

PROGRAMUL DE PREVENIRE  
A TRANSMITERII VERTICALE  
A INFECȚIEI CU HIV

IMPLEMENTATOR: FUNDAȚIA ROMANIAN ANGEL APPEAL  
ÎN COLABORARE CU MINISTERUL SĂNĂȚĂȚII

**Manual  
pentru îngrijirea  
femeii gravide HIV pozitive**

Ediție revizuită 2004



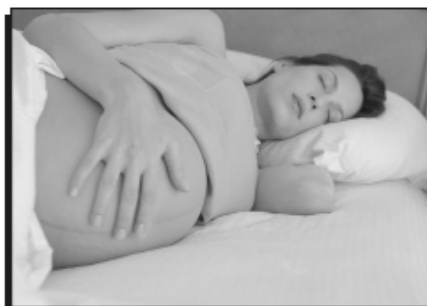
Romanian  
Angel Appeal

**PROGRAMUL DE PREVENIRE  
A TRANSMITERII VERTICALE  
A INFECȚIEI CU HIV**

**IMPLEMENTATOR: FUNDAȚIA ROMANIAN ANGEL APPEAL  
ÎN COLABORARE CU MINISTERUL SĂNĂȚĂȚII**

**Manual  
pentru îngrijirea  
femeii gravide HIV pozitive**

**Ediție revizuită 2004**



**Editori**

*Dr. Elisabeta Otilia BENEĂ*

*Medic primar Boli Infecțioase*

*Doctor în Științe Medicale*

*Șef de Secție Clinică I Adulți, Institutul de Boli Infecțioase „Prof. Dr. M. Balș”*

*Șef de Lucrări Catedra de Boli Infecțioase UMF Carol Davila București*

*Dr. Tiberiu Simu*

*Fundația Romanian Angel Appeal*

**Autor**

*Dr. Elisabeta Otilia BENEĂ*

**DTP**

*Daniel Iancu*

# CUPRINS

<b>INTRODUCERE</b>	3
<b>Capitolul I: GENERALITĂȚI</b>	4
1.1. Definiție	4
1.2. Istoric	4
1.3. Mortalitate, morbiditate, prevalență	4
1.4. Sursa de infecție	5
1.5. Căi de transmitere	5
1.6. Grupe de risc	5
1.7. Etiopatogenic	6
1.7.1. Etiologie	6
1.7.2. Patogenic	9
1.8. Diagnosticul infecției HIV	11
1.8.1. Principii generale	11
1.8.2. Teste de laborator	13
1.8.3. Confirmarea diagnosticului de infecție HIV la adolescent și adult	17
1.9. Clasificarea infecției HIV	19
<b>Capitolul II: INFECȚIA HIV ȘI SARCINA</b>	22
2.1. Interacțiunea sarcină-infecție HIV	22
2.2. Prevenirea transmiterii verticale a infecției HIV	27
2.2.1. Utilizarea medicației antiretrovirale în prevenirea transmiterii verticale a infecției HIV	27
2.2.2. Măsuri obstetricale speciale	38
2.2.3. Evitarea alăptării la sân	40
<b>Capitolul III: MANAGEMENTUL GRAVIDEI INFECTATE HIV</b>	41
3.1. Identificarea gravidei infectate HIV	41
3.2. Confirmarea diagnosticului de infecție HIV	48
3.3. Încadrarea clinico-imunologică a gravidei cu infecție HIV	51
3.4. Consultul obstetrical la gravida seropozitivă	51
3.5. Stabilirea măsurilor de prevenire a transmiterii verticale a infecției HIV	53
3.6. Aplicarea propriu-zisă a măsurilor de prevenire a transmiterii perinatale a infecției HIV	53
3.6.1. Utilizarea medicației ARV	53
3.6.2. Profilaxia transmiterii verticale prin intervenții obstetricale	61
3.7. Supravegherea evoluției gravidei seropozitive	67
3.8. Supravegherea evoluției copilului născut din mamă infectată HIV	69
3.9. Supravegherea post partum a mamei seropozitive	75

**CAPITOLUL IV: MANAGEMENTUL PRINCIPALELOR INFECȚII****OPORTUNISTE**

	77
4.1. Toxoplasmoza	77
4.2. Infecții cu Cryptosporidium, Isospora și Cyclospora	84
4.3. Microsporidioza	85
4.4. Pneumocistoza	87
4.5. Criptococoza	94
4.6. Candidoze	98
4.7. Histoplasmoza	105
4.8. Coccidioidomicoza	108
4.9. Tuberculoza	112
4.10. Infecții cu Mycobacterium avium complex	122
4.11. Angiomatoza bacilară	128
4.12. Alte infecții bacteriene	130
4.13. Infecții cu virusurile Herpes simplex	134
4.14. Infecții cu virusul Varicelo-zosterian	138
4.15. Infecții cu virusul Epstein-Barr	140
4.16. Infecții cu Citomegalovirus	142
4.17. Leucoencefalopatia multifocală progresivă	148
4.18. Boli cu transmitere sexuală cu papilomavirusuri umane	149
4.19. Alți agenți cu transmitere sexuală	154
4.20. Paraziți intestinali	160

**BIBLIOGRAFIE**

161

## *Importanța cunoașterii statusului HIV pentru femeia gravidă*

Încă de la începuturile epidemiei de HIV/SIDA transmiterea verticală a fost recunoscută ca un mod important de dobândire a infecției cu HIV la copil. Epidemiologia infecției HIV la copii este rezultatul interacțiunii mai multor factori: creșterea incidenței infecției HIV în rândul femeilor de vârstă fertilă, impactul tratamentului antiretroviral asupra transmiterii verticale și creșterea semnificativă a supraviețuirii persoanelor cu infecție HIV.

