

Ministério da Saúde  
Secretaria de Vigilância em Saúde  
Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais

**RECOMENDAÇÕES PARA TERAPIA  
ANTIRRETROVIRAL EM ADULTOS  
INFECTADOS PELO HIV  
2008**

**Suplemento II**

**Critérios para Início do Tratamento Antirretroviral  
(Atualização das páginas 34-36)**

Fevereiro / 2010

**Comitê Assessor para Terapia Antirretroviral  
em Adultos Infectados pelo HIV**

**Organização**

Ronaldo Hallal

Departamento de DST/AIDS e Hepatites Virais

**Análise Crítica das Evidências**

Ricardo Kuchenbecker

**Revisão Técnica**

Mônica Jacques

Márcia Rachid

**Projeto gráfico e diagramação**

Lúcia Helena Saldanha Gomes

## Introdução

O Comitê Assessor para Terapia Antirretroviral (TARV) em Adultos Infectados pelo HIV reuniu-se no final de 2009 para reavaliar os critérios para início do tratamento da infecção pelo HIV. Esta discussão foi motivada pela publicação de estudos realizados com o objetivo de identificar o melhor momento para o início de tratamento para pacientes assintomáticos, sem diagnóstico prévio de aids.

O momento ideal para início de TARV em indivíduos assintomáticos não é conhecido. Nos últimos anos tem-se tentado defini-lo a partir de estimativas de risco de infecções oportunistas, evolução para aids e óbito por condições associadas à infecção pelo HIV e aids. Entretanto, mais recentemente, há evidências de que algumas condições clínicas não relacionadas à aids devam ser consideradas na definição do risco de progressão da infecção. Mesmo em pessoas assintomáticas e com contagens elevadas de linfócitos T-CD4+ (CD4), a replicação viral e a ativação imune crônica foram associadas ao desenvolvimento de doenças não tradicionalmente relacionadas à infecção pelo HIV, tais como eventos cardiovasculares (Hammer et al, 2008). Por outro

lado, demonstrou-se que, também, a frequência de neoplasias não associadas à aids é mais alta na população infectada pelo HIV, mesmo nas faixas de CD4 elevadas (Bedimo et al, 2009).

Tais evidências, ao lado da disponibilidade de opções terapêuticas progressivamente mais cômodas e bem toleradas, justificam o estabelecimento de novos critérios para início de tratamento antirretroviral, que incluem a recomendação de início mais precoce, sobretudo para determinados grupos de indivíduos.

No conjunto dos novos critérios que vem a seguir reitera-se, entretanto, as recomendações do documento prévio que enfatizam o risco e as consequências do tratamento inadequado. Reforça-se a necessidade de detectar dificuldades de compreensão por parte do paciente e outros obstáculos de adesão ao tratamento. É essencial garantir informação clara sobre os objetivos da terapia antirretroviral e o significado dos exames de quantificação de carga viral e de contagem de CD4. A necessidade de ótima adesão ao regime proposto, a importância de se evitar interrupções e a adequação do estilo de vida devem ser abordados antes do início do tratamento e regularmente durante o acompanhamento. O risco de efeitos adversos e seu manejo devem ser antecipados e discutidos, no início e ao longo de todo acompanhamento.

## I- Evidências disponíveis

Não é conhecido o ponto evolutivo da infecção pelo HIV em pacientes assintomáticos, — expresso pela contagem de CD4 — em que a terapia antirretroviral deve ser iniciada para proporcionar o máximo de benefício. A resposta à questão: “com qual contagem de CD4 a TARV deve ser iniciada em pacientes assintomáticos?” preferencialmente deveria ser respondida por um estudo clínico randomizado controlado, prospectivo, desenhado para esse fim. Como é muito baixa a frequência de eventos clínicos e óbito em indivíduos com contagem elevada de CD4, tal estudo somente terá poder estatístico para identificar a vantagem do início mais precoce ou mais tardio se incluir um número muito grande de pacientes e segui-los por longo tempo. Essa é a proposta do projeto de estudo START (“*Strategic Timing of Antiretroviral Treatment*”) que, para abordar a questão do início precoce, pretende arrolar de modo randomizado 4.000 pacientes assintomáticos em 23 países, inclusive em pacientes com contagens de CD4 acima de 500 células/mm<sup>3</sup>.

