

Guião MSF HIV/TB

NÍVEL HOSPITALAR

Outubro 2021



Guião MSF HIV/TB

NÍVEL HOSPITALAR

Página de conteúdo

HIV Avançado – Paciente grave: Sumário	3
HIV Avançado – Paciente grave: Detalhe	4
Doenças respiratórias	7
Doença Neurológica em pacientes HIV positivos	8
Problemas neurológicos: Interpretação dos resultados de punção lombar	11
Diarreia em pacientes HIV positivos	12
Doença hepática em pacientes HIV positivos	13
Lesão Hepática Induzida por Drogas (LHID):	15
Pacientes deteriorando ou não melhorando com tratamento para TB	19
Doença renal em pacientes HIV positivos hospitalizados	20
Ascite em pacientes HIV positivos	25
Anemia em pacientes HIV positivos	30
Tratamento de infecções oportunistas comuns	32

Nossas estratégias e protocolos para o manejo de HIV/TB podem ser rejeitados ou confirmados quando confrontados com a experiência no terreno. Tenha isso em mente ao ler este guia. Consulte os protocolos nacionais antes de prescrever qualquer tratamento.

Por favor contate alexandra.meyer@joburg.msf.org se notar quaisquer anormalidades ou erros.

Outubro 2021

Publicado por Médicos Sem Fronteiras / Médecins Sans Frontières – Unidade Médica da África Austral / Southern African Medical Unit (SAMU)

4th Floor, Deneb House, Corner of Main and Browning Roads,
Observatory, 7925, Cidade do Cabo, África do Sul
Tel: +27(0)214483101

Definição de ‘grave’:

Um ou mais sinais de alarme

Mortalidade é alta:

Não atrase investigação e conduta



SINAIS DE ALARME

- Frequência respiratória > 30/min
 - Temperatura > 39°C
 - Frequência cardíaca > 120/min
 - Pressão sistólica < 90mm Hg
 - Saturação < 90%
 - Desidratação moderada e severa
 - Impossibilitado de andar sem ajuda
- Alteração de estado mental: confusão, comportamento anormal, rebaixamento de nível de consciência
- Qualquer outro problema neurológico: cefaléia, convulsão, paralisia, dificuldade de falar, problemas de nervos cranianos, deterioração visual aguda

Causas comum de mortalidade:

Geralmente há mais de uma causa

- Tire uma boa história
- Examine o paciente
- Foque nos sistemas respiratório e neurológico e na história de TARV

TB disseminada é a causa de mortalidade mais comum

1. Falência terapêutica de ARV

2. Doença neurológica – top 3:

- TB
- Meningite criptocócica
- Toxoplasmose

3. Doença respiratória – top 3:

- Pneumonia por *Pneumocystis*
- TB pulmonar
- Pneumonia bacteriana

4. Diarreia severa

5. Outras infecções bacterianas

- Meningite bacteriana
- Pneumonia bacteriana
- Infecção do trato urinário

6. Outras causas não infecciosas

- Hipoglicemia
- Insuficiência renal
- Distúrbios de sódio e potássio
- Hepatopatia
- Efeitos adversos a medicações

Investigação IMEDIATA

Pacote básico de testes rápidos

- Teste de HIV
- CD4
- CrAg sérico
- TB LAM
- Teste rápido de malária
- Glicose
- Hemoglobina
- Fita urinária

Investigação adicional: Faça o que tiver disponível

Investigação básica de TB:

- TB LAM (urina)
- GeneXpert (escarro)

Para ambos os testes: tratar se positivo, mas um resultado negativo não exclui TB

Outros métodos de investigação de TB :

- Microscopia de escarro
- GeneXpert em outros fluidos. Amostras: urina, LCR, pus
- Raio X tórax
- Ecografia abdominal

Punção lombar:

- Necessária se houver qualquer alteração neurológica
- Solicite: CrAg, contagem diferencial de células, proteína, glicose, coloração gram, geneXpert
- Se PL indisponível ou houver atraso inevitável: CrAg sérico, tratamento empírico de acordo com indicação (veja Manejo - Neurologia)

Testes sanguíneos:

- Creatinina, sódio, potássio
- Hemograma completo
- VDRL
- Icterícia ou hepatomegalia: bilirubina, ALT,
- Infecção bacteriana possível: hemocultura e cultura de urina

Conduta

Iniciar sem atrasos

Iniciar tratamento empírico para doenças cuja suspeita clínica é alta, mas os testes diagnósticos não estão disponíveis ou não podem excluir a doença. Ver seção “Tratamento de IOs comuns”

Conduta de emergência

Hipoglicemia:

- 50 ml de dextrose 50%

Desidratação, insuficiência renal aguda:

- Ver algoritmo “Doença renal em pacientes HIV positivo hospitalizados”

Anemia severa (Hb < 5g/dL)*:

- Transusão, oxigênio
- Ver algoritmo “Anemia”

Inicie antibióticos empiricamente se infecção bacteriana for provável:

- Administre a primeira dose dentro de 1h
- Colher hemocultura antes dos antibióticos se disponível

Doença respiratória

Sinais de alarme respiratórios:

- FR > 30 ou saturação < 90%
- Fornecer oxigênio

Trate os “top 3” respiratórios:

- Pneumocistose: tratar se CD4 < 200 ou desconhecido
- Pneumonia bacteriana
- TB pulmonar; alta suspeita clínica de TB pulmonar em todos os pacientes HIV positivo com sinais de alarme respiratórios

Doença neurológica:

Trate os “top 3” neurológicos:

Meningite criptocócica:

- Trate se o CrAg LCR for positivo, ou CrAg sérico positivo e sem possibilidade de realizar PL imediatamente

Toxoplasmose

- Sinais neurológicos anormais e CD4 < 200 ou desconhecido

NeuroTB

- Alta suspeita clínica de TB em todos os pacientes HIV positivo com sinais e sintomas neurológicos

Indicações clínicas para tratamento empírico de TB imediato:

- TB LAM e/ou Xpert MTB/RIF negativos não conseguem excluir TB se houver alta suspeita clínica
- Inicie tratamento de TB na admissão se estas investigações não forem possíveis ou forem negativas

Alta suspeita clínica:

- Sintomas/sinais neurológicos
- Sinais de alarme respiratórios
- Perda de peso severa
- Sinais clínicos de TB: derrame pleural, derrame pericárdico, ascite, linfadenopatia

Definição de ‘Grave’:

Um ou mais sinais de alarme

Alta mortalidade:

Não atrase investigação e conduta

SINAIS DE ALARME

- Frequência respiratória > 30/min
- Temperatura > 39°C
- Frequência cardíaca > 120/min
- Pressão sistólica < 90mmHg
- Saturação < 90%
- Desidratação moderada/grave
- Impossibilitado de andar sem assistência
- Alteração de estado mental: confusão, comportamento anormal, rebaixamento do nível de consciência
- Qualquer outro problema neurológico: cefaleia, convulsões, paralisia, dificuldade de falar, problemas de nervos cranianos, deterioração visual aguda.

Causas comum de mortalidade: ver quadro

Geralmente há mais de uma causa
Investigação e manejo deve focar nessas causas

TB disseminada é a principal causa de mortalidade:

Todos os pacientes necessitam de investigação para TB e início rápido de tratamento se indicado

1. Falência terapêutica de ARV

2. Doença neurológica – top 3:

- TB
- Meningite criptocócica
- Toxoplasmose

3. Doença respiratória – top 3:

- Pneumonia por *Pneumocystis*
- TB pulmonar
- Pneumonia bacteriana

4. Diarreia severa:

- Insuficiência renal e níveis anormais de sódio e potássio são comuns, mas frequentemente assintomáticos

5. Outras infecções bacterianas:

- Infecção de corrente sanguínea
- Meningite
- Infecções de trato urinário

6. Causas não infecciosas comuns:

- Hipoglicemia
- Insuficiência renal
- Distúrbios de sódio e potássio
- Hepatopatia
- Efeitos adversos a medicações: descubra todas as medicações que o paciente está tomando

Tire uma boa história

- Comece com a queixa principal
- Pergunte sempre sobre sintomas neurológicos e respiratórios, além de diarreia
- Pergunte as 2 questões chave ao lado

Questão chave 1: o paciente está tomando ARV?

Pacientes em TARV deveriam estar bem e não gravemente doentes. O que deu errado?

- Qual é o regime de tratamento?
 - Há quanto tempo o paciente está em TARV?
- < 3 meses: TB é comum nesse período - ‘desmascaramento de TB’
> 6 meses: há falência terapêutica?

A maioria dos pacientes graves com HIV avançado estão em **falência de primeira linha e precisam de troca rápida para segunda linha**

- Se isso não for feito, tratar infecções oportunistas isoladamente não salvará a vida do paciente
- Problemas de adesão devem ser abordados junto com a troca de regime; continuar com um regime em falha pode levar à morte do paciente

Questão chave 2: o paciente está realizando tratamento para TB?

Pacientes em tratamento para TB deveriam estar bem e não graves. O que deu errado?

Questões a serem feitas:

- Há quanto tempo o paciente está em tratamento para TB?
- Há confirmação diagnóstica? Sensível a rifampicina?
- A admissão se deve a efeitos adversos à medicação?
- O paciente melhorou com o tratamento para TB? Se não – veja algoritmo ‘Pacientes piorando ou não melhorando com tratamento para TB’

Examine o paciente

- Reavalie os sinais vitais
- **Avalie bem os sistemas neurológico e respiratório, e avalie desidratação**
- Procure SK (pele, palato)
- Procure retinite por CMV se **deterioração visual recente**

Investigação: Coletar amostras imediatamente E checar os resultados dentro de 2 horas

Se o paciente for encaminhado para um serviço com nível de assistência mais alto, realize o máximo de investigação possível na unidade de saúde inicial e comece o manejo do caso

Pacote básico de testes rápidos:

Devem estar disponíveis 24/7 e todos os clínicos, enfermeiros e técnicos de laboratório devem estar treinados para usá-los:

- Teste de HIV
- CD4
- CrAg sérico
- TB LAM
- Teste rápido de malária
- Glicose e hemoglobina
- Fita urinária

Raio X de tórax

TB

- TB miliar
- Derrame pleural e pericárdico
- Linfadenopatia
- Infiltrado pulmonar

Pneumonia por *Pneumocystis*

- Opacidade pulmonar em vidro fosco

Pneumonia bacteriana

- Consolidação, broncograma aéreo

Todos os pacientes precisam de investigação para TB:

TB LAM:

- TB LAM positivo: iniciar tratamento para TB
- TB LAM negativo: TB não pode ser excluída! Continue as investigações, inicie tratamento empírico para TB se necessário (veja a sessão de manejo)

GeneXpert:

- Escarro: espontâneo ou induzido
- Outras amostras: urina*, líquido*, ascite* pus

➔ **GeneXpert positivo:** inicie tratamento de TB

➔ **GeneXpert negativo:** TB não pode ser excluída! Continue investigações, inicie tratamento empírico para TB se indicado (veja sessão de manejo)

Outros métodos de investigação de TB:

Microscopia de escarro:

- Se geneXpert não estiver disponível

Raio X tórax: veja à esquerda

Ecografia abdominal:

- Linfadenopatia
- Ascite
- Hepatoesplenomegalia



Centrifugue urina, líquido, ascite e pus, senão a sensibilidade será muito baixa.

Punção lombar

Indicações de punção lombar:

- Quaisquer sinais ou sintomas neurológicos
- CrAg sérico positivo
- A PL deve ser feita antes do início dos antibióticos, a não ser que isso atrase a primeira dose; a amostra pode ser armazenada em geladeira durante a noite

Investigação inicial:

- CrAg
- Contagem diferencial de células (linfócitos neutrófilos)
- Proteína, glicose
- Coloração Gram para bactérias:
Streptococcal pneumoniae: coco gram positivo em pares/cadeias
Neisseria meningitidis: diplococo gram negativo
- GeneXpert*

➔ Se impossibilidade de PL ou se qualquer atraso inevitável (ex. necessário encaminhamento para fazer PL), tratamento empírico pode ser necessário

➔ Veja a sessão de manejo: Doenças Neurológicas



LEMBRE-SE:
Todos os sinais neurológicos são Sinais de Alarme

Testes de sangue

- Creatinina, sódio, potássio
- Hemograma completo
- VDRL
- Icterícia ou hepatomegalia: bilirrubina, ALT, hepatite B

O paciente apresenta alguma infecção bacteriana?

Procure qualquer um dos seguintes:

- Temp > 38 graus ou <35 graus
- FC > 120, ou FR > 30
- Contagem de leucócitos <4 or > 12
- Outras causas possíveis: Início agudo de sintomas sugere infecção bacteriana. Se dúvida, introduza antibiótico se sinal de gravidade. O diagnóstico pode ser revisto depois
- Procure o foco (pneumonia, meningite, trato urinário): infecção de corrente sanguínea também é comum.

• Colete hemocultura*, use técnica estéril; outros testes relevantes, ex. Fita urinária, cultura urinária
Colete as amostras antes de início do antibiótico, a não ser que isso atrase a primeira dose

Conduta: Comece sem atrasos

Inicie tratamento empírico para doenças cuja suspeita clínica é alta, porém não há teste diagnóstico disponível, há um atraso inevitável com os resultados ou se o teste diagnóstico não puder excluir a doença. Ver seção “medicações para o tratamento de IOs comuns” para doses e duração

Conduta geral

Hipoglicemia:

- Prescrever 50ml de dextrose 50%, monitorar glicemia capilar a cada 4 horas até 24 horas após sua resolução.

