

Eduardo Pozzobom

Tratamento médico do adolescente HIV-positivo

RESUMO

Características da infecção por HIV na adolescência. Avaliação médica inicial, revisão de sistemas, exames físico e laboratoriais, gerais e específicos. Indicações para o tratamento anti-retroviral. Drogas utilizadas.

UNITERMOS

AIDS; depressão imunológica; infecções oportunistas

INTRODUÇÃO

A história natural da infecção pelo HIV e suas manifestações clínicas ainda não é completamente conhecida na adolescência. Os adolescentes que se infectam por contato sexual ou por drogas injetáveis parecem seguir um curso clínico mais similar ao dos adultos do que ao das crianças. Por outro lado, adolescentes infectados por transmissão vertical ou por via parenteral na infância têm um curso clínico próprio, diferente dos outros adolescentes e dos adultos sobreviventes de longo prazo. Atualmente, a maioria dos adolescentes infectados contraiu o HIV por via sexual e encontra-se em estágios relativamente precoces da infecção, determinando a inquestionável importância da prevenção neste grupo etário. Encontramos, entretanto, uma minoria significativa de pacientes que atinge a adolescência em estágios já avançados da doença, sejam oriundos de transmissão vertical, sexual ou parenteral.

A experiência clínica com os inibidores da protease (IP) e com os inibidores não-nucleosídicos da transcriptase reversa (INNTR) é limitada em adolescentes. Portanto as recomendações atuais de tratamento da infecção pelo HIV e das infecções oportunistas nos adolescentes devem estar baseadas no estagiamento puberal de Tanner, e não na idade cronológica. Assim, adolescentes na fase precoce da puberdade (Tanner I-II) devem seguir as

recomendações do consenso pediátrico, enquanto aqueles que se encontram em fases adiantadas de maturação sexual (Tanner V), o que recomenda o consenso de adultos. Nas fases intermediárias (Tanner III e IV), o tratamento deve ser individualizado, a critério médico e monitorizado de perto para avaliação de adequação posológica, toxicidade e eficácia.

AVALIAÇÃO MÉDICA INICIAL

Não há padrões definidos para a avaliação de rotina do adolescente com suspeita de HIV. Aconselha-se uma análise ao longo de várias consultas, a qual deve ser o mais completa possível, incluindo história médica, revisão de sistemas, exame físico e testes laboratoriais de rotina, além de avaliação psicossocial e informação sobre os diferentes aspectos e implicações da infecção pelo HIV, incluindo aconselhamento pré e pós-teste. É fundamental estabelecer-se uma relação de confiança entre o médico e o paciente, e, sempre que possível, a família deve estar envolvida nesse processo. A abordagem multidisciplinar também é importante. Frequentemente encontram-se problemas sociais graves, como pai e mãe soropositivos

Médico do serviço de Clínica Médica do Hospital Universitário Pedro Ernesto da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (HUPE/UERJ).

ou orfandade de um ou de ambos os pais. Devido à complexidade dos procedimentos anti-retrovirais hoje disponíveis e ao papel fundamental da adesão ao tratamento para o sucesso terapêutico, o papel da abordagem multidisciplinar não pode ser negligenciado.

> AVALIAÇÃO LABORATORIAL

A avaliação laboratorial em adolescentes é semelhante à feita em adultos. Deve-se considerar que os valores normais de alguns exames laboratoriais na adolescência diferem dos de adultos (p. ex., a fosfatase alcalina está aumentada durante o estirão do crescimento, mas pode significar também infiltração hepática por tuberculose, complexo *Mycobacterium avium* [MAC] ou citomegalovírus [CMV]) e mesmo entre os sexos (p. ex., hemoglobina maior nos meninos).

Os exames laboratoriais podem ser divididos em gerais e específicos. Os exames específicos são os que avaliam a função imunológica e o prognóstico para progressão da doença, bem como a resposta terapêutica. São eles a contagem de células CD4+ (linfócitos T auxiliares) e suas relações e a quantificação da carga viral (cópias de RNA viral por mililitro de plasma).