Enquanto se aguarda tais estudos, as recomendações sobre o melhor momento para início da TARV em indivíduos assintomáticos têm-se baseado em evidências geradas por estudos observacio-

nais prospectivos. Cabe ressaltar algumas limitações dessa estratégia. Em primeiro lugar, por não haver aleatoriedade, o estudo observacional pode superestimar o benefício da intervenção estudada. O grupo de pacientes ao qual a intervenção (início precoce de TARV) é oferecida ou que a procura é, frequentemente, aquele com maior chance de se beneficiar desta: os mais motivados e com maior chance de boa adesão. Por outro lado, o uso de álcool e drogas injetáveis pode acarretar início mais tardio do tratamento, pior adesão e sabe-se que está associado a maior risco de progressão clínica e de óbito, independentemente do tratamento antirretroviral. Dessa forma, não é possível excluir que o resultado favorável ao início precoce de TARV em uma coorte seja decorrente de um estilo de vida e comportamento geral que favoreçam bons resultados. O controle estrito de fatores de confusão só é possível no contexto do estudo clínico prospectivo, controlado e randomizado.

Outro problema de várias análises de coortes é o fato de somente ter sido definido como desfecho a “evolução para aids” e o “óbito por aids”. Nas faixas de contagem de CD4 elevadas essas ocorrências são raras. Além disso, cada vez mais se acredita que o controle da infecção tem impacto positivo também para eventos clínicos outros, considerados, até então, como não relacionados à infecção pelo HIV.

Um viés adicional da maioria dos estudos de coorte existentes refere-se ao fato de compararem os desfechos somente a partir da introdução da TARV em diferentes níveis de linfócitos T-CD4. Os eventos ocorridos antes do início da terapia (por exemplo, enquanto se aguarda que o limiar de CD4 para início seja atingido) não são contabilizados, são perdidos. Esse tipo de viés tem sido chamado recentemente na literatura de “lead time bias”.

Recentemente dois grandes estudos de coortes lançaram mão de estratégias metodológicas para contornar as limitações supracitadas. O estudo NA-ACCORD tem um desenho que mimetiza o de um estudo randomizado. O “When-to-start Consortium” agrega dados históricos aos observacionais, usando informações do período pré-TARV para estimar a frequência de desfechos antes do início da TARV e assim contornar a questão do “lead-time bias”.

Levando em conta as melhores evidências disponíveis e suas limitações, este Comitê baseou sua discussão principalmente nos dois estudos mencionados. Outros dois pequenos estudos randomizados e controlados (subanálise do estudo SMART e CIPRAHT001) também foram considerados. (Kitahata et al. 2009, Sterne et al, 2009, SMART 2008, Severe et al, 2009).

## Coorte colaborativa do Consórcio “NA-ACCORD”

NA-ACCORD é um consórcio norte-americano de grupos de pesquisa que analisou dados de 22 coortes (17.517 pacientes virgens de TARV, sem diagnóstico prévio de aids, acompanhados de 1996 a 2006 em 60 centros de pesquisa)<sup>1</sup>. Pode-se considerar que são dois estudos, já que os pesquisadores conduziram duas análises paralelas, usando dois limiares de contagem de linfócitos T CD4 para início da TARV: 350 e 500 células/mm<sup>3</sup>. Para ambas as análises, foram definidas como TARV “imediate” a iniciada antes do limiar de CD4 estipulado após a medida do CD4 inicial, e “tardia” se postergada para até depois de atingido o limiar. O principal desfecho analisado foi a ocorrência de morte por qualquer causa e o objetivo do estudo foi comparar as taxas de óbito dos grupos “TARV imediata” *versus* “TARV adiada” para os dois limiares de CD4. O desenho e a análise dos resultados mimetizaram os de um estudo randomizado (Kitahata et al. 2009).

---

<sup>1</sup> *North American AIDS Cohort Collaboration on Research and Design.*



Os resultados foram marcantes. Na primeira análise, quando o início da TARV foi postergado para até que a contagem de CD4 atingisse 350 células/mm<sup>3</sup> ou menos, observou-se aumento de 69% no risco de morte. Da mesma forma, quando o limiar considerado foi de 500 células/mm<sup>3</sup>, o grupo que adiou a TARV para depois de atingido esse limiar apresentou risco de óbito 94% mais elevado em relação ao que iniciou de imediato. A taxa bruta de mortalidade geral foi de 1,6/100 pacientes-ano para o grupo que iniciou terapia imediata. Para o grupo que postergou a terapia, não foi possível estimar por razões metodológicas. Já os dados de 22% dos pacientes não puderam ser incluídos na análise por causa de desvios do protocolo.