Desidratação e/ou insuficiência renal:

- Ver algoritmo “Doença renal em pacientes HIV positivo hospitalizados”

Anemia:

- HB < 5g/dl: transfusão, fornecer oxigênio
- HB < 8g/dl e taquipneia/sangramento ativo: transfundir
- Avaliar a causa provável: veja algoritmo de anemia

Iniciar antibióticos empíricos se for provável uma infecção bacteriana:

- Por exemplo, crepitações pulmonares, pus visível na urina: Pacientes que se apresentam com choque em que o choque séptico é a causa provável
- Não administrar antibióticos se a fita de urina for positiva para nitratos e/ou leucócitos em doentes assintomáticos
- Dar a primeira dose dentro de 1 hora: enviar hemoculturas antes da administração de antibióticos se possível, e isto não atrasa os antibióticos
- Utilize diretrizes locais para prescrição de antibióticos: ver página 36 se não houver diretrizes locais
- Rever todas as prescrições de antibióticos a cada 48 horas para avaliar se os medicamentos intravenosos podem ser mudados para orais, ou se os antibióticos podem ser interrompidos

Doença respiratória

As '3 grandes' respiratórias - iniciar tratamento empírico na admissão para todos os doentes com sinais de perigo respiratório (FR > 30 ou saturação < 90%)

- Oxigênio por cânula nasal e/ou máscara facial

Pneumonia por Pneumocystis:

- Tratar se CD4 < 200 ou desconhecido
- Cotrimoxazol e prednisona em doses elevadas: ver página 33

Pneumonia bacteriana:

- Use as diretrizes antibióticas locais ou consulte a página 36

TB pulmonar:

- Alta suspeita clínica de tuberculose pulmonar em todos os doentes HIV positivo com sinais de alarme respiratório

Indicações clínicas para tratamento empírico imediato para TB

- TB LAM negativo e/ou Xpert MTB/RIF negativo não pode excluir a TB se houver elevada suspeita clínica
- Iniciar o tratamento da tuberculose na admissão se houver elevada suspeita clínica

Elevada suspeita clínica:

- Sintomas/sinais neurológicos
- Sinais de perigo respiratório
- Perda de peso severa
- Sinais clínicos de tuberculose: derrame pleural, derrame pericárdico, ascite, linfadenopatia

Doença neurológica

As “grandes 3” neurológicas - iniciar tratamento empírico na admissão:

Meningite criptocócica:

- Tratamento se o CrAg LCR for positivo, ou CrAg sérico positivo e incapaz de realizar PL imediatamente
- Regime preferencial: anfotericina lipossomal B mais flucitosina (página 34)
- Gestão da pressão intracraniana elevada: lembre que a PL terapêutica reduz a mortalidade em 70%
- CrAg sérico positivo e CrAg negativo, ou sem sinais neurológicos e incapaz de realizar PL

Toxoplasmose:

- Qualquer neurologia anormal e CD4 < 200 ou desconhecida
- Tratamento: cotrimoxazol: ver página xx para dosagem e alternativas se a hipersensibilidade ao cotrimoxazol

TB neurológica:

- -Ocorre em todas as contagens CD4. Alta suspeita clínica de tuberculose para todos os doentes seropositivos com sintomas e sinais neurológicos. Iniciar o tratamento empírico da tuberculose e esteróides na admissão
- Note que a LP anormal não exclui a meningite de TB ou os tuberculomas; os neutrófilos no LCR ocorrem na meningite precoce de TB, na meningite grave de TB, e na SIRI por meningite de TB
- -Ver página 32 para regime de tratamento da tuberculose, dosagem de esteróides e quando iniciar/trocar TARV

Meningite Bacteriana:

- Não tratar rotineiramente todos os pacientes com problemas neurológicos para meningite bacteriana
- Suspeita se houver um início agudo de sintomas de meningite: dor de cabeça, rigidez do pescoço, fotofobia ou redução da consciência
- LCR: predominância de proteínas e neutrófilos elevados, contudo os neutrófilos também podem ser encontrados na meningite tuberculosa

Doenças respiratórias

* = em vermelho, as "top 3" doenças respiratórias!
Elas podem coexistir, sempre pesquise as 3

Apresentação clínica

- Dispneia
- Tosse; productiva ou seca?
- Febre

Sinais de alarme respiratórios:

- Frequência respiratória > 30
- Hipóxia: saturação de oxigênio < 90%
- Hemoptise

Avaliação inicial

História:

- Início dos sintomas, sintomas adicionais

Exame físico: pesquise por

- linfonodos
- derrame pleural
- emagrecimento
- lesões cutâneas

Investigação:

- Todos os pacientes são suspeitos de TB!
- Investigue TB
- Raio X tórax o mais cedo possível
- Derrame pleural: toracocentese diagnóstica, toracocentese terapêutica se volumoso e causando dificuldade respiratória

Conduta de emergência

- Oxigênio por máscara ou cateter nasal se FR > 30 ou hipóxia
- Iniciar antibióticos imediatamente se suspeita de pneumonia bacteriana
- Pesquisar pneumonia
- Hemoptise:**
 - Codeína ou outro opiáceo para supressão de tosse (não solicite amostras de escarro para o paciente)
 - Inicie tratamento empírico para TB
 - Cheque Hb; assegure Hb > 8 (ou >10 se hemoptise > 250ml/dia)

Todos os pacientes são suspeitos de TB

Pesquise causas alternativas/adicionais

Início agudo: dias

Início subagudo: até 2 semanas

*Tuberculose: investigação

- TB pulmonar; qualquer contagem de CD4
- Escarro para GeneXpert (microscopia se não disponível)
- TB LAM se CD4 conhecido ou considerado < 100
- Outras investigações se indicadas: ex. toracocentese, PAAF linfonodo

Controle de infecção:

- Máscara cirúrgica para pacientes sem necessidade de oxigênio; transferência para área de isolamento respiratório

Doença pulmonar crônica

- Todas as contagens de CD4
- Dispneia crônica, tosse crônica, hipóxia crônica
- Raio X tórax: fibrose pulmonar pós-TB, cavidades, bronquiectasias
- Comparação com raio X prévio mostra que as alterações são crônicas: tratar TB se provado, porém evitar tratamento empírico com base apenas no raio X nessa situação

*Pneumonia bacteriana

- Ocorre em qualquer nível de CD4
- Ausculta: Crepitações e sopro tubário
- Raio X tórax: Infiltrado pulmonar ou consolidação; pode ocorrer empiema (derrame pleural purulento, predomínio neutrofílico)

Tratamento:

- Antibióticos
- Ceftriaxona 1g: mudar para antibiótico oral após 1-2 dias (amoxicilina-clavulanato), quando houver melhora clínica
- Duração dos antibióticos: 5-7 dias

*Pneumonia por *Pneumocystis*

- Contagem de CD4 geralmente < 200
- Dispneia progressiva: geralmente tosse seca
- Frequência respiratória muito alta (> 40) e hipóxia são comuns
- Deterioração súbita: pneumotórax é comum e grave
- Ausculta: crepitações ou pode ser normal
- Raio X tórax: infiltrado em vidro fosco; pesquise pneumotórax

Tratamento:

- Cotrimoxazol 480mg 1 comprimido para cada 4kg em 3-4 doses diárias (se 48 kg, 4 tablets 3 x dia)
- Hipóxia: prednisona
 - 40mg duas vezes por dia x 5 dias – após:
 - 40mg uma vez por dia x 5 dias – após:
 - 20mg uma vez por dia x 11 dias

Pesquisa Sarcoma de Kaposi

- CD4 geralmente < 200, às vezes maior
- Pesquise lesões de SK em pele e palato,
- Raio X tórax: 'linhas e nódulos' – padrão reticulonodular, radiando do hilo
Pode haver derrame pleural sanguinolento

Tratamento:

- Início rápido de ARV, quimioterapia

Não esqueça – Emergências respiratórias:

- Embolia pulmonar
- Pneumotórax (complicações comuns de pneumonia por *Pneumocystis*)
- Hemoptise
- Empiema

Doença Neurológica em pacientes HIV positivos

Como se apresenta a doença neurológica?

Qualquer combinação do seguinte:

Alteração do estado mental - incluindo:

- confusão
- consciência reduzida
- comportamento estranho
- dor de cabeça

Neurologia anormal focal - incluindo:

- Alterações de nervos cranianos
- alterações visuais
- hemiplegia
- paraplegia
- movimentos anormais

Meningismo:

- dor de cabeça
- fotofobia
- rigidez do pescoço

Nota: A TBM e a meningite criptocócica são frequentemente atípicas, com anormalidades neurológicas

As convulsões podem ocorrer sozinhas ou com qualquer combinação de anomalias neurológicas: mesmo 1 convulsão num doente com HIV precisa de investigação e tratamento.

quais são as causas comuns?

Causas neurológicas

As '3 grandes' doenças relacionadas com o HIV

- Meningite Criptocócica
- TB do SNC: meningite tuberculosa, tuberculomas
- Toxoplasmose

Outras infecções neurológicas comuns:

- Malária cerebral
- Meningite Bacteriana
- Neurosífilis

Doenças mais raras relacionadas com o HIV:

- Encefalite CMV: mais provável em regiões com elevada prevalência de retinite CMV
- Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva (LEMP)*
- Linfoma primário do SNC*

Causas médicas: todas elas podem causar alteração do estado mental

Sepse bacteriana:

- Procure a origem

Anormalidades metabólicas - procure a causa subjacente:

- Hipoglicémia
- Hipotensão
- Hipoxia
- Sódio anormal: demasiado alto ou demasiado baixo
- Deficiência renal
- Deficiência hepática

Medicamentos - o mais comum:

- Efavirenz: psicose, tonturas
- Isoniazida: psicose
- Cicloserina/Terizidona (DRTB): psicose
- Álcool, metanfetaminas, abuso de outras substâncias

Que doenças neurológicas causam quais das 3 apresentações clínicas?

- Todas as causas neurológicas podem causar alteração do estado mental.
- Os sintomas típicos da meningite podem ser causados por qualquer tipo de infecção (doença criptocócica, tuberculose, meningite bacteriana): mas a doença criptocócica e a tuberculose muitas vezes não se apresentam com todos os sintomas típicos
- A neurologia focal é comum nas seguintes áreas:
 - meningite tuberculosa
 - Toxoplasmose
 - Neurosífilis
 - LEMP
 - Doença criptocócica: nervos cranianos 3,4 e 6 (que controlam os movimentos oculares) e perda de visão

Nota: a doença psiquiátrica é um diagnóstico de exclusão: para pacientes com 'comportamento estranho', alucinações e outros sintomas psicóticos. Sempre investigue e trate para causas orgânicas prováveis, particularmente com baixa contagem de CD4

Sinais de perigo



Todas as anormalidades neurológicas são sinais de perigo

nota - a neuropatia periférica é uma exceção: membros inferiores, simétricos, perda de sensibilidade ou dor; nenhuma perda motora; se tiver a certeza deste diagnóstico, este não é um sinal de perigo e pode ser tratado nos cuidados primários

Outros sinais de perigo podem ser encontrados, particularmente:

- Temperatura > 39°C
- Frequência cardíaca > 120/min
- PA sistólica < 90mm Hg
- Incapaz de andar sem ajuda

Conduta de emergência

Investigações:

iniciar investigações de CdP em paralelo com a história e o exame

não atrasar o tratamento específico enquanto se espera pelos resultados

O que fazer

- ABC: hipoxia e hipotensão causam alteração do estado mental!
- Glicose capilar (rápida): 50 ml de 50% de dextrose se glicose < 72 mg/dl (4mmol/L): repetir a glicose em 1 hora
- Colocar o paciente em recuperação posição de recuperação: manter as vias respiratórias abertas, prevenir a aspiração

Convulsões:

Interromper convulsões:

- Diazepam 5-10 mg IV, repetir conforme necessário

Evitar novas convulsões:

- Valproato IV, de primeira escolha: dose de ataque 17mg/kg
- se não estiver disponível: Fenitoína IV 20mg/kg (dar lentamente)

Testes rápidos:

- glicose: *investigação de emergência para todos os pcts com neurologia anormal*
- Teste rápido de malária
- Hemoglobina
- creatinina (se TR)
- CD4
- TB LAM
- CrAg sérico
- Sífilis

Investigações laboratoriais:

- creatinina (se não houver teste rápido)
- Sódio e potássio
- hemograma
- Bilirrubina e ALT se preocupação em relação a insuficiência hepática

Investigações da TB - todos os pts:

- Xpert no escarro, urina ou outros fluidos corporais
- Imagem: ultra-som abdominal focalizado, RX tórax

Punção Lombar (indicações de acordo com as suas orientações locais):

- aspecto (sanguinolento, pus, cor de palha)
- bioquímica: glicose, proteína (Pandy)
- células: contagem e diferencial de células
- investigações especiais: Xpert, CrAg, coloração Gram

Se CrAg LCR positivo - afira pressão de abertura (pt na posição lateral) e drene até 30mlde LCR, se pressão \geq 25mmHg: repita pelo menos diariamente (veja as diretrizes de MC)

História e exame

Pontos importantes sobre a história:

- Tempo: início agudo (alguns dias) ou subagudo (1-3 semanas)
- Sintomas extra- SNC: há evidência de tuberculose disseminada?
- Falha de TARV?
- Já em tratamento de TB? pensar em adesão inadequada, TB DR, SIRI paradoxal

Pontos importantes no exame:

- Nível de consciência: AVPU para avaliação inicial, depois Escala de Coma de Glasgow
- Ver guia de exame neurológico:**
- Lembre-se da rigidez do pescoço
 - Procure neurologia focal - incluindo os nervos cranianos
 - Pacientes inconscientes - avaliar tonus, reflexos, o paciente está movendo todos os membros?
 - Fundoscopia para retinite CMV (CD4 < 100)

Tratar todas as causas prováveis:

As "grandes 3" doenças:

Meningite criptocócica (ver diretrizes de MC):

- Tratar se CrAg LCR positivo ou CrAg sérico positivo com sintomas neurológicos e incapaz de fazer punção lombar imediata. *Lembrar que as PLs terapêuticas reduzem a mortalidade em 70%.*

Toxoplasmose:

- CD4 < 200 ou desconhecido com neurologia focal ou estado mental anormal
- Cotrimoxazol 1 comprimido de 480mg para cada 8kg de peso corporal diário, divididos em 2 doses

TB SNC:

- Note que uma PL normal não exclui a meningite tuberculosa ou os tuberculomas. Comece o tratamento da tuberculose do SNC para todos os pacientes, a menos que haja uma razão específica para não o fazer
- RHEZ 9-12 meses (usar diretrizes locais): IV rifampicina enquanto hospitalizado, se disponível
- Esteróides durante 6-8 semanas: dexametasona intravenosa 8mg 8 horas inicialmente, depois prednisona 1,5mg/kg/dia

Diagnósticos adicionais:

- *Meningite bacteriana:* tratar se a PL sugestiva ou apresentação clínica for compatível. Em caso de dúvida, iniciar o tratamento e rever com o médico sênior no dia seguinte.
- *Malária:* começar artesunato; no entanto, não resumir que este é o único problema, particularmente no HIV avançado, continuem todas as investigações e tratem para todas as causas prováveis
- CMV: tratar se retinite em fundoscopia: valganciclovir 900mg 12 horas por dia durante 21 dias
- Metabólicas e outras causas médicas: tratar conforme indicado, e assegurar o acompanhamento

assegurar a primeira dose de todos os medicamentos administrados no prazo de uma hora

Cuidados contínuos

Todos os pts com consciência reduzida precisam de internação na UTI

- Sinais vitais e Glasgow: documentar frequência nas notas do pt
- Glicose capilar se a consciência estiver reduzida, ou qualquer hipoglicemia documentada
- Enfermagem: erguer cabeça e manter em posição de recuperação, virar regularmente para evitar escaras
- Fluidos de manutenção e monitoramento de balanço hídrico; creatinina e eletrólitos 2-3 x semanalmente
- Alimentação enteral por NGT
- Monitorização regular da creatina

Se não houver resposta ao tratamento

Reavaliação repetida para causas reversíveis:

- **Procure causas comuns de deterioração:**
sepsis adquirida no hospital, TEP, efeitos adversos de drogas, IRA e anormalidades eletrolíticas devido a ingestão inadequada de fluidos

Cuidados paliativos:

- algumas causas de alterações neurológicas não podem ser tratadas (LEMP, linfoma do SNC)
- Se o paciente não melhorar ou se deteriorar e não houver intervenção ou investigações adicionais, discuta com a família sobre os cuidados paliativos

Problemas neurológicos: Interpretação dos resultados de punção lombar

	Normal	Viral	Bacteriano	TB	Criptocócico
CD4		Qualquer	Qualquer	Qualquer – geralmente baixo	Baixo, geralmente < 100
Início		Agudo	Agudo	Subagudo	Subagudo
Aparência	Límpido	Límpido	Geralmente turvo	Límpido	Límpido
Celularidade	< 5 linfócitos sem neutrófilos Veja nota*	Linfócitos usualmente < 100 *Veja nota abaixo: linfócitos em HIV avançado significa TB e não meningite viral*	Celularidade elevada, predomínio de neutrófilos <i>Entretanto:</i> • Se antibióticos forem dados antes da PL, a celularidade pode diminuir e é mais difícil identificar bactérias	Linfócitos variável, pode ser centenas <i>Entretanto:</i> • A celularidade pode ser normal • Na TB meníngea inicial pode haver predomínio neutrofilico	Muito variável, pode estar elevada com predomínio linfocítico, geralmente normal
Proteína (Alta = Pandy +)	Normal	Normal	Geralmente elevada	Geralmente elevada	Normal ou elevada
Glicose	Normal	Normal	Geralmente baixa	Geralmente baixa	Normal levemente baixa
Testes especiais			Microscopia para pesquisa de bactérias: baixa sensibilidade, mas fornece diagnóstico definitivo	GeneXpert em LCR (nota: GeneXpert negativo não descarta TB)	CrAg: Sensibilidade e especificidade muito altos

Como pode ser visto, há muita sobreposição entre os achados dos diferentes tipos de meningite

*Meningite viral:

- A maioria das meningites virais é auto-limitada e é causada por vírus como enterovírus
- Isso causa uma meningite de início agudo com recuperação rápido – a maioria dos pacientes não são admitidos no hospital pois recuperam-se rapidamente em casa
- **Como regra geral: LCR linfocítico em pacientes HIV positivo hospitalizados significa TB meníngea e não meningite viral**

Diarreia em pacientes HIV positivos

O que é diarreia?