Resumidamente, o alvo principal da infecção pelo HIV é as células do sistema imunológico, principalmente os linfócitos CD4+. Diariamente, desde o início da infecção, são produzidos bilhões de partículas virais (da ordem de 1 a 10 bilhões) e um igual número de células CD4+ é infectado e destruído. Há uma correlação razoável entre o número de vírions produzidos nos diversos compartimentos do organismo e a quantidade de partículas virais no sangue (carga viral). Ao longo dos anos, ocorre uma verdadeira erosão do sistema imunológico, e ao final de cerca de sete a dez anos, quando os níveis de linfócitos T caem para menos de 200 células/mm³ (na média), resulta a AIDS clinicamente manifesta. Dessa forma, a contagem de linfócitos CD4+ fornece informação sobre o estado imunológico atual do paciente no espectro da doença e a carga viral sobre o prognóstico da doença. John Mellors (1997)

mostrou, em estudo realizado na década de 1980, o valor combinado do CD4 e a carga viral no prognóstico de evolução em três anos. A **Tabela** mostra as informações relevantes pertinentes à carga viral.

Pacientes com CD4+ alto (acima de 750 células/mm³) podem evoluir para AIDS em curto espaço de tempo (32,6% em três anos se a carga viral estiver acima de 55 mil cópias/ml contra 0% se abaixo de 500 cópias). Por outro lado, pacientes com CD4+ abaixo de 200 células/mm³, mas com

Tabela
INDICAÇÃO DO TESTE DE CARGA VIRAL*

Indicação clínica	Informação	Uso
Síndrome consistente com infecção retroviral aguda	Estabelece o diagnóstico quando os anticorpos são negativos ou indeterminados	Diagnóstico**
Avaliação inicial de infecção recentemente diagnosticada	Carga viral basal (<i>set point</i>)	Decisão para iniciar ou não o tratamento
A cada três ou quatro meses em pacientes que não estão em tratamento	Alterações na carga viral	Decisão de iniciar o tratamento
Duas a oito semanas após o início da terapia anti-retroviral	Avaliação inicial da eficácia das drogas	Decisão de continuar ou mudar a terapia
Três a quatro meses após o início da terapia	Efeito máximo da terapia	Decisão de continuar ou mudar a terapia
A cada três a quatro meses em pacientes em tratamento	Durabilidade do efeito anti-retroviral	Decisão de continuar ou mudar a terapia
Evento clínico ou declínio significativo nas células CD4+	Associação com carga viral estável ou em mudança	Decisão de continuar, iniciar ou mudar a terapia

*Doenças agudas ou imunizações podem aumentar a carga viral por duas a quatro semanas. Neste período não se deve pedir o teste. A carga viral é uma grandeza não-linear. Para facilitar o entendimento da magnitude de suas variações, os valores são expressos em escala logarítmica de base 10. Variações de até três vezes (***) no valor absoluto (0,5log) podem não ter significado. Uma resposta adequada inicial deve ser de redução de pelo menos 1log (90%) na carga viral inicial nas duas a oito semanas seguintes. Assim, uma carga viral que era de 100 mil cópias e baixou para 40 mil em dois meses representa uma resposta inadequada. **O diagnóstico feito pela carga viral deve ser confirmado posteriormente com testes sorológicos. O exame deve ser usado para este propósito somente na infecção aguda, visto que na crônica a carga viral pode ser negativa até mesmo sem tratamento. Valores baixos de carga viral (geralmente menos de 3 mil cópias) já foram descritos em pacientes HIV-negativos. Na síndrome retroviral aguda os valores são invariavelmente altos.

cargas virais relativamente mais baixas (7 mil a 20 mil cópias/ml), evoluíram para AIDS em apenas 8,1% dos casos em três anos.