Conforme o esperado, a idade mais avançada foi um preditor independente de mortalidade. A cada acréscimo de 10 anos na idade, o risco de morte aumentou no grupo de início tardio em 68%, quando o limiar de CD4 foi de 350 células/mm<sup>3</sup> e 94% quando foi de 500 células/mm<sup>3</sup>.

Para controlar as análises para os parâmetros “hepatite” C e “uso de drogas injetáveis”, duas estratégias foram utilizadas. Em primeiro lugar, as análises foram repetidas excluindo-se os pacientes para os quais não havia essas informações. Posteriormente, para o grupo de pacientes com tais informações disponíveis, foi feita análise multivariada, ajustada também para esses parâmetros.

Após a exclusão das coortes que não registravam o uso de drogas, o risco de óbito associado à terapia adiada permaneceu significativamente elevado nas duas análises (71 e 73%, para limiar de CD4 de 350 e 500 células/mm<sup>3</sup>, respectivamente). Entretanto, na análise utilizando limiar de CD4 de 350 células/mm<sup>3</sup>, o ajuste para a variável “uso de drogas” atenuou o risco relativo de 1,63 para 1,28 e este deixou de ser um valor significativo (1,28; 95% CI, 0.85 to 1.93; P = 0.23). Para o limiar de 500 células/mm<sup>3</sup>, os resultados se mantiveram similares e significativos após a análise ajustada.

Em relação à hepatite C, após a exclusão das coortes sem informação sobre a coinfeção, o risco relativo de óbito nos grupos que postergaram TARV se manteve significativamente elevado em comparação ao grupo de início imediato.

Adicionalmente, foi realizada uma simulação do impacto de fatores confundidores não medidos. Calculou-se que fatores confundidores teriam que levar a risco relativo combinado de 4,0 e, ao mesmo tempo, elevar em 4 vezes a chance de se iniciar TARV tardiamente, para produzir uma redução no valor do risco relativo encontrado no estudo de 1,6 para 1,3.

Ainda que esses dados sejam muito robustos, há algumas limitações.

Houve grande variabilidade no registro de informações clínicas: algumas coortes não registraram informações relativas à infecção pelo vírus da hepatite C e ao uso de drogas injetáveis. A presença de hepatite C foi avaliada em apenas 52% dos pacientes com contagens de CD4 entre 351 e 500 células/mm<sup>3</sup> e em 56,2% dos pacientes com contagens acima de 500 células/mm<sup>3</sup>. Da mesma forma, a informação sobre o uso de drogas injetáveis estava disponível para apenas 68,7% e 66,5%, respectivamente. Além disso, ao final do estudo foram identificadas as causas de morte em apenas 16% dos pacientes que evoluíram para óbito.

A mais importante limitação, entretanto, são as diferenças de base entre os dois grupos que não puderam ser avaliadas, já que não foi um estudo randomizado. De fato, hepatite C e uso de drogas intravenosas foi mais frequente no grupo que optou por adiar o tratamento. É possível que existam outras diferenças entre os grupos que possam ter motivado, ao mesmo tempo, tratamento mais precoce ou mais tardio e taxas de óbito diferentes, independentemente do tratamento.

Outra limitação importante do estudo refere-se ao fato de que 45% dos pacientes do grupo de início tardio nunca iniciou TARV ou não apresentou progressão para o grupo de CD4 inferior, atingindo o limiar para início. Esses pacientes não foram incluídos na análise comparativa e não há como saber se a TARV teria sido benéfica a eles (Sax e Lindsey, 2009).

Um dos fatores que pode interferir na evolução após o início do tratamento é a taxa de adesão à TARV, que pode apenas ser inferida neste estudo a partir da taxa de supressão viral. Após um ano de TARV, a taxa de supressão viral foi superior no grupo de terapia imediata para pacientes que iniciaram TARV com o limiar de 500 células/mm<sup>3</sup> (81% vs. 71%), porém não houve diferença quando o limiar utilizado foi 350 células/mm<sup>3</sup>.