- > 3 evacuações por dia
- Consistência amolecida “toma o formato do recipiente”
- Sintomas associados: febre, vômitos, dor abdominal

Complicações:

- Desidratação, choque hipovolêmico
- Insuficiência renal aguda
- Distúrbios eletrolíticos
- Bacteremia, choque séptico

Causas:

Infecciosas:

- Viral
- Bacteriana
- Parasitas
- Micobacteria: TB disseminada

3 perguntas

Aguda vs Crônica:

- Aguda: <2 semanas
- Crônica: >2 semanas

Inflamatória vs não-inflamatória:

Intestino delgado – não-inflamatória:

- Diarréia aquosa em grande quantidade: sem sangue ou muco

Intestino grosso - inflamatória:

- Evacuações frequentes em pequena quantidade, com sangue ou muco (Leucócitos na microscopia)

O paciente tem HIV avançado: o CD4 < 200?

- Diarréia aquosa crônica é comum- causada por infecções oportunistas: *Isospora belli*, *Cryptosporidium*
- Desidratação, insuficiência renal e hipocalemia severa são comuns
- **OMS estágio 4: precisa de ARV efetiva – troca para segunda linha se suspeita de falência**

Diarreia Aguda

Não-inflamatória

- Virus: norovirus, rotavirus
- Bacterias: secreção de toxinas – alerta para cólera (grande volume de fezes em “água de arroz”)
- Náusea, vômitos, cólicas abdominais

Inflamatória:

- Bacteria: *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter*, *E coli*, *C difficile*
- Parasitas: amebíase
- Febre, cólicas abdominais

Investigações:

- Creatinina e eletrólitos
- Microscopia das fezes se possível: bactéria ou parasitas?

Tratamento:

- Reposição de fluidos e eletrólitos
- Maioria das diarréias agudas são não-inflamatórias e auto-limitadas, antibióticos não são necessários

Antibióticos se diarreia por bactérias ou amebíase:

- Febre > 38 graus
- Desidratação severa
- Diarréia sanguinolenta
- Muco ou leucócitos na microscopia

Qual antibiótico?

- Ciprofloxacino 500mg x 12 horas por 3 dias
- Adicionar metronidazol por 10 dias se diarreia com sangue ou com amébas

Diarréia crônica

Não-inflamatória:

- CD4 < 200: *Isospora belli*, *Cryptosporidium* são doenças comuns do OMS estágio 4
- Giardíase
- Vômitos, perda de peso e desnutrição são comuns

Inflamatória:

- Parasitas: amebíase, estromboloidíase, giardíase
- CD4 < 100: CMV (raro) – procure retinopatia por CMV na fundoscopia

Investigações:

- Creatinina e eletrólitos – insuficiência renal e hipocalemia são comuns
- Microscopia das fezes se possível: parasitas?
- 2 ou mais amostras de fezes podem ser necessárias. Parasitas são eliminados intermitentemente. Uma amostra negativa não exclui causa parasitária.

Tratamento:

- Reposição de fluidos e eletrólitos

Tratamento para parasitoses:

Inflamatória:

- Metronidazol para amebíase (7 dias) ou Strongyloides (10 dias)

Não-inflamatória:

- Giardíase é comum. Tratar com metronidazol por 3 dias ou tinidazol 2g dose única
- Tratamento empírico para *Isospora belli*: cotrimoxazol 480 mg: 1 cp. para cada 8 kg de peso dividido em 2 – 4 tomadas por dia por 10 dias
- Em seguida: profilaxia com 2 cp. de 480 mg por dia
- Hipersensibilidade ao cotrimoxazol: ciprofloxacino 500 mg/dia por 10 dias

Alguns pacientes tem episódios recorrentes apesar de melhora imunológica: tratar com cotrimoxazol + ciprofloxacino por 10 dias, então manutenção cotrimoxazol 480 mg 2 cp/dia

Doença hepática em pacientes HIV positivos

Existem sinais de alarme hepáticos?

Apresentação clínica

Causas comuns

pode haver mais de uma causa

História e exame

A icterícia é um sinal de alarme hepático

Encaminhar todos os pacientes com icterícia para o hospital

Confusão ou redução da consciência

Estes são sinais de doença hepática grave, devido a:

- hipoglicemia
- Encefalopatia hepática
- sepse

Outros sinais de perigo

comumente coexistem:

- Temperatura > 39 ° C
- Frequência cardíaca > 120 / min
- PA sistólica < 90 mm Hg

- Icterícia
- Hepatomegalia
- Dor QSD, vômito
- Ascite
- Confusão ou redução da consciência
- Achado incidental se ALT solicitado

Mais comum:

- Lesão hepática induzida por drogas (LHID)

Hepatite viral:

- aguda (A, B)
- crônica (B, C)
- SIRI por hepatite B

- Toxinas: medicamentos tradicionais, álcool

- Sepse bacteriana (icterícia +/- aumento das enzimas hepatocelulares ou colestáticas)

Malária

- TB e SIRI por TB: frequentemente hepatomegalia dolorosa

Outros:

- Insuficiência cardíaca direita: hepatomegalia dolorosa +/- bilirrubina e transaminases elevadas

- Esquistossomose: doença hepática crônica

Causas comuns de LHID:

Profilaxia ou tratamento com:

- Cotrimoxazol
- Fluconazol (menos comum)

Medicamento para tuberculose:

- Rifampicina, isoniazida, pirazinamida

TARV:

- Nevirapina, Efavirenz: Normalmente nas primeiras 2-8 semanas. O Efavirenz também pode causar LHID tardia - depois de muitos meses

- Lopinavir, ritonavir, atazanavir *

* nota: O atazanavir comumente causa icterícia benigna (bilirrubina não conjugada alta com enzimas hepáticas normais): problema de transporte da bilirrubina: não é patológico

Pontos importantes na história:

Medicamentos:

- Tratamento de tuberculose
- Cotrimoxazol
- TARV - não se esqueça de LHID tardia devido ao EFV
- Algum medicamento tradicional?
- História de hepatite viral?
- História do álcool

Pontos importantes no exame:

- Icterícia
 - Confusão, consciência reduzida
 - Asterixis
 - Hepatomegalia; o fígado está dolorido?
 - esplenomegalia
 - Ascite
- #### Sinais de doença hepática crônica:
- Nevos aracnoides
 - Ginecomastia
 - Eritema palmar

Investigações

Investigações de ponto de atendimento:

- **Glicemia capilar - urgente !!**
- CD4
- Hepatite B (A, C)
- Teste rápido de malária
- Glicose
- Hemoglobina

Investigações laboratoriais:

- Bilirrubina, ALT, GGT (AST, fosfatase alcalina não fornecem informações adicionais)
- Paracentese: contagem de células, proteína, glicose, Xpert, coloração de Gram
- Creatinina, sódio, potássio
- Hemograma completo
- Investigações de TB são comumente indicadas

O que mostram os testes de fígado?

Transaminases (ALT e AST):

- marcadores de danos aos hepatócitos
- elevadas na LHID, hepatite viral
- ALT é o marcador mais importante LHID

Enzimas colestáticas (GGT e ALP):

- marcadores de obstrução
- às vezes elevadas na LHID
- elevadas na TB, SIRI TB
- não mostra danos ao fígado

Bilirrubina alta:

- elevada em doença hepática, outras doenças sistêmicas e infecções (ver causas)
- detectável clinicamente quando > 3mg / dl

O teste mais importante amplamente disponível para verificar se o fígado está funcionando bem nos contextos de MSF é a glicose no sangue: *

- O fígado regula os níveis de glicose no sangue e pode produzir glicose
- A hipoglicemia é comum na doença hepática e é rapidamente fatal
- Verifique o açúcar no sangue aleatoriamente em todos os pacientes com doença hepática e monitoramento regular (3-4 x dia) até a resolução da doença hepática

* INR não disponível no momento em centros de HIV de MSF - mas se disponível, solicite e repita se estiver anormal

Gestão

LHID: definição

Um ou mais dos seguintes:

Valores normais (pequenas variações entre laboratórios):

- ALT \leq 40 IU / L
- bilirrubina \leq 17 μ mol / l (1,0 mg / dl)

- ALT > 120 IU / l: > 3 x LSN) em um paciente sintomático (náuseas / vômitos, dor abdominal)
- ALT > 200 UI / l: > 5 x normal em um paciente assintomático

Veja o algoritmo de manejo de LHID:

- Avaliação da gravidade da LHID; o que fazer se a bilirrubina aumentar e a ALT não aumentar significativamente
- Gestão de medicamentos para TB, TARV, cotrimoxazol, outros medicamentos
- Reintrodução de medicamentos para tuberculose, TARV

E quanto a GGT e fosfatase alcalina?

- Não incluído na definição LHID
- a colestase é comum no HIV; causa frequentemente multifatorial - TB, TB IRIS, drogas, outras infecções oportunistas, esteatose hepática, doenças do trato biliar
- GGT e fosfatase alcalina aumentados por si só não refletem lesão hepática

Se ALT e / ou bilirrubina aumentadas antes de iniciar o tratamento da TB:

- ALT > 120 ou bilirrubina total > 2,3 basal - é recomendado iniciar RHZE e monitorar de perto, a cada 2-3 dias
- Se ALT / bilirrubina aumentarem significativamente quando o tratamento da TB for iniciado, mude para o regime alternativo
- Dar RHE sem Z também é uma opção se grave (definição de grave? ALT > 600 e bilirrubina > 8)

Todos os pacientes:

- Evite álcool
- Evite medicamentos tóxicos para o fígado, incluindo medicamentos tradicionais

Hepatite B:

- TDF e 3TC reduzem a replicação do vírus da hepatite B
- Continue TDF se mudar para ART de segunda linha: o regime de segunda linha padrão torna-se AZT / TDF / 3TC mais IP ou DTG

Hepatite C:

- Use protocolos locais

Trate outras causas:

- Tratar TB; esteróides para IRIS
- Tratar esquistossomose: praziquantel 40mg / kg em dose única

Lesão Hepática Induzida por Drogas (LHID): Como fazer a reintrodução de medicações para tuberculose

Verifique o diagnóstico de TB:

- A tuberculose está comprovada? Sensibilidade à Rifampicina comprovada? Se não, solicite Xpert/LAM - amostras de escarro/extrapulmonares
- Se não houver comprovação diagnóstica de TB, mas há resposta clínica ao tratamento da tuberculose (ganho de peso, resolução de sintomas, melhora da anemia, melhora do RX tórax), então pode-se presumir que o diagnóstico de TB esteja correto

Valores normais (pequenas variações entre laboratórios):

- ALT \leq 40 UI/L
- bilirrubina \leq 17 μ mol/l (1.0mg/dl)

Quando é que a reintrodução está contra-indicada?

- evidência clínica de insuficiência hepática fulminante - novo início do coma (Glasgow \leq 8, hipoglicemia grave persistente, suspeita clínica de coagulopatia (sangramento das gengivas, locais de punção)
- Discutir sempre (contatar SAMU): se a reintrodução for considerada contra-indicada, o paciente precisará de um regime composto por medicamentos DRTB - mais longos, mais caros e os medicamentos podem ser difíceis de obter.

Diagnóstico da LHID: Ver "Definição de LHID"

Paciente gravemente doente com tuberculose: tuberculose do SNC, sintomas respiratórios, perda grave de peso, camado

- iniciar tratamento alternativo de TB com uma base de medicamentos para TB mais seguros para o fígado

O paciente não está gravemente doente com TB, e a TB não envolve o SNC

- parar todo o tratamento da tuberculose, não dar os medicamentos de backbone
- Rever a decisão de não dar a espinha dorsal pelo menos

Medicamentos de base

- Etambutol
- Levofloxacina*

3º medicamento - depende da disponibilidade e contra-indicações

- Amicacina: se CrCl $>$ 50
- Linezolida: Hb $>$ 9, contra-indicada se neuropatia periférica
- Cicloserina: contra-indicada se sintomas psicóticos
- Clofazamina: lento início de ação, não é boa para a tuberculose do SNC

O tratamento da tuberculose interrompido

Verifique ALT/bilirrubina a cada 3 dias* - comece a reintrodução quando:

- ALT $<$ 100 UI/L *sem sintomas de doença hepática* e bilirrubina normal

É sempre essencial esperar que a ALT/bilirrubina diminua para estes níveis?

Veja a seção de Perguntas abaixo

*Se apenas ALT elevada inicialmente e bilirrubina normal, siga apenas ALT

Dia 1 de reintrodução - pt tomando drogas de base:

- adicionar isoniazida
- continuar o etambutol
- continuar levofloxacina
- para 3ª medicação

Dia 1 de reintrodução - pt sem drogas de base - iniciar os dois medicamentos:

- isoniazida
- etambutol

Dia 3: Verificar ALT/bilirrubin

Dia 4: se ALT /bilirrubina inalterada

- Adicionar rifampicina
- continuar isoniazida
- continuar o etambutol
- parar o levofloxacin para pts em regime de base

Dar como RH
mais E

**ALT e/ou
bilirrubina estão
aumentadas:
Ver caixa abaixo**

Dia 7: Verificar ALT/bilirrubina

Dia 8 - Se ALT/bilirrubina inalterada:

- Adicionar PZA*
- continuar com a rifampicina
- continuar isoniazida
- continuar o etambutol

Dar como RHZE

**ALT e/ou
bilirrubina
aumentadas:
Ver caixa abaixo**

Dia 11: Verificar ALT (e bilirrubina se inicialmente elevada)

Dia 12 - ALT/bilirrubina inalterada:

- **Parabéns, todos os medicamentos para a tuberculose foram reintroduzidos!**
- **No entanto, ainda existe o risco de recorrência do DILI check ALT (e bilirrubina se inicialmente levantada) pelo menos semanalmente durante as próximas 4 semanas.**
- Reinicie o ART 1-2 semanas depois de todos os medicamentos para a tuberculose terem sido rechaçados
- Assegurar que o paciente tem a **duração correta do tratamento de TB**: ou seja, **total de 2 meses de RHZE e 4 meses de RH**: isto inclui o tempo de tratamento da TB antes do DILI, mas não o tempo necessário para a rechamada

***reintrodução PZA:**

- não é necessário se o paciente já estiver em fase de continuação!
- se LHID prolongada ou muito grave ou recaída posterior, evite a PZA
- Sem a PZA, são necessários 9 meses de tratamento da tuberculose em vez de 6 meses

**ALT e/ou
bilirrubina
aumentadas:
Ver caixa abaixo**

Reintrodução da TARV:

- Nunca reintroduzir com nevirapina: mudar para dolutegravir ou IP (evitar EFV)
- Reintroduzir com efavirenz somente se houver uma causa mais provável de LHID (por exemplo, início recente do tratamento de TB), e se LHID leve; caso contrário, mude para DTG ou IP
- Se LH tardia induzida por EFV suspeita, nunca reintroduzir, mude para dolutegravir ou IP

Cotrimoxazol:

- Não reintroduzir o cotrimoxazol. Não mude para dapsona (também pode causar LHID)

O que fazer se ALT ou bilirrubina aumentar durante a reintrodução:

Que nível de aumento é uma preocupação?