De fapt, rata transmiterii verticale variază între 13% și 48%, în funcție de locul în care a fost efectuat studiul și de prezența alăptării la sân a nou-născutului. Astăzi, transmiterea verticală este responsabilă de 90% din cazurile de copii infectați HIV. Această problemă este deosebit de importantă dacă reținem faptul că în întreaga lume peste 50% din persoanele infectate cu HIV sunt femei și circa 80% dintre acestea sunt la vârstă fertilă. Astfel, s-a estimat că în fiecare zi se nasc 1.600 copii infectați HIV.

Se estimează că în 2001 au fost infectați cu HIV în întreaga lume aproximativ 800.000 de copii, în majoritate pe cale verticală (UNAIDS).

La data de 31 decembrie, în România, se aflau în viață 10.278 persoane seropozitive, din care 6.364 aveau mai puțin de 15 ani. Aproape jumătate din adulți sunt femei de vârstă fertilă (13-50 de ani). Întrucât există o tendință de creștere semnificativă statistic a numărului de adulți cu infecție HIV, și implicit a cazurilor de transmitere verticală, este necesară testarea HIV a gravidelor, iar pentru cele depistate pozitiv efectuarea profilaxiei transmiterii verticale.

# CAPITOLUL I: GENERALITĂȚI

## *1.1. Definiție*

Infecția cu HIV este specific umană și foarte contagioasă, caracterizată printr-o evoluție stadială, îndelungată, cu manifestări clinice inițiale de boală acută benignă, urmate de o lungă perioadă de sănătate aparentă și, în final, de reexprimarea clinică de gravitate progresivă cu sfârșit letal. Infecția produce degradarea lent-progresivă a mecanismelor de apărare la infecții, care explică apariția, sub un anumit prag de deficit imun, a infecțiilor oportuniste și a diferitelor tumori, care antrenează decesul.

## *1.2. Istoric*

Primele informații despre HIV datează de la începutul anilor '80, odată cu semnalarea pentru prima dată a unui val epidemic de infecții oportuniste și sarcom Kaposi la bărbații americani homosexuali (1981). Elementul biologic comun tuturor acestor cazuri era un deficit imunitar sever.

Virusul cauzal al acestui nou sindrom a fost descris în 1983 de Montagnier care l-a denumit LAV (Lymphadenopathy Associated Virus) și de Gallo în 1984, care i-a dat numele de HTLV-3. Denumirea definitivă de virus al imunodeficienței umane i-a fost atribuită de Comitetul Internațional de Taxonomie a Virusurilor, în 1986.

Existența unor cazuri de boală bine demonstrate, dar cu serologie negativă a dus la descoperirea HIV 2, răspândit în Africa de Vest. El se deosebește de HIV 1 din punct de vedere antigenic și printr-o evoluție mai lentă a bolii.

Primul caz de SIDA la adult a fost raportat în România în 1985, iar la copil în 1987.

## *1.3. Mortalitate, morbiditate, prevalență*

Infecția HIV este o pandemie care afectează, cu diferențe mari de prevalență toate țările lumii. Toate statisticile actuale înregistrează cazurile cumulativ, începând cu primul bolnav diagnosticat până în prezent. Aprecierea numărului real de cazuri are în vedere doi factori de corecție:

- scăderea numărului cazurilor decedate;
- subevaluarea numărului real de cazuri.

## ***1.4. Sursa de infecție***

Sursa de infecție este omul infectat cu HIV. Infecția persistă toată viața celui infectat care rămâne contagios cronic. Contagiozitatea pare a fi mai mică pentru HIV 2 decât pentru HIV 1.

La subiecții infectați, HIV a putut fi izolat din foarte multe produse biologice: ganglioni limfatici, timus, măduvă osoasă, creier, LCR, sânge, salivă, lacrimi, urină, lapte matern, gleră cervicală etc. Cu toate acestea, numai un număr limitat din lichidele biologice din această listă au putut fi incriminate în transmiterea infecției.

## ***1.5. Căi de transmitere***

Există 3 căi de transmitere a infecției cu HIV:

- transmitere pe cale sexuală;
- transmitere materno-fetală (verticală);
- transmitere parenterală.

Transmiterea pe cale sexuală a infecției HIV este cea mai frecventă. Orice formă de raport sexual neprotejat poate transmite infecția.

Transmiterea parenterală se produce prin administrarea de sânge sau de produse derivate din sânge (cu excepția imunoglobulinei și albuminei umane) sau prin folosirea de seringi, ace sau alte instrumente ce traversează învelișul cutanat și care au fost infectate. Deși există un triaj riguros al donatorilor, riscul este încă prezent prin posibilitatea ca în sângele donatorului să nu fi apărut încă anticorpii care permit diagnosticul de infecție.