Em síntese, o NA-ACCORD apontou fortemente para maior risco de óbito em pacientes infectados pelo HIV assintomáticos, quando a TARV é postergada, seja o limiar de CD4 para início 350 ou 500 células/mm<sup>3</sup>. A relevância desse estudo reside no grande tamanho da população observada, no uso de estratégias estatísticas sofisticadas que o aproximam de um estudo randomizado, na definição de “óbito por qualquer causa” como desfecho principal e na robustez dos achados após diferentes estratégias de análise. Diferentemente de outros estudos, foi possível registrar os eventos ocorridos antes do início da TARV. Por outro lado, em que pesem todos os esforços para controle de fatores confundidores, a interpretação de dados observacionais sempre demanda cautela. Além disso, nesse estudo, uma proporção grande de pacientes não pode ser incluída na análise porque não seguiram a estratificação inicial (porque não iniciaram a TARV ou porque não

evoluíram para o extrato inferior). Dados sobre o impacto do início precoce na toxicidade da TARV e resistência viral também não puderam ser avaliados. Faltaram ainda informações que pudessem aclarar a influência da coinfeção pelo vírus da hepatite C e do uso de drogas injetáveis sobre o momento ideal de início de TARV, já que para muitos pacientes tais informações não estavam disponíveis. O conhecimento das causas de óbito, ausente para a maioria dos casos, também teria sido valioso, sobretudo para a compreensão da patogênese da infecção no contexto de infecção não controlada.

### **Coorte colaborativa “When-To-Start Consortium”**

O consórcio de pesquisadores “*When-To-Start*” agregou resultados de 18 coortes, das quais 15 foram elegíveis para o estudo por incluírem pacientes assintomáticos, não usuários de drogas intravenosas, virgens de tratamento, que iniciaram TARV a partir de 1998 com contagem de CD4 abaixo de 550 células/mm<sup>3</sup>. Em 11 dessas coortes, os desfechos (óbito e evolução para aids) só haviam sido computados a partir do início da TARV. Para estimar a incidência dos desfechos no período que antecedeu a queda de CD4 para índices abaixo do limiar que desencadeou o tratamento (“lead time”), foram utilizados dados

de sete coortes anteriores à disponibilidade de TARV potente. O objetivo do estudo era avaliar o efeito do início de TARV, em diferentes patamares de CD4. (When-To-Start Consortium, 2009).

Após a exclusão de pacientes que supostamente haviam se infectado através do uso de drogas injetáveis, foram obtidos para a análise principal dados de 21.247 pacientes acompanhados até 1995, quando a TARV potente ainda não estava disponível, e de 24.444 pacientes seguidos a partir do início do tratamento. O efeito do início da TARV em termos de probabilidade de aids e/ou óbito foi comparado entre 6 faixas de contagem de CD4 no início de TARV (<50, 51-150, 151-250, 251-350, 351-450 e 451-550 células/mm<sup>3</sup>).

Iniciar a TARV na faixa de CD4 de 251-350 células/mm<sup>3</sup> levou a 28% de aumento na taxa combinada de aids e óbito em comparação com o início na faixa de 351-450 células/mm<sup>3</sup>. Esse aumento foi estatisticamente significativo (risco relativo 1.28, 95% CI 1.04–1.57). Não se evidenciou efeito sobre o desfecho “óbito” isolado. Nas faixas de contagens mais elevadas de CD4, adiar a TARV não se associou a maior risco de progressão.

A análise dos 4.605 pacientes excluídos da análise inicial devido a histórico de uso de drogas injetáveis levou a resultados consistentes com a análise principal para as faixas altas de CD4. Para as faixas de CD4 mais baixas, o benefício do início mais precoce foi menor.

O grande número de pacientes observados por longo período e a inclusão de eventos ocorridos antes do início da TARV (ainda que como estimativas) dão consistência aos achados deste estudo. A estratificação em faixas estreitas de CD4 permite identificar com mais precisão a faixa ideal para o início do tratamento. A comparação de faixas mais amplas, como no NA-ACCORD, leva a valores de risco relativo elevados e mais impactantes, porém tem menos relevância clínica, já que alguns pacientes que iniciaram TARV com CD4 na faixa de 100 células/mm<sup>3</sup> acabam sendo comparados com outros que iniciaram com CD4 acima de 500 células/mm<sup>3</sup>, por exemplo.