- Geralmente, se ALT aumenta para > 120 IU/L **ou** bilirrubina aumenta para > 40 $\mu\text{mol/l}$ ($> 2,3$ mg/dl)

A última droga é a causa?

- Nem sempre, mas um bom primeiro passo.
- Interromper a droga adicionada por último
- Para pacientes que tomam medicamentos de base, manter as 3 drogas do regime - pode ser necessário adicionar de volta a última droga de base que foi interrompida
- Para pacientes que não tomam as drogas de base, manter pelo menos 2 drogas do regime - parar todas as medicações em vez de continuar com uma droga
- Repetir ALT/bilirrubina após 3 dias

Se a ALT/ bilirrubina diminuir quando a última droga for parada:

- Quando ALT/bilirrubina voltarem aos níveis anteriores à reintrodução, continuar com a próxima droga no regime de reintrodução
- Se ALT/bilirrubina permanecerem inalteradas após 3 dias, continuar com a reintrodução de quaisquer medicamentos restantes
- Se ALT/bilirrubina permanecerem inalteradas quando todas as outras drogas forem reintroduzidas, tente uma nova reintrodução com a droga que causou problema neste processo.

Se ALT/ bilirrubina não diminuírem:

- Repita ALT/bilirrubina após mais 3 dias

Se ALT/bilirrubina aumentarem ainda mais, apesar de ter parado o último medicamento? Pode não ser o último fármaco que é a causa

- parar a próxima droga mais recente que foi reintroduzida - e seguir os passos acima
- Siga 1 ou 2 acima, dependendo dos níveis de ALT e bilirrubina

Observações importantes:

- Se, em qualquer momento durante a reintrodução, o paciente desenvolver sintomas de doença hepática (náuseas, vômitos, dor no quadrante superior direito) parar todas as medicações reintroduzidas, e voltar ao regime de base ou sem base

Perguntas:

É sempre necessário esperar que a ALT < 100 e a bilirrubina sejam normais antes de começar a reintrodução?

- Esta é uma regra geral, mas não absoluta. Por exemplo, se estiver demorando muito tempo para que estes se resolverem, a reintrodução pode ser iniciada mais cedo, com um acompanhamento atento. Procure parecer de especialista.

O que acontece se a reintrodução falhar com uma determinada droga? Pode ser feita uma segunda reintrodução?

- Sim, pode-se tentar uma nova reintrodução; por exemplo, se a ALT aumentar significativamente com a rifampicina, e cair quando esta for parada. Se a reintrodução tiver sido bem sucedida com INH e PZA, uma segunda reintrodução com rifampicina pode ser tentada - com um acompanhamento atento

Se apenas a bilirrubina está aumentada, todos os medicamentos para a tuberculose devem ser interrompidos?

- Não, a rifampicina é a causa mais comum e, portanto, esta deve ser parada, e HZE continuado
- Levofloxacina deve ser adicionada se o paciente estiver gravemente doente com TB, ou se tiver TB do SNC
- Pare o cotrimoxazol se o GGT ou fosfatase alcalina também estiverem elevados, ou não estiverem disponíveis
- Verificar a bilirrubina a cada 3 dias: reintroduza rifampicina quando a bilirrubina estiver normal

A duração do tratamento da tuberculose precisa de ser prolongada?

- Sim, a duração total do tratamento normal da TB deve permanecer a mesma, mas o tempo entre a interrupção do tratamento da TB e o recomeço de um regime normal deve ser adicionado à duração total do tratamento; respeitando a duração normal da fase intensiva e da fase de continuação para o pt (ou seja, total de 6 meses, 12 meses se TB do SNC)

E se a reintrodução com uma ou mais drogas não for bem sucedida?

Procure parecer de especialista em caso de dúvida – a seguir, um guia:

Droga omitida	Regime
Isoniazid	6 RZE mais levofloxacina
Pirazinamida	2RHE + 4RH
Rifampicina	Assim como na tuberculose resistente à rifampicina: se não for possível ter acesso aos medicamentos corretos, pode ser usado 6 meses de HEZ mais levofloxacina
Reintrodução contra-indicada: evidência clínica de insuficiência hepática fulminante - novo início do coma (Glasgow \leq 8, hipoglicemia grave persistente, suspeita clínica de coagulopatia (sangramento das gengivas, locais de punção)	Assim como na TB DR: omitir RHZ e usar pelo menos 4-5 drogas alternativas disponíveis; duração do regime como para a TB DR, por exemplo: Levofloxacina/linezolida/cicloserina/clofazamina/etambutol Entre em contato com a SAMU se o acesso a medicamentos for um problema
Doença hepática crônica (por exemplo, cirrose devido a doença hepática alcoólica)	<ul style="list-style-type: none">• Se a reintrodução for prolongada e difícil – buscar apenas a reintrodução de rifampicina: Rifampicina, etambutol, levofloxacina ou cicloserina durante 12-18 meses

Pacientes deteriorando ou não melhorando com tratamento para TB

- Esta é uma causa comum de admissão
- Pacientes em tratamento para TB deveriam melhorar e não necessitam de procurar o hospital
- É importante identificar a razão pela qual os pacientes não estão evoluindo bem e corrigir as causas
- Muitos desses pacientes tem TB disseminada e sintomas não específicos. É importante sempre rever o diagnóstico inicial, conforme o algoritmo

1. Informações essenciais

1. Evolução da doença:

- Padrão de melhora/deterioração

- Melhora inicial com tratamento de TB?
- Sem nenhuma melhora?
- Melhorou com tratamento de TB, piorou com introdução de ARV?

2. TB foi confirmada?

- Como?
- Quando?
- Sensível às medicações?

- Se não confirmado ou sem teste de sensibilidade**
- Envie todas as amostras possíveis
 - GeneXpert é muito útil: escarro, LCR, urina

3. Histórico de medicações para TB:

- Quando começou? Regime?
- História detalhada de adesão: do processo, paciente, família

- Má adesão é uma causa comum:**
- Má adesão - por quê?

4. Histórico de ARV:

- Em TARV?
- Quando começou, qual regime
- História detalhada de adesão: do processo, paciente, família
- História de CD4 e Carga Viral

- Importante traçar uma linha do tempo:** quando começou, quando interrompeu, quando recomeçou:
- Má adesão: falência virológica?
 - Iniciou TARV recentemente: SIRI
 - Não tomando TARV antes da admissão, mas prescrito devido a história de má adesão desconhecida: SIRI

2. Considere causas específicas

TB sensível às medicações confirmada, nível terapêutico das medicações muito baixo:

- Dose muito baixa
- Malabsorção: Diarreia crônica, vômitos
- Subdose de rifampicina

Micobactéria não sensível às medicações:

- TB resistente
- MAC

Efeitos adversos às medicações:

- Drogas TB
- TARV
- Cotrimoxazol
- Efavirenz
- Outras

Diagnóstico adicional:

- Diagnóstico de TB correto, mas agora apresenta algo extra

Diagnóstico alternativo:

- Diagnóstico original de TB incorreto

- **Infecção:** viral, bacteriana, fúngica, parasitas. Infecções podem ser agudas ou crônicas
- **Neoplasia:** por exemplo SK, linfoma, câncer de pulmão
- **Insuficiência de órgãos:** cardíaca, renal, hepática, hematológica, pneumopatia crônica ... e pesquise a causa
- **Outras doenças crônicas:** ex diabetes
- Drogas, álcool, tabagismo, medicações tradicionais

- **Nova IO:** ex *pneumocystis*, doença criptocócica
- Outros problemas relacionados ao HIV
- Problemas não relacionados ao HIV

Se a causa não puder ser definida:

- Retire nova história... alguma coisa faltando?
- Reexamine o paciente— de novo e de novo

Doença renal em pacientes HIV positivos hospitalizados

Existem 3 tipos principais de doença renais em pacientes HIV positivos

Insuficiência renal aguda: (IRA)

- Muito frequente
- Reversível se detetado precocemente e gerido de forma otimizada

Causas comuns - muitas vezes, há mais de uma causa:

- Hipovolémia
- Sépsis
- Drogas nefrotóxicas

Nefropatia associada ao HIV: (HIVAN)

- Muito frequente
- Reversível se detetado precocemente e gerido de forma otimizada
- Baixa contagem de CD4 e CV não suprimida são os fatores de risco mais comuns: no entanto, HIVAN ocorre em todas as contagens de CD4
- Pacientes com IRA ou DRC também podem ter HIVAN

Doença renal crónica: (DRC)

- DRC é irreversível
- O diagnóstico precoce e a gestão ideal podem retardar o progresso para a doença renal em estadio terminal

Causas comuns:

- LRA ou HIVAN que foram diagnosticados tardiamente ou maltratados
- Hipertensão, diabetes

IRA é o tipo mais comum de doença renal em pacientes hospitalizados

Definição:

Deterioração súbita da função renal

Apresentação:

- Elevação acidental de creatinina
- Qualquer paciente doente, especialmente quando hipotenso ou desidratado, deve realizar a creatinina sérica para pesquisa de IRA (creatinina é uma análise de emergência e deve estar disponível 24 horas por dia, 7 dias por semana)
- IRA é uma emergência médica
- Medição da proteinúria urinaria são uma investigação essencial

A IRA é muito comum em pacientes com doença aguda:

- A menos que um paciente já tenha sido diagnosticado com DRC, trate todos os pacientes com creatinina anormal como uma IRA
- A mortalidade é alta no caso de IRA grave, e cerca de 60% dos sobreviventes de IRA apresentam alto risco de DRC e redução da esperança de vida
- **Para todos os pacientes com IRA ou em risco de IRA - procure e corrija a causa subjacente. Se a IRA não for tratada, não será reversível**

Diagnóstico: um ou ambos os seguintes

Aumento da creatinina:

- Ou aumento relativo em comparação com o valor basal, ou nível absoluto alto
- A depuração da creatinina não faz parte da definição: todas as fórmulas para a depuração da creatinina não são validadas para IRA e não devem ser usadas

Débito da urina diminuído:

- Monitorar a entrada de fluidos e a produção de urina é difícil em ambientes com poucos recursos
- Visar monitorar a produção de urina pelo menos para pacientes com IRA grave (ver abaixo)

Definição e estadiamento de IRA:

KDIGO 2012
(Kidney Disease Improving
Global Outcomes))

Esses critérios são acordados internacionalmente, incluindo configurações de poucos recursos: antes disso, havia mais de 30 definições de AKI

KDIGO inicial	Débito urinário	Aumento relativo da creatinina basal	Aumento absoluto da creatinina
1 precoce	menos de 0,5mg/kg/hr por 6-12 horas	1,5 - aumento de 2 vezes	aumento na creatinina > 26umol/L
2 moderado	menos de 0,5mg/kg/hr por \geq 12 horas	2-3 vezes aumento	
3 grave	menos de 0,3mg/kg/hr por \geq 24 horas ou anúria por 12 horas	> aumento de 3 vezes	Aumento do nível de creatinina no sangue Para > 350 umol/L

No entanto, em muitos projetos de HIV de MSF, esses critérios são difíceis de implementar:

- Falta de RH para monitorar a produção de urina
- Necessidade de minimizar cateteres urinários para prevenir infecções hospitalares
- Falta de creatinina basal

Nota: não é necessário ajustar imediatamente as doses dos medicamentos com excreção renal em pacientes com IRA

A maioria das IRA é reversível se tratada prontamente: não ajuste as doses do medicamento nos primeiros 5 dias de internamento - e somente depois disso se a creatinina melhorar ou se continuar a deteriorar

Documente 'IRA' ou 'IRA grave' no processo do paciente, na folha de prescrição e no gráfico de entrada-saída

Uma interpretação pragmática das Diretrizes KDIGO:

IRA diferente de IRA grave:

- Pacientes com IRA que não cumprem os critérios para IRA grave ou aqueles com alto risco de IRA - **esses pacientes precisam de 'pacote de cuidados para IRA'**:

Entre estes contam-se:

- Creatinina acima do valor de referência
- Pacientes que estão desidratados, com choque ou com diarreia grave e vômitos com creatinina normal - estão "em risco" de desenvolver IRA no hospital
- Implementar 'pacote de cuidados AKI'

IRA grave:

- **Esses pacientes precisam de 'pacote de cuidados de IRA grave'**

Os critérios são os seguintes:

- Creatinina > 350 umol/L: na admissão ou se desenvolvendo durante a admissão
- Aumento da creatinina em 2 vezes ou mais em 7 dias
- Oligúria: débito urinário <0,3ml/kg/hr por 24 horas ou mais (para paciente de 50kg, isso é <15mls/hr ou <360 ml de urina em 24 horas)
- Anúria por > 12 horas

Pacote de cuidados graves para IRA:

- Se possível, o paciente deve ser admitido em cuidados intermédios /intensivos
- Médico sênior deve ser informado do paciente
- Fluidos IV e reidratação, oral reposição e manutenção de fluidos
- Monitorização da produção de urina usando cateter urinário: documente a produção a cada 6 horas: a entrada de fluidos também deve ser documentada
- Solicitar eletrólitos: sódio e potássio
- Repita creatinina e eletrólitos a cada 2 dias
- Atualize o médico sênior pelo menos a cada 2 dias

Pacote de cuidados IRA:

- Fluidos IV e orais para reidratação, reposição e manutenção de fluidos
 - Monitorização da produção de urina:
 - Pergunte ao paciente/família com que frequência eles estão urinando, espere pelo menos 4 vezes por dia
 - Pacientes com choque na admissão ou desenvolvimento durante a admissão devem ter um cateter urinário para medir o débito urinário por 24-48 horas
 - Se houver suspeita de oligúria (<0,5ml/kg/hr - para paciente de 50kg isso é <25mls/hora e <600mls em 24 horas), insira um cateter urinário e assegure a reidratação adequada: remova o cateter após 24-48 horas se houver boa diurese
- Repita creatinina e eletrólitos a cada 3 dias
- Se a creatinina aumentar mais de 2 vezes em uma semana, ou se a creatinina absoluta > 350umol/L (4 mg/dl): mude para o pacote 'Cuidados com IRA grave' (abaixo)

Abordagem para a gestão de pacientes com IRA

Gestão de emergência: abordagem ABCDE

Procure e trate as causas subjacentes

A - Via aérea

B – Respiração (*breathing*)

C - Circulação

D – Alteração do estado de consciência

E - Exposição - examine o paciente

Para IRA - a circulação é frequentemente anormal: avalie o estado de hidratação rapidamente.