## ***1.6. Grupe de risc***

Există risc crescut de infecție HIV pe cale sexuală în caz de raporturi homosexuale, coexistență a unor boli genitale (lues, herpes, ulcerații), raporturi heterosexuale brutale, violuri, raporturi sexuale neprotejate în condiții care cresc riscul de infecție (în perioada menstruației, cu mulți parteneri, cu bolnavi în stadii de viremie maximă).

Grupe de copii cu risc crescut de infecție cu HIV sunt: mame infectate cu HIV, activități cu risc de infecție ale oricărui din părinți, transfuzii cu sânge necontrolat, administrări de derivate de sânge necontrolate/neprocesate anti-HIV, tratamente parenterale multiple, adolescenți activi sexual, tineri consumatori de droguri pe cale parenterală, copii abuzați sexual.

Categoriile de persoane cu risc crescut de infecție pe cale parenterală sunt: bolnavi de hemofilie, toxicomani, bolnavi dializați cronic.



## 1.7. Etiopatogenie

### 1.7.1. Etiologie

HIV este un virus ARN care face parte din clasa retrovirusurilor. Această clasă este caracterizată de replicare printr-o etapă de reverstranscriere a genomului format din molecule de ARN identice în ADN, lucru posibil datorită unei enzime numită revers-transcriptază.

#### a) Clasificarea retrovirusurilor

Retrovirusurile formează 3 mari familii, în funcție de parametrii filogenetici și de criteriile de patogenie:

- oncovirusuri - sunt retrovirusurile cele mai răspândite, fiind asociate cu diverse tumori și leucemii; ex: virusul leucemiei aviare, virusul sarcomului Rous, HTLV 1 și 2 (la om);

- lentivirusuri - sunt virusuri care provoacă boli cu evoluție lentă (pneumonii, afectări neurologice); ex: virusul VISNA (la oi), virusul encefalitei caprine, virusul anemiei infecțioase ecvine, HIV 1 și 2 (la om);

- spumavirusuri - sunt virusuri cu circulație la mamifere, nefiind însă asociate cu nici o patologie cunoscută la om sau la animal.

Virusurile HIV au mai multe subtipuri diferențiate în baza secvențelor genei env. Astfel, HIV 1 formează:

- grupul M (major), cu cel puțin 10 subtipuri notate de la A la J;
- grupul O (outgroup), cu 3 subtipuri O1, O2, O3 - caracteristice bolnavilor dintr-o arie centrală africană;
- grupul N, identificat în Camerun.

HIV 2 are mai multe subtipuri filogenetice, notate de la A la E.

La nivel mondial domină infecțiile cu subtipul C. În România predomină tipul F de HIV 1 atât la copii (93%), cât și la adulți (68%), serotipurile A, B, C, D și E fiind întâlnite în procente mult mai reduse.

#### b) Caractere generale ale lentivirusurilor:

- Aspect molecular:
  - genom mare (depășind 9 kb);
  - prezența genelor clasice și accesorii reglatorii;
  - polimorfism prin variabilitate în regiunea env;
  - glicozilare înaltă a proteinelor de suprafață;
  - nucleocapsidă de formă conică.
- Aspect biologic:
  - nu sunt oncogene;
  - se dezvoltă pe gazdă strict specifică;
  - citopatogene pentru majoritatea limfocitelor infectate;
  - noncitopatogene pentru macrofagele infectate;

- acumularea moleculelor neintegrate de ADN viral în celulele infectate;
- posibilitatea persistenței latente în unele celule infectate.

● Aspectul clinic:

- perioadă lungă de incubatie aparentă;
- induce supresie imună;
- afectează sistemul hematopoietic;
- afectează SNC;
- induce numeroase dereglări de tip autoimun.

### c) Structura HIV

Virusul are formă icosaedrică, diametrul de 80-100 nm și este alcătuit din nucleocapsidă învelită de o anvelopă. Anvelopa este alcătuită dintr-un dublu strat lipidic străbătut de 72 de formațiuni aciculare (spiculi) formate din două glicoproteine (gp41 și gp120).

Nucleocapsida are formă conică și cuprinde:

- capsida cu structură proteică - proteinele p24 și p17;
- enzime - proteaza, integraza, reverstranscriptaza;
- ARN viral - 2 lanțuri.

ARN-ul este constituit din trei gene comune tuturor retrovirusurilor - gag, pol și env - și mai multe gene specifice - tat, rev, vif, nef, vpr, vpu/vpx. Cea mai variabilă dintre genele clasice este gena env, iar dintre genele specifice - gena nef. Genele virale clasice codifică:

- gag - p17; p24; p7 (proteine ale nucleocapsidei);
- pol - p11; p66; p32 (proteine cu activitate enzimatică);
- env - gp160; gp120; gp41 (glicoproteine ale anvelopei).

Cele 6 gene specifice sunt implicate în fenomenele de reglare a expresiei proteinelor virale și în replicarea virusului. De asemenea, ele par să modifice expresia anumitor gene celulare, provocând o alterare a funcției celulelor sistemului imun infectate de virus.

Secvența LTR (Long Terminal Repeat) este prezentă la fiecare extremitate a ADN-ului proviral, permițând integrarea provirusului în genomul celulei gazdă; ea conține elemente promoțoare necesare pentru expresia genelor virale.

