorrência do megaesôfago, recomenda-se realizar tratamento sintomático⁸³. O tratamento não deve ser instituído em gestantes e lactantes, exceto em quadros agudos e graves de reativação⁸³⁻⁸⁵. Uma elevada frequência de transmissão congênita de *T. cruzi* tem sido relatada em

mães vivendo com HIV e doença de Chagas, observando-se, nos recém-nascidos, quadros graves de meningoencefalite, miocardite e doença disseminada, com elevada mortalidade⁸⁷. Aconselha-se a inclusão do teste sorológico para doença de Chagas no pré-natal e o seguimento criterioso com avaliação clínica e pesquisa direta do parasita em gestantes com a coinfeção^{82,85,86}.

A grande maioria das pessoas tratadas precocemente apresenta boa resposta, com remissão clínica da doença, que pode ser documentada após alguns dias do início do tratamento específico, com desaparecimento da febre e de outros sintomas, além de melhora dos sinais neurológicos e de arritmias e/ou da insuficiência cardíaca⁸⁸⁻⁹⁰.

Recomenda-se que as pessoas sejam encaminhadas a centros de referência para avaliação e acompanhamento^{88,89}.

6.5 Tarv e doença de Chagas

Embora a literatura a respeito seja escassa e não haja consenso quanto ao momento adequado para iniciar a Tarv, a suspeição e o diagnóstico precoce serão fundamentais para reduzir a letalidade dessa condição clínica. Portanto, é necessário individualizar cada caso e considerar a introdução da Tarv oportunamente, tendo em vista o risco de Siri, principalmente quando do acometimento do SNC^{88,89}.

6.6 Profilaxia

Não foram encontrados estudos avaliando a efetividade da profilaxia primária com antiparasitários em pessoas com a coinfeção *T. cruzi*-HIV⁸⁵.

Na literatura, há recomendações sugerindo profilaxia secundária em casos tratados por reativação seguida de remissão clínica e negatificação parasitológica, quando os níveis de CD4 forem menores que 200 células/mm³. Contudo, essa recomendação precisa ser validada em estudos prospectivos, uma vez que não há dados embasando seu uso^{84,85,88,89}.

6.7 Vigilância e controle

No Brasil, a doença de Chagas na fase aguda está tradicionalmente inserida como doença de notificação compulsória^{85,91}. A Portaria GM/MS n.º 1.061, de 18 de maio de 2020, incluiu a doença de Chagas na fase crônica na Lista Nacional de Notificação Compulsória de doenças, agravos e eventos de saúde pública, enquanto a disponibilização de instrumentos e de referencial de sistema de informação ocorreu no início de 2023⁹¹ (<https://datasus.saude.gov.br/notifica/> e <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/d/doenca-de-chagas/arquivos/2023/>).

A forma reativada da doença é considerada, no Brasil, como doença indicativa de imunodeficiência grave em indivíduos com 13 anos de idade ou mais para definição de caso de aids desde janeiro de 2004, no contexto de vigilância epidemiológica⁸³. Somente são considerados casos de reativação aqueles que apresentarem diagnóstico definitivo de infecção por *T. cruzi* e meningoencefalite e/ou miocardite aguda^{84,92,93}.

7

HANSENÍASE E HIV

7.1 Epidemiologia

A hanseníase é uma doença infecciosa de evolução crônica que, embora curável, ainda permanece endêmica em várias regiões do mundo, principalmente na Índia, no Brasil e na Indonésia. No Brasil, ainda é considerada um importante desafio em saúde pública. A hanseníase é causada pelo *Mycobacterium leprae* (*M. leprae*), um bacilo álcool-ácido-resistente, de multiplicação lenta e não cultivável *in vitro*. A transmissão ocorre pelo contato direto e prolongado pessoa a pessoa, sendo facilitada pelo convívio de doentes não tratados com indivíduos susceptíveis. A doença cursa com neuropatia em graus variados, podendo causar incapacidades físicas e perdas funcionais, especialmente nas mãos, nos pés e nos olhos, as quais podem ser muito graves em casos com diagnóstico tardio⁹⁴.

A hanseníase pode acometer qualquer indivíduo; porém, no Brasil, dados epidemiológicos demonstram o predomínio da infecção em homens pretos, de 30 a 59 anos e com baixa escolaridade, principalmente nas regiões Norte, Nordeste e Centro-Oeste⁹⁵.

7.2 Influência do HIV na história natural da hanseníase

As primeiras publicações da era pré-Tarv demonstraram paradoxo da resposta imune-celular efetiva, em casos com manifestação de hanseníase tuberculoide e aids em estágio avançado, com baixa contagem de CD4.

A maioria das publicações da era da Tarv demonstra o potencial dessa terapia, mediante a Siri, em desencadear a síndrome clínica da hanseníase e/ou de reação hansênica do tipo I ou reação reversa⁹⁶. Nesse caso, a reação reversa confunde-se com a própria Siri. Estudos mais recentes ressaltam o efeito *booster* do fenômeno da Siri em casos do grupo dimorfo (dimorfo dimorfo e dimorfo virchowiano), apresentando reversão para dimorfo tuberculoide. Em síntese, todo o espectro de manifestações clínicas da hanseníase é contemplado na coinfeção, mas nesta predominam as formas com resposta imunocelular presente e efetiva⁹⁷.

7.3 Manifestação clínica e definição diagnóstica

A manifestação clínica da coinfeção não é homogênea ou constante. Na maioria das vezes – como nos indivíduos não imunossuprimidos –, apresenta-se como placas infiltradas, eritematosas ou hipocrômicas, associadas a alterações de sensibilidade térmica e/ou tátil e/ou dolorosa. Entretanto, lesões neurais isoladas, como “ilhas” hipo ou anestésicas podem ocorrer acompanhadas ou não de nervos periféricos espessados e/ou dolorosos. Essas áreas cutâneas podem também apresentar aspecto xerótico/ictiósico (escamas de peixe) pela hipo e/ou anidrose, devido à destruição de filetes nervosos autonômicos. Lesões ulcero-necróticas também podem ser observadas. A amiotrofia tem característica assimétrica e periférica. Também há casos de neuropatia periférica associada ao HIV ou como efeito adverso da Tarv, que devem ser lembrados como potenciais diagnósticos diferenciais^{94,98,99}.

A definição de caso, conforme o PCDT de Hanseníase⁹⁴, está descrita no Quadro 16.

Quadro 16 – Definição de caso de hanseníase vigente

O Ministério da Saúde define um caso de hanseníase pela presença de pelo menos um ou mais dos seguintes critérios, conhecidos como sinais cardinais da hanseníase:

- 1) lesão(ões) e/ou áreas(s) da pele com alteração de sensibilidade térmica e/ou dolorosa e/ou tátil;
- 2) espessamento de nervo periférico, associado a alterações sensitivas e/ou motoras e/ou autonômicas;
- 3) presença de *M. leprae*, confirmada na baciloscopia de esfregaço intradérmico ou na biópsia de pele.

Fonte: Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Hanseníase (Brasil, 2022).

7.4 Tratamento da hanseníase

O esquema farmacológico de primeira linha recomendado para o tratamento da hanseníase é a poliquimioterapia única (PQT-U) que leva à cura em até 98% dos casos. Consiste em uma associação de três antimicrobianos (rifampicina, dapsona e clofazimina), cujo tempo de duração é determinado pela classificação operacional da doença, podendo variar de seis a 12 meses, conforme segue:

- › hanseníase paucibacilar (indeterminada e tuberculoide): PQT-U por 6 (seis) meses;
- › hanseníase multibacilar (dimórfica e virchowiana): PQT-U por 12 (doze) meses.

Os medicamentos a serem utilizados na PQT-U são descritos no Quadro 17.

Quadro 17 – Esquemas de primeira linha para o tratamento de hanseníase paucibacilar e multibacilar

FAIXA ETÁRIA E PESO CORPORAL	APRESENTAÇÃO	POSOLOGIA	DURAÇÃO DO TRATAMENTO	
			PB	MB
Pessoas com peso acima de 50 kg	PQT-U Adulto	Dose mensal supervisionada: › Rifampicina 600 mg › Clofazimina 300 mg › Dapsona 100 mg Dose diária autoadministrada: › Clofazimina 50 mg diariamente › Dapsona 100 mg diariamente	6 meses	12 meses

Fonte: Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Hanseníase (BRASIL, 2022).
Legenda: PB = paucibacilar; MB = multibacilar; PQT-U = poliquimioterapia única.

Apesar de a rifampicina não estar indicada em concomitância com inibidores de protease, essa interação fica minimizada pelo uso intermitente (apenas uma dose mensal).

Os demais componentes da PQT-U não apresentam interações relevantes com a Tarv. De forma mais específica, têm-se as seguintes situações, de acordo com cada fármaco:

- › **Dapsona:** interação potencial. A zidovudina pode requerer monitorização e alteração da dosagem ou do esquema de administração.
- › **Rifampicina:** ARV que não devem ser coadministrados com esse medicamento: atazanavir, darunavir, ritonavir, etravirina, nevirapina e lopinavir/r. Devido à potencial interação com a rifampicina, podem requerer monitorização, alteração da dosagem ou do esquema de administração: abacavir, dolutegravir, efavirenz, maraviroque, raltegravir e zidovudina.
- › **Clofazimina:** interação potencial. Podem requerer monitorização, alteração da dosagem ou do esquema de administração: atazanavir, ritonavir e lopinavir/r.

Para verificar as interações medicamentosas entre a PQT-U e os ARV, consultar: <https://interacoeshiv.huesped.org.ar/>.

Para mais informações referentes ao tratamento da hanseníase, aos casos de reação hansênica e aos possíveis efeitos adversos, consultar o PCDT da Hanseníase, disponível em <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/protocolos-clinicos-e-diretrizes-terapeuticas-pcdt>.

7.5 Profilaxia

Não é indicada profilaxia primária ou secundária da hanseníase para PVHA.

O tratamento de TB latente para os contatos intradomiciliares, com maior risco de adoecer, ainda é objeto de pesquisa em hanseníase. Entretanto, recomenda-se uma dose da vacina BCG, caso estes nunca tenham sido vacinados ou tenham recebido apenas uma dose neonatal.

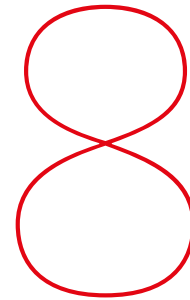
Recomenda-se cuidado na avaliação de cada caso, de modo a evitar vacinar contatos positivos para o HIV.

7.6 Vigilância e controle

A hanseníase é doença de investigação e notificação compulsória em todo o país, assim como a infecção pelo HIV e a aids (<http://portalsinan.saude.gov.br/doencas-e-agravos>). A busca ativa de casos novos, a avaliação dos contatos e a aplicação da vacina BCG constituem importantes ações de vigilância epidemiológica. Não menos relevante é a vigilância do potencial incapacitante da doença, que persiste pós-alta, nos casos reacionais.

Recomenda-se ofertar imunoprofilaxia com vacina BCG aos contatos de pessoas com hanseníase, maiores de 1 ano de idade, não vacinados ou que receberam apenas uma dose da vacina. A comprovação da vacinação prévia deve ser feita por meio do cartão de vacina ou da presença de cicatriz vacinal.

Todo contato de hanseníase deve ser orientado quanto ao risco de adoecer ao longo de sua vida e quanto ao fato de que a vacina BCG não é específica para a doença. Entretanto, é importante considerar a situação de risco dos contatos possivelmente expostos ao HIV e outras situações de imunodepressão, incluindo corticoterapia. Assim, para pessoas vivendo com HIV ou aids, devem-se seguir as recomendações específicas para imunização com agentes biológicos vivos ou atenuados, apresentadas no "Manual de Normas e Procedimentos para Vacinação" do Ministério da Saúde, disponível em http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_procedimentos_vacinacao.pdf.



HTLV-1/2 E HIV

Os vírus linfotrópicos de células T humanas (HTLV) 1 e 2 pertencem à família *Retroviridae*, e a infecção não implica, necessariamente, o desenvolvimento de processos patogênicos. As vias de transmissão são a sexual, parenteral e vertical (gestação, parto e, principalmente, aleitamento materno)^{100,101}. A taxa de coinfeção HTLV-HIV depende da região, da população e de fatores como uso de droga injetável. No Brasil, o estado da Bahia apresenta-se como uma das áreas de maior prevalência de infecção pelo HTLV^{102,103}.

Das pessoas vivendo com HTLV-1/2, aproximadamente 5% apresentam risco de desenvolvimento de paraparesia espástica tropical ou leucemia/linfoma associados ao HTLV-1¹⁰⁴.

O HTLV-1 infecta preferencialmente células linfoides T periféricas, sobretudo linfócitos T-CD4 de memória e LT-CD8, e estimula a proliferação de linfócitos, enquanto o HIV acarreta intensa depleção linfocitária¹⁰⁵.

A linfoproliferação induzida pelo HTLV-1 pode aumentar a contagem de CD4 no sangue periférico, mas essas células são disfuncionais, e não proporcionam proteção contra as infecções oportunistas, podendo induzir o médico a retardar o início da Tarv, por subestimar as alterações imunológicas⁴⁸.

O impacto da coinfeção HTLV-1 e HIV pode se expressar por meio de alterações laboratoriais, em que o valor de CD4 não corresponde ao estágio real de

imunossupressão da pessoa. A recomendação atual de tratamento para todas as PVHA minimiza o impacto da possibilidade de retardo no início de tratamento, mas pede atenção na instituição das profilaxias e na avaliação de risco para as infecções oportunistas.

Alguns estudos sugerem que indivíduos com a coinfeção pelo HTLV-1 e HIV têm um risco maior de rápida progressão da doença e desenvolvimento de doenças associadas ao HTLV-1 (afecções dermatológicas, neurológicas e oftalmológicas, além de leucemia/linfoma associados ao HTLV-1)^{106,107}.

O Brasil é considerado uma área endêmica para o HTLV, sendo as regiões Norte e Nordeste as que mostram a maior prevalência da doença. Também é importante lembrar de fluxos migratórios de indivíduos do Norte e do Nordeste para outras regiões do país¹⁰⁴. Nesse sentido, apresentam-se as seguintes recomendações:

- 1) Todas as pessoas vivendo com HIV-1 devem ser testadas para anticorpos anti-HTLV-1/2, em especial se apresentarem sintomas clínicos que possam ser relacionados à infecção por HTLV-1/2 e eventos oportunistas com CD4 elevado.
- 2) Pessoas com a coinfeção HIV e HTLV-1 podem apresentar dissociação entre o CD4 e o estadiamento clínico.
- 3) Pessoas com a coinfeção HIV-1 e HTLV-1 podem apresentar doença neurológica ou onco-hematológica relacionada ao HTLV-1.

As infecções pelo HIV e por HTLV-1/2 são contraindicações ao aleitamento materno. Portanto, gestantes com diagnóstico realizado durante o pré-natal devem ser aconselhadas e referenciadas para serviço que garanta, no momento do parto, inibição da lactação com cabergolina e provimento de fórmula láctea infantil¹⁰⁸.

As recomendações para a prevenção da transmissão vertical do HTLV são:

- > uso de preservativo em todas as relações sexuais;
- > oferta de redução de danos para pessoas que usam drogas injetáveis;
- > **contraindicação à amamentação em mães vivendo com HTLV 1/2**, sendo recomendado o uso de inibidores de lactação e de fórmulas lácteas infantis^{48,111}.

Mais informações podem ser encontradas no "Guia para Manejo Clínico da Infecção pelo HTLV", disponível em https://www.gov.br/aids/pt-br/centrais-de-conteudo/pcdts/2022/ist/pcdt-ist-2022_isbn-1.pdf/view.

9

LEISHMANIOSES E HIV

9.1 Epidemiologia

As leishmanioses são doenças tropicais endêmicas que ocorrem em todo o território brasileiro e atingem as cinco regiões geopolíticas do país. Devido à expansão das leishmanioses para grandes centros urbanos e à interiorização da epidemia da aids, houve intersecção de áreas de transmissão e surgimento de casos de coinfeção *Leishmania*-HIV.

A apresentação clínica das leishmanioses é variada, podendo haver desde comprometimento cutâneo até visceral. Sete espécies de *Leishmania* estão implicadas no desenvolvimento de doença tegumentar, sendo que *Leishmania* (V.) *braziliensis*, *Leishmania* (L.) *amazonensis* e *Leishmania* (V.) *guyanensis* são as de maior prevalência no Brasil. A leishmaniose visceral é causada, no Brasil, somente por *Leishmania* (L.) *infantum*^{109,110}.

9.2 Influência do HIV na história natural das leishmanioses

Leishmaniose tegumentar (LT): a doença apresenta espectro clínico variado. As lesões cutâneas vão de pápulas a úlceras, podendo haver lesões únicas ou múltiplas, sendo as úlceras as mais comuns. Em pessoas com a coinfeção *Leishmania*-HIV, as manifestações clínicas são semelhantes às de pessoas sem a presença da coinfeção; no entanto, lesões atípicas caracterizadas por máculas ou pápulas disseminadas podem ser encontradas.

Em pessoas com a coinfeção HIV e leishmaniose com imunossupressão grave, as lesões podem estar presentes não apenas em áreas corporais expostas, mas também em locais não expostos, tais como a região genital^{111,112}.

Leishmaniose visceral (LV): a doença é caracterizada principalmente pela síndrome de hepatoesplenomegalia febril, associada sobretudo a citopenias. Em pessoas com a coinfeção, observa-se manifestação clínica semelhante à de pessoas sem infecção pelo HIV. Entretanto, manifestações atípicas, com comprometimento de pleura pulmonar, esôfago e intestino também são relatadas. Essas manifestações clínicas da leishmaniose visceral são semelhantes às de muitas doenças oportunistas, o que geralmente dificulta o diagnóstico¹⁰⁹.

As condições descritas no Quadro 18 indicam investigação.

Quadro 18 – Condições que indicam necessidade de investigação de leishmaniose (tegumentar e visceral)

CONDIÇÕES QUE INDICAM A NECESSIDADE DE INVESTIGAR LEISHMANIOSE TEGUMENTAR E VISCERAL EM PVHA

- > Qualquer tipo de lesão cutânea ou mucosa com mais de duas semanas de evolução em pessoas expostas à área de transmissão, em qualquer época da vida.
- > Hepatomegalia ou esplenomegalia associada ou não a febre e citopenias.

continua

conclusão

CONDIÇÕES QUE SUGEREM COMPORTAMENTO OPORTUNISTA DE LEISHMANIOSE VISCERAL EM PVHA

- › Qualquer forma clínica em pessoa sem história de exposição recente (durante o último ano) a uma área de transmissão de LV sugere a reativação de uma infecção latente.
- › Forma clássica associada à ausência de anticorpos anti-*Leishmania*.
- › Achado de formas amastigotas no sangue periférico.
- › Envolvimento de órgãos raramente acometidos na leishmaniose visceral.
- › Falha terapêutica ou recidiva após o tratamento específico para LV.
- › Desenvolvimento de infecções sugestivas de imunodeficiência durante ou após o tratamento.
- › Isolamento de espécies de *Leishmania* dermatrópicas ou não descritas como causadoras de acometimento visceral, embora infrequente no Brasil.

CONDIÇÕES QUE SUGEREM COMPORTAMENTO OPORTUNISTA DE LEISHMANIOSE TEGUMENTAR EM PVHA

- › Qualquer forma clínica em pessoa sem história de exposição recente (durante o último ano) a uma área de transmissão de LT sugere a reativação de uma infecção latente.
- › Forma disseminada com ou sem acometimento mucoso concomitante.
- › Forma mucosa com acometimento fora da cavidade nasal.
- › Forma cutânea ou mucosa com achado de parasitos em vísceras.
- › Forma difusa.
- › Achado de amastigotas no exame direto de material obtido de lesões mucosas.
- › Isolamento em material de pele ou mucosa de espécies de *Leishmania* viscerotrópicas – *L. infantum* (*L.*) *chagasi* – ou não, descritas como causadoras de lesões tegumentares.
- › Falha terapêutica após tratamento com medicamentos leishmanicidas.
- › Recidiva tardia (mais de seis meses após a cura clínica).
- › Lesões cutâneas que aparecem após o diagnóstico de lesão mucosa em atividade.

Fonte: CGZV/Deidt/SVSA/MS.

Legenda: LV = leishmaniose visceral; LT = leishmaniose tegumentar; PVHA = pessoas vivendo com HIV ou aids.

9.3 Definição diagnóstica

Os métodos para o diagnóstico de leishmanioses em pessoas vivendo com HIV são os mesmos utilizados para pessoas sem infecção pelo HIV.