Enfim, é importante enfatizar que a elevação do risco de progressão, quando se adia a introdução da TARV para a faixa de CD4 de 251–350 células/mm<sup>3</sup> (quando comparada a de 351–450), foi de apenas 28%. Isso representa uma diferença absoluta muito pequena, já que a taxa de aids e óbito nessa fase da infecção é muito baixa, em torno de 3%.





## Evidências de outros estudos

Embora o estudo SMART (Strategies of Antiretroviral Therapy) não tenha sido desenhado para identificar o momento ideal de início de tratamento, alguns de seus achados contribuíram para essa discussão. Neste estudo, TARV contínua foi comparada com intermitente (suspensa quando a contagem de CD4 superava 350 células/mm<sup>3</sup> e reintroduzida após a queda para 250 células/mm<sup>3</sup> ou menos). A incidência de doenças oportunistas e também não associadas à aids, assim como de morte, foi claramente mais elevada no grupo da interrupção terapêutica, o que fala a favor de benefício do tratamento mesmo quando a contagem de CD4 é elevada. Adicionalmente, uma subanálise do SMART, considerando apenas os 477 pacientes que entraram no estudo sem tratamento, mimetizou um estudo randomizado. Nesse subgrupo, foi possível avaliar o impacto de adiar a TARV para quando o CD4 cai a menos de 250 células/mm<sup>3</sup>. O grupo da TARV postergada apresentou um risco cinco vezes maior de infecção oportunista, morte ou eventos adversos sérios não relacionados à aids. (Strategies for Management of Antiretroviral Therapy, 2008).

O estudo CIPRA-HT001, apresentado em congresso internacional, em 2009, mas ainda não publicado, é um dos raros estudos prospectivos randomizados que

abordou a questão do início mais precoce de tratamento. No entanto, TARV “precoce” foi definida nesse estudo como aquela iniciada quando a contagem de CD4 atinge 350 células/mm<sup>3</sup>. O grupo comparativo iniciou com contagem menor ou igual a 200 células/mm<sup>3</sup>, conforme as recomendações-padrão no Haiti, local de realização da pesquisa. A pesquisa foi interrompida porque na análise interina verificou-se que 23 participantes do grupo-padrão e apenas seis dos que iniciaram TARV mais precocemente morreram.

## **II - Recomendações: critérios para iniciar a terapia antirretroviral em indivíduos assintomáticos**

O objetivo básico do tratamento antirretroviral é diminuir a mortalidade e a morbidade consequentes à infecção pelo HIV. A supressão da replicação viral leva à recuperação ou preservação da função imune e, com isso, à diminuição da frequência de infecções e neoplasias oportunistas.

Por outro lado, estudos recentes sugerem que a supressão viral diminui a inflamação e a ativação imunológicas crônicas, que podem estar associadas a algumas condições clínicas previamente não consideradas como associadas à infecção pelo HIV, como eventos cardiovasculares. (Hammer et al. 2008)

Além disso, há condições que não são definidoras de aids, porém são mais frequentes nos indivíduos infectados pelo HIV, e têm sua evolução piorada pela infecção ativa e/ou são consequências diretas da replicação viral. Tais condições clínicas potencialmente são beneficiadas pela TARV.

Apesar dos potenciais benefícios da TARV mais precoce, demonstrados nos estudos NA-ACCORD e “When-to-Start”, aspectos que não puderam ser avaliados nesses estudos devem ser considerados. A infecção pelo HIV é uma condição crônica e, até então, incurável. Os riscos de toxicidade, má-adesão e emergência de resistência em longo prazo não podem ser descartados.

No Brasil, recomenda-se iniciar TARV para pacientes:

- **Sintomáticos, independentemente da contagem de CD4**

Nessa categoria incluem-se todos que apresentaram qualquer condição definidora de aids. Este Comitê, entretanto, enfatiza a necessidade de iniciar o tratamento em algumas situações clínicas não definidoras de aids, tais como **sintomas potencialmente relacionados à infecção do HIV, candidíase oral, púrpura trombocitopênica idiopática, alterações cognitivas (mesmo menores) e tuberculose ativa**, entre outras;

- **Assintomáticos com contagem de CD4 menor ou igual a 350 células/mm<sup>3</sup>;**

- **Gestantes, independente da presença de sintomas e da contagem de LT-CD4+**

Indicada profilaxia da transmissão vertical, conforme Recomendações para Terapia Antirretroviral em Gestantes Infectadas pelo HIV e Profilaxia da Transmissão Vertical do HIV-2009.