Diferența majoră între genomul HIV 1 și HIV 2 este faptul că HIV 2 nu prezintă gena vpu și conține gena vpx care nu se întâlnește în genomul HIV 1. Există reacții imunologice încrucișate între proteinele interne ale celor 2 tipuri de virusuri, consecință a epitopilor comuni pentru fiecare proteină codificată de gena gag, însă proteinele de anvelopă sunt specifice pentru fiecare tip de virus și chiar pentru fiecare grup de virus HIV-1. Aceste aspecte sunt importante în diagnosticul infecției HIV, care se bazează pe recunoașterea proteinelor constitutive ale virusului de către anticorpii prezenți în serul persoanei infectate.

## **d) Ciclul de replicare al HIV în celula gazdă**

Ciclul de replicare al virusului se desfășoară în mai multe etape:

### **1. Atașarea și penetrarea în interiorul celulei**

- ciclul începe cu recunoașterea de către anvelopa virală a moleculelor de pe suprafața celulară numite receptori și coreceptori ai HIV; gp 110/120 virală are o mare afinitate pentru molecula CD4 aflată pe suprafața celulei gazdă; molecula CD4 este exprimată de populația de limfocite T CD4+ helper, monocite/macrofage, celule dendritice (celule Langerhans) și microgliile cerebrale;

- această recunoaștere nu este însă suficientă pentru pătrunderea virusului în celula gazdă; gp 110/120 suferă o modificare conformațională care permite recunoașterea ei de către coreceptori, CCR5 (exprimat pe monocite și LT) și CXCR4 (exprimat pe LT);

- au fost descrise și alte mecanisme de pătrundere a HIV în celulele gazdă; de asemenea, au fost identificate și alte celule, neposesoare de receptori CD4, susceptibile infecției HIV: limfocite B, celule NK, epiteliul timic, celulele STEM ale hematopoiezei, celule digestive, celule hepatice etc.;

- urmând atașarea, fuziunea cu celula gazdă apare prin intermediul gp41;  
- virusul pierde anvelopa, nucleocapsida penetrează în celulă și se dezintegrează, eliberând ARN-ul viral.

### **2. Reverstranscrierea și integrarea**

- se sintetizează ADN proviral prin intervenția reverstranscriptazei; în această etapă se formează LTR, care va servi la integrarea în genomul celulei gazdă;

- ADN-ul proviral migrează sub forma unor complexe nucleoproteice spre nucleu unde, prin acțiunea integrazei virale care recunoaște LTR, este integrat în ADN-ul celulei în locuri întâmplătoare;

- acest provirus poate rămâne inactiv transcripțional sau poate să manifeste niveluri înalte de expresie genică, cu producție activă de virus.

### **3. Transcripția și translația**

- aceste etape conduc la expresia de noi particule virale și depind de tipul și starea celulelor infectate;

- transcripția ADN-ului proviral în ARN genomic este realizată de ARN polimeraza II a celulei gazdă; pentru aceasta, celula este în prealabil activată prin stimuli provenind de la membrana celulară care primește semnale de la celulele vecine, direct sau prin intermediul unor limfokine; nivelul acestei sinteze este controlat de către proteinele de reglare codificate de genele tat și rev;

- se sintetizează proteine virale pornind de la fragmente de ARN mesager virale;

#### 4. Asamblarea și înmugurirea

- proteaza virală și proteazele celulare clivează poliproteinele în componente funcționale care se assemblează cu ARN-ul viral, formând nucleocapside fiice;
- ieșirea din celulă se face prin înmugurire la suprafața celulei gazdă, astfel completându-și structura cu un înveliș lipidic.

### 1.7.2. Patogenie

#### Efectele infecției HIV asupra sistemului de apărare imună

##### 1. Efectele asupra limfocitului CD4+

În prima fază și în stadiul terminal se produce o scădere importantă a numărului de limfocite CD4+, pe când în faza asimptomatică numărul se menține relativ stabil, cu descreștere progresivă.

*Mecanismele implicate în scăderea numărului de limfocite CD4+ sunt:*

- efectul citopatic al HIV realizat prin:
  - acumularea unei cantități mari de ARN viral neintegrat;
  - pierderea integrității membranei celulare;
  - inhibarea sintezei de proteine celulare.
- formarea de sinciții - celulele infectate fuzionează cu celulele vecine neinfectate;
- apoptoza celulelor neinfectate;
- citotoxicitatea Ac-dependentă - gp120 se leagă de CD4, apoi Ac anti gp120 se leagă de gp120;
- mecanism autoimun - Ac anti gp120 și gp41 pot agresa anumite structuri de pe membrana limfocitului, datorită asemănării structurale a acestora cu glicoproteinele virale;
- super antigene;
- pierderea precursorilor imaturi ai CD4+ prin infectarea celulelor timice progenitoare sau prin infectarea celulelor ce secretă citokine esențiale în diferențiere;
- legarea gp120 sau a complexului Ac-Ag gp120 la limfocit poate determina anormalități de semnalizare intracelulară și apoptoză.

*Modificările calitative ale CD4+:*

- scade proliferarea indusă de antigene sau mitogene;
- scade Th1 în raport cu Th2;
- se pierde subsetul Th cu memorie;
- defecte de semnalizare intracelulară;
- scade secreția de IL2;
- eliberarea în umori a receptorului pentru IL2;

- scade sensibilitatea la IL2 a receptorului specific;
- scade chemotactismul, scade producția de IFN $\gamma$ , crește proliferarea spontană.