O significado do CD4+ e da carga viral pode ser comparado, metaforicamente, com uma locomotiva se deslocando em direção a um penhasco. O CD4+ representaria a distância que falta percorrer até o penhasco, e a carga viral, a velocidade com que a locomotiva se desloca. Assim, ao tratarmos a infecção e reduzirmos a carga viral, estamos mantendo a locomotiva o mais devagar possível na direção do penhasco. Se podemos parar a locomotiva ou mesmo fazê-la andar para trás, ainda não está claro. As evidências levam a crer que é possível manter a locomotiva parada pelo menos por algum tempo. Os novos trabalhos que mostram evidências de reconstituição imunológica sugerem que talvez seja possível fazê-la dar marcha a ré.

➤ INDICAÇÕES PARA O TRATAMENTO ANTI-RETROVIRAL

O tratamento médico da infecção pelo HIV baseia-se em princípios científicos, que assim podem ser resumidos:

- a replicação viral leva a dano do sistema imune e progressão para AIDS. A infecção pelo HIV é sempre danosa, e a sobrevida em longo prazo livre de disfunção imune, rara;
- os níveis plasmáticos de carga viral indicam a magnitude da replicação do HIV e a taxa associada de destruição de células imunes, enquanto os níveis de células CD4+ mostram a extensão do dano que o sistema imune já sofreu. A medida regular e periódica da carga viral e das células CD4+ é necessária para determinar o risco de progressão num paciente infectado pelo HIV e determinar quando iniciar ou modificar os regimes anti-retrovirais;
- como as taxas de progressão diferem entre os indivíduos, as decisões a respeito do tratamento devem ser individualizadas pelo estado de risco indicado pelos níveis plasmáticos de carga viral e de células CD4+;
- o uso de combinações anti-retrovirais potentes para suprimir a replicação viral abaixo do limite

de detecção (dos métodos laboratoriais atualmente disponíveis) diminui o potencial de seleção de variantes do HIV resistentes a esses anti-retrovirais, sendo essas o principal fator limitante da capacidade dos anti-retrovirais de inibir a replicação viral e impedir a progressão da doença. Portanto o objetivo da terapêutica deve ser atingir o máximo possível de supressão na replicação viral;

- a maneira mais eficaz de conseguir a supressão da replicação do HIV e de ela ser durável é o uso simultâneo de combinações de drogas eficazes anti-HIV com as quais o paciente ainda não tenha sido previamente tratado e que não tenham resistência cruzada com os medicamentos usados no passado;
- cada droga anti-retroviral utilizada em terapia combinada deve sempre ser usada de acordo com o melhor esquema posológico possível e com a máxima aderência (há estudos mostrando que os melhores resultados são atingidos quando a aderência é de 95% ou mais);
- a quantidade de drogas anti-retrovirais disponível é limitada em número e mecanismo de ação, e a resistência cruzada entre drogas específicas tem sido documentada. Portanto qualquer mudança na terapia anti-retroviral aumenta a possibilidade de limitações terapêuticas futuras;
- as mulheres devem receber terapêutica anti-retroviral nas doses habituais a despeito de estarem ou não grávidas. As opções devem ser discutidas com as pacientes e a decisão terapêutica deve ser individualizada;
- os mesmos princípios de terapia anti-retroviral se aplicam a crianças, adolescentes e adultos, embora o tratamento das crianças infectadas pelo HIV envolva considerações únicas de ordem farmacológica, virológica e imunológica;
- as pessoas com infecção aguda primária pelo HIV devem ser tratadas com terapêutica anti-retroviral combinada para suprimir a replicação viral abaixo dos limites de detecção dos métodos atualmente disponíveis;
- as pessoas infectadas pelo HIV, mesmo aquelas com carga viral abaixo dos limites de detecção, devem ser consideradas infectantes e aconselhadas a evitar uso de drogas e comportamentos sexuais

que estejam associados com a transmissão ou aquisição do HIV e de outros patógenos infecciosos.