Para a **forma tegumentar**, é empregado o exame direto com pesquisa de parasito em material coletado por meio de procedimentos de escarificação, de punção aspirativa ou de biópsia das lesões cutâneas, de linfonodos ou de mucosas. O exame histopatológico convencional com hematoxilina-eosina, bem como testes moleculares (PCR-RT), também são indicados na detecção da LT e possuem singular importância para descartar ou confirmar outras doenças que fazem parte do diagnóstico diferencial.

Na **leishmaniose visceral**, recomenda-se a pesquisa do parasito em amostras de aspirado de medula óssea e cultura, além da realização de técnicas sorológicas, como o teste rápido imunocromatográfico em sangue ou soro. Este último método deve ser interpretado com cautela, pois nessa população o teste pode apresentar baixa sensibilidade. Em casos com resultados parasitológicos e sorológicos negativos ou inconclusivos e presença de sintomas sugestivos, é possível realizar o diagnóstico molecular em laboratórios de referência, utilizando principalmente DNA parasitário extraído a partir do aspirado de medula óssea.

O diagnóstico deve seguir as orientações do “Manual de Vigilância da Leishmaniose Tegumentar”¹¹², do “Manual de Recomendações para Diagnóstico, Tratamento e Acompanhamento de Pacientes com a Coinfecção *Leishmania*-HIV”¹⁰⁹ e do “Guia de Vigilância em Saúde”⁹¹.

9.4 Tratamento

Em pessoas com a coinfecção com *Leishmania*-HIV, tanto na forma visceral quanto na tegumentar, o medicamento de escolha é a anfotericina B, sendo que na forma visceral deve-se empregar no tratamento, preferencialmente, a formulação lipossomal e, na forma tegumentar, a formulação desoxicolato da anfotericina B.

Para os quadros de leishmaniose tegumentar caracterizados como falha terapêutica do tratamento, há indicação de miltefosina¹⁰⁹.

As doses preconizadas dos medicamentos estão apresentadas no “Manual de Recomendações para Diagnóstico, Tratamento e Acompanhamento de Pacientes com a Coinfecção *Leishmania*-HIV”¹⁰⁹, disponível em https://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_recomendacoes_diagnostico_leishmania_hiv.pdf.

9.5 Profilaxia primária e secundária

Não há indicação de profilaxia primária para leishmanioses; entretanto, existem medidas preventivas para evitar a exposição à picada do inseto vetor, principalmente para viajantes que se destinam a áreas de transmissão de leishmanioses. Deve-se evitar exposição ao crepúsculo, usar roupas compridas e claras e aplicar repelentes.

Recomenda-se a profilaxia secundária para todas as pessoas com CD4 inferior a 350 células/mm³ por ocasião do diagnóstico de leishmaniose visceral, usando-se um dos seguintes esquemas, a cada duas semanas (intervalo mais estudado) ou a cada quatro semanas:

- anfotericina B (lipossomal): 3 mg a 5 mg/kg;
- anfotericina B (desoxicolato): 1 mg/kg (máximo de 50 mg).

A escolha do esquema a ser utilizado deve adequar-se às condições do serviço e às características de tolerabilidade de cada pessoa, levando-se em consideração o perfil de toxicidade e as interações com outros medicamentos utilizados pelo indivíduo. Entretanto, em função da alta toxicidade dos derivados de antimônio, recomenda-se a utilização da anfotericina B lipossomal.

Não há, no momento, estudos na literatura que embasem a utilização de profilaxia secundária nos casos de indivíduos tratados com sucesso para leishmaniose tegumentar.

Alguns autores recomendam utilizar o CD4 acima de 350 células/mm³ em pessoas com boa resposta ao tratamento regular com ARV como parâmetro para a suspensão da profilaxia secundária, baseado na observação da ocorrência de recidiva predominantemente em pessoas com valores abaixo desse limiar. Informações adicionais podem ser obtidas no "Manual de Recomendações para Diagnóstico, Tratamento e Acompanhamento de Pacientes com a Coinfecção *Leishmania*-HIV"¹⁰⁹.

9.6 Vigilância e controle

A vigilância da leishmaniose tegumentar tem como objetivo reduzir a morbidade, as deformidades e os óbitos em pessoas com a doença, mediante a realização de diagnóstico e tratamento adequados e oportunos, a redução do contato entre hospedeiros susceptíveis e o vetor e a promoção de ações de educação em saúde e de mobilização social¹¹².

Para a leishmaniose visceral, o objetivo da vigilância é reduzir a letalidade e a morbidade por meio do diagnóstico e do tratamento adequados e oportunos dos casos, bem como diminuir os riscos de transmissão mediante o controle da população de reservatórios e do agente transmissor, reduzindo as fontes de infecção do vetor. Também se prevê a promoção de ações de educação em saúde e mobilização social.

Tanto a leishmaniose visceral como a leishmaniose tegumentar são doenças de notificação compulsória.

As estratégias de controle das leishmanioses devem ser flexíveis, distintas e adequadas a cada região ou foco em particular. Para se definirem as estratégias e a necessidade das ações de controle para cada área a ser trabalhada, deverão ser considerados os aspectos epidemiológicos e seus determinantes. As medidas de controle devem ser realizadas de forma integrada para que possam ser efetivas.

10

PARACOCCIDIOIDOMICOSE E HIV

10.1 Epidemiologia

A paracoccidiodomicose (PCM) é a infecção fúngica sistêmica mais prevalente no Brasil, sendo causada por inalação de conídios do gênero *Paracoccidioides* sp. (ex.: *P. brasiliensis* e *P. lutzii*). A infecção primária é geralmente assintomática e controlada, com ativação da resposta imune celular, mas pode deixar focos residuais com leveduras latentes, havendo possibilidade de reativação na vigência de imunossupressão^{91,113,114}.

A PCM é endêmica em todo o Brasil, predominando nos estados do Sudeste, do Centro-Oeste e do Sul, com prevalência estimada de até três casos por 100.000 habitantes ao ano, acometendo preferencialmente homens que trabalham ou residem na área rural. A coinfeção PCM-HIV tem sido observada principalmente nas regiões Sudeste e Centro-Oeste do Brasil, podendo atingir cerca de 1,5% das pessoas com aids entre as PVHA^{113,114}.

10.2 Influência do HIV na história natural da PCM

Os achados clínicos relacionados à PCM em pessoas vivendo com HIV são semelhantes aos observados nas formas agudas da PCM endêmica. Não raro, a PCM é a primeira infecção oportunista em pessoas com imunodeficiência avançada pelo HIV¹¹³, a maioria das quais com CD4 abaixo de 200 células/mm³. A infecção pelo HIV e a

consequente imunodepressão celular modificam a história natural da PCM. Comparadas às pessoas imunocompetentes com PCM, as pessoas com a coinfeção PCM-HIV tendem a ser mais jovens e menos envolvidas em atividades agrícolas, com predominância de profissões e ambientes urbanos. A PCM oportunista evolui com maior rapidez e presença de febre e sintomas de inflamação, devendo ser considerada como uma condição definidora de aids^{91,113,114}.

Por vezes, o que se observa é a sobreposição de formas clínicas (pulmonar e do sistema mononuclear fagocítico), o que parece provocado pela imunodepressão inicial na pessoa com a coinfeção PCM-HIV. Assim, casos que seriam inicialmente classificados como forma crônica (ou do tipo adulto) de PCM assumem também padrão de acometimento agudo/subagudo (ou do tipo juvenil), dificultando o entendimento diagnóstico por parte da equipe de saúde^{115,116}.

Pode haver desenvolvimento de lesões fúngicas disseminadas, em geral consistindo de infiltrado pulmonar retículo-nodular bilateral, linfadenomegalia, lesões cutâneas, hepatoesplenomegalia, ulcerações na mucosa oral e outras lesões viscerais menos frequentes. O diagnóstico diferencial inclui TB e outras micobacterioses, histoplasmose e linfoma.

A mortalidade pela coinfeção PCM-HIV era mais elevada nos primeiros relatos de casos, mas tem se observado uma tendência de queda nos últimos anos, explicada, principalmente, pela melhoria do diagnóstico e do tratamento precoce em associação à Tarv. De qualquer forma, ainda é comum haver dificuldades para a definição precisa das formas de PCM relacionadas ao HIV, bem como para a compreensão da sua característica oportunista e da frequência dessa coinfeção.

10.3 Definição diagnóstica

O diagnóstico laboratorial em pessoas com a coinfeção PCM-HIV deve ser realizado por **exame micológico direto**, a fim de identificar leveduras típicas de *Paracoccidioides sp.* em amostra de lesões de pele, mucosa, escarro, aspirado de linfonodos e abscessos subcutâneos.

A biópsia de lesões cutâneas, de mucosa oral e de linfonodos, com cultivo dos fragmentos de tecido e exame histopatológico, estabelece o diagnóstico de certeza.

O cultivo micológico dessas amostras apresenta boa chance de isolar *Paracoccidioides sp.* em razão da grande quantidade de leveduras. Amostras de sangue e de medula óssea das pessoas podem ser cultivadas em frascos de hemocultura convencional ou, preferencialmente, processadas pelo sistema lise-centrifugação.

As provas sorológicas têm valor presuntivo no diagnóstico e no controle pós-terapêutico, devendo incluir a pesquisa de anticorpos que reconheçam antígenos

de *P. lutzii* e do complexo *P. brasiliensis*, considerando-se a grande variabilidade da constituição antigênica dessas espécies.

A reação de imunodifusão dupla em gel de ágar é recomendada como método diagnóstico por ser acessível e de fácil execução, dispensando equipamentos de custo elevado, com sensibilidade superior a 80% e especificidade superior a 90%, sendo ideal um teste com características similares, mas com maior sensibilidade, para o diagnóstico da doença em todo o país^{91,114}.

10.4 Tratamento específico

O Quadro 19 descreve o tratamento da PCM.

Quadro 19 – Opções terapêuticas para tratamento da PCM

APRESENTAÇÃO	TRATAMENTO	DURAÇÃO MÉDIA
Leve a moderada	1ª opção: itraconazol 200 mg/dia (2 cápsulas de 100 mg em dose única), VO, ou 200 mg (2 cápsulas de 100 mg), VO, de 12/12 horas	9 a 18 meses
	2ª opção: sulfametoxazol + trimetoprima (400 mg + 80 mg), 2 comprimidos de 8/8 horas ou de 12/12 horas	18 a 24 meses ^(a)
Grave	Anfotericina B complexo lipídico, 3 a 5 mg/kg/dia	2 a 4 semanas (até melhora clínica) ^(b)
Neuroparacoccidioidomicose	1ª opção: anfotericina B lipossomal, 3 mg/kg/dia	2 a 4 semanas (até melhora clínica)
	2ª opção: sulfametoxazol + trimetoprima 80 mg/mL + 16 mg/mL, IV ^(c) , 2 a 3 ampolas, de 8/8 horas	

Fonte: Dathi/SVSA/MS.

Legenda: PCM = paracoccidioidomicose; VO = via oral; IV = intravenoso.

^(a) Avaliar estado nutricional, quadro respiratório e/ou neurológico, hipotensão e ascite.

^(b) Requer tratamento de manutenção com itraconazol ou sulfametoxazol + trimetoprima.

^(c) Preferencial para pessoas com quadro de insuficiência respiratória, tratamento empírico para pneumocistose.

A solicitação de anfotericina B lipossomal ou complexo lipídico deve seguir as orientações do Apêndice B.

Para as formas graves, as formulações lipídicas de anfotericina B (anfotericina B lipossomal e complexo lipídico de anfotericina B) são indicadas como medicamentos de escolha, não apenas por sua maior eficácia como também devido à redução de efeitos colaterais. Na indisponibilidade das formulações lipídicas, a anfotericina B desoxicolato é a alternativa, na dose de 1 mg/kg/dia (máximo de 50 mg).

Nos casos de neuoparacoccidioidomicose em que houver contraindicação ou indisponibilidade da anfotericina B e restrição ao uso de sulfametoxazol + trimetoprima, poderão ser utilizados 200 mg/dia (duas cápsulas) de fluconazol, em associação a 2.400 mg de sulfametoxazol + 480 mg de trimetoprima (seis comprimidos), por dois meses, seguidos de sulfametoxazol 1.600 mg + trimetoprima 320 mg (quatro comprimidos), até o fim do tratamento.

A melhora na condição clínica permite modificar a terapia antifúngica para via oral, indicando-se preferencialmente o itraconazol, em dosagem inicial de 400 mg/dia (quatro cápsulas) até a regressão da febre e uma redução importante das lesões tegumentares e viscerais. A dose então é reduzida para 200 mg/dia (duas cápsulas) ou mantida em 400 mg/dia (quatro cápsulas) por 12 a 24 meses, para a consolidação do tratamento. O tempo de tratamento com antifúngicos irá depender da regressão e da estabilização das alterações clínicas e de imagem, e também sorológica, quando disponível.

A Tarv deve ser instituída tão logo se perceba resposta ao tratamento antifúngico, com atenção especial aos casos de acometimento do SNC, para os quais pode haver necessidade de postergar o início da Tarv.

Há possibilidade de piora do quadro clínico após a introdução dos ARV. Nesse caso, pode-se considerar a hipótese de Siri e a administração de corticoides.

As interações entre ARV e antifúngicos podem ser avaliadas por meio do site: <https://interacoeshiv.huesped.org.ar/>.

Os parâmetros de cura englobam clínica, exames de imagem e sorologia, e devem ser monitorados para a decisão sobre a interrupção do tratamento, o qual pode sofrer alterações no prazo, conforme cada caso.

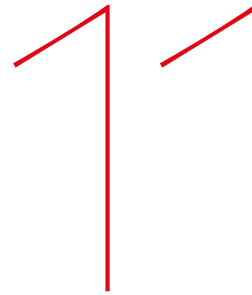
10.5 Profilaxia

Ao final do período de tratamento antifúngico, é recomendável manter profilaxia secundária para as pessoas com CD4 inferior a 200 células/mm³. Podem-se empregar itraconazol (100 mg a 200 mg/dia, uma a duas cápsulas de 100 mg) ou sulfametoxazol + trimetoprima 800 mg + 160 mg (dois comprimidos) a cada 12 horas. Essa última combinação tem a vantagem de também atuar profilaticamente contra a pneumocistose. A profilaxia secundária deve ser mantida até a recuperação imunológica da pessoa, definida como CD4 acima de 200 células/mm³ pelo menos três meses.



PARTE II

INFECÇÕES OPORTUNISTAS



MENINGITE CRIPTOCÓCICA

A criptococose é uma micose invasiva emergente e a principal causa de meningite ou meningoencefalite fúngica em todo mundo¹¹⁷. Diante da sua "invisibilidade epidemiológica", do diagnóstico tardio, da dificuldade de acesso ao diagnóstico laboratorial e da indisponibilidade de medicamentos efetivos, a mortalidade pela doença permanece elevada¹¹⁸⁻¹²¹.

A manifestação mais frequente e grave da criptococose em pessoas vivendo com HIV ou aids é a meningite. Na maioria das vezes, trata-se de uma verdadeira meningoencefalite, devido ao acometimento variável do parênquima cerebral, mas na literatura médica se utiliza o termo meningite criptocócica para descrever o espectro de manifestações meningíticas ou meningoencefalíticas.

Globalmente, as infecções oportunistas causadas por *Cryptococcus neoformans* constituem grande risco para as PVHA, com letalidade decorrente da meningite criptocócica variando entre 13% a 73%¹¹⁸. Já a criptococose primária, sem evidências de fator predisponente do hospedeiro, mostra-se endêmica em áreas tropicais e subtropicais, sendo causada principalmente por *Cryptococcus gattii*.

Em pessoas vivendo com HIV ou aids, a maior parte do conhecimento adquirido no manejo da criptococose tem sido resultado da experiência da criptococose causada por *C. neoformans*.

Pessoas aparentemente imunocompetentes tendem a apresentar formas pulmonares localizadas, caracteristicamente com um ou mais nódulos circunscritos^{122,123}.

Já as pessoas imunossuprimidas costumam mostrar infiltrados intersticiais ou alveolares, usualmente difusos e acompanhados de meningite ou meningoencefalite criptocócica¹²⁴. Pessoas com criptococose pulmonar grave devem ser tratadas de maneira similar às pessoas com meningite ou meningoencefalite. Deve-se discutir a abordagem cirúrgica nas pessoas com criptococoma pulmonar não responsivo ao tratamento antifúngico ou naquelas com lesões pulmonares muito grandes, visando melhorar a resposta ao tratamento antifúngico.

A criptococose é a causa mais frequente de meningite oportunista em pessoas vivendo com HIV ou aids.

A meningite criptocócica apresenta, usualmente, curso subagudo. As manifestações clínicas mais comuns são cefaleia, febre, mal-estar geral, náuseas e/ou vômitos e rebaixamento do nível de consciência. Além disso, o impacto sistêmico é frequente, podendo haver envolvimento pulmonar (por exemplo, consolidação lobar, infiltrados nodulares ou intersticiais) e cutâneo (pápulas umbilicadas semelhantes às lesões de molusco contagioso)^{120,125,126}.

Sinais meníngeos nem sempre estão presentes. Entretanto, a hipertensão intracraniana (HIC) pode manifestar-se com vômitos, diplopia, confusão mental (às vezes imitando quadro psiquiátrico), coma e papiledema.

Alguns fatores clínicos e laboratoriais associados a pior prognóstico na meningite criptocócica estão listados no Quadro 20.

Quadro 20 – Fatores relacionados a pior prognóstico na meningite ou meningoencefalite criptocócica

- › Contagem de leucócitos abaixo de 20 células/mm³ no LCR.
- › Rebaixamento do nível de consciência.
- › Hipertensão intracraniana não controlada.
- › Presença de crise convulsiva.
- › Elevada carga fúngica líquórica (ex.: titulação de aglutinação com látex superior a 1:1024 ou titulação do ensaio de fluxo lateral igual ou superior a 1:160).
- › Neuroimagens mostrando extensão da meningite ao parênquima cerebral (ex.: pseudocistos mucinosos).

Fonte: Dathi/SVSA/MS.

Legenda: LCR = líquido cefalorraquidiano.

11.1 Diagnóstico

As pessoas com meningite criptocócica apresentam, geralmente, CD4 abaixo de 100 células/mm³.

O diagnóstico e o tratamento oportunos da doença criptocócica são os principais fatores relacionados à redução de mortalidade. A **punção lombar** diagnóstica deve ser sempre realizada na suspeita clínica de meningite criptocócica e na ausência de contraindicações ao procedimento.

Recomenda-se, preferencialmente, o teste de fluxo lateral para detecção de antígeno criptocócico (LF-CrAg) e, alternativamente, o teste de aglutinação do látex no líquido. O desempenho do teste de fluxo lateral (sensibilidade acima de 98%; especificidade acima de 99%) é superior quando comparada à aglutinação do látex¹²⁷.

O LF-CrAg é um teste imunocromatográfico que permite realizar o diagnóstico de criptococose em aproximadamente dez minutos, sem necessidade de infraestrutura laboratorial. Evidência recente demonstra valores de concordância elevados entre o ensaio de fluxo lateral realizado em plasma ou soro e aquele realizado em sangue total (polpa digital)¹²⁸.

A Figura 1 orienta sobre a coleta do LF-CrAg para rastreamento e diagnóstico de criptococose.

A coloração com tinta da China também confirma a doença, mas apresenta sensibilidade em amostra de LCR entre 60% a 90%, de acordo com a experiência do técnico e a carga fúngica. Por sua vez, a cultura líquida também confirma o diagnóstico, mas seu resultado tarda em torno de sete dias⁹¹.

Pessoas com LF-CrAg reagente no soro ou no sangue periférico devem ser investigadas para meningite com punção lombar, independentemente da sintomatologia¹²⁹. As PVHA com histórico prévio de criptococose podem persistir com teste antigênico positivo; portanto, a presença de manifestações compatíveis com meningite criptocócica deve ser avaliada criteriosamente.

Pessoas vivendo com HIV com histórico prévio de criptococose devem ser avaliadas quanto aos sinais e sintomas neurológicos e, se necessário, encaminhadas para realização de punção lombar com avaliação líquida (exame micológico direto e cultura) e hemocultura para verificar a fungemia.

11.2 Tratamento

Após a confirmação diagnóstica, incluindo meningite criptocócica subclínica, o tratamento convencional recomendado deverá ser instituído. O tratamento é dividido em três fases: indução, consolidação e manutenção, conforme o Quadro 21.

Quadro 21 – Esquemas terapêuticos para meningite criptocócica

FASE DO TRATAMENTO	ESQUEMA PARA TRATAMENTO	DURAÇÃO
Indução	Anfotericina B lipossomal: 3 mg/kg/dia, IV + Flucitosina: 100 mg/kg/dia, VO, 6/6h	Pelo menos 2 semanas
Consolidação	Fluconazol: 400 mg a 800 mg/dia, VO ou IV	Pelo menos 8 semanas
Manutenção	Fluconazol: 200 mg/dia, VO	Pelo menos 6 a 12 meses

Fonte: Dathi/SVSA/MS.