A TARV deve também ser **considerada** para pacientes com contagem de CD4 entre 350 e 500 células/mm<sup>3</sup>, na presença das seguintes condições:

- **Coinfecção pelo vírus da hepatite B, em pacientes com indicação de tratamento para hepatite B.**

Nesse caso o esquema antirretroviral deve incluir tenofovir e lamivudina associados ao efavirenz ou a um inibidor da protease potencializado com ritonavir (IP/r);

- **Coinfecção pelo vírus da hepatite C**

O controle da replicação do HIV pode atenuar a evolução das hepatites crônicas. Como o tratamento da hepatite C reduz os níveis de CD4, pode-se considerar o início mais precoce para aqueles que estejam próximos ao limiar de 350 células/mm<sup>3</sup> e vão iniciar tratamento para hepatite C. Por outro lado, no caso de contagens mais elevadas pode ser mais interessante tratar inicialmente a hepatite C, sem introduzir a TARV, para evitar acúmulo de toxicidade.

A abordagem desses pacientes deve ser individualizada e a prioridade de cada um dos tratamentos discutida com profissionais experientes no manejo de ambas as infecções.

- **Idade igual ou superior a 55 anos**
- **Doença cardiovascular estabelecida ou com risco elevado (acima de 20%, segundo escore de Framingham)**
- **Nefropatia do HIV**

É a causa mais comum de doença renal crônica em indivíduos infectados pelo HIV. Acomete particularmente indivíduos da raça negra, é agressiva e extremamente rara no contexto da supressão viral. Como é frequente que haja dificuldades para obtenção de biópsia renal para o diagnóstico, no caso de doença renal atribuível clinicamente ao HIV, recomenda-se iniciar a TARV.

- **Neoplasias, incluindo as não definidoras de aids**
- **Carga viral elevada, superior a 100.000 cópias**

Deve ser confirmada em duas quantificações, uma vez tendo descartado o fenômeno de “transativação heteróloga”.

O **Quadro 1** resume os critérios para início da terapia em pacientes infectados pelo HIV.

## Quadro 1

### Recomendações para início de terapia antirretroviral

Status clínico e imunológico	Recomendação
Assintomáticos sem contagem de CD4 disponível ou CD4 > 500 células/mm <sup>3</sup>	Não tratar <sup>(1)</sup> (Nível de evidência 5 Grau de recomendação D)
Assintomáticos com CD4 entre 500 e 350 células/mm <sup>3</sup>	Considerar tratamento para determinados subgrupos <sup>(2)</sup> (Nível de evidência 2b Grau de recomendação B)
Assintomáticos com CD4 < 350 células/mm <sup>3</sup>	Tratar Quimioprofilaxia para IO de acordo com CD4 <sup>(3)</sup> (Nível de evidência 1b Grau de recomendação B)
Sintomáticos	Tratar Quimioprofilaxia para IO de acordo com CD4 <sup>(3)</sup> (Nível de evidência 1b Grau de recomendação B)

- (1) Na impossibilidade de acesso à contagem de linfócitos T-CD4+, a terapia antirretroviral e as profilaxias primárias devem ser consideradas para pacientes com menos de 1.200 linfócitos totais/mm<sup>3</sup> (ou queda anual maior que 33%), especialmente se hemoglobina < 10g/dl (ou queda anual maior que 11,6%), pela grande probabilidade da contagem de linfócitos T-CD4+ ser < 200/ mm<sup>3</sup>. (J Acquir Immune Defic Syndr. 2005. 99: 620-625).
- (2) O tratamento deve ser considerado para subgrupos que apresentem as seguintes situações: nefropatia do HIV; idade > 55 anos; co-infecção HBV e/ou HCV; risco cardiovascular elevado, neoplasia, carga viral > 100 mil cópias/ml.
- (3) IO = infecções oportunistas: pneumonia por *P. jirovecii* (*P. carinii*) quando CD4 <200 células/mm<sup>3</sup> e toxoplasmose quando CD4 <100 células/mm<sup>3</sup> e presença de IgG antitoxoplasma.