Está além do objetivo deste artigo entrar na farmacologia detalhada das drogas atualmente disponíveis para tratar a infecção pelo HIV. Resumidamente existem disponíveis três classes de drogas utilizadas para tratar a infecção pelo HIV (recentemente foi acrescentada ao arsenal terapêutico uma nova classe de drogas – a dos inibidores de fusão – cuja representante é a enfuvirtida. Entretanto a produção é limitada e esta droga não está disponível no mercado nacional). A primeira classe são os inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (ITRN) que, como o nome indica, mimetizam nucleosídeos que são usados para a construção do ácido nucléico. O HIV, sendo um retrovírus, utiliza-se de uma enzima chamada transcriptase reversa para transcrever o RNA viral em DNA, sendo este incorporado à célula do hospedeiro, a qual serve como matriz para a produção de novos provírus. Estas drogas entram na cadeia do DNA e bloqueiam a atuação da referida enzima, que não pode utilizá-las na síntese do DNA. Desta classe há atualmente no mercado oito drogas disponíveis (AZT, DDI, DDC, D4T, 3TC, abacavir, tenofovir e entricitabina, não estando as duas últimas disponíveis no Brasil), com toxicidades diferentes e graus variáveis de resistência cruzada dentro da classe. A segunda classe é a dos INNTRs, que inibem a mesma enzima, mas por mecanismo direto, distinto do descrito acima. Essas drogas, em número de três atualmente disponíveis no mercado (nevirapina, delavirdina e efavirenz), apresentam a limitação de terem resistência cruzada praticamente completa entre si e de o HIV tornar-se resistente com apenas uma mutação na transcriptase reversa. A terceira classe de drogas é representada pelos inibidores da protease, uma enzima viral necessária à maturação viral. A inibição desta enzima produz partículas virais sem capacidade infectante. Atualmente, há no mercado sete drogas pertencentes a esta classe (saquinavir, ritonavir, indinavir, nelfinavir, amprenavir, lopinavir e atazanavir, essa última não-disponível no Brasil), com graus de toxicidade distintos e com o inconveniente de terem grande potencial de resistência cruzada entre si.

Não serão discutidos aqui doses e efeitos colaterais específicos de cada medicamento, tampouco as infecções oportunistas relacionadas à infecção pelo HIV ou sua profilaxia e tratamento. Também não serão abordadas situações específicas como o tratamento da grávida infectada pelo HIV ou a profilaxia pós-exposição de risco. O objetivo deste artigo é fornecer ao leitor uma abordagem geral ao paciente e colocá-lo a par do estado-da-arte atual no tratamento. O leitor pode encontrar excelentes revisões e recomendações oficiais sobre estes assuntos nos *sites* www.aids.gov.br, www.cdc.gov, www.natap.org, www.aidsinfo.nih.gov, www.hopkins-aids.edu, www.unaids.org e www.prn.org.

CONCLUSÕES

A AIDS é uma doença infecciosa que tem assumido proporções catastróficas, principalmente nos países do Terceiro Mundo. Segundo dados da Organização Mundial da Saúde (OMS) de dezembro de 2002, havia, na ocasião, cerca de 42 milhões de infectados no mundo, sendo que 3,2 milhões eram crianças. Cerca de 50% dos adultos eram do sexo feminino. Houve 3,2 milhões de mortes (610 mil eram crianças) só naquele ano. Vale lembrar que, apesar de 90% dos pacientes com AIDS estarem no Terceiro Mundo, 90% do dinheiro gasto em medicamentos é com os 10% dos pacientes que vivem no Primeiro Mundo. Em outras palavras, apenas 10% da população mundial de infectados tem acesso à medicação anti-retroviral.