## 2. Efecte asupra limfocitului B

*Infecția HIV determină hiperreactivitatea LB, manifestată prin:*

- creșterea proliferării spontane;
- creșterea secreției spontane de TNF $\alpha$  și IL6;
- creșterea secreției spontane de Ig in vitro, cu nivel crescut de IgD și IgE și deficit de IgG;

*Cauzele hiperreactivității sunt:*

- stimularea creșterii și diferențierii LB de către gp41;
- activarea prin intermediul IL6 produsă de macrofage;
- coinfecții - CMV, EBV.

*Consecințele hiperreactivității sunt:*

- hipergamaglobulinemie;
- prezența de complexe imune circulante;
- autoanticorpi;
- risc de limfom cu celule B.

Limfocitul B răspunde slab in vitro la stimularea cu mitogene sau antigene noi. Modificările calitative ale limfocitului B determină deficit în răspunsul umoral primar și creșterea predispoziției la infecții cu bacterii încapsulate (pneumococ, meningococ, Haemophilus influenzae).

## 3. Efecte asupra sistemului monocit-macrofag

Monocitele sunt normale ca număr la pacienții cu infecție HIV. Deși permit replicarea virală, sunt mai rezistente la acțiunea citopatică a HIV. Ele se constituie în rezervoare de virus și pot avea rol în diseminarea infecției.

HIV-1 poate infecta și macrofagele diferențiate care nu sunt în faza de diviziune. În stadiile tardive, când limfocitele CD4+ sunt foarte scăzute, sunt principalul loc de replicare virală.

*Sistemul monocit-macrofag suferă următoarele modificări calitative:*

- scăderea chemotactismului;
- reducerea activității bactericide;
- secreție neadecvată de TNF $\alpha$  și de IL1;
- scăderea prelucrării antigenelor și capacitate scăzută de prezentare a antigenelor către limfocitele T;
- scade răspunsul la antigene și mitogene;
- sinteza unor monokine toxice pentru celula nervoasă;
- inhibarea capacității de recunoaștere a antigenelor datorită fixării Ac anti gp120 pe HLA DR, datorită asemănării cu gp120.

#### **4. Efecte asupra celulelor NK**

Celulele NK prezintă anomalii calitative secundare deficitului de LTh și IL2, având drept consecință scăderea citotoxicității directe datorită scăderii controlului asigurat de IFN $\alpha$  și  $\gamma$  și de către IL2.

#### **5. Efectele pe limfocitele CD8**

Numărul de limfocite CD8 crește precoce, ducând la inversarea raportului CD4/CD8 și scade în fazele terminale.

## **1.8. Diagnosticul infecției HIV**

### **1.8.1. Principii generale**

HIV provoacă o infecție cronică, caracterizată prin coexistența în organism a virusului, prezent în stare liberă sau integrat în genomul celulelor infectate și a răspunsul imun orientat împotriva acestuia, în principal a anticorpilor serici.

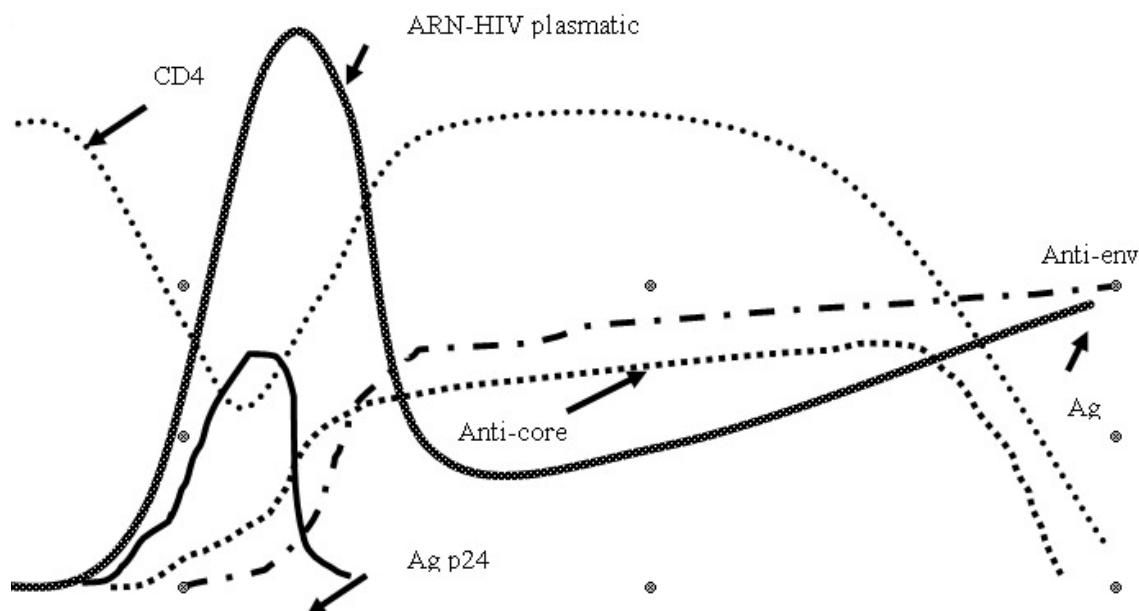
Diagnosticul indirect (serologic) al infecției HIV se bazează pe detectarea anticorpilor specifici și reprezintă modalitatea cea mai accesibilă de diagnostic. Diagnosticul direct se bazează pe evidențierea virusului prin multiplicare în culturi celulare sau prin detecție imunologică sau moleculară.