No entanto, corrija sempre A e B, se necessário, antes de passar para C

Hipovolémia

Causas de hipovolémia:

- Choque - fluxo sanguíneo inadequado para órgãos e tecidos:
 - Mais comumente choque hipovolêmico, choque séptico
- **Desidratação:**
 - Diarreias, vômitos
 - Ingestão insuficiente de líquidos - a IRA pode se desenvolver em pacientes hospitalizados que estão confusos ou fracos e não bebem água suficiente

Avalie a hidratação:

Documente bem as alterações identificadas para permitir que a resposta ao tratamento seja avaliada

Hipovolémia: sinais clínicos

- PA sistólica <90mmHg
- FR > 20 cpm
- FC > 90 bpm
- Volume de pulso: fraco, filiforme
- Retorno capilar > 3s
- Mãos e/ou pés frios ao toque; membros superiores estão mais quentes
- Desidratação: membranas mucosas secas, diminuição do turgor da pele, olhos encovados
- Produção de urina <0,5ml/kg/min
- A elevação passiva das pernas sugere capacidade de resposta aos fluidos: o cuidador eleva ambas as pernas do paciente desde os quadris até 45 graus, o que causa um bolus de fluido de 300ml de sangue no ventrículo direito. Medir imediatamente o PA (dentro de 30-90s). Se a PAS aumentou ≥ 10 mmHg, isso mostra que os fluidos são necessários

Ressuscitação com fluidos Substituição

Monitorização de entradas e saídas

Prescrição diária de líquidos

3 indicações para fluidos:

Reanimação em caso de choque hipovolêmico/séptico:

- 500-1000ml de cristalóide em bolus durante 15 minutos
- Reavaliar: mais bolus de fluido conforme necessário, se houver resposta fraca e mais de 2.000 L no total em bolus, reavalie com um médico sênior

Reposição de líquidos:

- Estimar as perdas de fluidos, incluindo perda contínua, por exemplo, diarreia/vômito e substituir por cristalóide EV

Manutenção:

- Pelo menos 30ml/kg/dia, além da reposição de fluidos: muitos pacientes com IRA precisam de 3L de fluido IV por dia e toleram bem isso. Certifique-se de que o paciente tenha água disponível para beber

Avalie o estado de hidratação com frequência: a cada 1-2 horas em caso de choque, pelo menos diariamente se estiver hemo-dinamicamente estável

Certifique-se de que a sobrecarga de fluido é detetada precocemente:

- Respiração ofegante
- FC > 90 bpm
- FR > 20 cpm
- Ingurgitamento da veia jugular
- Edema periférico
- Crepitações basais finas

Tratamento da sobrecarga de fluidos:

- Restringir fluidos: monitorar entrada e saída
- Diuréticos: furosemida IV 40-80mg imediatamente e duas vezes ao dia

Trate a causa subjacente da hipovolémia

- Se diarreia, vômito - trate as causas prováveis
- Choque séptico - tratar a sépsis (ver abaixo)

Sépsis

Definição:

- Suspeita de infecção com disfunção orgânica
- Disfunção orgânica: RR > 22, estado mental alterado, PA sistólica < 100 mmHg
- Pode haver choque séptico
- Causas: infecção bacteriana, TB também causa o mesmo quadro clínico, ambos podem ocorrer em conjunto

Tratar choque séptico, se presente

Procure e trate a causa subjacente

Procure a fonte provável de infecção - por exemplo, trato respiratório, trato urinário. Uma fonte nem sempre é óbvia no HIV avançado

- Suspeita de infecção bacteriana: hemoculturas, antibióticos de acordo com os protocolos locais - primeira dose a ser administrada dentro de 1 hora (faça hemoculturas primeiro, se isso não atrasar os antibióticos)
- Suspeita clínica de TB: investigações de TB para todos os pacientes com HIV avançado, tratamento empírico - primeira dose a ser administrada dentro de uma hora

Drogas nefrotóxicas

Drogas nefrotóxicas - mais comuns:

- Tenofovir
- Aminoglicosídeos: gentamicina, ampicacina
- Peça ao paciente para lhe mostrar todos os medicamentos que está a tomar: Pergunte especificamente sobre medicamentos não prescritos, incluindo AINEs, aspirina e medicamentos tradicionais

Pare imediatamente os medicamentos nefrotóxicos: certifique-se de que o paciente e a família estão informados

- Mudar tenofovir para abacavir imediatamente
- Se não houver alternativa, por exemplo, se os aminoglicosídeos são essenciais para o tratamento de infecções bacterianas resistentes; discuta com um médico sênior, assegure uma boa hidratação intravenosa e oral e monitore a creatinina a cada 2 dias ou mais frequentemente e administre pelo menor período de tempo possível

Drogas que raramente causam IRA:

Rifampicina e cotrimoxazol

- Mecanismo de AKI: reação de hipersensibilidade, em vez de nefrotoxicidade direta: causando Nefrite Intersticial Aguda (NIA)
- Essas são causas raras, mas sérias de IRA: a **maioria dos** pacientes com HIV e IRA avançados estão medicados tomando esses dois medicamentos, **muito raramente** são a causa de IRA
- Pense neles apenas se não houver outra causa mais comum e a IRA ocorreu após o início de qualquer um dos medicamentos

Observe que o cotrimoxazol não é contra-indicada para IRA

NIA causada por rifampicina:

- A IRA normalmente ocorre se a rifampicina for reiniciada, por exemplo, após a interrupção do tratamento ou se houver um curso anterior de tratamento da TB
- Pare a rifampicina: use o algoritmo DILI para ajustar o tratamento da TB
- Iniciar prednisona 1,5 mg/kg/dia por 2-4 semanas
- Reexpor ao fármaco apenas se a creatinina normalizar rapidamente, não existir alternativa disponível para rifampicina e o paciente pode ser monitorado de perto no hospital

NIA causada por cotrimoxazol:

- Se houver forte suspeita clínica de o cotrimoxazol ser a causa da IRA, pare o medicamento, não volte a desafiar e evite no futuro: certifique-se de que o paciente e a família são informados

As 2 outras causas comuns de doença renal no HIV avançado

Nefropatia associada ao HIV: (HIVAN)

- Comum em pacientes com HIV com carga viral não suprimida
- ART eficaz previne HIVAN: incidência e mortalidade eram altas na era pré-ART
- Mais comum em contagens de CD4 baixas; no entanto, ocorre em todas as contagens de CD4: estágio 4 da OMS, independentemente da contagem de CD4

Apresentação clínica e critérios diagnósticos

- Creatinina anormal (mas nem sempre)
- Deve haver proteinúria para um diagnóstico de HIVAN; portanto, vareta é essencial
- Rins ecogênicos geralmente grandes na ecografia
- HIVAN não causa hipertensão ou edema

Gestão

- ART eficiente: inicie ART se *naïve*, mude o regime se falhar; evite tenofovir
- Enalapril para reduzir a proteinúria: a proteinúria danifica os túbulos renais, o que piora a IRA
- Comece com 2,5 mg por via oral duas vezes ao dia: aumente semanalmente conforme tolerado. A hipotensão é rara quando se inicia com enalapril em dose baixa e aumenta lentamente.
- Evite drogas nefrotóxicas. Monitorização rápida e ideal da IRA, se também encontrado; 'pacote geral de cuidados renais' como para doença renal crônica

Doença Renal Crônica

Definição:

- eGFR <60ml/min por 3 meses ou mais
- usar a fórmula CKD-EPI para calcular (amplamente disponível em vários aplicativos de cálculo médico)

Causas mais comuns:

- Atraso no diagnóstico de IRA e HIVAN com abordagem inadequada
- Diabetes, hipertensão

A doença renal crônica é irreversível:

- Progredir para insuficiência renal em estágio terminal e morte, mas o progresso pode ser atrasado em caso de gestão otimizada

Apresentação clínica:

- Geralmente assintomático, encontrado acidentalmente quando a creatinina é solicitada ou a proteinúria é encontrada nas varetas de medição
- Pode haver IRA sobreposta: pacientes com DRC têm rins que são vulneráveis a hipovolêmia, sépsis e drogas nefrotóxicas
- Diabetes e hipertensão: podem não ser diagnosticados ou já ser conhecidos - pode haver danos a outros órgãos-alvo, como neuropatia periférica ou retinopatia diabética no diabetes ou insuficiência cardíaca na hipertensão

Doença Renal Terminal:

- Rins pequenos na ecografia (<9cm)
- Anemia grave, frequentemente <5g/dL. Isso é causado pela falta de eritropoietina, que é produzida pelos rins. IRA e DRC leve/moderada não causam anemia.
- A sobrecarga de fluidos pode ser a queixa apresentada e o problema mais grave para o paciente. Restringir fluidos e administrar diuréticos IV

Ascite em pacientes HIV positivos

Ascite - fluido na cavidade abdominal

- A ascite é sempre anormal e um sinal de doença subjacente grave
- A questão mais importante é procurar e tratar a causa subjacente

Apresentação clínica:

- Aumento do perímetro abdominal, distensão dos flancos
- Sintomas e sinais da doença subjacente

Quanta ascite está presente?

- Detectável com ecografia: 10-20ml
- Detectável clinicamente: 1000ml
- Ascite maciça e sob tensão: 12 litros ou mais

Causas comuns de ascite em casos de HIV avançado

Infecção/inflamação da cavidade peritoneal:

- **TB e TB IRIS** - a causa mais comum em HIV avançado
- **Malignidade:**
 - Sarcoma de Kaposi
 - Linfoma
 - Outra malignidade abdominal, ovário, gastrointestinal, pâncreas, pouco comum no carcinoma hepatocelular
- **Em HIV avançado**
 - Outras causas inflamatórias:
 - Pancreatite
 - Doença autoimune, por exemplo Lúpus Eritematoso Sistêmico
 - Outras infecções
 - Filaríase

Desequilíbrios eletrolíticos/fluidos - água e sódio:

Mecanismos

- Albumina baixa causando baixa pressão oncótica
- Doença hepática ou sobrecarga de fluidos, causando alta pressão na veia porta e perda de água e sódio na cavidade abdominal

Nota: pode haver outros sinais de baixa pressão oncótica ou sobrecarga de fluidos, por exemplo, edema de membro

Causas específicas

- Doença hepática
 - Cirrose - mais frequentemente devido ao álcool, hepatite B
- Cardiopatia
 - Insuficiência Cardíaca Congestiva
 - Pericardite constrictiva
- Renal:
 - Síndrome nefrótica
 - Doença Renal Terminal
- Estados de perda de proteínas:
 - patologia gastrointestinal

Abordagem ao paciente com HIV avançado e ascite

Histórico:

- Nova apresentação ou diagnóstico prévio?
- Duração
- Gravidade
- Sintomas relacionados com a ascite
- Sintomas da causa subjacente

Sintomas de ascite:

- Dor abdominal e distensão
- Falta de ar – dificuldade na mobilização do diafragma devido à ascite maciça

Sintomas da causa subjacente:

Os sintomas de tuberculose, malignidade e outras causas de ascite são frequentemente inespecíficos e podem-se sobrepor:

- Perda de peso e fadiga são comuns na tuberculose disseminada, malignidade, doença hepática crônica, insuficiência cardíaca
- Dispneia (falta de ar) pode ocorrer na tuberculose (tuberculose pulmonar) e malignidade (metástases pulmonares), e insuficiência cardíaca
- Pode ocorrer confusão com tuberculose meningea, malignidade (tumor cerebral primário ou secundário), encefalopatia hepática, insuficiência renal em estadios terminal

Pacientes com ascite geralmente apresentam derrame pleural:

- A maioria das causas de ascite também causa derrame pleural

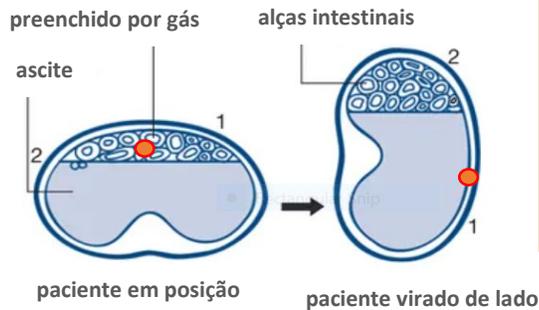
Exame clínico

- Diagnóstico clínico de ascite
- Sinais da causa subjacente

Nota: pode haver mais de uma causa de ascite em pacientes com HIV avançado. Por exemplo, TB e insuficiência cardíaca podem coexistir.

Diagnóstico clínico de ascite – ‘sinal de onda livre’

- Quando um paciente com ascite está em decúbito dorsal, os intestinos flutuam na linha média
- Na percussão: a linha média é timpânica (como um tambor oco devido ao gás intestinal), e há macicez nos flancos (fluido)
- Vire o paciente para o lado direito e aguarde 30 segundos, devido à gravidade o fluido irá se deslocar dentro do abdômen
- O embotamento muda para o lado dependente do abdômen e o timpanismo muda para a parte mais alta: a área umbilical agora apresentará macicez à percussão e o flanco esquerdo é timpânizado



A área 1 é timpânica quando supina e maciça na posição lateral.

A área 2 é maciça quando em decúbito dorsal e timpânica em posição lateral.

● Umbigo

Exame geral e abdominal; procure:

- Perda ponderal
- Linfadenopatias
- Sobrecarga de fluidos: pressão venosa jugular elevada, edema periorbital, anasarca (inchaço geral de todo o corpo), edema de declive dos membros inferiores
- Hepatoesplenomegalia: (TB, malignidade, insuficiência cardíaca - hepatomegalia pulsátil)
Atenção que no caso de cirrose, o fígado pode ser pequeno

Outros sistemas de órgãos:

- Evidência clínica de TB: quadro respiratório, sinais neurológicos
- Coração: sinais de insuficiência cardíaca
- Sinais de doença hepática crônica:

Veja o resumo na página 4 sobre ascite em “TB e TB IRIS”; página 4

Investigações:

Drenagem ascítica diagnóstica

Flanco lateral inferior esquerdo: necessário pelo menos 20ml de fluido

Se houver ecografia disponível, use-o para visualizar a ascite e marcar o local para a drenagem

Contra-indicações: clinicamente é um procedimento seguro, contra-indicado apenas se plaquetas $<20 \times 10^9/L$ ou existir evidência clínica de coagulopatia

Testes para fluido ascítico - faça tudo o que estiver disponível:

- Cor (“aspecto”) – documentar no registo do paciente:
 - Claro (geralmente transudato), turvo (exsudato ou infecção), cor de palha ou amarelo-citrino (TB), hemático (SK, outra malignidade, trauma, gravidez ectópica rompida), leitoso (ascite quilosa - consulte o resumo na página 4)
- **Contagem diferencial de células - número e percentagem de linfócitos e neutrófilos:**
 - Predominância de linfócitos: TB ou malignidade; no entanto, zero linfócitos não excluem
 - Neutrófilos $> 250/mm^3$ - Peritonite Bacteriana Espontânea (SBP - veja o resumo na página 4): se elevada, solicitar também coloração de Gram e cultura bacteriana bem como sensibilidade do líquido ascítico
- **Albumina ou proteína:**
 - O nível de albumina é o resultado preferível
 - Proteína caso a albumina não estiver disponível
 - Se nenhum dos dois estiver disponível: teste de Rivalta (teste de Rivalta positivo em caso de ascite = proteína $\geq 30g/L$)
- **Investigações na TB:**
 - Adenosina desaminase (ADA): produzida por linfócitos ativados, nível $> 30 IU/L$ é típico de TB (também pode ser elevado na malignidade)
 - Xpert MTB/RIF: sensibilidade 30-60%, **Xpert MTB/RIF negativo não pode descartar TB**
- **Outras investigações para causas específicas:**
 - Citologia – caso exista suspeita de malignidade, se disponível
 - Amilase – se existir suspeita de pancreatite, solicitar no líquido ascítico e soro: a amilase é maior no líquido ascítico do que no soro
 - Síndrome nefrótica: fita urinária para avaliação de proteinúria

Investigações adicionais da causa subjacente

Nota: presença de sangue na cavidade abdominal pode ser ascite com sangue (SK ou outra malignidade), ou sangue puro devido a trauma ou gravidez ectópica rompida.