Legenda: IV = intravenoso; VO = via oral.

Em caso de indisponibilidade ou de contraindicação dos medicamentos preferenciais, considerar as seguintes alternativas:

- › Se a anfotericina B lipossomal não estiver disponível, utilizar o complexo lipídico de anfotericina B: 5 mg/kg/dia, por via intravenosa.
- › Se a anfotericina B lipossomal ou o complexo lipídico de anfotericina B e flucitosina não estiverem disponíveis, utilizar anfotericina B desoxicolato 1 mg/kg/dia associada a fluconazol 1.200 mg/dia, via oral ou injetável, conforme disponibilidade, por pelo menos por duas semanas, e considerar algumas medidas de prevenção e monitoramento da toxicidade associada à anfotericina B desoxicolato (Apêndice C).
- › Se houver contraindicação ou indisponibilidade de anfotericina B desoxicolato, anfotericina B lipossomal e complexo lipídico de anfotericina B, deve-se utilizar flucitosina 100 mg/kg/dia, via oral, associada a fluconazol 1.200 mg/dia (seis cápsulas de 200 mg) ou injetável (seis frascos de solução injetável), conforme disponibilidade, por pelo menos duas semanas.

11.2.1 Considerações sobre o tratamento

O prolongamento da fase de indução deve ser considerado em pessoas comatosas ou com deterioração clínica, HIC persistentemente elevada, cultura líquorica positiva após as duas semanas de terapia e/ou achados neurorradiológicos atribuídos à presença da criptococose no parênquima cerebral (por exemplo, pseudocistos mucinosos).

A fase de manutenção deve ser mantida até que o CD4 esteja acima de 200 células/mm³ e a carga viral do HIV indetectável.

As formulações lipídicas de anfotericina apresentam eficácia micológica similar à da anfotericina desoxicolato, porém com menos reações infusionais e menor toxicidade renal, hipocalemia e anemia. Constituem a melhor alternativa terapêutica, particularmente em pessoas com injúria ou insuficiência renal, ou risco de apresentá-las.

O manejo agressivo e adequado da HIC é fundamental. A aferição da pressão de abertura liquórica deve ser sempre realizada, preferencialmente por raquimanometria. Algumas medidas para a abordagem da HIC estão descritas no Quadro 22.

A HIC não controlada é responsável pela maioria das mortes por meningite ou meningoencefalite criptocócica nas duas primeiras semanas após o início do tratamento. Portanto, a pressão de abertura liquórica deve ser sempre avaliada.

Quadro 22 – Manejo da hipertensão intracraniana secundária a meningite ou meningoencefalite criptocócica

- › Se a pressão de abertura liquórica for superior a 25 cmH₂O e estiverem presentes sinais de HIC, realizar punção lombar e retirar 20 a 30 mL de líquido. Segundo a evolução clínica, pode ser necessária mais de uma punção lombar diária.
- › A punção lombar de alívio deve ser repetida diariamente até a estabilização da pressão intracraniana.
- › Na presença de pressão intracraniana normal em mais de duas aferições consecutivas, recomenda-se a punção lombar semanal para monitoramento micológico da resposta terapêutica.
- › Se a pressão intracraniana se mantiver persistentemente elevada após sete a dez dias de punção lombar diária, considerar a abordagem neurocirúrgica para derivação liquórica (usualmente, derivação lombar externa ou lombo-peritoneal).
- › Manitol, acetazolamida e corticoides não devem ser utilizados no manejo de HIC secundária a criptococose.

Fonte: Dathi/SVSA/MS.

Legenda: IV = intravenoso; VO = via oral.

11.3 Tarv e criptococose

O início imediato da Tarv não é recomendado em pessoas vivendo com HIV ou aids com meningite/meningoencefalite criptocócica, pelo risco de Siri. A Tarv deve ser iniciada entre quatro e seis semanas após o início do tratamento antifúngico.

A imunossupressão observada na infecção pelo HIV pode ser amplamente melhorada pela Tarv. Diferentemente do observado na maioria das infecções oportunistas, o início precoce da Tarv se mostrou deletério na meningite ou na meningoencefalite criptocócica.

Recomenda-se o **início da Tarv entre quatro e seis semanas após o início do tratamento antifúngico**, desde que exista melhora neurológica inequívoca, resolução da hipertensão intracraniana e cultura negativa para fungos no líquido. Dessa forma, o risco de desenvolver Siri se reduz drasticamente^{129,130}.

11.4 Rastreio e tratamento preemptivo de doença criptocócica em pessoas vivendo com HIV

A estratégia de rastreio e tratamento preemptivo de doença criptocócica tem como principal objetivo a redução na mortalidade relacionada à meningite criptocócica^{129,131}.

As PVHA com CD4 igual ou inferior a 200 células/mm³ e sem histórico prévio de meningite criptocócica têm indicação de coleta do LF-CrAg para rastreio*. A amostra preferencial para realizar esse rastreio é o plasma; na sua indisponibilidade, a alternativa é o sangue total (obtido da polpa digital).

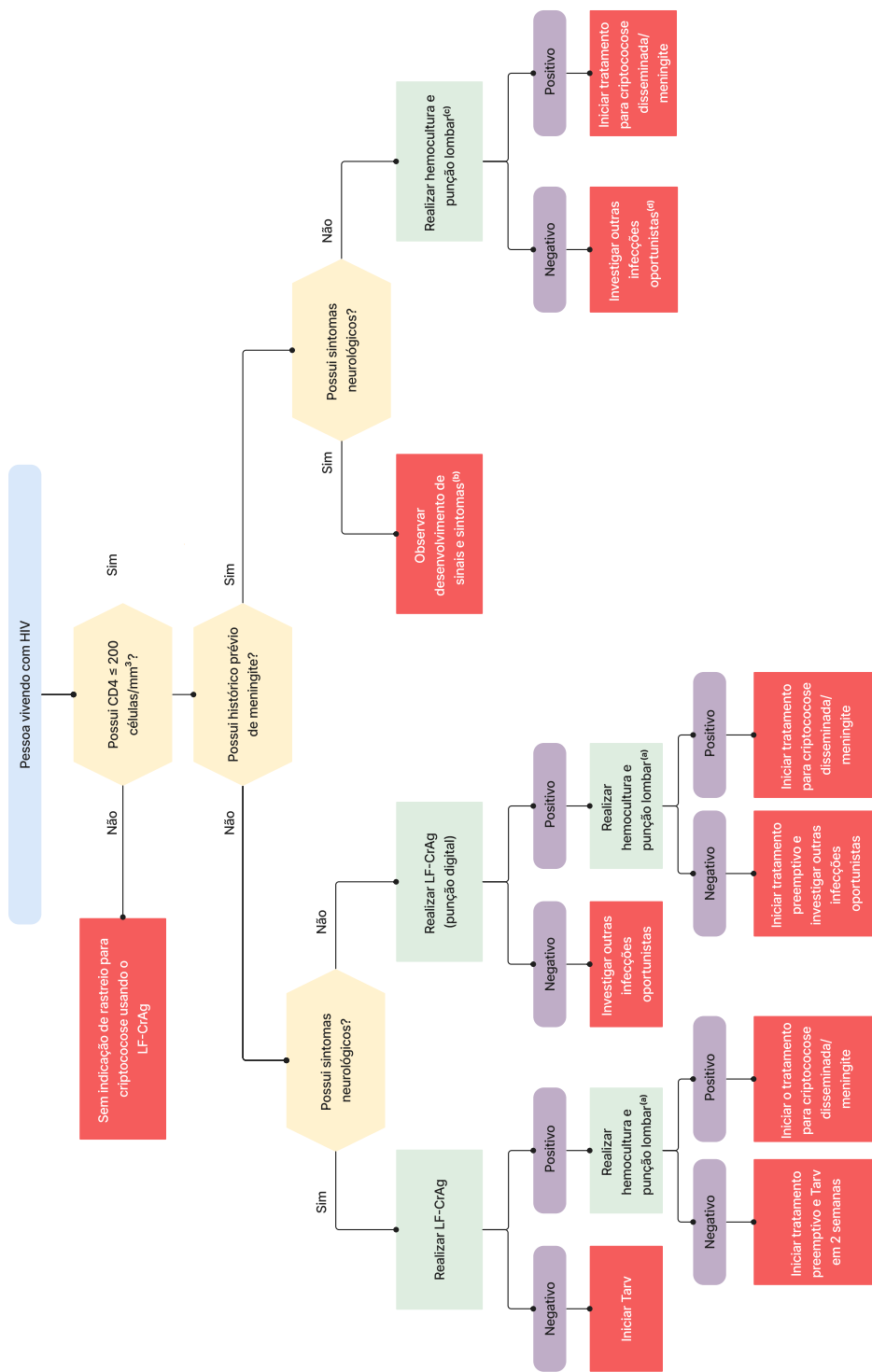
Uma vez excluída doença criptocócica assintomática disseminada (por meio de exames clínicos e encaminhamento para coleta de punção lombar), deve ser instituído tratamento preemptivo conforme segue:

- › fluconazol 800 mg/dia (oito cápsulas/dia), durante duas semanas, seguido de
- › fluconazol 400 mg/dia (quatro cápsulas/dia), durante oito semanas.

A Tarv pode ser iniciada após as duas primeiras semanas de tratamento antifúngico¹¹⁸.

* Para rastreio da doença criptocócica em PVHA assintomáticas, quando disponível e oportuno, optar por amostra de soro.

Figura 1 – Rastreio e tratamento preemptivo de doença criptocócica em pessoas vivendo com HIV



Fonte: Dathi/SVSA/MS.

Legenda: LF-CrAg = teste de fluxo lateral para detecção de antígeno criptocócico; Tarv = terapia antirretroviral; CD4 = contagem de linfócitos T-CD4+.

^(a) Realizar hemocultura para verificar fungemia e encaminhar líquor ao laboratório para realização de LF-CrAg, exame micológico direto e cultura.

^(b) Manter fluconazol até a recuperação da imunidade e observar o desenvolvimento de sinais e sintomas. Caso ocorram, realizar punção lombar e encaminhar líquor ao laboratório.

^(c) Realizar hemocultura para verificar fungemia e encaminhar líquor ao laboratório para realização exame micológico direto e cultura.

^(d) Manter fluconazol até recuperação da imunidade.

11.5 Siri e criptococose

A reconstituição imune é um dos objetivos do manejo da criptococose em pessoas imunossuprimidas. Contudo, em algumas situações, observa-se um quadro clínico e/ou radiológico de caráter inflamatório exacerbado – a síndrome inflamatória de reconstituição imune (Siri) –, associado ao início da Tarv em pessoas vivendo com HIV ou aids.

A Siri pode se apresentar de duas formas¹³²:

- 1) Forma “desmascarada” da infecção criptocócica latente, caracterizada pela apresentação da doença criptocócica, semanas ou meses depois do início da Tarv. Essa forma de Siri é de difícil diferenciação com a doença oportunista propriamente dita, já que a presença de ambas pode ocorrer, ainda, com CD4 acima de 200 células/mm³.
- 2) Forma “paradoxal”, mais frequentemente descrita. Caracteriza-se pela piora ou aparecimento de novos sintomas ou sinais, em pessoas com diagnóstico prévio de doença criptocócica^{134,136}.

Os fatores de risco para a presença de Siri associada à criptococose em PVHA são os seguintes: carga fúngica inicial elevada (fungemia, títulos elevados do antígeno criptocócico), reduzido perfil inflamatório inicial (demonstrado pelos parâmetros do líquido); insuficiente resposta inicial, mediada por citocinas pró-inflamatórias séricas; contagens muito baixas de CD4 (inferiores a 50 células/mm³); resposta imunológica e virológica rápida à Tarv; e início precoce da Tarv (menos de duas semanas após o diagnóstico de meningite criptocócica)^{132,133,135,136}.

As manifestações clínicas de Siri usualmente se observam entre um e dois meses depois de iniciada a Tarv^{132,135,136}. As PVHA podem apresentar meningite com ou sem hipertensão intracraniana, sendo infrequentes os criptococomas^{133,135,136}.

Nos casos de Siri “paradoxal”, as culturas são repetidamente negativas, situação que permite diferenciar Siri da recidiva da doença^{134,137}. Até receber os resultados das culturas e a depender do status clínico da pessoa, pode-se iniciar terapia antifúngica combinada, devendo ser reavaliada a necessidade de mantê-la¹³⁷.

O tratamento da Siri associada à meningite criptocócica não está plenamente definido, mas podem ser usados corticoides sistêmicos nos casos sintomáticos. O tipo do corticoide (por exemplo, prednisona ou dexametasona) e sua via de administração (oral ou endovenosa) dependerão da avaliação de cada caso. Nas situações mais graves, recomenda-se um tempo de tratamento mínimo de um mês.

12

TOXOPLASMOSE CEREBRAL

A toxoplasmose é uma zoonose causada pelo protozoário *Toxoplasma gondii*. O acometimento cerebral se dá, majoritariamente, pela reativação do cisto latente do protozoário, principalmente em pessoas vivendo com HIV ou aids com comprometimento imunológico importante (CD4 abaixo de 200 células/mm³). No Brasil, a prevalência de anticorpos *anti-T. gondii* positivos é elevada^{138,139}.

12.1 Manifestações clínicas

A toxoplasmose é a causa mais comum de lesões expansivas cerebrais em pessoas vivendo com HIV ou aids^{140,141}.

A apresentação clínica da toxoplasmose é variada, de acordo com a topografia das lesões cerebrais, e, habitualmente, tem curso subagudo. As manifestações clínicas mais comuns são cefaleia, sinais focais (hemiparesia, disfasia e outras alterações motoras). Febre, convulsões e alteração do estado mental podem estar presentes¹³⁹.

12.2 Diagnóstico

As pessoas vivendo com HIV ou aids com toxoplasmose cerebral apresentam, geralmente, CD4 abaixo de 200 células/mm³.

O diagnóstico definitivo de toxoplasmose cerebral requer confirmação histopatológica.

Na prática clínica diária, o diagnóstico presuntivo se estabelece com a presença de manifestações clínicas e radiológicas compatíveis, associadas à adequada resposta clínico-radiológica, entre dez e 14 dias após o tratamento antiparasitário. De maneira geral, a melhora clínica precede a resposta radiológica. Ressalta-se que o exame de imagem deve ser antecipado se houver deterioração clínica.

Recomenda-se, portanto, que todas as pessoas vivendo com HIV ou aids que apresentem sinais clínicos compatíveis e exame de imagem sugestivo de toxoplasmose cerebral sejam tratadas empiricamente para essa doença.

Tipicamente, as pessoas com toxoplasmose cerebral apresentam, na tomografia computadorizada, uma ou mais lesões cerebrais, hipodensas, com realce anelar ou nodular após a injeção do contraste, associadas a edema perilesional. Costumam se localizar, preferencialmente, nos gânglios da base e nos lobos frontal e parietal, mas qualquer topografia é possível.

A tomografia computadorizada (TC) de crânio com e sem contraste intravenoso é o exame de imagem preferencial para o diagnóstico de toxoplasmose cerebral, em razão da sua maior disponibilidade na rede.

Embora menos disponível, a ressonância magnética (RM) é mais sensível que a TC para identificar lesões pequenas ou localizadas em fossa posterior. Também pode contribuir no diagnóstico de apresentações atípicas de toxoplasmose cerebral, por exemplo, em casos com TC de crânio normal, apresentações hemorrágicas e encefalite difusa^{140,145}.

Ressalta-se, no entanto, que os exames de imagem, TC ou RM, apesar de serem sensíveis para identificar lesões expansivas cerebrais, apresentam baixa especificidade, sendo difícil diferenciar a toxoplasmose cerebral de outras doenças, como linfoma e tuberculoma.

O achado de DNA de *Toxoplasma gondii* mediante técnicas de PCR no LCR apresenta sensibilidade moderada (aproximadamente 50%), especificidade elevada (superior a 95%) e valor preditivo negativo moderado. Portanto, um teste positivo confirma a presença de toxoplasmose, mas um teste negativo não exclui o diagnóstico. Se o PCR estiver disponível e não existirem contraindicações para realizar punção líquórica, o teste pode ser solicitado.

A sorologia IgG *anti-T. gondii* é reagente em mais de 90% a 95% dos casos de toxoplasmose cerebral. Uma sorologia IgG *anti-T. gondii* não reagente torna o diagnóstico menos provável, mas não o exclui, devendo ser mantido o tratamento empírico até a definição diagnóstica.

A avaliação neurocirúrgica visando a biópsia cerebral deve ser solicitada nas seguintes situações:

- 1) presença de lesão ou lesões expansivas e ausência de melhora clínica e radiológica entre dez e 14 dias após o tratamento antiparasitário;*
- 2) elevada suspeita de diagnóstico alternativo (ex.: pessoa com lesão expansiva única na RM e sorologia IgG anti-*T. gondii* não reagente; pessoa com lesão ou lesões expansivas, contagem elevada de CD4 e carga viral indetectável).*

12.3 Tratamento

Os esquemas de escolha para o tratamento da toxoplasmose cerebral consistem nas associações apresentadas no Quadro 23^{140,143-146}.

As respostas clínica e radiológica, assim como a mortalidade, não apresentam diferenças significativas quando comparados os esquemas contendo sulfametoxazol + trimetoprima e os esquemas com pirimetamina. Adicionalmente, a descontinuação do tratamento devido à toxicidade foi significativamente menor com sulfametoxazol + trimetoprima (7,3%), versus sulfadiazina + pirimetamina + ácido folínico (30,5%) ou clindamicina + pirimetamina + ácido folínico (13,7%)¹⁴⁷.

Em casos de alergia ou intolerância à sulfa, recomenda-se o uso de clindamicina 600 mg via oral (duas cápsulas de 300 mg), a cada seis horas + pirimetamina + ácido folínico, ambos nas mesmas doses descritas acima, durante seis semanas. No Brasil, nesse caso, não há opção de esquemas para profilaxia de PCP, pela indisponibilidade de dapsona (com pirimetamina), pentamidina e atovaquone. Há a possibilidade de dessensibilização com sulfametoxazol + trimetoprima. Pessoas em estado mais grave e/ou com lesões extensas podem precisar de períodos mais prolongados de tratamento.

Após o período de seis semanas de tratamento da toxoplasmose cerebral, deve-se prescrever a terapia de manutenção, usualmente com a metade da dose de sulfadiazina, sulfametoxazol + trimetoprima, clindamicina e pirimetamina, a depender do esquema escolhido. Nesse cenário, o uso de sulfametoxazol + trimetoprima mostra vantagens posológicas, com similar eficácia aos esquemas contendo pirimetamina¹⁴⁶.

Indica-se o uso de **corticoides** nos casos de edema cerebral difuso e/ou de intenso efeito de massa (desvio de linha média, compressão de estruturas adjacentes). Não se indica o uso profilático de anticonvulsivantes.

Quadro 23 – Tratamento da toxoplasmose cerebral

ESQUEMAS			TEMPO DE TRATAMENTO
Sulfadiazina , VO, a cada seis horas, nas seguintes doses: Abaixo de 60 kg: 1.000 mg (2 comprimidos de 500 mg) 60 kg ou mais: 1.500 mg (3 comprimidos de 500 mg)	+ pirimetamina , 200 mg (8 comprimidos de 25 mg) VO no primeiro dia, seguida das doses VO: Abaixo de 60 kg: 50 mg/dia (2 comprimidos de 25 mg) 60 kg ou mais: 75 mg/dia (3 comprimidos de 25 mg)	+ ácido fólico , 10 mg/dia, VO	6 semanas
OU			
Sulfametoxazol + trimetoprima : 25 mg/kg de sulfametoxazol, 2 vezes por dia, VO ou IV.			6 semanas

Fonte: Dathi/SVSA/MS.

Legenda: VO = via oral; IV = intravenoso.

A Tarv deve ser iniciada em ATÉ sete dias após o início do tratamento da neurotoxoplasmose. Individualizar a introdução da Tarv quando houver lesão com efeito de massa e/ou hipertensão intracraniana.

13

PNEUMOCISTOSE

A pneumocistose (PCP) é uma infecção oportunista causada pelo fungo *Pneumocystis jirovecii*. Apesar da redução da sua incidência após a introdução da Tarv e da profilaxia primária, a PCP ainda segue como importante causa de pneumonia, principalmente nas pessoas com comprometimento do sistema imunológico^{148,149}.