Semnificația și importanța diferitelor metode de detectare a infecției HIV sunt mai bine înțelese în contextul cunoașterii evenimentelor care se derulează în cursul infecției (figura 1).

Circa 50-70% dintre persoanele cu infecție HIV primară prezintă un sindrom acut asemănător mononucleozei la 2-6 săptămâni după infecția inițială. Această perioadă de timp se caracterizează prin prezența unor niveluri mari ale viremiei plasmatice (pot fi detectate prin cultură virală sau prin tehnica RT-PCR); de asemenea, antigenul p24 este detectabil în plasmă.

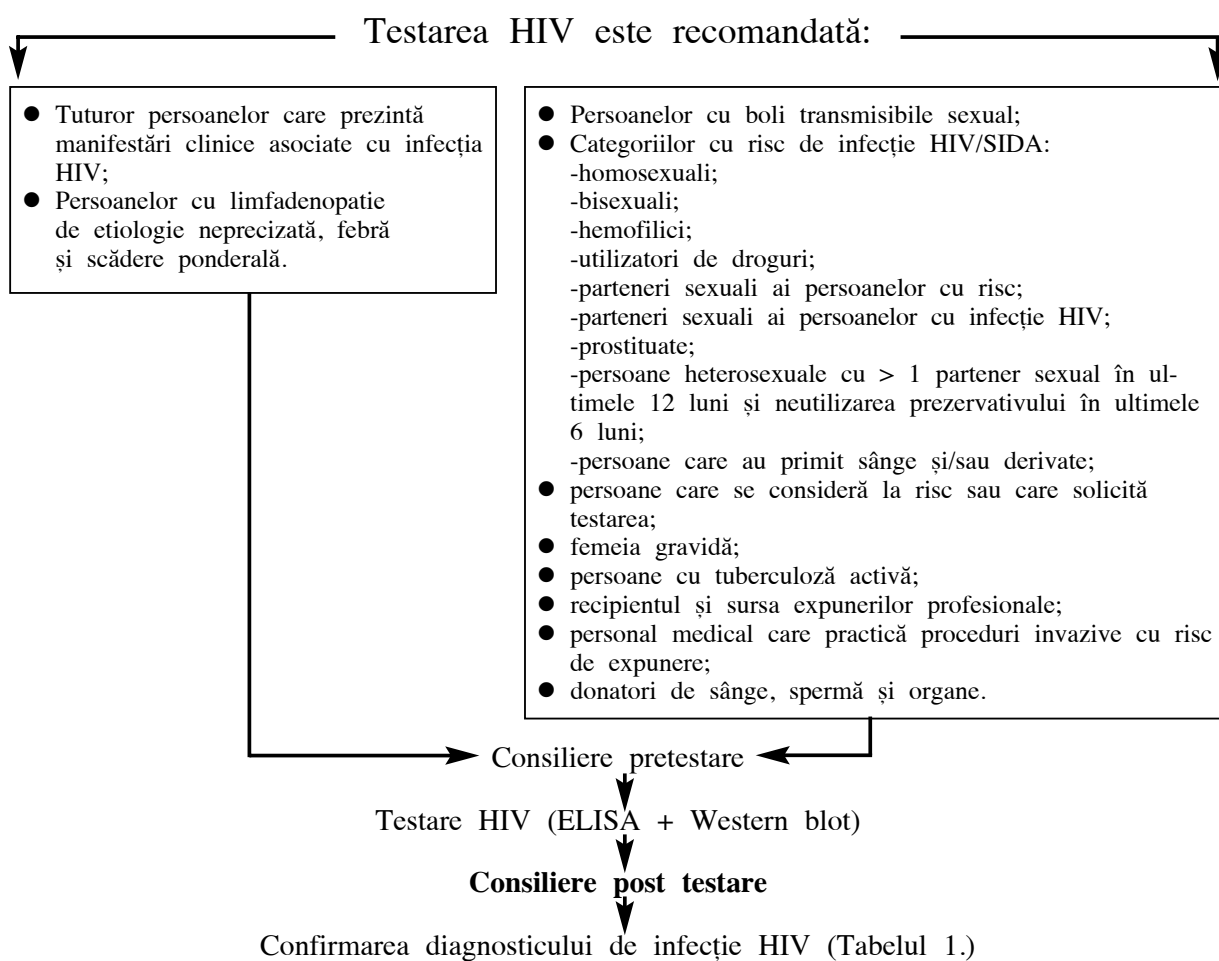
Anticorpii față de proteinele core și din anvelopa virusului apar la 2-6 săptămâni după debutul simptomelor și persistă pe toată durata de evoluție a infecției. Nivelurile viremiei plasmatice și ale antigenului p24 scad dramatic în corelație cu apariția răspunsului imun al gazdei; cu toate acestea la majoritatea bolnavilor ARN-ul viral plasmatic rămâne detectabil.