Como para todos os pacientes com HIV avançado:

- Realização de testes à cabeceira (*point of care*): CD4, CrAg sérico, TB LAM, glicose
- Investigação de tuberculose

Outras investigações laboratoriais:

- Creatinina, eletrólitos. Fazer ALT e bilirrubina se presente icterícia, hepatomegalia ou preocupação clínica com doença hepática
- Albumina sérica: normal é > 30g/L, alguma variação entre laboratórios
- Solicite proteínas séricas se albumina não estiver disponível: normal é > 60g/L, alguma variação entre laboratórios
- Hepatite B; Hepatite C dependendo do contexto clínico

Imagiologia:

- RX para todos os doentes:
 - Procurar sinais de TB, doença metastática, edema pulmonar, derrame pleural
- Ecografia abdominal:
 - Confirmar presença de ascite, hepatoesplenomegalia, tuberculose abdominal ou malignidade (linfonodos, microabscessos esplênicos)
 - no ultrassom: os fios fibrosos mostram que é um exsudato, e típico de TB

Exsudato ou transudato?

O que é que isto significa?

- Exsudato: líquido inflamatório, com alto teor de albumina e proteínas totais
- Transudato: resulta do deslocamento de fluido e sódio para a cavidade abdominal a partir dos vasos sanguíneos e linfáticos. Albumina e proteína não se deslocam e, portanto, seus níveis são baixos nos transudatos

Como esta informação é útil?

- É importante para o diagnóstico da causa subjacente

Exsudato

- Todas as causas de infecção/inflamação da cavidade peritoneal - veja "causas da ascite"
- Síndrome nefrótica.

Transudato

- Todas as causas devido a mudanças de fluidos, exceto síndrome nefrótica.
- Síndrome nefrótica: as pistas para o diagnóstico são elevada proteinúria, albumina sérica baixa e edema periorbital/periférico.

Diagnóstico de exsudato vs transudato:

O método mais preciso é calcular o Gradiente de Ascite Albumina do Soro (GAAS):

- Definição: nível de albumina sérica em g/L menos nível de albumina no líquido ascítico em g/L
- GAAS <11g/L (1.1g/dL): a albumina no líquido ascítico é alta em relação ao soro, então a diferença entre esses valores é baixo: este é um exsudato
- GAAS >11g/L (1.1g/dL): a albumina no líquido ascítico é baixa em comparação com o soro, então a diferença entre esses dois valores é alta: este é um transudato

Se a albumina não estiver disponível, mas o nível de proteína estiver disponível:

- Exsudato: Proteína total >30g/L - se a proteína sérica estiver normal (> 60g/L)
- Transudato: proteína total <30g/L - se a proteína sérica for normal (> 60g/L)
- Não existe uma "fórmula de gradiente"; para proteína, análoga a GAAS

Se a proteína sérica estiver baixa (comum em pacientes com TB, malignidade ou desnutrição), a proteína do líquido ascítico <30g/L não pode excluir um exsudato.

Se albumina e proteína não estiverem disponíveis:

- Teste de Rivalta no líquido ascítico: positivo se proteína >30g/L (observe que o teste de Rivalta é usado para ascite e para derrames pleurais)
- Um teste de Rivalta positivo confirma um exsudato
- Um Rivalta negativo mostra que a proteína do líquido ascítico é <30g/L: isso mostra que o líquido ascítico é um transudato, assumindo que o nível de proteína sérica é normal

Se a proteína sérica estiver baixa, um teste de Rivalta negativo não pode excluir um exsudato: um teste de Rivalta negativo não exclui TB.

- Se a albumina estiver disponível para pacientes selecionados apenas devido ao custo, os níveis de albumina no soro/líquido ascítico podem ser reservados para pacientes com suspeita de TB com um teste de Rivalta negativo.

Gestão:

Paracentese
(drenagem) terapêutica

Indicações:

- Alivia a dor e o desconforto;
- Aliviar a dispneia devido à redução da mobilização do diafragma.

Procedimento:

- Flanco inferior esquerdo, usando cânula intravenosa ou agulha e tubo IV (remova no final do procedimento)

Quanta ascite pode ser removida com segurança?

- Até 4L podem ser removidos num único episódio com segurança (infusão de albumina não é necessária)
- Remover mais do que isso pode causar alterações hemodinâmicas
- Pode ser repetido conforme necessário para o alívio dos sintomas

A paracentese terapêutica alivia temporariamente os sintomas, não é uma "cura" para a ascite.

Gestão definitiva:

Trate a causa subjacente

Poderão ser necessários drenagens terapêuticas regulares se a causa não for reversível (por exemplo, cirrose).

Exsudato

- Gerir a causa subjacente
- A espironolactona e a furosemida não têm papel no tratamento de exsudatos

Transudato

- Gerir a causa subjacente:
- Restrição o sódio e a água:
 - Espironolactona: comece com 100mg por via oral diariamente; aumentar em 50-100 mg por semana;
 - Furosemida: comece com 40mg IV ou por via oral diariamente, aumentar conforme necessário;
 - Monitorizar os níveis de potássio (espironolactona aumenta o K⁺ e furosemida diminui K⁺).

Resolução de monitorização da ascite:

- Medição da circunferência abdominal ao nível do umbigo;
- Monitorização a perda de peso devido a mudanças na ingestão ou eliminação de fluidos.

Notas sobre condições específicas

TB/TB IRIS - a causa mais comum em pacientes com HIV avançado:

Líquido ascítico:

- Geralmente cor de palha ou amarelo-citino;
- Exsudato - no entanto, um teste de Rivalta negativo não exclui TB, conforme observado acima;
- Os linfócitos podem estar presentes ou podem ser normais; ADA geralmente elevada (no entanto, pouco disponível), o Xpert MTB/RIF pode ser positivo; negativo não exclui TB;
- Podem apresentar-se com outras manifestações de TB abdominal:
 - Hepatomegalia, esplenomegalia com microabscessos esplênicos (granulomas de TB visíveis na ecografia), linfadenopatias - muitas vezes dolorosas;
- Podem ser sintomas/sinais de TB em outros sistemas de órgãos.

Inicie o tratamento empírico da TB se houver alta suspeita clínica

- TB IRIS paradoxal: prednisona 1.5mg/kg em dose única diária por 2 semanas; reduza para metade esta dose por mais 2 semanas se houver boa resolução dos sintomas: se não, continue a dose mais alta e reveja com um médico sênior.

Malignidade

- Se o diagnóstico/tratamento definitivo não for possível, e se a TB for descartada, ou já estiver em tratamento - alivie os sintomas com terapêutica terapêutica apropriada, analgesia incluindo opioides, discuta com o paciente e a família.

Notas sobre condições específicas

(Cont.)

Ascite Quilosa

- Ascite leitosa - devido a alta concentração de triglicérideo ($> 110 \text{ mg/dL}$ ou $(1,24 \text{ mmol/L})$);
- Causa - bloqueio ou ruptura da drenagem linfática;
- Causas: TB/TB IRIS (causa mais comum em HIV avançado), pode ocorrer com malignidade (mais raro); XpertMTB RIF pode ser positivo; Xpert negativo não descarta TB;
- Pode ocorrer com quilotórax (derrame pleural quiloso);
- **Gestão:**
 - Tratamento de tuberculose;
 - Dieta rica em proteínas e pobre em gorduras;
 - Drenagens ascíticas terapêuticas de acordo com a necessidade de alívio dos sintomas.

Peritonite bacteriana espontânea

- Ascite infectada - devido à translocação de organismos através da parede intestinal;
- Agentes mais comuns: E coli, Klebsiella, Enterococci;
- Ocorre mais comumente na ascite secundária à cirrose, pode ocorrer na ascite por outras causas;
- Sintomas: febre, dor abdominal, confusão - porém pode não haver;
- Diagnóstico: neutrófilos $> 250/\text{mm}^3$ na drenagem ascítica: solicitar coloração de Gram e cultura/sensibilidade bacteriana
- A tira urinária é um método rápido de diagnóstico; o líquido ascítico for positivo para leucócitos sugere PBE;
- Tratamento: ceftriaxona 2g ao dia mais ciprofloxacina 400mg IV a cada 12 horas (mudar para 500mg por via oral a cada 12 horas após 2 dias se melhorar). Duração 5 dias: continue se os neutrófilos permanecerem $>250/\text{mm}^3$ na repetição da batida ascítica no dia 4.
- Mortalidade de 25% ou mais: há alto risco de recorrência

Anemia em pacientes HIV positivo: procurar e tratar a *causa subjacente*

Causas da anemia

Definição:

- Anemia clinicamente importante: Hb <8
- Anemia grave: HB <5

Perda de sangue

Clinicamente óbvio:

- Hemoptise
- Hematêmese
- Melena

Frequentemente esquecidos:

- Sarcoma de Kaposi: o sangramento gastrointestinal é comum - procure KS na pele e no palato
- O sarcoma de Kaposi também causa derrames pleurais/pericárdicos/ascite sanguinolentos
- Gravidez ectópica, aborto espontâneo
- Câncer cervical

Nota: ancilóstomo - comum, mas raramente a única causa; tratar todos os pacientes com albendazol 400mg dose única e continuar à procura de outras causas

****Nota*****

Os mesmos princípios podem ser usados para encontrar a causa da anemia em pacientes HIV negativos: sempre procurar e tratar a causa

Diminuição da produção de eritrócitos

A medula óssea não funciona:

A tuberculose é a causa mais comum de anemia em pacientes com HIV:

- Todos os doentes com anemia necessitam de TB LAM, Xpert na urina, escarro ou outras amostras; iniciar tratamento empírico se houver elevada suspeita clínica de TB, particularmente para doentes com HIV avançado
- O HIV avançado também contribui para a supressão da medula óssea

Medicações:

- AZT: mais comum nos primeiros 6 meses de tratamento, e com baixa contagem de CD4
- Cotrimoxazol

Falta de matérias primas:

- Deficiência de ferro
- Deficiência de folato

Nota: estas raramente são a única causa; trate todos os pacientes com ferro e folato, e continue a procurar outras causas

- Insuficiência renal crónica grave: falta de eritropoietina

Aumento da destruição dos eritrócitos

A medula óssea está fazendo células vermelhas: mas elas são destruídas rapidamente.

Causa mais comum:

- Malária

Medicações:

- Cotrimoxazol
- Rifampicina

Outras causas:

- Esplenomegalia de qualquer causa
- Doença falciforme; prevalência de 1-3% no Malawi

A transfusão não é uma cura para a anemia: encontrar e tratar a causa

Anemia: investigações e conduta

História e exame:

Pontos importantes sobre a história:

- Este é um novo diagnóstico de anemia?
 - É comum que pacientes tenham feito transfusões anteriores sem investigação e tratamento da causa.
- História da TARV: o seu paciente está tomando AZT?
- Outras medicações: cotrimoxazol, rifampicina
- **Histórico de tuberculose: existem sintomas de tuberculose?**
 - Síndrome consumptiva
 - febre
 - suores noturnos
 - tosse
 - fraqueza corporal geral
 - e muitos outros (ver poster 'apresentação clínica da TB no HIV')

Pontos importantes no exame:

- Procure por KS
- Procure por sangramento retal
- Procure sangramento vaginal, gravidez, examinar para câncer cervical
- Procure por esplenomegalia
- **Procure por tuberculose:**
 - Pulmonar
 - Extrapulmonar é comum: gânglios linfáticos, derrame pleural, ascite.

Investigações:

- Hemograma completo
- contagem de CD4
- Outros testes de HIV point of care (CrAg se CD4 < 200)
- teste rápido de malária
- Creatinina; electrólitos se anormais
- (a contagem de reticulócitos pode fazer parte do hemograma automatizado: se alta mostra destruição de hemácias; se baixa mostra problema com a produção de hemácias)

Investigações da TB:

- TB LAM, Xpert na urina, escarro ou qualquer outra amostra de fluido corporal, ou pus de abscessos frios
- Raio-X de tórax, ultra-som abdominal...
- suspeita clínica elevada: iniciar o tratamento da TB enquanto se aguardam resultados, ou se os resultados forem negativos

Falha de TARV?

- CV se em TARV por mais de 3 meses

Causa não foi encontrada?

- Se não estiver em tratamento de TB, iniciar o tratamento empírico, a menos que a decisão clínica seja de que a TB está excluída

Em tratamento de tuberculose:

- O paciente está melhorando? Ver algoritmo 'TB não melhorando no tratamento da TB'.
- Rifampicina? Ver caixa à direita.

As causas raras incluem:

- Linfoma
- 3TC/FTC
- Em alguns países: doença falciforme, talassemia
- Parvovírus B19: leva vários meses para recuperar com TARV eficaz e transfusões repetidas
- Hemólise auto-imune: esteróides (note que o teste Coomb é geralmente positivo no HIV, portanto não pode ser usado como um teste diagnóstico para hemólise).

Conduta clínica:

1. Conduta geral:

Quando transfundir - a maior parte da anemia no HIV é crônica, e não precisa ser corrigida para a faixa normal:

Lembre-se!!!

- Hb < 5.5 *A transfusão dá um aumento temporário em Hb: não é uma "cura" para a anemia*
- HB > 5.5 e:
 - Hemorragia activa, por exemplo, hemoptise
 - Grávida
 - Disfunção respiratória: frequência respiratória > 30 ou saturação < 90%
 - Hipotensão
- Se o sangue estiver pronta e continuamente disponível, algumas unidades podem ser capazes de utilizar um limiar mais elevado para transfusão

Todos os pacientes:

- Albendazole 400mg dose única para ancilóstomo
- Ferro e folato para tratar a deficiência nutricional
- **Lembre-se: ambas são comuns, mas raramente as únicas causas: continue a procurar outras causas.**

2. Conduta específica:

- Cotrimoxazol: parar se Hb < 6; esta é raramente a única causa, reiniciar quando outras causas são identificadas e tratadas
- AZT: trocar para ABC ou TDF (busque parecer se não tiver certeza de qual droga): verifique o resultado da CV para ver se é necessária uma mudança de regime em vez de uma única mudança de droga
- Rifampicina: parar em caso de anemia grave (Hb < 5). A rifampicina é uma causa rara de anemia; e o tratamento da tuberculose sem rifampicina é prolongado e necessita de medicamentos alternativos. Procure sempre aconselhamento.
- Iniciar o tratamento da tuberculose se houver elevada suspeita clínica: lembre-se que as investigações negativas sobre a tuberculose não excluem a tuberculose

Tratamento de infecções oportunistas comuns

Tratamento da TB

Nota: O tratamento empírico da TB é frequentemente necessário para pacientes gravemente enfermos com alta suspeita clínica de TB, particularmente TB do sistema nervoso central. A prova de TB (LAM ou GeneXpert) não é uma pré-condição para o tratamento de PVHIV; o atraso no início do tratamento aumenta o risco de morte por tuberculose. O tratamento deve ser iniciado dentro de uma hora para pacientes gravemente enfermos. LAM, Xpert MTB/RIF e RX tórax devem ser solicitados para fornecer evidências para TB e sensibilidade à rifampicina; no entanto, o teste não deve atrasar o início do tratamento quando for urgente.