A PCP é a causa mais comum de doença pulmonar oportunista em pessoas vivendo com HIV ou aids com CD4 abaixo de 200 células/mm³.

O início dos sintomas é tipicamente insidioso, sendo as manifestações clínicas mais comuns: febre, **tosse seca** e **dispneia progressiva**. Fadiga, desconforto torácico e perda de peso também podem ser observados. Tosse com expectoração purulenta é uma manifestação rara de PCP e, portanto, sua presença deve levantar suspeita de infecção bacteriana secundária (pneumonia bacteriana)^{149,150}.

Os principais achados ao exame físico incluem taquipneia, taquicardia e ausculta pulmonar normal ou com estertores finos ao final da expiração. Sibilos, sinais de condensação pulmonar ou derrame pleural são raramente encontrados. O exame físico pode ser normal.

O achado radiográfico mais típico de PCP é o infiltrado intersticial peri-hilar e simétrico. Pneumatoceles e pneumotórax também podem ser observados. Ressalta-se que a radiografia de tórax costuma ser normal em até um quarto dos casos de PCP; nessa situação, a TC pode revelar atenuação pulmonar em vidro fosco^{151,152}.

13.1 Diagnóstico

Não há características clínicas ou imagens radiológicas específicas de PCP, sendo seu diagnóstico geralmente presuntivo, baseado em dados clínicos, laboratoriais e de imagem compatíveis. O Quadro 24 reúne os critérios sugestivos de PCP.

Quadro 24 – Achados sugestivos de PCP

- 1) CD4 abaixo de 200 células/mm³ ou sinais clínicos de imunodepressão grave, como candidíase oral.
- 2) Dispneia progressiva aos esforços.
- 3) Presença de febre, taquipneia e/ou taquicardia ao exame físico.
- 4) Radiografia de tórax normal ou infiltrado pulmonar difuso, peri-hilar, simétrico.
- 5) Desidrogenase láctica sérica elevada.
- 6) Hipoxemia em repouso ou após esforço.
- 7) Ausência de uso ou utilização irregular de profilaxia para PCP.

Fonte: Dathi/SVSA/MS.

Legenda: PCP = pneumocistose; CD4 = contagem de linfócitos T-CD4+.

O diagnóstico definitivo é realizado pela identificação do agente por meio das colorações de azul de toluidina, Grocott, Giemsa ou técnica de imunofluorescência a partir de espécimes respiratórios. A pesquisa direta do agente oportunista em amostras de escarro espontâneo ou induzido é geralmente pouco sensível para a PCP. Amostras biológicas obtidas por broncoscopia com lavado broncoalveolar e biópsia pulmonar transbrônquica elevam a precisão do diagnóstico etiológico.

13.2 Tratamento

A escolha do esquema terapêutico é guiada pela gravidade clínica da pessoa. Assim, para fins terapêuticos, classifica-se a pneumonia em leve a moderada ou moderada a grave (Quadro 25).

Quadro 25 – Tratamento a PCP

PNEUMONIA LEVE A MODERADA ($\text{PaO}_2 \geq 70$ mmHg)
> Os esquemas indicados incluem medicamentos administrados preferencialmente por VO. > A primeira escolha é a associação sulfametoxazol + trimetoprima 400 mg/80 mg ou 800 mg/160 mg (na dosagem de 15 a 20 mg/kg/dia de trimetoprima), dividida a cada 6 ou 8 horas, por 21 dias. > O esquema alternativo para casos de intolerância ou contraindicação à sulfá é clindamicina 300 mg, por via oral, a cada seis horas + primaquina 15 a 30 mg (um a dois comprimidos de 15 mg), VO, uma vez ao dia, por 21 dias.
PNEUMONIA MODERADA A GRAVE ($\text{PaO}_2 < 70$ mmHg)
> Recomendam-se esquemas administrados preferencialmente por via IV. A mudança de via de administração de IV para VO deve ser realizada quando ocorrer melhora clínica. > O esquema de escolha é a associação sulfametoxazol + trimetoprima 400 mg/80 mg ou 800 mg/160 mg (na dosagem de 15 a 20 mg/kg/dia de trimetoprima), dividida a cada 6 ou 8 horas, por 21 dias. > Clindamicina 600 mg, IV, a cada seis ou oito horas, conforme disponibilidade local, + primaquina 15 a 30 mg (um a dois comprimidos de 15 mg), VO, uma vez ao dia é o principal esquema alternativo em caso de intolerância ou contraindicação à sulfá. > A associação de corticoides ao tratamento de PCP moderada a grave apresentou redução importante na mortalidade.

Fonte: Dathi/SVSA/MS.

Legenda: PCP = pneumocistose; PaO_2 = pressão arterial de oxigênio; SMX = sulfametoxazol; TMP = trimetoprima; PCP = pneumocistose; VO = via oral; IV = intravenosa.

13.2.1 Uso de corticoide na PCP

Indica-se a seguinte associação de corticoides para o tratamento de PCP nos casos de **PaO_2 abaixo de 70 mmHg em ar ambiente ou gradiente alvéolo-capilar acima de 35 mmHg**: prednisona 40 mg (dois comprimidos de 20 mg), via oral, duas vezes ao dia por cinco dias, reduzida à metade a cada cinco dias, até completar os 21 dias de tratamento. Alternativamente, pode-se utilizar metilprednisolona, VI, equivalente a 75% da dose da prednisona.

Pode ser necessário suporte ventilatório não invasivo (pressão positiva contínua nas vias aéreas) ou invasivo (intubação orotraqueal) em casos de insuficiência respiratória. A necessidade de suporte ventilatório está associada a um pior prognóstico, com mortalidade de aproximadamente 60%.

13.2.2 Profilaxia secundária

A profilaxia secundária deverá ser instituída após o tratamento, sendo realizada com **sulfametoxazol + trimetoprima, via oral, na dose de 800 mg + 160 mg (um comprimido), três vezes por semana, ou 400 mg + 80 mg/dia (dois comprimidos)**, até se alcançar CD4 acima de 200 células/mm³ por pelo menos três meses.

14

DOENÇA CITOMEGÁLICA

O citomegalovírus (CMV) é um vírus DNA de fita dupla, da família dos herpes vírus, que permanece em estado latente após a infecção primária. O risco de reativação da doença se eleva em pessoas com imunossupressão avançada (CD4 abaixo de 100 células/mm³). A incidência de casos de CMV teve decréscimo importante após a introdução da Tarv^{153,154}.

Doenças em órgãos causadas pelo CMV ocorrem, usualmente, em pessoas com CD4 inferior a 50 células/mm³, que frequentemente não estão em uso de Tarv ou se encontram em falha virológica.

14.1 Diagnóstico

O diagnóstico precoce da infecção pelo HIV e adesão à Tarv são importantes fatores para a prevenção da reativação da doença citomegálica.

Os principais sítios de infecção são a retina e o aparelho digestivo, podendo ser acometidos também pulmões, fígado, vias biliares e SNC (demência, ventriculoencefalite e polirradiculomielite)^{155–158}.

14.2 Retinite por CMV

A retinite por CMV permanece como uma causa importante de morbidade ocular e um dos principais agentes causadores de cegueira em PVHA¹⁵⁹.

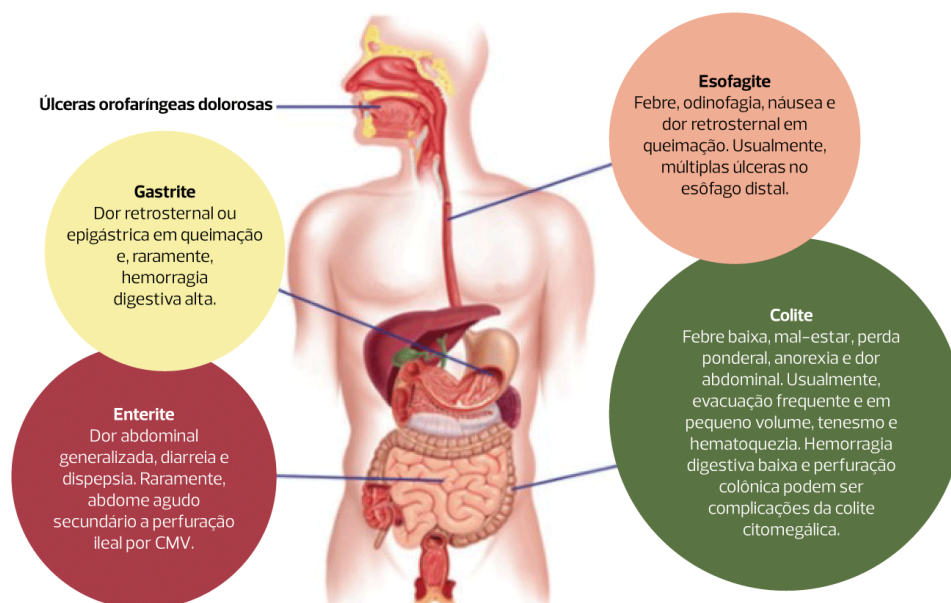
Os sintomas dependem da localização da infecção e do grau de comprometimento retiniano. De maneira geral, o comprometimento ocular inicia-se em um dos olhos; porém, sem tratamento sistêmico específico ou reconstituição imune, pode se estender ao olho contralateral. As apresentações clínicas mais comuns incluem escotomas, redução da acuidade visual e, menos frequentemente, perda visual súbita.

O diagnóstico é clínico e baseia-se no aspecto da lesão retiniana, bem como em dados clínicos e laboratoriais de imunodepressão avançada. Recomenda-se fundoscopia sob dilatação pupilar para a detecção de lesões periféricas.

14.3 CMV no aparelho digestivo

As manifestações clínicas de citomegalovirose do aparelho digestivo são inespecíficas e podem se assemelhar a outras doenças oportunistas. Os sítios mais comuns de acometimento são esôfago e cólon. A apresentação clínica depende da topografia da lesão (Figura 2).

Figura 2 – Principais manifestações da doença citomegálica no aparelho digestivo



Fonte: Dathi/SVSA/MS.

Legenda: CMV = citomegalovírus.

O diagnóstico é sugerido pelo aspecto endoscópico de ulceração clássica da mucosa, mediante biópsia identificando células com inclusão intranuclear (“olhos de coruja”), bem como dados clínicos e laboratoriais de imunodepressão avançada^{160,161}. Os testes para detectar viremia (PCR ou antigenemia), quando disponíveis, não são bons preditores de doença ativa ou de recorrência em pessoas vivendo com HIV ou aids. Não se recomenda tratar a viremia na ausência de evidência de lesão orgânica. Resultados negativos da antigenemia ou do PCR plasmático não excluem a doença por CMV em órgãos.

A presença de anticorpos para citomegalovirose não é útil no diagnóstico, embora o IgG negativo indique pouca probabilidade de ser o CMV o causador da doença investigada.

14.4 Tratamento

O Quadro 26 descreve as opções terapêuticas preferenciais apontadas pela literatura. A escolha do antiviral depende do sítio¹⁶²⁻¹⁶⁶ de acometimento da infecção pelo CMV e também da disponibilidade e da pactuação local.

Quadro 26 – Opções terapêuticas para infecções pelo CMV

SÍTIO DE ACOMETIMENTO	MEDICAMENTO	DOSE/TEMPO DE TRATAMENTO	OBSERVAÇÕES
Lesões da retina	Ganciclovir ^(a)	5 mg/kg a cada 12 horas, IV, durante 14 a 21 dias	Seguir com profilaxia secundária.
Aparelho digestivo	Ganciclovir ^(a)	5 mg/kg a cada 12 horas, IV, durante 3 a 6 semanas, até resolução dos sintomas	
	Valganciclovir	900 mg a cada 12 horas, VO, durante 3 a 6 semanas, até resolução dos sintomas	Doença moderada e sem intolerância a medicamentos por VO.

continua

conclusão

SÍTIO DE ACOMETIMENTO	MEDICAMENTO	DOSE/TEMPO DE TRATAMENTO	OBSERVAÇÕES
Sistema nervoso central ou periférico	Ganciclovir ^(a)	5 mg/kg a cada 12 horas, IV, até resolução dos sintomas	Quando disponível, avaliar PCR DNA-CMV no líquido e manter tratamento até clareamento do líquido (PCR negativo) ^(b) .
PROFILAXIA SECUNDÁRIA (retinite)			
Esquema com:	Valganciclovir	900 mg, 1 vez ao dia, VO	Manter até CD4 acima de 100 células/mm ³ e carga viral do HIV indetectável por período superior a 3 meses.
	Ganciclovir	5 mg/kg, 1 vez ao dia, 5 vezes na semana, IV	

Fonte: adaptado de EACS, 2022.

Legenda: CMV = citomegalovírus; IV = intravenoso; VO = via oral; PCR = reação em cadeia da polimerase; CD4 = contagem de linfócitos T-CD4+.

^(a) Atentar para os efeitos adversos hematológicos do ganciclovir (neutropenia).

^(b) Considerando a elevada morbimortalidade desse agravo, orienta-se acompanhamento com especialista.

O foscarnet é uma opção terapêutica alternativa para o tratamento do CMV com comprometimento do aparelho digestivo ou do sistema nervoso (central ou periférico), porém não possui registro ativo no Brasil.

15

CANDIDÍASE ESOFÁGICA E OROFARÍNGEA

A candidíase orofaríngea e/ou esofágica é comum entre pessoas vivendo com HIV ou aids, geralmente naquelas com CD4 inferior a 200 células/mm³.

O principal agente da candidíase é *Candida albicans*. O sintoma mais comum de **candidíase orofaríngea** é o aparecimento de placas removíveis e esbranquiçadas. Também podem ocorrer queilite angular ou pápulas eritematosas na mucosa^{167,168}.

Os sintomas típicos de **candidíase esofágica** incluem dor retroesternal difusa, disfagia e/ou odinofagia, normalmente sem febre. De forma geral, a contagem CD4 é inferior a 100 células/mm³ e frequentemente a candidíase oral também está presente.

15.1 Diagnóstico

O diagnóstico de candidíase oral e/ou esofágica é clínico, sendo a cultura de material dessas regiões pouco útil em razão da presença do fungo como comensal dessas mucosas.

A endoscopia digestiva alta é indicada em casos que apresentem persistência de sintomas após o tratamento antifúngico, para investigação de outras causas de esofagite.

15.2 Tratamento

O tratamento da candidíase orofaríngea e esofágica está descrito no Quadro 27.

Quadro 27 – Tratamento da candidíase orofaríngea e esofágica

CANDIDÍASE OROFARÍNGEA^{169,170}

- › Formas leves ou moderadas podem ser tratadas com fluconazol 100 mg/dia por 7 a 14 dias.
- › O tratamento tópico pode ser realizado, como alternativa, com 5 mL de nistatina suspensão oral: bochechar e deglutir, 4 a 5 vezes ao dia.

CANDIDÍASE ESOFÁGICA

- › O tratamento de escolha para candidíase esofágica é o fluconazol 200 a 400 mg/dia (2 a 4 cápsulas de 100 mg), VO, ou 400 mg/dia (2 frascos de solução injetável), IV, nos casos de disfagia importante.
- › Ressalta-se que a grande maioria dos casos de candidíase esofágica responde clinicamente em 7 a 14 dias de tratamento antifúngico sistêmico.
- › O tratamento alternativo, para casos refratários ao fluconazol, pode ser realizado com anidulafungina 200 mg/dia (2 frascos-ampola), IV, em dose única diária, por 7 a 14 dias¹⁷⁵, ou complexo lipídico de anfotericina B 5 mg/kg/dia, IV^(a).
- › Na ausência de resposta clínica após esse período, deve-se levantar a suspeita de um diagnóstico alternativo para o sintoma esofágico.

Fonte: adaptado de EACS, 2022.

Legenda: VO = via oral; IV = intravenoso.

^(a) A depender da disponibilidade do medicamento a ser ofertado.

16

HISTOPLASMOSE

16.1 Introdução

A histoplasmose no Brasil é causada pelo fungo dimórfico *Histoplasma capsulatum*, cuja transmissão se dá por inalação de propágulos (microconídios) do microrganismo presentes no solo, principalmente quando este é enriquecido com fezes de aves e morcegos¹⁷¹.

A doença pode ocorrer por infecção primária ou reativação endógena, e sua apresentação clínica varia de acordo com o grau de comprometimento imunológico do indivíduo e da carga fúngica a que este se expôs¹⁷². Em áreas endêmicas, a incidência anual entre as pessoas vivendo com HIV ou aids é de 25%¹⁷³. Nessas pessoas, a histoplasmose pode se apresentar com manifestações graves, rapidamente progressivas e fatais, com disseminação para qualquer órgão, requerendo agilidade no diagnóstico e no tratamento¹⁷⁴.

Trata-se de uma doença negligenciada e comumente confundida com a tuberculose, não sendo infrequente a ocorrência conjunta dessas patologias (cerca de 20%); é pertinente, portanto, a investigação de ambas as doenças, principalmente em pessoas vivendo com HIV¹⁷⁵⁻¹⁷⁷. A histoplasmose disseminada é uma das mais frequentes infecções oportunistas em PVHA nas Américas, sendo responsável por 5% a 15% das mortes relacionadas à aids anualmente, nessa região¹⁷⁸. No Brasil, as principais áreas endêmicas são observadas nas regiões Nordeste, Centro-Oeste e

Sudeste. Ceará, Goiás, Rio de Janeiro, Rio Grande do Norte e Rio Grande do Sul são os estados com maior frequência de casos reportados na literatura¹⁷⁹⁻¹⁸¹.

A contagem de CD4 abaixo de 150 células/mm³ é o principal fator de risco para apresentação de histoplasmose na sua forma disseminada progressiva.

Os sintomas da histoplasmose disseminada progressiva – forma clínica mais comum em pessoas vivendo com HIV ou aids – são inespecíficos, entre os quais febre alta associada a adinamia, anorexia e perda de peso, além de tosse, diarreia e vômito, que podem progredir em semanas^{182,183}.

A pneumonia ocorre com frequência, sendo o infiltrado pulmonar retículo-nodular difuso o achado radiológico mais característico¹⁷⁴. O tropismo do fungo pelas células do sistema fagocítico mononuclear é o responsável pela disfunção de fígado e de medula óssea e pelo aumento do baço, comumente presentes na forma disseminada¹⁸⁴.

O comprometimento do SNC é menos frequente. Casos de meningoencefalite podem ocorrer em até 10% das PVHA, e as alterações quimio citológicas do líquido são similares às encontradas em meningoencefalite por TB¹⁸⁵.

Ao exame físico, observam-se palidez, emagrecimento, hepatomegalia e/ou esplenomegalia e lesões cutaneomucosas. As manifestações cutâneas são caracterizadas por *rash*, úlceras, lesões eritematosas, pápulas e nódulos, e o acometimento oral, por ulcerações ou lesões nodulares e verrucosas. As lesões cutaneomucosas são provavelmente consequência da disseminação fúngica para esses órgãos e representam uma expressão tardia da evolução da doença, estando associadas a maior mortalidade^{172,174,186}.

Exames laboratoriais revelam bicitopenia ou pancitopenia, além de elevação de transaminases (com TGO até três vezes superior a TGP), de fosfatase alcalina, de gama glutamyl-transferase, de desidrogenase láctica (com níveis superiores a 1.000 UI/L), de proteína C reativa e de ferritina, alterações que, apesar de inespecíficas, em um contexto de poucos recursos diagnósticos, são muito sugestivas de histoplasmose disseminada e podem ajudar na tomada de decisão terapêutica^{171,180}. A mensuração da desidrogenase láctica pode ser usada como um marcador biológico associado a febre para rastrear pessoas vivendo com HIV suspeitas de histoplasmose e realizar investigação laboratorial direcionada, permitindo o início precoce do tratamento^{182,187}.

Quadros de fungemia grave, com hipotensão e coagulação intravascular disseminada, insuficiência renal e insuficiência respiratória aguda são mais comuns em pessoas com aids e acometem 10% a 20% dos casos¹⁷². A histoplasmose, como síndrome de reconstituição imune, pode surgir semanas após o início de Tarv, sendo porém pouco frequente¹⁷⁸.

Recaídas da histoplasmose disseminada podem ocorrer em PVHA e resultam em altas taxas de mortalidade. O principal fator associado às recaídas é a falta de adesão à Tarv¹⁷⁶.

16.2 Diagnóstico

Apesar da existência, há anos, de testes com elevada sensibilidade (95%) para a detecção de antígeno nas formas disseminadas dessa micose¹⁷⁷, o diagnóstico da histoplasmose no Brasil ainda é mais comumente realizado por métodos de baixa sensibilidade, como a pesquisa em lâmina corada (30% de sensibilidade) de aspirado de medula óssea ou de creme leucocitário.