## Referências bibliográficas

BEDIMO, R. J.; MCGINNIS, K. A.; DUNLAP, M. et al. Incidence of Non-AIDS-Defining Malignancies in HIV-Infected Versus Noninfected Patients in the HAART Era: Impact of Immunosuppression. *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.*, [S.l.], v. 52, n. 2, p. 203-208, oct. 2009.

HAMMER, S. M.; SQUIRES, K. E.; HUGHES, M. D et al. A controlled trial of two nucleoside analogues plus indinavir in persons with human immunodeficiency virus infection and CD4 cell counts of 200 per cubic millimeter or less. *N. Engl. J. Med.*, [S.l.], v. 337, p. 725-733, 1997.

HAMMER, S. M.; ERON JR., J. J.; REISS, P. et al. Antirretroviral treatment of adult HIV infection: 2008 recommendations of the International AIDS Society-USA panel. *JAMA*, [S.l.], v. 300, p. 555-70, 2008.

KAUFMANN, G. R.; PERIN, L.; PANTALEO, G. et al. CD4 T-lymphocyte recovery in individuals with advanced HIV-1 infection receiving potent antirretroviral therapy for 4 years: the Swiss HIV Cohort Study. *Arch. Intern. Med.*, [S.l.], v. 163, n. 18, p. 2187-95, 2003.

KITAHATA, M. M.; GANGE, S. J.; ABRAHAM, A. G. et al. Effect of early versus deferred antiretroviral therapy for HIV on survival. *N. Engl. J. Med.* [S.l.], v. 360, n. 18, p. 1815-26, 2009.

UNITED STATES. Department of Health and Human Services. *Pannel on Antiretroviral Guidelines for Adults and Adolescents*. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1 infected adults and adolescents. [S.l.]: Department of Health and Human Services, 3 nov. 2009, p. 1-139.

SAX, P. E.; BADEN, L. R. When to Start Antiretroviral Therapy – Ready When You Are? *NEJM*, [S.l.], v. 360, p. 1897-9, 2009.

STERNE, J. A.; HERNAN, M. A.; LEDERGERBER, B. et al. Long-term effectiveness of potent antiretroviral therapy in preventing AIDS and death: a prospective cohort study. *Lancet*, [S.l.], v. 366, p. 378–384, 2005.

STRATEGIES FOR MANAGEMENT OF ANTIRETROVIRAL THERAPY (SMART) STUDY GROUP; EL-SADR, W. M.; LUNDGREN, J. D. et al. CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. *N. Engl. J. Med.*, [S.l.], v. 355, p. 2283-96, 2006.

STRATEGIES FOR MANAGEMENT OF AN-TIRRETROVIRAL THERAPY (SMART) STUDY GROUP; LUNDGREN, J. D.; BABIKER, A. et al. Inferior clinical outcome of the CD4+ cell count-guided antirretroviral treatment interruption strategy in the study: role of CD4+ Cell counts and HIV RNA levels during follow-up. *SMART J. Infect. Dis.*, [S.l.], v. 197, n. 8, p. 1145-55, 2008.

STRATEGIES FOR MANAGEMENT OF AN-TIRRETROVIRAL THERAPY (SMART) STUDY GROUP; EMERY, S.; NEUHAUS, J. A. et al. Major clinical outcomes in antirretroviral therapy (ART)-naive participants and in those not receiving ART at baseline in the SMART study. *J. Infect. Dis.*, [S.l.], v. 197, n. 8, p. 1133-44, 2008.

WHEN TO START CONSORTIUM; STERNE, J. A.; MAY, M. et al. Timing of initiation of antiretroviral therapy in AIDS-free HIV-1-infected patients: a collaborative analysis of 18 HIV cohort studies. *Lancet*, [S.l.], v. 373, p. 1352-63, 2009.

SEVERE, P.; PAPE, J.; FITZGERALD, D. W. A randomized clinical trial of early versus standard antiretroviral therapy for HIV-infected patients with a CD4 T cell count of 200-350 cells/ml (CI-

PRAHT001). In: INTERSCIENCE CONFERENCE ON ANTIMICROBIAL AGENTS AND CHEMOTHERAPY, 49., 2009, San Francisco. *Abstracts...* San Francisco: American Society for Microbiology, 2009. Abstract H1230c.