<p>Medicamentos para TB sensível a medicamentos: RHEZ</p>	<p>R - Rifampicina H - Isoniazida E - Etambutol Z - Pirazinamida</p> <p>Neuropatia periférica induzida por isoniazida (NP):</p> <ul style="list-style-type: none"> Prevenção - para todos os pacientes: Vitamina B6 (piridoxina) 25 mg por dia Tratamento - se houver sintomas/sinais de NP: 50-200 mg por dia 	<p>Consulte os protocolos locais de TB para dosagem de comprimidos de combinação de dose fixa</p>
<p>TB pulmonar TB disseminada Maioria de TB extrapulmonar: <i>para exceções, veja abaixo</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> 2 RHEZ mais 4 RH (2 meses de RHEZ mais 4 meses de RH) 	
<p>TB pericardite</p>	<ul style="list-style-type: none"> 2RHEZ mais 4 RH Prednisona: mesmo protocolo que para TB neurológica (veja abaixo) 	
<p>TB óssea TT oral (TB vertebral) ou qualquer outro envolvimento ósseo</p>	<ul style="list-style-type: none"> 2RHEZ mais 10 RH 	
<p>Momento do início da TARV ou mudança da primeira linha para a segunda linha para pacientes que não têm TB neurológica</p>	<ul style="list-style-type: none"> Dentro de 2 semanas após o início do tratamento para TB Para pacientes hospitalizados, isso deve ser feito antes da alta do paciente 	
<p>TB neurológica:</p> <ul style="list-style-type: none"> Meningite TB Suspeita de tuberculomas TB afetando medula espinhal <p>Comece o tratamento imediatamente com base na suspeita clínica</p> <p>Momento de início da TARV ou mudança para segunda linha para pacientes com TB neurológica</p>	<ul style="list-style-type: none"> 2RHEZ mais 10RH <p>Mais Prednisona:</p> <ul style="list-style-type: none"> 1,5mg/kg/dia oral em dose única diária por 6 semanas Seguido por metade desta dose - 0,75mg/kg/dia via oral dose única diária por 2 semanas Para pacientes com consciência reduzida ou incapazes de engolir: dexametasona 8mg EV 3 vezes ao dia até poderem tomar medicação oral Omeprazol 20 mg por via oral ao dia durante o tratamento de prednisolona é recomendado <ul style="list-style-type: none"> Inicie ou mude a TARV 4 semanas após o início do tratamento para TB Não inicie ou mude a ART ao mesmo tempo que interrompe a prednisona - prednisona 1,5mg/kg/dia por via oral deve ser continuada por mais 2 semanas como acima Seguido por 0,75 mg/kg/dia via oral por 2 semanas 	
<p>Se os medicamentos para TB sensível forem contraindicados:</p> <ul style="list-style-type: none"> Lesão hepática induzida por fármacos (Drug-induced liver injury - DILI) Hipersensibilidade da pele 	<ul style="list-style-type: none"> Consulte o algoritmo MSF DILI para o protocolo e as doses Se um regime alternativo for necessário - dê 3 medicamentos: <ul style="list-style-type: none"> Etambutol Quinolona: Levofloxacina primeira escolha, Moxifloxacina segunda escolha Linezolida ou clofazamina ou cicloserina ou amicacina (ver algoritmo DILI) 	
<p>TB resistente à rifampicina</p>	<ul style="list-style-type: none"> Use seus protocolos nacionais 	
<p>TB IRIS</p>	<ul style="list-style-type: none"> Prednisona 1,5mg/kg/dia via oral em dose única por 2 semanas Reduza para 0,75mg/kg/dia via oral por mais 2 semanas Omeprazol 20 mg diário por via oral durante o tratamento de prednisolona é recomendado Procedimentos: aspiração repetida de linfonodos, derrame pleural, ascite para reduzir os sintomas <p>Se os sintomas/sinais de SIRI tiverem melhorado ou resolvido significativamente após 4 semanas de prednisona:</p> <ul style="list-style-type: none"> Pare a prednisona 	

TB IRIS (Cont.)	<p>Se os sintomas/sinais não melhorarem ou piorarem em qualquer estágio:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Continue em altas doses de prednisona por mais 2 semanas e, em seguida, reduza a dose lentamente - por exemplo, em 10 mg a cada 7 dias • Alguns pacientes precisam de tratamento com prednisona para SIRI por muitos meses
Cotrimoxazol para profilaxia e tratamento de infecções oportunistas Para doses de tratamento: adicione 5 mg de ácido fólico via oral diariamente	
Preparações de cotrimoxazol	<ul style="list-style-type: none"> • O cotrimoxazol está disponível em comprimidos de 960 mg (sulfametoxazol 800 mg e trimetoprim 160 mg) e comprimidos de 480 mg (sulfametoxazol 400 mg e trimetoprim 80 mg). A formulação usada difere entre os países: certifique-se qual dose você tem disponível • O cotrimoxazol oral tem excelente absorção; se o paciente não conseguir engolir ou estiver doente de forma aguda e grave, o cotrimoxazol EV pode ser usado para tratamento, se disponível • O cotrimoxazol EV está disponível em frascos de 480 mg: 1 frasco de 480 mg é equivalente a 1 comprimido de 480 mg para cálculos de dosagem
Profilaxia com cotrimoxazol: Para toda a vida, independentemente da contagem de CD4 para países com alta incidência de malária e infecções bacterianas	<p>Prevenção de PCP, toxoplasmose, <i>Isospora belli</i>, pneumonia bacteriana</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1 comprimido de 960 mg por via oral diário <p>Ou:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 2 comprimidos de 480mg por via oral diário <p>Dapsona 100 mg por dia por via oral é uma alternativa se houver reação prévia de hipersensibilidade leve ao cotrimoxazol (erupção cutânea maculopapular, sem lesões da membrana mucosa, sem sintomas sistêmicos, como febre ou hepatite, sem anafilaxia). No entanto, a dapsona também é uma sulfonamida e a reatividade cruzada é comum; é uma profilaxia ineficaz para toxoplasmose e infecção bacteriana. Para hipersensibilidade leve, o cotrimoxazol pode ser frequentemente reajustado ou dessensibilizado. A dapsona também é muito cara e o tratamento de longo prazo não é possível na maioria dos países.</p> <p>Para hipersensibilidade mais grave ou DILI, não volte a usar cotrimoxazol ou dê dapsona: a prevenção de IOs depende do aumento da contagem de CD4 secundária aos ART.</p>
Pneumonia por <i>Pneumocystis jirovecii</i> (PJP) Indicação para tratamento: RR> 30 ou saturação <90%, com CD4 <200 ou desconhecido	<p>Cotrimoxazol - duração 21 dias:</p> <ul style="list-style-type: none"> • A dose diária total é de 1 comprimido de 960 mg por via oral para cada 8 kg de peso corporal, divida a dose total em 3-4 doses individuais. Máximo de 8 comprimidos por dia <p>Ou:</p> <ul style="list-style-type: none"> • A dose diária total é de 1 comprimido de 480 mg por via oral para cada 4 kg de peso corporal, divida a dose total em 3-4 doses individuais. Máximo de 16 comprimidos por dia. <p>Mais Prednisona por via oral - duração 21 dias</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dia 1-5: 40 mg 2 vezes ao dia • Dia 6-10: 40 mg diariamente • Dia 11-21: 20 mg diariamente • Omeprazol 20 mg diário por via oral durante o tratamento de prednisona é recomendado • Siga o cronograma acima para diminuir a prednisona apenas se houver uma boa resposta clínica: se o paciente não estiver respondendo bem, continue com a dose mais alta de prednisona • Se a prednisona também for indicada para o tratamento de TB (TB neurológica, TB pericárdica, TB SIRI) - observe os protocolos de PJP e TB para dosagem de esteroides e use a dose mais alta com duração de acordo com o protocolo de TB <p>Use um tratamento alternativo se o Cotrimoxazol for contraindicado (hipersensibilidade, hepatotoxicidade):</p> <p>Dê os dois por 21 dias:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Primaquina 15 mg por via oral ao dia <p>Mais:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Clindamicina 600 mg 3 vezes ao dia por via oral. Se o paciente estiver gravemente doente ou incapaz de engolir e a formulação EV estiver disponível, dê 600 mg EV 3 vezes ao dia durante os primeiros 3-5 dias <p>Se os efeitos colaterais gastrointestinais (náuseas, dor epigástrica, dor abdominal - ocorrerem com o tratamento oral de alta dose), reduza a dose oral para 450 mg 3 vezes ao dia</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dê esteroides como especificado acima

<p>Toxoplasmose</p> <p>Indicação para tratamento: Sinais/sintomas neurológicos e CD4 <200 ou desconhecido</p>	<p>Cotrimoxazol - duração 6 semanas:</p> <ul style="list-style-type: none"> A dose diária total é de 1 comprimido de 960 mg por via oral para cada 16 kg de peso corporal; divida a dose total em 2-3 doses individuais. Máximo de 4 comprimidos por dia <p>Ou:</p> <ul style="list-style-type: none"> A dose diária total é de 1 comprimido de 480 mg por via oral para cada 8 kg de peso corporal; divida a dose total em 2-3 doses individuais. Máximo de 8 comprimidos por dia <p>Tratamento alternativo se o cotrimoxazol for contraindicado (hipersensibilidade, hepatotoxicidade):</p> <p>Dê todos os 3 medicamentos por 6 semanas:</p> <ul style="list-style-type: none"> Pirimetamina 200 mg por via oral como dose de ataque, depois 50 mg por via oral ao dia se peso inferior a 60 kg, ou 75 mg por via oral ao dia se peso de 60 kg ou mais <p>Mais:</p> <ul style="list-style-type: none"> Ácido folínico 15 mg por oral diariamente <p>Mais:</p> <ul style="list-style-type: none"> Clindamicina 600 mg 3 vezes ao dia por via oral Se o paciente estiver gravemente doente ou incapaz de engolir e a formulação EV estiver disponível, dê 600 mg EV 3 vezes ao dia durante os primeiros 3-5 dias Se os efeitos colaterais gastrointestinais (náuseas, dor epigástrica, dor abdominal - ocorrerem com o tratamento oral de alta dose), reduza a dose oral para 450 mg 3 vezes ao dia
<p>Isospora belli</p> <p>Diarreia aquosa crônica (> 2 semanas ou episódios anteriores); CD4 <200 ou desconhecido</p>	<p>Cotrimoxazol - duração 10 dias:</p> <ul style="list-style-type: none"> A dose diária total é de 1 comprimido de 960 mg por via oral para cada 16 kg de peso corporal; divida a dose total em 2-3 doses individuais. Máximo de 4 comprimidos por dia <p>Ou:</p> <ul style="list-style-type: none"> A dose diária total é de 1 comprimido de 480 mg por via oral para cada 8kg de peso corporal; divida a dose total em 2-3 doses individuais. Máximo de 8 comprimidos por dia Se houver diarreia aquosa intensa ou náuseas/vômitos intensos, a absorção oral pode ser prejudicada. O cotrimoxazol EV é indicado, se disponível (cada frasco é de 480 ml; use a mesma dosagem dos comprimidos de 480 mg) <p>Tratamento alternativo se o Cotrimoxazol for contraindicado (hipersensibilidade, hepatotoxicidade):</p> <p>Dê um dos regimes por 10 dias:</p> <p>Primeira escolha se a pirimetamina estiver disponível:</p> <ul style="list-style-type: none"> Pirimetamina 75 mg por via oral diariamente <p>Mais:</p> <ul style="list-style-type: none"> Ácido folínico 15mg oral diariamente <p>Segunda escolha - se a pirimetamina não estiver disponível:</p> <ul style="list-style-type: none"> Ciprofloxacina 500 mg por via oral 2 vezes ao dia Se houver diarreia aquosa intensa ou náuseas/vômitos intensos, a absorção oral pode ser prejudicada. A ciprofloxacina EV é indicada se disponível: 400 mg por via oral 2 vezes ao dia <p>Isospora belli recorrente:</p> <ul style="list-style-type: none"> Cotrimoxazol mais ciprofloxacina por 10 dias - doses como acima. Não use cotrimoxazol e pirimetamina juntos. Após 10 dias, pare de ciprofloxacina e continue metade da dose de tratamento de cotrimoxazol para manutenção de longo prazo: 1 comprimido de 960mg 2 vezes por via oral ao dia, ou 2 comprimidos de 480mg 2 vezes por via oral ao dia Evite o uso prolongado de ciprofloxacina devido a preocupações de que isso fará com que as infecções bacterianas se tornem resistentes às quinolonas.
<p align="center">Doença criptocócica: meningite criptocócica e manejo de CrAg sérico positivo</p>	
<p>Meningite criptocócica</p> <p>Lembre-se: o manejo correto da elevada pressão intracraniana reduz a mortalidade em 70%</p>	<ul style="list-style-type: none"> Pré-medicação: 1L de solução salina normal mais 20 mmol de cloreto de potássio por infusão EV durante 2 horas <p>Prevenção da deficiência de eletrólitos:</p> <ul style="list-style-type: none"> Cloreto de potássio: 2 comprimidos de 600 mg por via oral ao dia Magnésio: comprimidos de Mg 2 mg com liberação prolongada administrados por via oral diariamente ou Hidróxido de alumínio e magnésio 2 comprimidos por via oral diariamente

Meningite criptocócica (Cont.)

- Medir a pressão de abertura para todos os pacientes no diagnóstico
- Realize PL terapêuticas e drenagem do LCR se a pressão for superior a 25 mmHg ou se houver presença de sinais / sintomas neurológicos.

Repita a drenagem PL e LCR após 24 horas:

- Se a pressão for maior que 25 mmHg
- Se houver sintomas/sinais neurológicos novos ou em andamento - repetir mais de uma vez por dia se os sintomas/sinais forem graves ou reaparecerem rapidamente

Continue a repetir a drenagem de PL e LCR diariamente até que a pressão de abertura esteja normal e todas as anormalidades neurológicas tenham resolvido.

Fase de indução (14 dias no total – *tenção que duração é diferente de acordo com os diferentes medicamentos*):

Opção 1 - opção preferida atual na maioria das configurações:

- Anfotericina B lipossomal 3 mg/kg EV diariamente, ou anfotericina B desoxicolato 1 mg/kg EV diariamente: duração 7 dias

Mais:

- Dose diária total de flucitosina 100mg/kg/dia por via oral; dividir em 4 doses individuais: duração 7 dias

Seguido de:

- Fluconazol 1200 mg por via oral diariamente: duração 7 dias

Opção 2 - use apenas se for acordado com o seu projeto:

- Anfotericina B lipossomal 10mg/kg EV em **dose única**

Mais ambos:

- Dose diária total de flucitosina 100mg/kg/dia por via oral; dividir em 4 doses individuais: duração 14 dias
- Fluconazol 1200mg por via oral diariamente: duração 14 dias

Opção 3 - use apenas se a flucitosina não estiver disponível:

- Anfotericina B lipossomal 3mg/kg EV diariamente, ou anfotericina B desoxicolato 1mg/kg EV diariamente: duração 14 dias

Mais:

- Fluconazol 1200mg por via oral diariamente: duração 14 dias

Opção 4 - use apenas se a anfotericina B não estiver disponível ou um regime totalmente oral for essencial:

- Dose diária total de flucitosina 100mg/kg/dia por via oral; dividir em 4 doses individuais: duração 14 dias

Mais:

- Fluconazol 1200mg por via oral diariamente: duração 14 dias

Após a fase de indução, todas as opções acima usam a mesma fase de manutenção:

- Fluconazol 800 mg por via oral diariamente: duração 8 semanas

Seguido de:

- Fluconazol 200mg por via oral diariamente

Duração do fluconazol:

- Pare o fluconazol somente após o tratamento da fase de manutenção ter sido administrado **por pelo menos 1ano**, e o paciente estiver estável em TARV, clinicamente bem, ter concluído o tratamento para qualquer IO de estágio 3 ou 4 previamente diagnosticado, e não há nenhuma evidência sugerindo novo estágio 3 ou 4 Infecções Oportunistas (IO)
- Além disso, se o monitoramento de ART estiver disponível:
 - Se CD4 e VL estiverem disponíveis: pare após 1 ano se CD4 > 200 e VL forem indetectáveis
 - Se CD4 estiver disponível e VL não estiver disponível: pare após 1 ano se CD4 > 200
- Reinicie o fluconazol 200 mg por dia se o CD4 cair abaixo de 200 em qualquer momento no futuro

Interrupções do tratamento com fluconazol durante a fase de manutenção:

- Causa mais comum - falta de fluconazol
- Se o paciente permanecer clinicamente bem sem sintomas neurológicos, reinicie o fluconazol 200 mg por via oral diariamente e continue por pelo menos um ano no total, satisfazendo os critérios acima para interromper

Se o paciente tem sintomas / sinais neurológicos e foi tratado anteriormente para meningite criptocócica:

- Observe que LCR CrAg pode permanecer positivo por vários meses após o tratamento inicial devido à detecção de antígeno inativo
- Um CrAg positivo no LCR não consegue distinguir entre meningite criptocócica tratada anteriormente e meningite criptocócica recorrente; se LCR CrAg for positivo e houver sintomas neurológicos, reinicie o tratamento para meningite criptocócica

	<ul style="list-style-type: none"> Se o LCR CrAg for negativo, trate para outras causas de doença neurológica e reinicie o fluconazol 200 mg por via oral ao dia para profilaxia. <p>Se o paciente foi tratado anteriormente apenas para CrAg sérico positivo:</p> <ul style="list-style-type: none"> Trate para meningite criptocócica se LCR CrAg for positivo; se negativo, reinicie a profilaxia com fluconazol
CrAgS positivo e LCR CrAg negativo, ou nenhum sintoma neurológico e LP não pode ser realizado	<ul style="list-style-type: none"> Fluconazol 800mg/dia; duração 10 semanas <p>Seguido de: Fluconazol 200mg/dia; pare apenas após o tratamento ter sido administrado por pelo menos 1 ano, e CD4 > 100 e VL indetectáveis</p>
CrAgS positivo, com quaisquer sintomas neurológicos e PL não pode ser realizado	<ul style="list-style-type: none"> Trate para meningite criptocócica Transfira o paciente para um centro capaz de realizar PL para medir a pressão de abertura e fornecer drenagem terapêutica líquido

Outras infecções oportunistas

<p>Herpes simples:</p> <ul style="list-style-type: none"> Herpes oral Herpes Genital 	<ul style="list-style-type: none"> Aciclovir 400 mg por via oral 3 vezes ao dia por 5-10 dias Se for grave ou recorrente, aumente para 800 mg 3-5 vezes ao dia por 5-10 dias, dependendo da resposta Para 5 doses diárias: comece às 6h e dê a cada 4 horas, com a última dose às 22h Nota: o aciclovir tópico é ineficaz Em caso de recorrências frequentes: iniciar terapia crônica supressiva - aciclovir 400 mg por via oral 2 vezes ao dia: revisar a necessidade de tratamento pelo menos uma vez ao ano
<p>Herpes zoster:</p> <ul style="list-style-type: none"> Varicela Herpes-zoster 	<ul style="list-style-type: none"> Aciclovir 800 mg por via oral 5 vezes ao dia: duração 7 dias Para 5 doses diárias: comece às 6h e dê a cada 4 horas, com a última dose às 22h Zoster oftálmico: aciclovir oral como acima. Se aciclovir EV estiver disponível, comece o tratamento com Aciclovir EV 10 mg/kg x 3 por dia até que haja melhora clínica, continue com o tratamento oral por um total de 7-14 dias.
Retinite por CMV	<ul style="list-style-type: none"> Valganciclovir 900 mg por via oral 2 vezes ao dia: duração 21 dias Continue valganciclovir 900 mg por via oral diariamente até CD4 > 100 e o paciente estável em TARV. Se o CD4 não estiver disponível, continue por pelo menos 6 meses.

Infecções bacterianas comuns: use suas diretrizes locais para prescrição de antibióticos com base nos princípios da administração de antibióticos. Se o seu projeto não tem diretrizes locais, use os regimes abaixo

Administração de Antibióticos:

- Prescrever antibióticos apenas se necessário - se houver forte suspeita clínica de infecção bacteriana
- Reveja a necessidade de antibióticos após 2-3 dias
- Realizar hemoculturas antes de administrar a primeira dose de antibióticos caso haja acesso a exames microbiológicos
- Dê a dose correta
- Administre pela via correta - mude para antibióticos orais após 2-3 dias se houver boa resposta clínica e regime oral disponível
- Duração correta - escreva a duração ou a data de paragem do antibiótico na prescrição

Meningite bacteriana	<ul style="list-style-type: none"> Ceftriaxona 2gr EV 2 vezes ao dia durante 10 - 14 dias, dependendo da resposta ao tratamento. Não existe alternativa oral; continuar o tratamento EV durante toda a duração. Meningite meningocócica (diagnóstico confirmado por coloração de Gram no LCR): tratar por 7 dias.
Neurossífilis	<ul style="list-style-type: none"> Benzilpenicilina 4MU EV a cada 4 horas por 14 dias. Devido à falta de estoque global e à dificuldade em muitos ambientes de garantir que a medicação EV de 4 horas seja dada corretamente, o tratamento alternativo: ceftriaxona 2g EV diariamente por 10 dias.
Pneumonia bacteriana E Sepses bacteriana, fonte indeterminada	<ul style="list-style-type: none"> Ceftriaxona 2g EV ao dia; se houver uma boa resposta clínica após 2-3 dias, mude para ácido amoxicilina-clavulanato por via oral 2 comprimidos de 500/62,5 mg 3 vezes ao dia. Duração dos antibióticos: 5-7 dias
Pielonefrite	<ul style="list-style-type: none"> O mesmo que para a pneumonia bacteriana: no entanto, a duração do tratamento é mais longa 10-14 dias Alternativa: Ciprofloxacina 400mg EV 3 vezes ao dia; mude para ciprofloxacina 500 mg por via oral 2 vezes ao dia após 2-3 dias se houver boa resposta clínica. A duração total do tratamento foi reduzida para 7 dias.

Suspeita de infecção hospitalar	<ul style="list-style-type: none"> • Se não houver diretrizes locais, discuta cada caso com seu médico sênior. • As hemoculturas são essenciais, sempre que disponíveis; ajustar o tratamento com antibióticos de acordo com os resultados • Se a ausência de diretrizes locais e nenhum acesso aos resultados da microbiologia: o seguinte regime empírico cobrirá alguns organismos gram-positivos e gram-negativos resistentes: <ul style="list-style-type: none"> ○ Clindamicina 600 mg EV 3 vezes ao dia (ou mesma dose por via oral se EV não estiver disponível) <p>Mais:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Amicacina 15mg/kg EV uma vez ao dia; Gentamicina 6mg/kg EV uma vez ao dia se Amicacina não estiver disponível ○ Duração do tratamento: 5-7 dias, dependendo da resposta; 14 dias se houver suspeita de pielonefrite.
--	--

Sarcoma de Kaposi

<p>Condições para administrar quimioterapia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Clínicos e enfermeiros treinados • Protocolo completo disponível e compreendido • Treinamento em manuseio seguro, reconstituição e administração de quimioterapia <p>Indicação para quimioterapia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Estágio T1 • Lesão oral • Lesões nodulares • Envolvimento visceral • Edema 	<p>O protocolo completo deve ser seguido exatamente na sequência apresentada; este é um guia para a medicação que deve ser solicitada.</p> <p>Nota:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Certifique-se de que o paciente esteja em TARV eficaz: se <i>naïve</i>, inicie TARV imediatamente; se houver suspeita de falha na TARV de primeira linha, inicie TARV de segunda linha sem esperar por CV caso esta não esteja disponível dentro de 48 horas • Investigue e trate outras OI: se a quimioterapia for urgente, tome uma decisão rápida se o tratamento para TB ou outras OI é necessário • O momento da TARV e da quimioterapia depende da urgência clínica • A quimioterapia pode ser iniciada antes de iniciar/trocar o ARV se o tratamento for uma emergência (por exemplo, SK pulmonar ou laríngeo, ou SK GI com hemorragia) • Se a TARV for iniciada / trocada primeiro, não há tempo de espera necessário antes de iniciar a quimioterapia: se o paciente não precisar de internamento hospitalar, a quimioterapia pode ser iniciada 2 semanas após o início/troca da TARV, no entanto, para pacientes que precisam de hospitalização isto indica urgência clínica e o tratamento precisa de ser iniciado muito mais cedo • Se um novo diagnóstico de TB for feito no momento do diagnóstico de SK, a TARV pode ser iniciada/trocada em 3-14 dias, dependendo da urgência clínica <p>Qual quimioterapia?</p> <ul style="list-style-type: none"> • Paclitaxel é de primeira linha para todos os pacientes - exceto os seguintes: <ul style="list-style-type: none"> ○ Paciente hospitalizado com mau estado geral e/ou patologias múltiplas ○ Doença hematológica: neutrófilos da linha de base $<1500/\text{mm}^3$ ou plaquetas $<75 \times 10^9/\text{L}$ ($<75000/\text{mm}^3$) • A doxorubicina lipossomal deve ser administrada se algum dos seguintes: <ul style="list-style-type: none"> ○ Paclitaxel contraindicado ou não tolerado ○ Falha do regime de Paclitaxel ○ Paciente hospitalizado com mau estado geral e/ou patologias múltiplas. Se a doxorubicina lipossomal não estiver disponível, paclitaxel em dose baixa é uma opção para esses pacientes (ver regime de paclitaxel 2 abaixo). • Se nenhuma das opções acima estiver disponível: bleomicina e vincristina
--	--

<p>Paclitaxel</p> <p>A dosagem é baseada na Área de Superfície Corporal (ASC) em m^2</p> <p>Consulte o protocolo para o seguinte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gráfico mostrando cálculo de BAS • Ajustes de dose para insuficiência hepática; nenhum ajuste de dose necessário para insuficiência renal • Toxicidades e sua gestão • Interações Medicamentosas 	<p>Disponível em frascos de 100 mg (100mg/16,7ml: 6mg/ml)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Regime 1: $100\text{mg}/\text{m}^2$ dado ao longo de 3 horas a cada 2 semanas, geralmente 6-8 ciclos • Regime 2: $25\text{mg}/\text{m}^2$ administrado durante 1 hora todas as semanas durante 8 semanas. Este regime é para pacientes em más condições, ou pacientes que não toleram o regime 1 ou se doxorubicina lipossomal não está disponível • Regime 3: $135 \text{mg}/\text{m}^3$ administra do ao longo de 3 horas a cada 3 semanas, geralmente de 6 a 8 ciclos <p>Pré-medicação antes da primeira dose:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dexametasona 10 mg por via oral em 2 doses - administrada 12 horas e 6 horas antes da primeira dose (ou 60mg de prednisona por via oral?) • Loratidina 10mg por via oral em dose única 6 horas antes da primeira dose
---	---

Doxorrubicina Lipossomal Peguilada (PLD)	Disponível em frascos de 10ml (2mg/ml) <ul style="list-style-type: none"> Dose: 20mg/m² a cada 21 dias, até a resolução clínica, geralmente 6-8 ciclos Dose cumulativa máxima de 550mg/m² Pré-medicação: <ul style="list-style-type: none"> Náuseas/vômitos são comuns: metoclopramida 10 mg por via oral 3 vezes ao dia pode ser administrada antes da primeira dose e continuar por 3 dias de acordo com os sintomas
Bleomicina	Disponível em frascos de 15000 UI; 1mg = aproximadamente 1500 UI, então 1 frasco é aproximadamente 10mg <ul style="list-style-type: none"> Dose: 15mg a cada 21 a 30 dias Dose cumulativa máxima 330mg/m²
Vincristina	Disponível em frascos de 1mg/ml <ul style="list-style-type: none"> Dose: 2mg/ml a cada 21-30 dias
Outros medicamentos essenciais	
Para interromper convulsões:	Diazepam: <ul style="list-style-type: none"> 5-10mg EV por via oral ou retal. Não dê IM: absorção muito baixa. Repita se for necessário.
Anticonvulsivantes: para evita novas convulsões	Valproato de sódio - sem interação com ART; contraindicado na gravidez, a menos que não haja alternativa; contraindicado em mulheres em idade fértil como tratamento contínuo, a menos que não haja alternativa <ul style="list-style-type: none"> Dose de carga: 17mg/kg EV ou oral em dose única Seguido por 300 mg por via oral 2 vezes ao dia durante 3 dias; continue com 300 mg EV 2 vezes ao dia se o paciente não conseguir engolir Após 3 dias, aumente ambas as doses em 200 mg a cada 3 dias, até que não haja convulsões. Dose máxima dose diária de 2500 mg (2,5g) Fenobarbital: <ul style="list-style-type: none"> Dose de carga: 10mg/kg EV (geralmente 400-600mg) Dose regular: 2mg/kg por dia à noite (máximo 100mg por dia); aumentar gradualmente se necessário para 3mg/kg a cada 12 horas Fenitoína: <ul style="list-style-type: none"> Dose de carga: 20mg/kg EV lentamente (não excedendo 3mg/kg/minuto - aprox. 7 minutos) Dose regular: 150-300mg por via oral uma vez ao dia Levetiracetam: <ul style="list-style-type: none"> Sem interação com ARV, agora disponível em MSF 250 mg por via oral 2 vezes ao dia; aumentar após 1-2 semanas para 500 mg por via oral, duas vezes ao dia. Aumente em 500 mg por via oral 2 vezes ao dia se houver convulsões a cada 2-4 semanas, dose máxima de 1500 mg por via oral 2 vezes ao dia.
Heparina de baixo peso molecular para tratamento de trombose venosa profunda e embolia pulmonar Consulte o algoritmo para o seguinte: <ul style="list-style-type: none"> Indicações para profilaxia Diagnóstico de TVP/EP Contraindicações Ajuste da Dose no Compromisso Renal Evite AINEs 	Nadroparina (Fraxiparina): <ul style="list-style-type: none"> Muitas vezes, estão disponíveis seringas pré-cheias de diferentes volumes (0,3 ml, 0,4 ml, 0,6 ml, 0,8 ml). Profilaxia: <ul style="list-style-type: none"> Nadroparina (Fraxiparina) 0,3ml por via subcutânea diariamente Tratamento: Indicações: <ul style="list-style-type: none"> Suspeita ou confirmação de trombose venosa profunda (TVP) ou embolia pulmonar (EP) <ul style="list-style-type: none"> Dose: 0,1mg/kg por via subcutânea a cada 12 horas. Se não for possível administrar uma fração de uma seringa pré-cheia - dê a dose mais próxima possível usando a combinação de seringas disponíveis.

- Administre junto com Omeprazol 20 mg por via oral (doses de tratamento)

Massa corporal	Volume de fraxiparina a cada 12 horas
≤ 39kg	0,3ml
40-49kg	0,4ml
50-59kg	0,5ml
60-69 kg	6ml
70-79 kg	0,7ml
80-89kg	0,8ml
90-99kg	0,9ml
≥ 100kg	1,0ml

- Duração: Idealmente, o tratamento anticoagulante é necessário por 3 meses. Varfarina e anticoagulantes diretos não estão amplamente disponíveis. Discuta com o médico sênior a respeito da duração do tratamento e se é possível dar fraxiparina para administração em casa na alta.

Notas:

Intervalos de dosagem:

- 2 x por dia é a cada 12 horas
- 3 x por dia é a cada 8 horas (medicação oral pode ser administrada em horários mais convenientes, por exemplo, 8h00, 14h00, 22h00)
- 4 x por dia é a cada 6 horas

Dosagem baseada em peso:

- Se o paciente não conseguir ficar de pé ou uma balança não estiver disponível, deve medir a circunferência do braço (PB) em cm para estimar o peso:

$$\text{Peso (kg)} = (\text{PB} \times 4) - 50$$

Médecins Sans Frontières - Southern Africa Medical Unit (SAMU)

Outubro, 2021

4th Floor, Deneb House, Corner of Main and Browning Roads,
Observatory, 7925, Cape Town, South Africa

Tel: +27 (0) 21 448 3101