Desde 2020, a OMS recomenda a detecção de antígenos polissacarídeos de *H. capsulatum* como o principal método para o diagnóstico da histoplasmose disseminada em pessoas vivendo com HIV ou aids. Esses testes podem ser realizados em amostras de urina ou sangue, mediante o ELISA¹⁸⁰, e mais recentemente por meio do teste imunocromatográfico por fluxo lateral¹⁷⁵. Trata-se de métodos diagnósticos rápidos, pouco invasivos e que permitem uma tomada de decisão precoce quanto ao tratamento. Têm um alto desempenho analítico, sendo a sensibilidade geral de 95% e a especificidade de 97%. São testes que reduzem o tempo do diagnóstico e, por conseguinte, a mortalidade relacionada a essa micose¹⁷⁸. Reações cruzadas podem ocorrer, principalmente com blastomicose (micose que não existe no Brasil) e paracoccidiodomicose¹⁸⁸. No país, o teste ainda não está disponível no SUS, uma vez que ainda não foi avaliado pela Conitec.

A sorologia para a detecção de anticorpos pode ser utilizada para o diagnóstico presuntivo da histoplasmose, pois avalia indiretamente a existência do patógeno no hospedeiro. Entretanto, a detecção de anticorpos em pessoas imunodeficientes, em especial as pessoas vivendo com HIV, apresenta limitações em relação à sensibilidade dos diferentes testes. Testes sorológicos, como os de imunodifusão radial dupla, revelam anticorpos anti-*H. capsulatum* em cerca de 60% das pessoas. Testes com maior sensibilidade têm sido utilizados, tais como o ELISA e o Western blot^{179,186}, com variação de sensibilidade entre 90% a 100%, respectivamente; porém, esses testes não estão acessíveis universalmente na rotina laboratorial.

Testes moleculares para detecção do DNA fúngico têm alta sensibilidade (95%) e especificidade (99%). Entretanto, a falta de consenso sobre as técnicas e/ou os procedimentos dos testes e a indisponibilidade de kits comerciais dificultam o uso dessa ferramenta como método diagnóstico de rotina no Brasil¹⁷⁸.

16.3 Tratamento

A escolha do antifúngico para o tratamento da histoplasmose deve ser orientada pela gravidade clínica da infecção. Assim, as formas disseminadas são classificadas em leve a moderada ou moderada a grave, a depender de critérios clínico-laboratoriais¹⁷⁸.

Define-se como forma moderada a grave da histoplasmose a presença de pelo menos um dos seguintes sinais ou sintomas envolvendo órgãos vitais¹⁷⁸:

- › Insuficiência respiratória ou circulatória.
- › Acometimento do SNC.
- › Insuficiência renal.
- › Alteração da coagulação.
- › *Status* de desempenho da OMS ≥ 2 , no qual a pessoa fica confinada a uma cama ou cadeira por mais da metade das horas de vigília, sendo apenas capaz de autocuidado limitado.

A terapia consiste em duas etapas, indução e consolidação, conforme o Quadro 28.

Para PVHA com coinfeção tuberculose e histoplasmose, devido às interações medicamentosas, orienta-se substituir o itraconazol nas fases de indução e manutenção pela formulação lipídica de anfotericina B, em esquemas de duas ou três vezes por semana, até a recuperação imunológica.

Para a solicitação da anfotericina B lipossomal ou complexo lipídico e do itraconazol, seguir orientações do Apêndice B.

Quadro 28 – Tratamento da histoplasmose

FORMA CLÍNICA	ESQUEMA TERAPÊUTICO
Histoplasmose pulmonar aguda ^(a)	Leve a moderada: itraconazol 200 mg (2 cápsulas de 100 mg) 3x/dia, VO, por 3 dias, seguido de itraconazol 400 mg (4 cápsulas de 100 mg)/dia, por 6 a 12 semanas. Moderada a grave: complexo lipídico de anfotericina B, 5 mg/kg/dia por 2 semanas, seguido de itraconazol 400 mg (4 cápsulas de 100 mg)/dia, por 6 a 12 semanas.
Histoplasmose pulmonar crônica	Itraconazol 200 mg (2 cápsulas de 100 mg)/dia ou de 12/12h, VO, por 12 a 24 meses. Manter o medicamento enquanto houver melhora, de acordo com o monitoramento de imagens a cada 6 meses.

continua

conclusão

FORMA CLÍNICA	ESQUEMA TERAPÊUTICO
Histoplasmose disseminada	Moderada: itraconazol 200 mg (2 cápsulas de 100 mg) 3x/dia, VO, por 3 dias, seguido de itraconazol 400 mg (4 cápsulas de 100 mg)/dia, VO, por 12 meses^(b). Grave: complexo lipídico de anfotericina B, 5 mg/kg/dia, IV, por 1 a 2 semanas, seguido de itraconazol 200 mg (2 cápsulas de 100 mg) de 12/12 horas, VO, por 12 meses^(b). Grave com comprometimento do SNC^(c): anfotericina B lipossomal 3 mg/kg/dia, IV, por 1 a 2 semanas, seguida de itraconazol 200 mg (2 cápsulas de 100 mg) de 12/12 horas, VO, por 12 meses^(b).

Fonte: CGTM/Dathi/SVSA/MS.

Legenda: VO = via oral; IV = intravenoso; SNC = sistema nervoso central.

^(a) A forma pulmonar aguda deverá ser sempre tratada. Após a cura clínica, monitorar a pessoa clínica, radiológica e imunologicamente.

^(b) A terapia de manutenção pode ser considerada em um tempo inferior a 12 meses (3 a 6 meses), principalmente em pessoas que apresentem interação medicamentosa ou efeitos colaterais importantes, considerando-se o risco de recidiva. Nesses casos, as pessoas devem estar recebendo Tarv regularmente, mantendo boa adesão – com supressão da carga viral e recuperação do status imunológico (contagem de linfócitos T-CD4+ acima de 150 células/mm³) – e se encontrar clinicamente estáveis.

^(c) Nos casos de meningite confirmada, a dose de anfotericina B lipossomal poderá ser aumentada para 5 mg/kg/dia, IV, caso não haja resposta à dose preconizada, com extensão do tempo de tratamento para 4 a 6 semanas.

16.4 Profilaxia primária

A profilaxia primária é recomendada para pessoas vivendo com HIV ou aids residentes em áreas com elevada endemicidade para histoplasmose ou que exerçam atividade ocupacional de risco para o fungo^{189,190}.

16.5 Farmacocinética do itraconazol

O itraconazol deve ser ingerido junto com alimentos, devido à sua variável biodisponibilidade. Deve-se atentar para as interações medicamentosas do itraconazol com medicamentos como antiácidos, antagonistas H2, ARV, rifampicina, rifabutina e anticonvulsivantes, entre outros.

16.6 Tarv e histoplasmose

A Tarv deve ser iniciada assim que possível, quando a pessoa estiver clinicamente estável, desde que não haja suspeita de envolvimento do SNC⁴.

16.7 Síndrome inflamatória da reconstituição imune associada à histoplasmosse

A Siri associada à histoplasmosse pode ocorrer, não sendo, porém, frequente. Em geral, costuma acometer pessoas vivendo com HIV ou aids que tenham iniciado a Tarv há 60 dias¹⁷⁸. Nesses casos, deve-se:

- › Manter a Tarv.
- › Iniciar tratamento antifúngico conforme as recomendações anteriores.
- › Considerar o uso de corticoide por curto curso, caso haja complicações ameaçadoras da vida, como prednisona (ou equivalente) na dose de 1 a 2 mg/kg por dia, por uma a duas semanas, seguido do desmame do medicamento por duas semanas.

17

PROFILAXIA DE INFECÇÕES OPORTUNISTAS

A profilaxia de infecções oportunistas proporciona uma importante redução da morbimortalidade em indivíduos com disfunção imune secundária à infecção pelo HIV. Essa prevenção tem dois aspectos principais: a profilaxia primária e a secundária.

17.1 Profilaxia primária (prevenção da doença)

É uma estratégia que visa evitar o desenvolvimento de infecções oportunistas em pessoas com exposição prévia a essas doenças. O principal parâmetro para orientar a introdução e a suspensão da profilaxia é a contagem de CD4, uma vez que o risco de infecções oportunistas está diretamente associado ao nível dessas células de defesa.

Os critérios para início e suspensão das profilaxias, bem como os esquemas recomendados, estão sintetizados no Quadro 29.

Quadro 29 – Profilaxia primária das infecções oportunistas (evitar o primeiro episódio de doença)

AGENTE	INDICAÇÃO	1ª ESCOLHA	ALTERNATIVAS	CRITÉRIOS DE SUSPENSÃO
<i>Pneumocystis jirovecii</i>	CD4 abaixo de 200 células/mm ³ (ou < 14%), ou presença de candidíase oral, ou febre indeterminada com mais de duas semanas de duração, ou doença definidora de aids	Sulfametoxazol + trimetoprima 800 + 160 mg (1 comprimido) ou sulfametoxazol + trimetoprima 400 + 80 mg (2 comprimidos) 3x/semana	Dapsona ^(a) 100 mg/dia	Boa resposta à Tarv, com manutenção de CD4 acima de 200 células/mm ³ por mais de 3 meses. Reintroduzir a profilaxia em caso de CD4 abaixo de 200 células/mm ³ .
<i>Toxoplasma gondii</i>	CD4 abaixo de 100 células/mm ³	Sulfametoxazol + trimetoprima 800 + 160 mg (1 comprimido) ou sulfametoxazol + trimetoprima 400 + 80 mg (2 comprimidos) 1x/dia	Dapsona 50 mg/dia ^(b) + pirimetamina 50 mg (2 comprimidos de 25 mg)/semana + ácido fólico 10 mg 3x/semana OU Clindamicina 600 mg (2 comprimidos de clindamicina 300 mg ou 4 comprimidos de clindamicina 150 mg) 3x/dia + pirimetamina 25 a 50 mg (1 a 2 comprimidos de 25 mg)/dia + ácido fólico 10 mg 3x/semana	Boa resposta à Tarv, com manutenção de CD4 acima de 200 células/mm ³ por mais de 3 meses. Reintroduzir a profilaxia em caso de CD4 abaixo de 100 células/mm ³ .
Micobactérias não tuberculosas	CD4 abaixo de 50 células/mm ³ , com Tarv ainda não iniciada	Azitromicina 1.250 a 1.500 mg (até 3 cápsulas de 500 mg)/semana	Clarithromicina 500 mg (1 comprimido ou cápsula) 2x/dia	Após o início da Tarv.
<i>Cryptococcus sp.</i>	Não se indica profilaxia primária para criptococose.			

continua

conclusão

AGENTE	INDICAÇÃO	1ª ESCOLHA	ALTERNATIVAS	CRITÉRIOS DE SUSPENSÃO
<i>Histoplasma capsulatum</i>	Evitar situações de risco, tais como entrar em cavernas ou se expor a fezes de pássaros e morcegos. CD4 abaixo de 150 células/mm ³ em áreas hiperendêmicas ^(c)	Itraconazol 200 mg (2 cápsulas de 100 mg) 1x/dia	Complexo lipídico de anfotericina B, 5 mg/kg/dia, ou, no caso de comprometimento do SNC, anfotericina B lipossomal, 3 mg/kg/dia	Boa resposta à Tarv, com manutenção de CD4 igual ou superior a 150 células/mm ³ e carga viral indetectável por 6 meses.
Citomegalovírus	Não se indica profilaxia primária. Recomenda-se diagnóstico precoce de retinopatia por meio de fundoscopia rotineira em PVHA com CD4 abaixo de 100 células/mm ³ .			
<i>Herpes simplex</i>	Não se indica profilaxia primária.			

Fonte: Dathi/SVSA/MS.

Legenda: CD4 = contagem de linfócitos T-CD4+; Tarv = terapia antirretroviral; SNC = sistema nervoso central; PVHA = pessoas vivendo com HIV ou aids.

^(a) Coleta de GGPD antes da prescrição.^(b) Disponível apenas na apresentação de 100 mg. Ajustar dose.^(c) Área hiperendêmica: mais de 10 casos/100 pessoas anualmente⁹⁶⁰¹⁹¹.

17.2 Profilaxia secundária (prevenção da recorrência)

Essa estratégia tem como objetivo evitar a recidiva de infecção oportunista anterior que já tenha recebido tratamento completo.

As recomendações de profilaxias secundárias estão resumidas no Quadro 30.

Quadro 30 – Profilaxia secundária das infecções oportunistas (prevenção de recorrência)

AGENTE	1ª ESCOLHA	ALTERNATIVAS	CRITÉRIO DE SUSPENSÃO
<i>Pneumocystis jirovecii</i>	Sulfametoxazol + trimetoprima 800 + 160 mg (1 comprimido) ou sulfametoxazol + trimetoprima 400 + 80 mg (2 comprimidos) 3x/semana	Dapsona 100 mg/dia ^(a)	Boa resposta à Tarv, com manutenção de CD4 acima de 200 células/mm ³ por mais de 3 meses.
<i>Toxoplasma gondii</i>	Abaixo de 60 kg: sulfadiazina 500 mg (1 comprimido) 4x/dia + pirimetamina 25 mg (1 comprimido) 1x/dia + ácido folínico 10 mg 1x/dia 60 kg ou mais: sulfadiazina 1.000 mg (2 comprimidos de 500 mg) 4x/dia + pirimetamina 50 mg (2 comprimidos de 25 mg) 1x/dia + ácido folínico 10 mg 1x/dia	Sulfametoxazol + trimetoprima 800 + 160 mg 2x/dia OU Clindamicina 600 mg 3x/dia (2 comprimidos de clindamicina 300 mg ou 4 comprimidos de clindamicina 150 mg) + pirimetamina 25 a 50 mg (1 a 2 comprimidos) 1x/dia + ácido folínico 10 mg 1x/dia (acrescentar cobertura profilática para pneumocistose)	Boa resposta à Tarv, com manutenção de CD4 acima de 200 células/mm ³ por mais de 6 meses.

continua

continuação

AGENTE	1ª ESCOLHA	ALTERNATIVAS	CRITÉRIO DE SUSPENSÃO
Complexo <i>Mycobacterium avium</i> (MAC)	Claritromicina 500 mg (1 comprimido ou cápsula de 500 mg) 2x/dia + etambutol 15 mg/kg/dia (máx. 1.200 mg/dia – 3 comprimidos/dia)	Azitromicina 500 mg 1x/dia (1 comprimido) + etambutol 15 mg/kg/dia (máx. 1.200 mg/dia – 3 comprimidos/dia)	Após um ano de tratamento para MAC, ausência de sintomas e CD4 acima de 100 células/mm ³ por mais de 6 meses. Reintroduzir em caso de CD4 abaixo de 100 células/mm ³ .
<i>Cryptococcus sp.</i>	Fluconazol 200 mg (2 cápsulas de 100 mg) 1x/dia	Itraconazol 200 mg (2 cápsulas de 100 mg) 2x/dia	Término do tratamento de indução e consolidação e pelo menos 1 ano de manutenção, ausência de sintomas e CD4 acima de 200 células/mm ³ por mais de 6 meses.
<i>Isospora belli</i>	Sulfametoxazol + trimetoprima 800 + 160 mg (2 comprimidos) 3x/semana	–	Não há recomendação específica. No entanto, indica-se a suspensão da profilaxia com CD4 acima de 200 células/mm ³ por mais de 3 meses.
Citomegalovírus (apenas para retinite, não indicada rotineiramente para doença gastrointestinal)	Ganciclovir IV, 5 mg/kg/dia 5x/semana	–	Boa resposta à Tarv, com manutenção de CD4 acima de 100 células/mm ³ por 3 a 6 meses.

continua

conclusão

AGENTE	1ª ESCOLHA	ALTERNATIVAS	CRITÉRIO DE SUSPENSÃO
Histoplasmose (doença disseminada ou infecção do SNC)	Itraconazol 200 mg (2 cápsulas de 100 mg) 1x/dia	-	Manutenção por tempo indeterminado, pois não há evidência suficiente para a recomendação de interrupção do itraconazol. Considerar suspensão após período mínimo de 1 ano de tratamento de manutenção, ausência de sintomas e CD4 acima de 150 células/mm ³ por mais de 6 meses. Reintroduzir em caso de CD4 abaixo de 150 células/mm ³ .
Herpes simplex (infecção recorrente – mais de 6 episódios/ano)	Aciclovir 400 mg (2 comprimidos de 200 mg) 2x/dia	-	
Candidíase esofágica	Não se indica profilaxia secundária.		

Fonte: Dathi/SVSA/MS.

Legenda: CD4 = contagem de linfócitos T-CD4+; Tarv = terapia antirretroviral; SNC = sistema nervoso central; IV = intravenoso.

REFERÊNCIAS

- 1 WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Global Tuberculosis report 2022**. Geneva: WHO, 2022. Disponível em: <https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/tb-reports/global-tuberculosis-report-2022>. Acesso em: 9 fev. 2024.
- 2 BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. Coinfecção TB-HIV: 2022. **Boletim Epidemiológico**, Brasília, n. esp., fev. 2023. Disponível em: https://www.gov.br/aids/pt-br/centrais-de-conteudo/boletins-epidemiologicos/2022/coinfeccao-tb-hiv/boletim_coinfeccao_tb_hiv_2022.pdf. Acesso em: 9 fev. 2024.
- 3 BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Manual de Recomendações para o Controle da Tuberculose no Brasil**. 2. ed. atual. Brasília, DF: MS, 2019. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_recomendacoes_controle_tuberculose_brasil_2_ed.pdf. Acesso em: 2 fev. 2024.
- 4 WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Consolidated guidelines on HIV prevention, testing, treatment, service delivery and monitoring**: recommendations for a public health approach. Geneva: WHO, 2021. Disponível em: <https://www.who.int/publications-detail-redirect/9789240031593>. Acesso em: 5 fev. 2024.
- 5 WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Automated real-time nucleic acid amplification technology for rapid and simultaneous detection of tuberculosis and rifampicin resistance**: Xpert MTB/RIF assay for the diagnosis of pulmonary and extrapulmonary TB in adults and children: Policy Update. Geneva, WHO, 2013.
- 6 WORLD HEALTH ORGANIZATION. **WHO consolidated guidelines on tuberculosis**: Module 3: diagnosis: rapid diagnostics for tuberculosis detection, 2021 update. Geneva: WHO, 2021. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240029415>. Acesso em: 9 fev. 2024.
- 7 BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. **Relatório de Recomendação nº 591**: Produto: Teste lipoarabinomanano de fluxo lateral na urina (LFLAM) para rastreamento e diagnóstico de tuberculose ativa em pessoas suspeitas vivendo com HIV/AIDS. Brasília, DF: MS, 2021. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2021/20210222_relatorio_591_lf_lam_tbhiv.pdf. Acesso em: 30 jan. 2024.
- 8 BENJAMIN, A. *et al.* Accuracy of Determine TB-LAM Ag to detect TB in HIV infected patients associated with diagnostic methods used in Brazilian public health units. **PLoS One**, v. 14, n. 9, 2019.
- 9 ORLANDO, S. *et al.* Delayed diagnosis and treatment of tuberculosis in HIV+ patients in Mozambique: A costeffectiveness analysis of screening protocols based on four symptom screening, smear microscopy, urine LAM test and Xpert MTB/RIF. **PLoS One**, v. 13, n. 7, 2018.