În timpul perioadei asimptomatice a infecției HIV, antigenul p24 este în general nedetectabil și cultura virală rămâne negativă. În schimb, la apariția manifestărilor clinice definitorii pentru SIDA antigenul p24 și viremia plasmatică cresc la niveluri detectabile.



**Figura 1. Evoluția infecției HIV**

În figura 2 este prezentat algoritmul propus pentru testarea HIV. Sunt precizate persoanele cărora le este propusă testarea HIV; realizarea acesteia implică efectuarea consilierii pre- și post-testare.



**Figura 2. Algoritm pentru testarea HIV**

## 1.8.2. Testele de laborator

### 1.8.2.1. Testele indirecte (detectarea anticorpilor anti-HIV)

Detectarea anticorpilor anti-HIV se bazează pe realizarea și vizualizarea unei reacții antigen-anticorp între anticorpii serici ai subiectului infectat și antigenele virale produse în laborator. Cu toate că astăzi este posibilă detectarea anticorpilor anti-HIV și în alte lichide biologice (urină, salivă), utilizarea serului rămâne metoda de referință. În tabelul 1 sunt prezentate principalele teste pentru diagnosticarea infecției HIV.

#### a) Testul ELISA

Metodele standard pentru vizualizarea reacției antigen-anticorp sunt metodele imuno-enzimatice de tip ELISA.

În funcție de antigenele utilizate și de particularitățile tehnice există patru generații de reacții ELISA, cu numeroase variante. Testele serologice din prima și a doua generație pun în evidență doar anticorpii anti-HIV de tip IgG. Cele din generația a treia, larg utilizate astăzi, evidențiază anticorpii de tip IgM și IgG. Antigenele utilizate inițial proveneau din lizate de celule infectate cu HIV. Astăzi se utilizează proteine virale recombinante produse prin inginerie genetică într-o formă purificată sau peptide corespunzând fragmentelor de proteine și produse prin sinteză chimică. Testele din generația a patra, introduse în 1997, permit detectarea combinată a antigenului p24 a HIV1 și a anticorpilor de tip IgM și IgG anti-HIV1, și HIV2.

Reacțiile nespecifice cu alte proteine pot da rezultate fals-pozitive. Acestea apar mai ales în cazul femeilor multipare, a persoanelor politransfuzate, cu boală hepatică, hemopatii maligne, transplant renal, boli de țesut conjunctiv, insuficiență renală cronică, infecții acute cu virusuri cu ADN, sarcină etc.

Rezultatele fals-negative apar la debutul infecției HIV (în perioada cunoscută sub denumirea de „fereastră imunologică”). Apariția anticorpilor detectabili în ser are loc în general la 4-12 săptămâni de la infecție și de aceea testul trebuie repetat la 1, 3 și 6 luni în cazurile suspecte de infecție acută sau în situația de expunere accidentală a personalului medical la HIV. Alte cauze de rezultate fals-negative: transplant medular, neoplazii și disfuncție limfocitară B.

Două teste ELISA repetat pozitive constituie criteriu pentru testarea Western blot.

Testele rapide, care permit obținerea unui rezultat în câteva minute sau ore, larg utilizate astăzi datorită faptului că nu necesită aparatură sofisticată, sunt utile pentru depistarea anticorpilor anti-HIV1 și anti-HIV2 din faza cronică a infecției, dar nu oferă suficientă sensibilitate pentru depistarea primo-infecției HIV. Aceste teste sunt utile pentru situațiile de urgență și constituie o bună alternativă pen-



tru depistarea persoanelor infectate HIV din țările în curs de dezvoltare. Asociază riscul unor rezultate fals pozitive, motiv pentru care în fața unui rezultat pozitiv se impune utilizarea unor teste de confirmare.

### ***b) Testul Western blot***

Testul de confirmare Western blot pune în evidență prezența anticorpilor față de anumite proteine specifice ale HIV, separate prin electroforeză și apoi transferate pe o membrană de nitroceluloză. Prezența anticorpilor față de o anumită proteină virală este pusă în evidență printr-o reacție imuno-enzimatică, care materializează poziția proteinei respective prin apariția unei benzi colorate. Conține trei proteine virale majore (proteina core p24 și două proteine de anvelopă gp41 și gp120/160) precum și alte proteine: p17, p31, gp41, p51, p55, p66. Testul este interpretat astfel:

- negativ: nici o bandă evidențiată;
- pozitiv: cel puțin 2 din cele 3 benzi majore;
- indeterminat: una din cele 3 benzi majore.

O proporție mică de bolnavi infectați cu HIV pot să aibă un test Western blot nedeterminat. Această situație este întâlnită în stadiul avansat al bolii, la bolnavii cu o scădere marcată a nivelului de anticorpi din cauza depresiei severe a sistemului imun și la copiii născuți din mame infectate HIV care pierd anticorpii materni. Un aspect similar se poate constata în perioada inițială a seroconversiei, înainte ca producția de anticorpi să atingă un nivel suficient.

Test Western blot indeterminat poate să apară și la persoanele neinfecțate, datorită unor reacții nespecifice ale serului acestor persoane (mai frecvent la femeia gravidă).

O persoană cu teste ELISA pozitive și test Western blot indeterminat trebuie urmărită clinic și evaluată prin alte metode (PCR, detectarea Ag p24) sau trebuie repetat testul Western blot la 1 lună.