Fica claro que, para uma doença com estas características, a principal estratégia é a prevenção através de campanhas mundiais e do desenvolvimento de uma vacina eficaz. Não há, entretanto, até o momento, qualquer vacina com eficácia comprovada em uso clínico. Ademais, vale lembrar que o que se gasta na pesquisa de vacinas anualmente não chega a 10% do gasto com pesquisa de novos medicamentos. O estudo de vacinas é complicado numa doença de evolução clínica lenta em que não há um bom modelo animal.

O remédio mais eficaz é, portanto, a prevenção, passando necessariamente por educação maciça e continuada. O programa de prevenção da AIDS na Tailândia, que desde o início da década de 1990 desenvolveu campanha maciça de informação e estímulo ao uso de preservativo, mostrou que, através de ações pragmáticas e objetivas, é possível reduzir drasticamente a incidência e a prevalência da infecção. Já a África do Sul andou no sentido inverso. O atraso no reconhecimento da infecção emergente e da importância das campanhas de prevenção fez com que este país, com pouco mais de 40 milhões de habitantes, abrigue hoje o maior número de casos de AIDS no mundo em números absolutos (cerca de 10% da população). Além da dificuldade de mudança de comportamento, visto que hábitos não se modificam do dia para a noite, há também barreiras econômicas e culturais. Em alguns países, até mesmo a forte religiosidade é uma barreira à prevenção. No Brasil, a maior nação católica do mundo, por exemplo, a Igreja Católica é contra qualquer método de controle de natalidade e uso de preservativo para qualquer fim. Sem dúvida, uma barreira a mais a qualquer campanha governamental pelo uso do preservativo.

Grande parte das pessoas tem inteligência suficiente para compreender o que é a AIDS e o papel do preservativo masculino (ou feminino) na prevenção da transmissão sexual (o método de contágio em cerca de 90% dos casos). O sexo, entretanto, não é um exercício de atividade intelectual. Escovar os dentes também não. As pessoas não escovam os dentes apenas porque chegaram à conclusão de que detritos alimentares entre os dentes são causadores de cáries. Escovam-nos todos os dias porque é um hábito adquirido desde cedo, tal como tomar banho, não jogar lixo no chão, ter educação no trânsito, etc. Há diversos trabalhos em países como os EUA mostrando que os jovens que recebem educação sexual na escola optam mais freqüentemente por atrasar o início de sua atividade sexual e usar preservativos em suas relações em comparação com aqueles que não a recebem. Os detratores destas campanhas que estimulam o uso do preservativo alegam que esse tipo de informação estimula o sexo entre os jovens. É uma atitude medieval acreditar que pessoas bem informadas estão menos aptas a se prevenir. Para finalizar, vale a pena citar uma frase do escritor, teatrólogo e cartunista Millôr Fernandes: "Usar camisinha é jamais ter que pedir perdão".

> REFERÊNCIAS

1. Mellors J, Munoz A, Giorgi J, et al. Plasma viral load and CD4+ lymphocytes as prognostic markers of HIV-1 infection. *Ann Intern Med.* 1997; 126: 946-54.
2. Bartlett J. Drugs: guide to information. In: *Medical Management of HIV Infection 2001-2002*. Disponível em: www.hopkins-aids.edu.
3. Gallant JE. Anti-retroviral therapy: starting, continuing and fixing. *Medscape HIV/AIDS: Annual Update 2001*. (www.medscape.com/Medscape/HIV/AnnualUpdate/2001/mha04.gall/mha04.gall-01.html).
4. Ministério da Saúde, 2003. *Recomendações para terapia anti-retroviral em adultos e adolescentes infectados pelo HIV, 2002/2003*. Brasília: Ministério da Saúde. Disponível em: www.aids.gov.br.
5. Guidelines for the use of anti-retroviral agents in HIV-1 infected adults and adolescents. Disponível em: www.aidsinfo.nih.gov/guidelines/adult/AA_071403.html.