- 10 AKOLO, C. *et al.* Treatment of latent tuberculosis infection in HIV infected persons. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 1, 2010.
- 11 THE TEMPRANO ANRS 12136 STUDY GROUP. A Trial of Early Antiretrovirals and Isoniazid Preventive Therapy in Africa. **New England Journal of Medicine**, v. 373, n. 9, p. 808–822, 2015.
- 12 GOLUB, J. E. *et al.* Long-term protection from isoniazid preventive therapy for tuberculosis in HIV-infected patients in a medium-burden tuberculosis setting: The TB-HIV in Rio (THRio) study. **Clinical Infectious Diseases**, v. 60, n. 4, 2015.
- 13 BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovação em Saúde. **Relatório de Recomendação nº 526: Medicamento: Rifapentina + isoniazida para o tratamento da Infecção Latente pelo Mycobacterium Tuberculosis (ILTb)**. Disponível em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/relatorios/2020/relatorio_rifapentina_isoniazida_iltb_526_2020_final.pdf. Acesso em: 9 fev. 2024.
- 14 BURKE, R. M. *et al.* What is the optimum time to start antiretroviral therapy in people with HIV and tuberculosis coinfection? A systematic review and meta-analysis. **Journal of the International AIDS Society**, v. 24, n. 7, 2021.
- 15 DE CASTRO, N. *et al.* Standard dose raltegravir or efavirenz-based antiretroviral treatment for patients coinfecting with HIV and tuberculosis (ANRS 12 300 Replate TB 2): an open-label, non-inferiority, randomised, phase 3 trial. **Lancet Infect. Dis.**, v. 21, n. 6, 2021.
- 16 GRINSZTEJN, B. *et al.* Raltegravir for the treatment of patients co-infected with HIV and tuberculosis (ANRS 12 180 Replate TB): A multicentre, phase 2, non-comparative, open-label, randomised trial. **Lancet Infect. Dis.**, v. 14, n. 6, 2014.
- 17 MÜLLER, M. *et al.* Immune reconstitution inflammatory syndrome in patients starting antiretroviral therapy for HIV infection: a systematic review and meta-analysis. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 10, n. 4, p. 251–261, 2010.
- 18 BURMAN, W. *et al.* Frequency, severity and duration of immune reconstitution events in HIV-related tuberculosis. **International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**, v. 11, n. 12, 2007.
- 19 PEPPER, D. J. *et al.* Neurologic manifestations of paradoxical tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome: A case series. **Clinical Infectious Diseases**, v. 48, n. 11, 2009.
- 20 LAWN, S. D.; BEKKER, L. G.; MILLER, R. F. Immune reconstitution disease associated with mycobacterial infections in HIV-infected individuals receiving antiretrovirals. **Lancet Infectious Diseases**, v. 5, n. 6, p. 361–376, 2005.
- 21 WALKER, N. F. *et al.* The tuberculosis-associated immune reconstitution inflammatory syndrome: Recent advances in clinical and pathogenesis research. **Current Opinion in HIV and AIDS**, v. 13, n. 6, p. 512–521, 2018.
- 22 MEINTJES, G. *et al.* Prednisone for the Prevention of Paradoxical Tuberculosis-Associated IRIS. **New England Journal of Medicine**, v. 379, n. 20, 2018.
- 23 WOUTERS, E. *et al.* Prednisone for the prevention of tuberculosis-associated IRIS (randomized controlled trial): Impact on the health-related quality of life. **Front. Psychol.**, v. 13, 2022.
- 24 BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Hepatites Virais: 2022. **Boletim Epidemiológico**, Brasília, n. esp., jun. 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/especiais/2022/boletim-epidemiologico-de-hepatites-virais-2022-numero-especial>. Acesso em: 14 fev. 2024.

- 25 SALAZAR-VIZCAYA, L. *et al.* Changing Trends in International Versus Domestic HCV Transmission in HIV-Positive Men Who Have Sex with Men: A Perspective for the Direct-Acting Antiviral Scale-Up Era. **Journal of Infectious Diseases**, v. 220, n. 1, 2019.
- 26 LAMBERS, F. A. E. *et al.* Alarming incidence of hepatitis C virus re-infection after treatment of sexually acquired acute hepatitis C virus infection in HIV-infected MSM. **AIDS**, v. 25, n. 17, 2011.
- 27 HAGAN, H. *et al.* Incidence of sexually transmitted hepatitis C virus infection in HIV-positive men who have sex with men. **AIDS**, v. 29, n. 17, 2015.
- 28 MEDLAND, N. A. *et al.* Predictors and incidence of sexually transmitted Hepatitis C virus infection in HIV positive men who have sex with men. **BMC Infect. Dis.**, v. 17, n. 1, 2017.
- 29 WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Hepatitis C Fact Sheet**. Geneva: WHO, 2020.
- 30 DANTA, M.; RODGER, A. J. Transmission of HCV in HIV-positive populations. **Curr. Opin. HIV AIDS**, v. 6, n. 6, p. 451-458, 2011.
- 31 VAN DE LAAR, T. J. W. *et al.* Acute hepatitis C in HIVinfected men who have sex with men: An emerging sexually transmitted infection. **AIDS**, v. 24, n. 12, p. 1799-1812, 2010.
- 32 DANTA, M. *et al.* Recent epidemic of acute hepatitis C virus in HIV-positive men who have sex with men linked to high-risk sexual behaviours. **AIDS**, v.21, n. 8, 2007.
- 33 XU, Y.; ZHANG, Y.; WANG, J. Hepatitis C guidance 2019 update: AASLD-IDSA recommendations for testing, managing, and treating hepatitis C virus infection. **Chinese Journal of Clinical Infectious Diseases**, v. 13, n. 2, 2020.
- 34 HHS PANEL ON ANTIRETROVIRAL GUIDELINES FOR ADULTS AND ADOLESCENTS. **Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Adults and Adolescents with HIV**. [S. l.]: Department of Health and Human Services, 2021. Disponível em: https://clinicalinfo.hiv.gov/sites/default/files/guidelines/archive/AdultandAdolescentGL_2021_08_16.pdf. Acesso em: 6 fev. 2024.
- 35 ADAMS, D. H. *et al.* Guidelines for the screening, care, and treatment of persons with chronic hepatitis C infection: Updated version April 2016. **J. Hepatol.**, v. 47, apr. 2016.
- 36 WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Guidelines for the care and treatment of persons diagnosed with chronic hepatitis C virus infection**. Geneva: WHO, 2018.
- 37 MATTHEWS, G. V. *et al.* Quantitative HBsAg and HBeAg Predict Hepatitis B Seroconversion after Initiation of HAART in HIV-HBV Coinfected Individuals. **PLoS One**, v. 8, n. 4, 2013.
- 38 THEELEN, B. *et al.* HIVHepatitis B virus co-infection: epidemiology, pathogenesis and treatment. **AIDS**, v. 31, mar. 2018.
- 39 BOYD, A. *et al.* Hepatitis B surface antigen quantification as a predictor of seroclearance during treatment in HIV-hepatitis B virus coinfecting patients from Sub-Saharan Africa. **Journal of Gastroenterology and Hepatology**, v. 31, n. 3, 2016.
- 40 DORE, G. J. *et al.* Frequent hepatitis B virus rebound among HIV-hepatitis B virus-coinfecting patients following antiretroviral therapy interruption. **AIDS**, v. 24, n. 6, 2010.
- 41 NÚÑEZ, M.; SORIANO, V. Hepatotoxicity of antiretrovirals: Incidence, mechanisms and management. **Drug. Saf.**, v. 28, n. 1, p. 55-66, 2005.
- 42 JONES, M.; NÚÑEZ, M. Liver toxicity of antiretroviral drugs. **Semin. Liver Dis.**, v. 32, n. 2, p. 167-176, 2012.

- 43 OTTO, A. O. *et al.* Hepatotoxicity of contemporary antiretroviral drugs: A review and evaluation of published clinical data. **Cells**, v. 10, n. 5, p. 1263, 2021.
- 44 MPHAHLELE, M. J. *et al.* High risk of occult hepatitis B virus infection in HIV-positive patients from South Africa. **Journal of Clinical Virology**, v. 35, n. 1, 2006.
- 45 BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas de Hepatite B e Coinfecções**. Brasília, DF: MS, 2023. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo_clinico_diretrizes_terapeuticas_hepbdigital.pdf. Acesso em: 16 fev. 2024.
- 46 BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Sífilis 2022. **Boletim Epidemiológico**, Brasília, n. esp., out. 2022. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/boletins/epidemiologicos/especiais/2022/boletim-epidemiologico-de-sifilis-numero-especial-out-2022/view>. Acesso em: 16 fev. 2024.
- 47 MAYER, K. H. Old Pathogen, New Challenges: A Narrative Review of the Multilevel Drivers of Syphilis Increasing in American Men Who Have Sex with Men. **Sexually Transmitted Diseases**, v. 45, n. 9, p. s38-s41, 2018. Suppl.
- 48 BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Prevenção da Transmissão Vertical do HIV, Sífilis e Hepatites Virais 2022**. Brasília, DF: MS, 2022. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo_clinico_hiv_sifilis_hepatites.pdf. Acesso em: 16 fev. 2024.
- 49 COHEN, C. E. *et al.* Screening for syphilis in HIV-positive men who have sex with men (MSM). **Int. J. STD AIDS**, v. 17, n. 2, p. 142, 2006.
- 50 COHEN, M. S. When people with HIV get syphilis: Triple jeopardy. **Sex. Transm. Dis.**, v. 33, n. 3, p. 149-150, 2006.
- 51 HUANG, Y. F. *et al.* Syphilis among men who have sex with men (MSM) in Taiwan: Its association with HIV prevalence, awareness of HIV status, and use of antiretroviral therapy. **AIDS Behav.**, v. 17, n. 4, 2013.
- 52 CALLEGARI, F. M. *et al.* Syphilis and HIV co-infection in patients who attend an AIDS outpatient clinic in Vitória, Brazil. **AIDS Behav.**, v. 18, 2014. Suppl. 1.
- 53 LYNN, W. A.; LIGHTMAN, S. Syphilis and HIV: A dangerous combination. **Lancet Infect. Dis.**, v. 4, n. 7, p. 456-466, 2004.
- 54 SOLOMON, M. M. *et al.* Syphilis predicts HIV incidence among men and transgender women who have sex with men in a preexposure prophylaxis trial. **Clinical Infectious Diseases**, v. 59, n. 7, 2014.
- 55 HORVÁTH, A. Biology and Natural History of Syphilis. In: GROSS, G.; TYRING, S. (ed.) **Sexually Transmitted Infections and Sexually Transmitted Diseases**. [S. l.]: Springer, 2011. p. 129-141.
- 56 BRANGER, J. *et al.* High incidence of asymptomatic syphilis in HIV-infected MSM justifies routine screening. **Sex. Transm. Dis.**, v. 36, n. 2, 2009.
- 57 BUCHACZ, K. *et al.* Syphilis increases HIV viral load and decreases CD4 cell counts in HIV-infected patients with new syphilis infections. **AIDS**, v. 18, n. 15, p. 2075-2079, 2004.
- 58 LAWRENCE, D. *et al.* Syphilis treatment in the presence of HIV. **Curr. Opin. Infect. Dis.**, v. 28, n. 1, 2015.

- 59 BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. **Manual técnico para o diagnóstico da sífilis**. Brasília, DF: MS, 2021. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_tecnico_diagnostico_sifilis_1ed.pdf. Acesso em: 16 fev. 2024.
- 60 LASSO, M. B. *et al.* Neurosyphilis in the patients with and without HIV infection: description and comparison of two historical cohorts. **Revista Chilena de Infectologia**, v. 26, 2009.
- 61 ROMPALO, A. M. *et al.* Modification of syphilitic genital ulcer manifestations by coexistent HIV infection. **Sex. Transm. Dis.**, v. 28, n. 8, 2001.
- 62 TUCKER, J. D. Lues maligna in early HIV infection case report and review of the literature. **Sex. Transm. Dis.**, v. 36, n. 8, 2009.
- 63 ARANDO, M. *et al.* Early syphilis: Risk factors and clinical manifestations focusing on HIVpositive patients. **BMC Infect. Dis.**, v. 19, n. 1, 2019.
- 64 GHANEM, K. G.; RAM, S.; RICE, P. A. The Modern Epidemic of Syphilis. **New England Journal of Medicine**, v. 382, n. 9, p. 845–854, 2020.
- 65 TUDDENHAM, S.; GHANEM, K. G. Neurosyphilis: Knowledge Gaps and Controversies. **Sex. Transm. Dis.**, v. 45, n. 3, p. 147–151, 2018.
- 66 ROPPER, A. H. Neurosyphilis. **New England Journal of Medicine**, v. 381, n. 14, p. 1358–1363, 2019.
- 67 DAVIS, A. P. *et al.* How Well Do Neurologic Symptoms Identify Individuals with Neurosyphilis? **Clinical Infectious Diseases**, v. 66, n. 3, 2018.
- 68 MARRA, C. M. *et al.* Cerebrospinal Fluid Abnormalities in Patients with Syphilis: Association with Clinical and Laboratory Features. **Journal of Infectious Diseases**, v. 189, n. 3, 2004.
- 69 LIBOIS, A. *et al.* HIV and syphilis: When to perform a lumbar puncture. **Sex. Transm. Dis.**, v. 34, n. 3, 2007.
- 70 JANIER, M. 2020 European guideline on the management of syphilis. **Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology**, v. 35, n. 3, 2021.
- 71 PONGDEE, T.; LI, J. T. Evaluation and Management of Penicillin Allergy. **Mayo Clin. Proc.**, v. 93, n. 1, p. 101–107, 2018.
- 72 BHATTACHARYA, S. The facts about penicillin allergy: A review. **J. Adv. Pharm. Technol. Res.**, v. 1, n. 1, p. 11–17, 2010.
- 73 BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. **Relatório de recomendação n.º 150**: medicamento: Penicilina benzatina para prevenção da Sífilis Congênita durante a gravidez. Brasília, DF: MS, 2015. Disponível em: https://portaldeboaspraticas.iff.fiocruz.br/wp-content/uploads/2020/08/Relatorio_Penicilina_SifilisCongenita_CP.pdf. Acesso em: 23 fev. 2024.
- 74 POUND, M. W.; MAY, D. B. Proposed mechanisms and preventative options of Jarisch–Herxheimer reactions. **J. Clin. Pharm. Ther.**, v. 30, n. 3, p. 291–295, 2005.
- 75 TSAI, M. S. *et al.* Jarisch–Herxheimer reaction among HIV–positive patients with early syphilis: Azithromycin versus benzathine penicillin G therapy. **J. Int. AIDS Soc.**, v. 17, 2014.
- 76 BROWN, S. T. *et al.* Serological Response to Syphilis Treatment: A New Analysis of Old Data. **JAMA**, v. 253, n. 9, 1985.
- 77 PEELING, R. W. *et al.* Primer: Syphilis. **Nat. Ver. Dis. Primers**, v. 3, 2017.

- 78 SEÑA, A. C. *et al.* A systematic review of syphilis serological treatment outcomes in HIV-infected and HIV-uninfected persons: Rethinking the significance of serological non-responsiveness and the serofast state after therapy. **BMC Infect. Dis.**, v. 15, n. 1, 2015.
- 79 MARRA, C. M. *et al.* Normalization of sérum rapid plasma reagin titer predicts normalization of cerebrospinal fluid and clinical abnormalities after treatment of neurosyphilis. **Clinical Infectious Diseases**, v. 47, n. 7, 2008.
- 80 TONG, M. L. *et al.* Factors Associated with Serological Cure and the Serofast State of HIV-Negative Patients with Primary, Secondary, Latent, and Tertiary Syphilis. **PLoS One**, v. 8, n. 7, 2013.
- 81 ROMANOWSKI, B. *et al.* Serologic response to treatment of infectious syphilis. **Ann. Intern. Med.**, v. 114, n. 12, 1991.
- 82 SOUSA, A. S. *et al.* Chagas disease. **The Lancet**, v. 403, n. 10422, p. 203-218, 2024.
- 83 ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD. **Chagas disease (also known as American trypanosomiasis)**. [S. l.]: OPAS, 2023. Disponível em: [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chagas-disease-\(american-trypanosomiasis\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/chagas-disease-(american-trypanosomiasis)). Acesso em: 16 fev. 2024.
- 84 DIAS, J. C. *et al.* 2nd Brazilian Consensus on Chagas Disease, 2015. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v. 49, p. 3-60, 2016. Suppl. 1.
- 85 BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. **Relatório de Recomendação n.º 397: Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas Doença de Chagas**. Brasília, DF: MS, 2018. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/centrais-de-conteudo/publicacoes/svsa/doenca-de-chagas/protocolo-clinico-e-diretrizes-terapeuticas-para-doenca-de-chagas_-relatorio-de-recomendacao.pdf/view. Acesso em: 16 fev. 2024.
- 86 MARIN-NETO, J. A. *et al.* SBC Guideline on the Diagnosis and Treatment of Patients with Cardiomyopathy of Chagas Disease - 2023. **Arq. Bras. Cardiol.**, v. 120, n. 6, p. e20230269, 26 jun. 2023.
- 87 SARTORI, A. M. *et al.* Manifestations of Chagas disease (American trypanosomiasis) in patients with HIV/AIDS. **Ann. Trop. Med. Parasitol.**, v. 101, n. 1, p. 31-50, Jan. 2007.
- 88 ALMEIDA, E. A. *et al.* Guidelines for Trypanosoma cruzi-HIV Co-infection and other Immunosuppressive Conditions: Diagnosis, Treatment, Monitoring, and Implementation from the International Network of Care and Studies - 2023. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v. 56, p. 0549, 2023.
- 89 SHIKANAI-YASUDA, M. A. *et al.* Clinical profile and mortality in patients with T. cruzi/HIV co-infection from the multicenter data base of the "Network for healthcare and study of Trypanosoma cruzi/HIV co-infection and other immunosuppression conditions". **PLoS Negl. Trop. Dis.**, v. 15, n. 9, p. e0009809, 2021. Erratum in: **PLoS Negl. Trop. Dis.**, v. 17, n. 1, p. e0011036, 2023.
- 90 ALMEIDA, E. A. (org.). **Epidemiologia e clínica da coinfeção Trypanosoma cruzi e vírus da imunodeficiência adquirida**. São Paulo: Unicamp, 2015.
- 91 BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente. Departamento de Articulação Estratégica de Vigilância em Saúde e Ambiente. **Guia de vigilância em saúde: volume 2**. 6. ed. Brasília, DF: MS, 2023. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_vigilancia_saude_v2_6ed.pdf. Acesso em: 16 fev. 2024.
- 92 LAZO, J. E. *et al.* Toxoplasmic and chagasic meningoencephalitis in patients with human immunodeficiency virus infection: anatomopathologic and tomographic differential diagnosis. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v. 31, n. 2, 1998.

- 93 ALMEIDA, E. A. (org.) **Epidemiologia e clínica da coinfeção *Trypanosoma cruzi* e vírus da imunodeficiência adquirida**. São Paulo: Editora da Unicamp, 2015.
- 94 BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Hanseníase**. Brasília, DF: MS, 2022 Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo_clinico_diretrizes_terapeuticas_hanseniose.pdf. Acesso em: 16 fev. 2024.
- 95 BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de HIV/AIDS, Tuberculose, Hepatites Virais e Infecções Sexualmente Transmissíveis. **Indicadores e dados básicos de hanseníase nos municípios brasileiros**. Brasília, DF: MS, [20-]. Disponível em: <http://indicadoreshanseniose.aids.gov.br/>. Acesso em: 23 fev. 2024.
- 96 MOUCHARDID, A. *et al.* Leprosy as immune reconstitution inflammatory syndrome in patients living with HIV: Description of French Guiana's cases over 20 years and systematic review of the literature. **PLoS Negl. Trop. Dis.**, v. 16, n. 3, 2022.
- 97 SILVA, T. P. *et al.* Macrophage Polarization in Leprosy–HIV Co-infected Patients. *Front. Immunol.*, v. 11, 2020.
- 98 MASSONE, C. *et al.* Leprosy and HIV coinfection: A critical approach. **Expert Rev. Anti. Infect. Ther.**, v. 9, n. 6, p. 701–710, 2011.
- 99 JARDIM, M. R. *et al.* Ulnar neuropathy as a first sign of HIV infection: A diagnostic challenge for leprosy endemic countries. **Arq. Neuropsiquiatr.**, v. 67, n. 3 A, 2009.
- 100 EUSEBIO-PONCE, E. *et al.* HTLV-1 infection: Na emerging risk. Pathogenesis, epidemiology, diagnosis and associated diseases. **Rev. Esp. Quimioter.**, v. 32, n. 6, p. 485–496, 2019.
- 101 GONÇALVES, D. U. *et al.* Epidemiology, treatment, and prevention of human T-cell leukemia virus type 1-associated diseases. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 23, n. 3, p. 577–589, 2010.
- 102 CARNEIRO-PROIETTI, A. B. F *et al.* HTLV in the Americas: challenges and perspectives TT – El virus de la leucemia humana de células T (VLHT) en las Américas: retos y perspectivas. **Revista Panamericana de Salud Pública**, v. 19, n. 1, 2006.
- 103 GESSAIN, A.; CASSAR, O. Epidemiological aspects and world distribution of HTLV-1 infection. **Front. Microbiol.**, v. 3, p. 388, 2012.
- 104 BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. **Guia de Manejo Clínico da Infecção pelo HTLV**. Brasília, DF: MS, 2021. Disponível em: <https://www.gov.br/aids/pt-br/central-de-conteudo/publicacoes/2021/guia-de-manejo-clinico-da-infeccao-pelo-htlv>. Acesso em: 16 fev. 2024.
- 105 SOUZA-MACHADO, A. *et al.* Imunopatogênese da infecção pelo HTLV-1: influência sobre a resposta imune tipo 2 Immunopathogenesis of HTLV-1 infection: influence upon type 2 immune response. **Rev. bras. alerg. imunopatol.**, v. 26, n. 4, 2003
- 106 SILVA, M. T. *et al.* Neurological aspects of HIV/human T lymphotropic virus coinfection. **AIDS Rev.**, v. 11, n. 2, p. 71–78, 2009.
- 107 SILVA, M. T. T. *et al.* Neurological manifestations of coinfection with HIV and human T-lymphotropic virus type 1. **AIDS**, v. 26, n. 4, 2012.
- 108 FUJINO, T.; NAGATA, Y. HTLV-I transmission from mother to child. **Journal of Reproductive Immunology**, v. 47, n. 2, p. 197–206, 2000.

- 109 BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Manual de recomendações para diagnóstico, tratamento e acompanhamento de pacientes com a coinfeção leishmania-HIV**. 1. ed. rev. ampl. Brasília, MS: Ministério da Saúde, 2015. Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_recomendacoes_diagnostico_leishmania_hiv.pdf. Acesso em: 16 fev. 2024.
- 110 ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DA SAÚDE. **Diretrizes para o tratamento das leishmanioses na Região das Américas**. 2. ed. [S. l.]: Opas, 2022. Disponível em: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/56487>. Acesso em: 16 fev. 2024.
- 111 LINDOSO, J. A. L. *et al.* Unusual manifestations of tegumentary leishmaniasis in AIDS patients from the New World. **British Journal of Dermatology**, v. 160, n. 2, 2009.
- 112 BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Manual de vigilância da leishmaniose tegumentar**. Brasília, DF: MS, 2017. Disponível em: https://bvsmms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/manual_vigilancia_leishmaniose_tegumentar.pdf. Acesso em: 16 fev. 2024.
- 113 ALMEIDA, F. A. *et al.* Paracoccidioidomycosis in brazilian patients with and without human immunodeficiency virus infection. **American Journal of Tropical Medicine and Hygiene**, v. 96, n. 2, 2017.
- 114 SHIKANAI-YASUDA, M. A. *et al.* Brazilian guidelines for the clinical management of paracoccidioidomycosis. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v. 50, n. 5, 2017.
- 115 BENARD, G.; DUARTE, A. J. S. Paracoccidioidomycosis: A model for evaluation of the effects of human immunodeficiency virus infection on the natural history of endemic tropical diseases. **Clinical Infectious Diseases**, v. 31, n. 4, p. 1032–1039, 2000.
- 116 FALCÃO, E. M. *et al.* Paracoccidioidomycosis in people living with HIV / AIDS: A historical retrospective cohort study in a national reference center for infectious diseases, Rio de Janeiro, Brazil. **PLoS Negl. Trop. Dis.**, v. 16, n. 6, 2022.
- 117 MAZIARZ, E. K.; PERFECT, J. R. Cryptococcosis. **Infect. Dis. Clin. North Am.**, v. 30, n. 1, p. 179–206, 2016.
- 118 RAJASINGHAM, R. *et al.* The global burden of HIV-associated cryptococcal infection in adults in 2020: a modelling analysis. **Lancet Infect. Dis.**, v. 22, n. 12, 2022.
- 119 JARVIS, J. N. *et al.* Determinants of mortality in a combined cohort of 501 patients with HIV-associated cryptococcal meningitis: Implications for improving outcomes. **Clinical Infectious Diseases**, v. 58, n. 5, 2014.
- 120 FIRACATIVE, C. *et al.* The status of cryptococcosis in latin America. **Memórias do Instituto Oswaldo Cruz**, v. 113, n. 7, 2018.
- 121 MEDINA, N. *et al.* Epidemiology and Mortality of Cryptococcal Disease in Guatemala: Two-Year Results of a Cryptococcal Antigen Screening Program. **Microorganisms**, v. 10, n. 7, 2022.
- 122 BEARDSLEY, J. *et al.* What's New in *Cryptococcus gattii*: From Bench to Bedside and Beyond. **Journal of Fungi**, v. 9, n. 1, 2023.
- 123 CHEN, S. C. A.; MEYER, W.; SORRELL, T. C. *Cryptococcus gattii* infections. **Clin. Microbiol. Rev.**, v. 27, n. 4, 2014.
- 124 SETIANINGRUM, F.; RAUTEMAA-RICHARDSON, R.; DENNING, D. W. Pulmonary cryptococcosis: A review of pathobiology and clinical aspects. **Med. Mycol.**, v. 57, n. 2, p. 133–150, 2019.

- 125 TEEKAPUT, C.; YASRI, S.; CHAIWARITH, R. Cryptococcal Meningitis: Differences between Patients with and without HIV-Infection. **Pathogens**, v. 12, n. 3, p. 427, 2023.
- 126 WILLIAMSON, P. R. *et al.* Cryptococcal meningitis: Epidemiology, immunology, diagnosis and therapy. **Nat. Rev. Neurol.**, v. 13, n. 1, p. 13–24, 2017.
- 127 WILLIAMS, D. A. *et al.* Evaluation of Fingerstick Cryptococcal Antigen Lateral Flow Assay in HIV-Infected Persons: A Diagnostic Accuracy Study. **Clinical Infectious Diseases**, v. 61, n. 3, p. 2015.
- 128 BOULWARE, D. R. *et al.* Multisite validation of cryptococcal antigen lateral flow assay and quantification by laser thermal contrast. **Emerg. Infect. Dis.**, v. 20, n. 1, 2014.
- 129 WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Guidelines on the diagnosis, prevention and management of cryptococcal disease in HIV-infected adults, adolescents and children**: policy brief. Geneva: WHO, 2018.
- 130 SCRIVEN, J. E. *et al.* Early ART after cryptococcal meningitis is associated with cerebrospinal fluid pleocytosis and macrophage activation in a multisite randomized trial. **Journal of Infectious Diseases**, v. 212, n. 5, 2015.
- 131 LEVIN, A. E. *et al.* Outpatient Cryptococcal Antigen Screening Is Associated With Favorable Baseline Characteristics and Improved Survival in Persons With Cryptococcal Meningitis in Uganda. **Clinical Infectious Diseases**, v. 76, n. 3, 2023.
- 132 SHELBURNE, S. A. *et al.* Incidence and risk factors for immune reconstitution inflammatory syndrome during highly active antiretroviral therapy. **AIDS**, v. 19, 2005.
- 133 MURDOCH, D. M. *et al.* Immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS): Review of common infectious manifestations and treatment options. **AIDS Research and Therapy**, v. 4, 2007.
- 134 BICANIC, T. *et al.* Fungal burden, early fungicidal activity, and outcome in cryptococcal meningitis in antiretroviral-naïve or antiretroviral-experienced patients treated with amphotericin B or fluconazole. **Clinical Infectious Diseases**, v. 45, n. 1, 2007.
- 135 BICANIC, T. *et al.* Relationship of cerebrospinal fluid pressure, fungal burden and outcome in patients with cryptococcal meningitis undergoing serial lumbar punctures. **AIDS**, v. 23, n. 6, 2009.
- 136 COLOMBO, E. R. C.; MORA, D. J.; SILVA-VERGARA, M. L. Immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS) associated with *Cryptococcus neoformans* infection in AIDS patients. **Mycoses**, v. 54, n. 4, 2011.
- 137 LONGLEY, N.; HARRISON, T. S.; JARVIS, J. N. Cryptococcal immune reconstitution inflammatory syndrome. **Current Opinion in Infectious Diseases**, v. 26, 2013.
- 138 ROSTAMI, A. *et al.* Global and Regional Prevalence and Burden of Latent and Acute Toxoplasmosis in People Living With HIV: an Updated Systematic Review and Meta-analysis. **Clin. Microbiol. Infect.**, v. 26, n. 6, p. 673–683, 2020.
- 139 WANG, Z. D. *et al.* Prevalence and burden of *Toxoplasma gondii* infection in HIV-infected people: a systematic review and meta-analysis. **Lancet HIV**, v. 4, n. 4, 2017.
- 140 VIDAL, J. E. HIV-Related Cerebral Toxoplasmosis Revisited: Current Concepts and Controversies of an Old Disease. **Journal of the International Association of Providers of AIDS Care**, v. 18, 2019.
- 141 NISSAPATORN, V. *et al.* Toxoplasmosis in HIV/AIDS patients: A current situation. **Jpn J. Infect. Dis.**, v. 57, n. 4, 2004.
- 142 ROBERT-GANGNEUX, F.; DARDÉ, M. L. Epidemiology of and diagnostic strategies for toxoplasmosis. **Clinical Microbiology Reviews**, v. 25, 2012.

- 143 PELLEGRINO, D. *et al.* Efficacy and safety of trimethoprim-sulfamethoxazole in HIV-infected patients with cerebral toxoplasmosis in Brazil: a single-arm open-label clinical trial. **Int. J. STD AIDS**, v. 30, n. 12, 2019.
- 144 LI, Y. *et al.* Synergistic sulfonamides plus clindamycin as an alternative therapeutic regimen for HIV-associated Toxoplasma encephalitis: a randomized controlled trial. **Chin. Med. J.**, v. 135, n. 22, 2022.
- 145 HERNANDEZ, A. V. *et al.* A systematic review and meta-analysis of the relative efficacy and safety of treatment regimens for HIV-associated cerebral toxoplasmosis: is trimethoprim-sulfamethoxazole a real option? **HIV Med.**, v. 18, n. 2, 2017.
- 146 CONNOLLY, M. P. Systematic review and metaanalysis of secondary prophylaxis for prevention of HIV-related toxoplasmic encephalitis relapse using trimethoprim-sulfamethoxazole. **Pathogens and Global Health**, v. 111, 2017.
- 147 PROSTY, C. *et al.* Revisiting the Evidence Base for Modern-Day Practice of the Treatment of Toxoplasmic Encephalitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. **Clin. Infect. Dis.**, v. 76, n. 3, 2023.
- 148 GELAW, Y. M. *et al.* The Burden of Pneumocystis Pneumonia Infection among HIV Patients in Ethiopia: A Systematic Review. **Tropical Medicine and Infectious Disease**, v. 8, 2023.
- 149 SHIBATA, S.; KIKUCHI, T. Pneumocystis pneumonia in HIV-1-infected patients. **Respiratory Investigation**, v. 57, 2019.
- 150 CARMONA, E.M.; LIMPER, A.H. Update on the diagnosis and treatment of Pneumocystis pneumonia. **Ther. Adv. Respir. Dis.**, v. 5, n. 1, 2011.
- 151 SALZER, H. J. F. *et al.* Clinical, Diagnostic, and Treatment Disparities between HIV-Infected and Non-HIVInfected Immunocompromised Patients with Pneumocystis jirovecii Pneumonia. **Respiration**, v. 96, 2018.
- 152 FUJII, T.; NAKAMURA, T.; IWAMOTO, A. Pneumocystis pneumonia in patients with HIV infection: Clinical manifestations, laboratory findings, and radiological features. **Journal of Infection and Chemotherapy**, v. 13, 2007.
- 153 SALZBERGER, B. *et al.* Incidence and prognosis of CMV disease in HIV-infected patients before and after introduction of combination antiretroviral therapy. **Infection**, v. 33, n. 5-6, 2005.
- 154 CASADO, J. L. *et al.* Incidence and risk factors for developing cytomegalovirus retinitis in HIV-infected patients receiving protease inhibitor therapy. **AIDS**, v. 13, n. 12, 1999.
- 155 ARRIBAS, J. R. *et al.* Cytomegalovirus Encephalitis. **Annals of Internal Medicine**, v. 125, 1996.
- 156 WOHL, D. A. *et al.* Low rate of cmv end-organ disease in hiv-infected patients despite low cd4+cell counts and cmv viremia: Results of ACTG protocol a5030. **HIV Clin. Trials**, v. 10, n. 3, 2009.
- 157 RODRIGUEZ-BARRADAS, M. C. *et al.* Diagnosing and treating cytomegalovirus pneumonia in patients with AIDS. **Clinical Infectious Diseases**, v. 23, n. 1, 1996.
- 158 PERELLO, R. *et al.* Cytomegalovirus infection in HIV-infected patients in the era of combination antiretroviral therapy. **BMC Infect. Dis.**, v. 19, n. 1, 2019.
- 159 MUNRO, M. *et al.* Cytomegalovirus retinitis in HIV and non-HIV individuals. **Microorganisms**, v. 8, 2020.
- 160 MARQUES, S. *et al.* Cytomegalovirus Disease of the Upper Gastrointestinal Tract: A 10-Year Retrospective Study. **GE Port. J. Gastroenterol.**, v. 24, n. 6, 2017.

- 161 LIN, W. R. *et al.* Clinical and endoscopic features for alimentary tract cytomegalovirus disease: Report of 20 cases with gastrointestinal cytomegalovirus disease. **Chang Gung Medical Journal**, v. 28, 2005.
- 162 JABS, D. A. *et al.* Comparison of treatment regimens for cytomegalovirus retinitis in patients with AIDS in the era of highly active antiretroviral therapy. **Ophthalmology**, v. 120, n. 6, 2013.
- 163 REKIK, M. *et al.* Cytomegalovirus retinitis treated with intravitreal injection of ganciclovir. **Ophthalmologica**, v. 244, 2021. Suppl.
- 164 YOUNG, S. *et al.* High-dose (2000-µg) intravitreal ganciclovir in the treatment of cytomegalovirus retinitis. **Ophthalmology**, v. 105, n. 8, 1998.
- 165 RACHLIS, A. *et al.* Incremental cost-effectiveness analysis of intravenous ganciclovir versus oral ganciclovir in the maintenance treatment of newly diagnosed cytomegalovirus retinitis in patients with AIDS. **Pharmacoeconomics**, v. 16, n. 1, 1999.
- 166 DREW, W. L. *et al.* Oral ganciclovir as maintenance treatment for cytomegalovirus retinitis in patients with AIDS. Syntex Cooperative Oral Ganciclovir Study Group [see comments]. **N. Engl. J. Med.**, v. 333, n. 10, 1995.
- 167 SAH, P. *et al.* Oral candidal carriage correlates with CD4+ cell count but not with HIV and highly active antiretroviral therapy status. **J. Investig. Clin. Dent.**, v. 10, n. 4, 2019.
- 168 KLEIN, R. S. *et al.* Oral Candidiasis in High-Risk Patients as the Initial Manifestation of the Acquired Immunodeficiency Syndrome. **New England Journal of Medicine**, v. 311, n. 6, 1984.
- 169 VAZQUEZ, J. A. *et al.* A multicenter randomized trial evaluating posaconazole versus fluconazole for the treatment of oropharyngeal candidiasis in subjects with HIV/AIDS. **Clinical Infectious Diseases**, v. 42, n. 8, 2006.
- 170 PAPPAS, P. G. *et al.* Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. **Clinical Infectious Diseases**, v. 62, 2015.
- 171 LINDER, K. A.; KAUFFMAN, C. A. Histoplasmosis: Epidemiology, Diagnosis, and Clinical Manifestations. **Current Fungal Infection Reports**, v. 13, 2019.
- 172 ADAMIAN, C. M. C. *et al.* Progressive disseminated histoplasmosis in HIV-positive patients. **International Journal of STD and AIDS**, v. 33, 2022.
- 173 DAMASCENO, L. S. **Morbidity and survival after the first event of disseminated histoplasmosis in AIDS patients treated in reference units of Fortaleza/Ceará.** [Fortaleza]: UFC, 2011.
- 174 COUPPIÉ, P. *et al.* The broad clinical spectrum of disseminated histoplasmosis in HIV-infected patients: A 30 years' experience in French Guiana. **Journal of Fungi**, v. 5, 2019.
- 175 CACERES, D. H.; VALDES, A. Histoplasmosis and tuberculosis co-occurrence in people with advanced HIV. **Journal of Fungi**, v. 5, n. 3, 2019.
- 176 DAMASCENO, L. S. *et al.* Disseminated histoplasmosis in HIV-infected patients: Determinants of relapse and mortality in a north-eastern area of Brazil. **Mycoses**, v. 57, n. 7, 2014.
- 177 FALCI, D. R.; LANA, D. F. D.; PASQUALOTTO, A. C. The era of histoplasmosis in Brazilian endemic mycoses. *The Lancet Regional Health – Americas*, v. 3, 2021.
- 178 WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Guidelines for Diagnosing and Managing Disseminated Histoplasmosis among People Living with HIV.** Geneva: WHO, 2020. Disponível em: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240006430>. Acesso em: 23 fev. 2024.

- 179 ALMEIDA, M. A. *et al.* Role of western blot assay for the diagnosis of histoplasmosis in AIDS patients from a National Institute of Infectious Diseases in Rio de Janeiro, Brazil. **Mycoses**, v. 62, n. 3, 2019.
- 180 FALCI, D. R. *et al.* Histoplasmosis, Na Underdiagnosed Disease Affecting People Living with HIV/AIDS in Brazil: Results of a Multicenter Prospective Cohort Study Using Both Classical Mycology Tests and Histoplasma Urine Antigen Detection. **Open Forum Infect. Dis.**, v. 6, n. 4, 2019.
- 181 NACHER, M. *et al.* Disseminated histoplasmosis in Central and South America, the invisible elephant: The lethal blind spot of international health organizations. **AIDS**, v. 30, 2016.
- 182 RAMOS, I. C. *et al.* Predictive factors for disseminated histoplasmosis in AIDS patients with fever admitted to a reference hospital in Brazil. **Rev. Soc. Bras. Med. Trop.**, v. 51, n. 4, 2018.
- 183 SILVA, T. C. *et al.* Prevalence and lethality among patients with histoplasmosis and AIDS in the Midwest Region of Brazil. **Mycoses**, v. 60, n.1, 2017.
- 184 BONGOMIN, F.; KWIZERA, R.; DENNING, D. W. Getting histoplasmosis on the map of international recommendations for patients with advanced hiv disease. **Journal of Fungi**, v. 5, n. 3, 2019.
- 185 RIDDELL, J.; WHEAT, L. J. Central nervous system infection with histoplasma capsulatum. **Journal of Fungi**, v. 5, 2019.
- 186 DAMASCENO, L. S. *et al.* Novel clinical and dual infection by Histoplasma capsulatum genotypes in HIV patients from Northeastern, Brazil. **Sci. Rep.**, v. 9, n. 1, 2019.
- 187 PAIXÃO, A. G. *et al.* Histoplasmosis at a Reference Center for Infectious Diseases in Southeast Brazil: Comparison between HIV-Positive and HIV-Negative Individuals. **Trop. Med. Infect. Dis.**, v. 8, n. 5, 2023.
- 188 AZAR, M. M.; HAGE, C. A. Laboratory diagnostics for histoplasmosis. **Journal of Clinical Microbiology**, v. 55, 2017.
- 189 WHEAT, L. J. *et al.* Clinical practice guidelines for the management of patients with histoplasmosis: 2007 Update by the Infectious Diseases Society of America. **Clinical Infectious Diseases**, v. 45, 2007.
- 190 NACHER, M. *et al.* Primary or secondary prevention of HIV-associated histoplasmosis during the early antiretrovirals for all era. **PLoS Negl. Trop. Dis.**, v. 17, n. 2, 2023.

APÊNDICES

Apêndice A – Lista de medicamentos preconizados neste Protocolo

PRINCÍPIO ATIVO	APRESENTAÇÃO DISPONÍVEL NO SUS
Aciclovir	Comprimido de 200 mg
Ácido fólico	Comprimido de 15 mg
Anfotericina B (complexo lipídico)	Suspensão injetável de 5 mg/mL
Anfotericina B (desoxicolato)	Pó para solução injetável de 50 mg
Anfotericina B (lipossomal)	Pó para solução injetável de 50 mg
Anidulafungina	Pó para solução injetável de 100 mg
Azitromicina	Comprimidos de 250 mg ou 500 mg
Benzilpenicilina benzatina	Pó para suspensão injetável ou suspensão injetável de 1.200.000 UI
Benzilpenicilina potássica	Pó para solução injetável de 5.000.000 UI
Benznidazol	Comprimidos de 100 mg
Ceftriaxona	Pó para solução injetável de 1 g
Claritromicina	Comprimido de 250 mg Comprimido ou cápsula de 500 mg
Cloridrato de clindamicina	Cápsulas de 150 mg ou 300 mg
Cloridrato de doxiciclina	Comprimido de 100 mg
Cloridrato de etambutol	Comprimido de 400 mg
Dapsone	Comprimidos de 100 mg
Difosfato de primaquina	Comprimido de 5 mg ou 15 mg
Fosfato dissódico de dexametasona	Solução injetável de 4 mg/mL
Flucitosina	Cápsula de 250 mg ou 500 mg
Fluconazol	Cápsula de 100 mg Solução injetável de 2 mg/mL
Isoniazida	Comprimido de 100 mg Comprimido de 300 mg
Itraconazol	Cápsula de 100 mg
Metilprednisolona	Pó para solução injetável 500 mg
Miltefosina	Cápsula de 10 mg ou 50 mg
Nifurtimox	Comprimidos de 120 mg
Nistatina	Suspensão oral de 100.000 UI/mL
Pirazinamida	Comprimido de 500 mg
Pirimetamina	Comprimido de 25 mg

continua

conclusão

PRINCÍPIO ATIVO	APRESENTAÇÃO DISPONÍVEL NO SUS
PQT-U adulto	Rifampicina 150 mg ou 300 mg cápsula Clofazimina 50 mg ou 100 mg cápsula Dapsona 100 mg comprimido
Prednisona	Comprimido de 5 mg ou 20 mg
Rifabutina	Cápsula de 150 mg
Rifampicina	Cápsula de 150 mg
Rifampicina + isoniazida	Comprimido de 150 mg + 75 mg Comprimido de 300 mg + 150 mg
Rifampicina + isoniazida + pirazinamida + cloridrato de etambutol	Comprimido de 150 mg + 75 mg + 400 mg + 275 mg
Rifapentina	Comprimido de 150 mg
Sulfadiazina	Comprimido de 500 mg
Sulfametoxazol + trimetoprima	Solução injetável de 80 mg/mL + 16 mg/mL Comprimido de 400 mg + 80 mg

Fonte: CGAHV/Dathi/SVSA/MS.

Legenda: SUS = Sistema Único de Saúde; PQT-U = poliquimioterapia única

Apêndice B – Fluxo para solicitação e disponibilização de anfotericina B lipossomal ou complexo lipídico, itraconazol e flucitosina

- 1) A Instituição solicitante deverá estar cadastrada junto ao Sistema Integrado de Administração de Material (Sismat). Para isso, devem-se informar por e-mail os dados da Instituição: nome, CNES, CNPJ, endereço completo com CEP, telefone para contato e nome do responsável pela farmácia/recebimento do medicamento.
- 2) A solicitação de complexo lipídico de anfotericina B, anfotericina B lipossomal, flucitosina e itraconazol é feita mediante a Ficha para Solicitação de Medicamentos Antifúngicos para Pacientes com Micoses Sistêmicas, do Ministério da Saúde (abaixo). Esse formulário é individual e deverá estar completamente preenchido. A liberação dos medicamentos obedece às indicações de consensos nacionais e internacionais.
- 3) A ficha preenchida deve ser enviada para o e-mail: micosessistemicas@saude.gov.br.
- 4) Deverão estar anexados ao e-mail, além da ficha de solicitação, o laudo ou a sorologia para o HIV e a cópia do laudo(s) **recente(s)** da infecção fúngica.

**FICHA DE SOLICITAÇÃO DE MEDICAMENTOS ANTIFÚNGICOS PARA PACIENTES COM
MICOSSES ENDÊMICAS**

Número da ficha: ____/____/____ (Para uso do Ministério da Saúde)

Data da solicitação: ____/____/____

INSTITUIÇÃO SOLICITANTE

Hospital ou instituição: _____

Médico solicitante: _____

CRM: _____ Telefone: (____) _____ Celular: (____) _____

Responsável pelo recebimento: _____

Cargo: _____ Telefone: (____) _____ Celular: (____) _____

Endereço para entrega: _____

CEP: _____ Cidade: _____ UF: _____

IDENTIFICAÇÃO DO PACIENTE

Nome do paciente: _____

Nome da mãe: _____

Data de nascimento: ____/____/____ Sexo: () Masculino () Feminino Peso: ____ kg

Endereço de procedência: _____

Município de residência: _____ UF: _____

DADOS CLÍNICOS ATUAIS (Descreva brevemente a história clínica do paciente, como internações, exames laboratoriais anteriores, entre outros):

Início dos sinais e sintomas: ____/____/____

Co-morbidades:

() Ausente () Doença renal () Doença cardíaca () Doença hepática

() Doença onco-hematológica () HIV/Aids Especificar: _____

Outras: _____

EXAME MICOLÓGICO: MATERIAL _____: () Positivo () Negativo

OUTROS: _____

DIAGNÓSTICO: (Especificar e anexar cópia do laudo)

EXAMES COMPLEMENTARES ATUAIS

Hemácias: _____ x10⁶ Hematócrito: _____ % Hemoglobina: _____ g/dl
 Plaquetas: _____ mm³ Leucócitos: _____ mm³ Neutrófilos: _____ mm³
 AST/TGO: _____ U/L ALT/TGP: _____ U/L Bilirrubina total: _____ mg/dl
 Bilirrubina D: _____ mg/dl Ativ. de protrombina: _____ % Ureia: _____ mg/dl
 Creatinina: _____ mg/dl CD4 _____ céls/mm³
 Outros: _____

TRATAMENTO(S) ESPECÍFICO(S) REALIZADO(S) (Solicitação individual)

() Virgem de tratamento
 () Anfotericina B Desoxicolato Dose total administrada: _____
 () Anfotericina B complexo lipídico: Dose: _____ mg/kg/dia Dose total administrada: _____
 () Anfotericina B lipossomal: Dose: _____ mg/kg/dia Dose total administrada: _____
 () Itraconazol: Dose diária: _____ Tempo de tratamento: _____
 () Fluconazol sol.injetável Dose diária: _____ Tempo de tratamento: _____
 () Fluconazol cápsulas Dose diária: _____ Tempo de tratamento: _____
 () Flucitosina Dose diária: _____ Tempo de tratamento: _____
 () Voriconazol Dose diária: _____ Tempo de tratamento: _____

ESQUEMA TERAPÊUTICO PRESCRITO:

Medicamento(s): _____
 Dose(s) prescrita(s): _____
 Tempo previsto de tratamento: _____ Quantitativo(s) _____

Medicamento(s): _____
 Dose(s) prescrita(s): _____
 Tempo previsto de tratamento: _____ Quantitativo(s) _____

NO CASO DE INDICAÇÃO DE FORMULAÇÃO LIPÍDICA DE ANFOTERICINA B

() Refratariedade à outro esquema terapêutico
 Especificar: _____

 (Assinatura e carimbo do médico)

Apêndice C – Prevenção e monitoramento da toxicidade associada à anfotericina B desoxicolato

MEDIDAS PREVENTIVAS

- › Antes da administração de anfotericina: infusão de um litro de solução salina com uma ampola de cloreto de potássio (KCl) 19,1% em duas a quatro horas.
- › Após administração da anfotericina: dieta rica em potássio e suplementação com KCl oral 8 mEq duas vezes ao dia.

MONITORAMENTO

- › Dosagem de creatinina, ureia, sódio e potássio séricos pré-tratamento e duas vezes por semana durante o tratamento.
- › Hemograma pré-tratamento e uma vez por semana durante o tratamento.

MANEJO DA ELEVAÇÃO DA Cr

- › Se houver hipocalemia significativa (potássio abaixo de 3,3 mmol/L), aumentar a suplementação de potássio para duas ampolas de KCl (40 mmol) ou um a dois comprimidos de KCl (8 mEq) três vezes ao dia. Monitorar diariamente o potássio sérico.
- › Se a hipocalemia não for corrigida, dobrar a suplementação oral de magnésio.
- › Se houver aumento acima de duas vezes o valor basal da creatinina (Cr), avaliar a descontinuação temporária da dose de anfotericina B ou o aumento da pré-hidratação para um litro a cada oito horas. Quando os níveis de Cr melhorarem, reiniciar a anfotericina B na dose de 0,7 mg/kg/dia (considerar anfotericina B em dias alternados). Se a Cr permanecer elevada, interromper a anfotericina B e continuar com fluconazol 1.200 mg/dia. Monitorar a Cr diariamente.

Fonte: Dathi/SVSA/MS.

Apêndice D – Metodologia de busca e avaliação da literatura

1 Escopo e finalidade do Protocolo

O presente apêndice consiste no documento de trabalho do grupo elaborador da atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos – Módulo 2: Coinfecções e Infecções Oportunistas, contendo a descrição do método de busca de evidências científicas, bem como as recomendações e seus julgamentos (fundamentos para a tomada de decisão), com o objetivo de embasar o texto do PCDT, aumentar a sua transparência e prover considerações adicionais para profissionais da saúde, gestores e demais potenciais interessados.

2 Equipe de elaboração e partes interessadas

Além dos representantes do Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (Dgits/SCTIE/MS), o Departamento de HIV/Aids, Tuberculose, Hepatites Virais e Infecções Sexualmente Transmissíveis (Dathi/SVSA/MS) constituiu um Grupo de Trabalho interno para revisão e atualização deste PCDT. Esse grupo foi composto por técnicos do Dathi e um comitê técnico assessor. Além disso, outros profissionais de diversas áreas da saúde participaram enquanto colaboradores.

3 Análise da Subcomissão Técnica de Avaliação de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas

A proposta de atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos – Módulo 2: Coinfecções e Infecções Oportunistas foi apresentada na 107ª Reunião da Subcomissão Técnica de Avaliação de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas, realizada em 20 de julho de 2023. A reunião teve a presença de representantes da Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Complexo da Saúde (Sectics), da Secretaria de Atenção Especializada à Saúde (Saes), da Secretaria de Atenção Primária à Saúde (Saps), da Secretaria de Saúde Indígena (Sesai) e da Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente (SVSA). Foram sugeridos alguns ajustes no presente Apêndice e no texto do documento. Também foi solicitada a revisão de referências e a inclusão de informações sobre as formas farmacêuticas disponíveis no Sistema Único de Saúde (SUS). O PCDT foi aprovado para avaliação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (Conitec) e a proposta foi apresentada aos membros do Comitê de PCDT da Conitec em sua 121ª Reunião Ordinária, os quais recomendaram favoravelmente ao texto.

4 Consulta pública

A Consulta Pública nº 32/2023, para atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos – Módulo 1: Tratamento, foi realizada entre os dias 10/08/2023 e 29/08/2023. Foram recebidas 13 (treze) contribuições, que podem ser verificadas em: https://www.gov.br/conitec/pt-br/midias/consultas/contribuicoes/2023/CP_CONITEC_034_2023_PCDT_para_Manejo.pdf.

5 Busca da evidência e recomendações

A atualização do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos – Módulo 2: Coinfecções e Infecções Oportunistas contou com a participação do comitê de especialistas no tratamento da doença. O grupo foi composto por representantes da comunidade científica, da Sociedade Brasileira de Infectologia (SBI) e da sociedade civil, além de profissionais com longa experiência no cuidado e no tratamento de pessoas vivendo com HIV ou aids, oriundos de instituições envolvidas na assistência a essas pessoas.

Todos os participantes do processo de atualização do PCDT preencheram formulários de Declaração de Conflitos de Interesse, que foram enviados ao Ministério da Saúde para análise prévia às reuniões voltadas à formulação das recomendações.

Para a atualização das diretrizes do novo documento, a Coordenação-Geral de Vigilância do HIV/Aids e das Hepatites Virais (CGAHV/Dathi/SVSA/MS) elaborou uma proposta inicial do escopo de atualização do PCDT, que motivou a primeira reunião on-line com o comitê técnico assessor, realizada em novembro de 2022. Nessa reunião, foram estabelecidos os pontos que demandavam atualização, considerando as novas tecnologias em saúde previamente incorporadas, o cenário epidemiológico e as principais estratégias de resposta ao HIV e à aids, sendo abordadas abaixo.

Assim, foram realizadas, na literatura científica, buscas por revisões sistemáticas e ensaios clínicos randomizados, além de protocolos e diretrizes clínicas internacionais sobre os temas específicos de cada uma das seções. Também foram utilizados os Relatórios de Recomendação referentes às novas tecnologias em saúde recentemente incorporadas, como o LF-LAM, o LF-CrAg, a flucitosina e a anidulafungina. Além disso, consultaram-se os demais protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas e outras publicações do Ministério da Saúde referentes às coinfecções e infecções oportunistas.

Após a análise das evidências científicas, a CGAHV buscou identificar as necessidades de atualização do PCDT publicado em 2017, como subsídio para a nova reunião com o comitê técnico assessor, que ocorreu em junho de 2023. O levantamento de evidências resultante das buscas na literatura científica foi utilizado para a elaboração da proposta preliminar de atualização.

Previamente, os especialistas receberam a proposta elaborada pela CGAHV e que elencava os pontos-chave para a atualização do PCDT. Durante o encontro, foi aplicada uma adaptação do método Delphi para obter o consenso dos especialistas para a tomada de decisão sobre as novas recomendações e também em relação àquelas que apresentavam diferenças de parâmetros na literatura.

Os principais temas atualizados foram:

- a) Inclusão do IGRA para diagnóstico da infecção latente pelo *Mycobacterium tuberculosis* (ILTB) em caso de CD4 abaixo de 350 células/mm³.
- b) Inclusão da rifapentina como esquema preferencial para o tratamento preventivo da tuberculose (TPT).
- c) Inclusão dos testes rápidos lipoarabinomanano em urina (LF-LAM) e antígeno criptocócico (LF-CrAg) como rastreio para pessoas vivendo com HIV ou aids com dano imunológico grave.
- d) Inclusão da flucitosina para o tratamento de pessoas com meningite criptocócica e demais formas de neurocriptococose.
- e) Atualização do tempo de início da Tarv em pessoas com a coinfeção TB-HIV e do esquema ARV preferencial para esse grupo.
- f) Proposição do esquema tenofovir/lamivudina (TDF/3TC) associado a dolutegravir (DTG) 50 mg em dose dobrada como esquema preferencial na coinfeção TB-HIV.
- g) Atualização do esquema terapêutico para hanseníase.
- h) Inclusão do tenofovir alafenamida (TAF) como opção terapêutica para pessoas com a infecção HBV-HIV, quando indicado.
- i) Atualização dos esquemas terapêuticos para micoses sistêmicas, incluindo, como esquema preferencial ou alternativo, as anfotericinas nas formulações lipídicas.
- j) Ampliação da indicação da anfotericina B lipossomal na coinfeção leishmaniose-HIV.

Após a reunião, as decisões foram incorporadas ao texto do documento, o qual foi compartilhado com o comitê técnico assessor para a definição da versão final, sendo que as sugestões adicionais foram consolidadas pela equipe da CGAHV.

Na sequência, a minuta do texto atualizado foi apresentada à Coordenação-Geral de Gestão de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas (CGPCDT/DGITS/Sectics/MS) e, após revisão, foi avaliada pela Subcomissão Técnica de Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas.

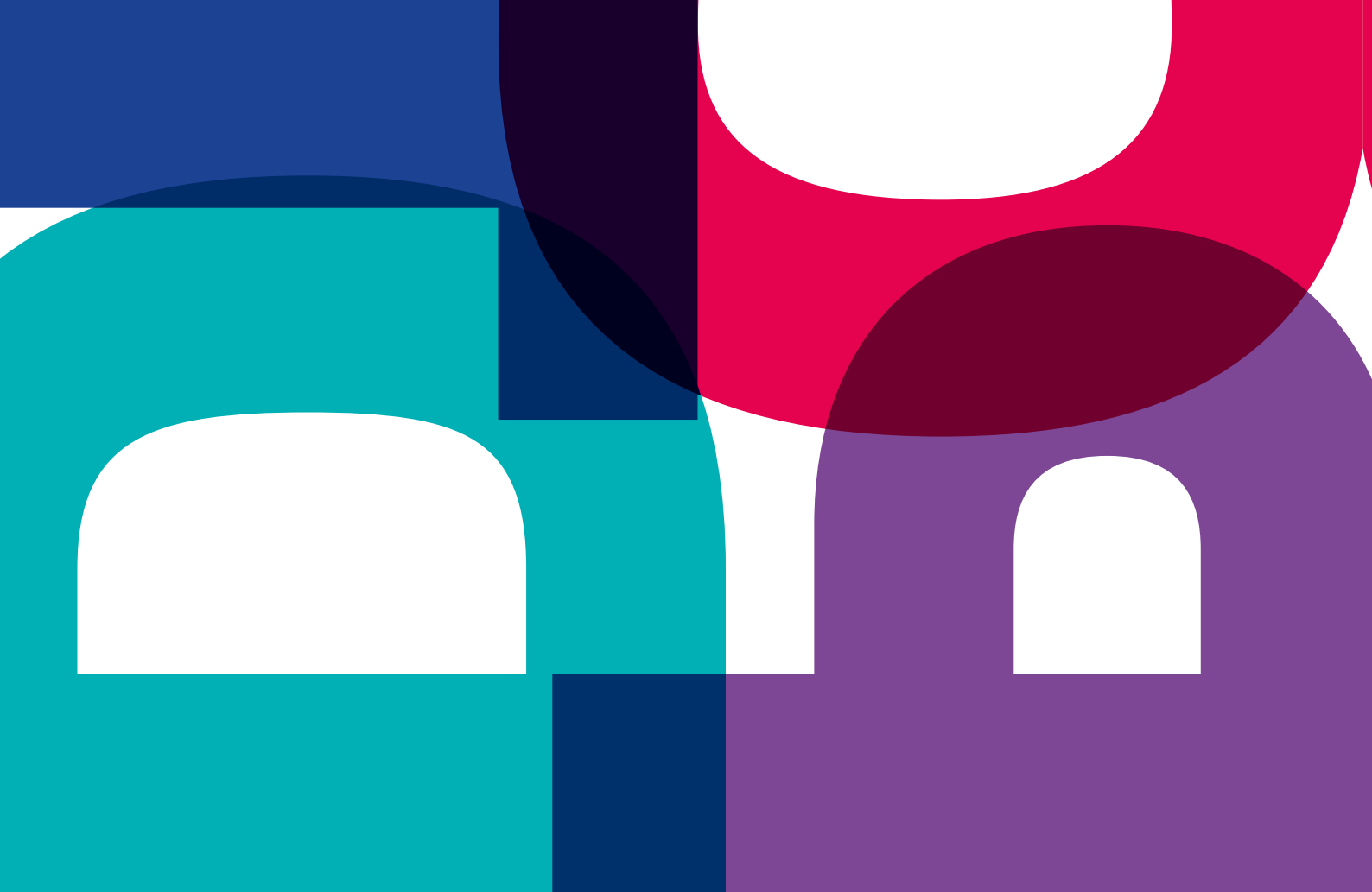
Apêndice E – Histórico de alterações no protocolo

Número do Relatório da diretoria clínica (Conitec) ou Portaria de publicação	Principais alterações	Tecnologias avaliadas pela Conitec	
		Incorporação ou alteração do uso no SUS	Não incorporação ou não alteração no SUS
Relatório de Recomendação nº 854/2023	Desmembramento do texto em módulos. Atualização do texto do documento e inclusão de orientações referentes às tecnologias incorporadas.	Incorporação do teste de liberação de interferon-gama (IGRA) para detecção de infecção latente pelo <i>Mycobacterium tuberculosis</i> em pacientes com doenças inflamatórias imunomediadas ou receptores de transplante de órgãos sólidos [Portaria SCTIE/MS nº 50/2020; Relatório de Recomendação nº 573].	
		Incorporação de anidulafungina para tratamento de pacientes com candidemia e outras formas de candidíase invasiva [Portaria SCTIE/MS nº 55/2022; Relatório de Recomendação nº 743].	
		Incorporação do teste diagnóstico, <i>point-of-care</i> , do <i>Cryptococcal Antigen Lateral Flow Assay</i> (LF-CrAg) para detecção de infecção por <i>Cryptococcus</i> e diagnóstico de meningite criptocócica em pessoas vivendo com o vírus da imunodeficiência humana (PVHIV) [Portaria SCTIE/MS nº 28/2021; Relatório de Recomendação nº 615].	-
		Incorporação de rifapentina + isoniazida para o tratamento da infecção latente pelo <i>Mycobacterium tuberculosis</i> (LLTB) [Portaria SCTIE/MS nº 19/2020; Relatório de Recomendação nº 526/2020].	
Portaria SCTIE/MS nº 52, de 23/11/2017 [Relatório de Recomendação nº 299]	Primeira versão do documento	Incorporação de flucitosina para o tratamento de pacientes com meningite criptocócica e demais formas de neurocriptococose [Portaria SCTIE/MS nº 21/2021; Relatório de Recomendação nº 614].	
		Incorporação do teste de fluxo lateral para detecção de lipoarabinomanano em urina (LF-LAM) para rastreamento e diagnóstico de tuberculose ativa em pessoas suspeitas vivendo com HIV / aids [Portaria SCTIE/MS nº 02/2021; Relatório de Recomendação nº 591].	-

Fonte: CGPCDT/Dgits/Sectics/MS.

Conte-nos o que pensa sobre esta publicação.

Clique aqui e responda a pesquisa.



**DISQUE
SAÚDE 136**

Biblioteca Virtual em Saúde do Ministério da Saúde
bvsms.saude.gov.br



MINISTÉRIO DA
SAÚDE

Governo
Federal