Dacă se evidențiază doar anticorpii anti gp41 și gp120 și lipsesc anticorpii împotriva antigenelor virale centrale, testul are semnificație de prognostic nefavorabil.

Testele serologice standard (ELISA și Western blot) prezintă o sensibilitate și o specificitate mai mari de 99,9%.

### ***c) Alte teste indirecte***

Există și teste de imunofluorescență (IFA) ca metode alternative pentru detectarea anticorpilor anti-HIV. De asemenea, au fost obținute și aprobate de FDA teste salivare și teste urinare pentru diagnosticarea infecției HIV (vezi tabelul 1).

### 1.8.2.2. Testele directe

#### a) Detectarea antigenului p24

Acest test permite diagnosticul precoce în faza premergătoare seroconversiei. După seroconversie, cantitatea de antigen liber scade prin mascarea în complexe imune și crește din nou în stadiul final al bolii, când anticorpilor anti p24 tind să dispară.

Detectarea antigenului p24 se efectuează cu o tehnică de imunocaptură și pune în evidență antigenul viral liber. ICD p24ag (immunocomplex dissociated p24 antigen) eliberează antigenul p24 din complexele imune și este de 5 ori mai sensibilă decât metoda clasică.

În prezent, această tehnică este utilă în special pentru screeningul bolnavilor în situații în care determinarea nivelurilor ARN-HIV și a limfocitelor CD4 nu este disponibilă (țări în curs de dezvoltare), pentru identificarea copiilor cu infecție HIV cu risc de a dezvolta disfuncție imună severă și în suspiciunile de primo-infecție HIV.

#### b) Detectarea ADN și ARN-HIV

Nici unul dintre aceste teste nu este considerat superior testelor serologice de rutină, dar pot fi folosite pentru diagnosticarea infecției HIV la bolnavii cu agamaglobulinemie, în infecția retrovirală acută, în infecția neonatală, în perioada de „fereastră imunologică” după expunerea virală.

**ADN PCR calitativă** este tehnica utilizată cel mai frecvent pentru diagnosticul infecției HIV la copilul mic. Măsoară ADN proviral integrat în celulele mononucleare din sângele periferic, indiferent de abilitatea ADN-ului de a produce virus infecțios. Singurul test aprobat de FDA pentru determinarea HIV-1 ADN PCR este testul Roche Amplicor HIV-1. Rezultatele sunt disponibile într-o săptămână (față de 3 săptămâni pentru cultura virală). Se poate determina prezența ADN viral la o frecvență de 1 copie la 10<sup>4</sup>-10<sup>5</sup> celule. Principalul dezavantaj al metodei este reprezentat de riscul rezultatelor fals-pozitive prin contaminarea probei.

**Detectarea HIV-1 ARN (ARN PCR).** În mod obișnuit, tehnicile de detectare ale ARN-ului sunt teste cantitative utile pentru stabilirea prognosticului și monitorizarea bolnavului aflat în tratament antiretroviral; ele nu sunt teste diagnostice calitative. Investigațiile asupra cuantificării ARN-ului plasmatic sugerează că această tehnică este utilă pentru diagnosticul precoce al infecției HIV pediatrice.

#### Tehnici virusologice alternative

Deoarece tehnicile virusologice clasice au un cost încă ridicat noi strategii de cuantificare virală sunt în curs de dezvoltare. În mod ideal aceste tehnici trebuie

să fie simple, necostisitoare și să permită detectarea tuturor variantelor virale circulante. Ele se bazează de exemplu pe cuantificarea antigenului p24 sau pe detectarea ARN-HIV prin tehnica „PCR în timp real“. Chiar dacă există o bună relație între rezultatele obținute prin tehnicile alternative și cele convenționale noile metode rămân să fie validate pe baza studiilor care sunt în curs de derulare.

### c) *Cultura virală*

HIV poate fi izolat din celulele mononucleare din sângele periferic sau din plasma subiectului infectat prin adăugarea de celule mononucleare de la donatori sănătoși, care servesc ca suport pentru multiplicarea virală. Tehnica este costisitoare și laborioasă.

Teste	Sensibilitatea	Comentarii
Teste serologice de rutină	>99,7%	Rezultatele se obțin rapid. Sensibilitatea >99,7% și specificitatea >99,9%. <b>Teste disponibile în România</b>
Teste rapide: - OraQuick Rapid HIV1 Test; - Reveal Rapid HIV1 - Antibody Test; - Uni-Gold Recombigen HIV Test; - Murex Diagnostics, Nercross, GA	99%	Rezultatele se obțin în 20 minute dar testele trebuie să fie efectuate de către o persoană instruită (de preferat un tehnician de laborator). Sensibilitatea mare permite ca testele negative să nu necesite confirmare. Testele pozitive trebuie confirmate. <b>Unele teste sunt disponibile în România.</b>
Test salivar (OraSure Test System)	99,9%	Nu mai este necesară puncția venoasă. Sensibilitatea și specificitatea sunt comparabile cu ale testelor serologice clasice.
Test urinar (Calypte HIV1 Test)	>99%	Cost mic. Rezultatele pozitive se verifică prin serologia standard.
Test din secrețiile vaginale (Wellcozyme HIV1-2, Gracelisa Murex Diagnostics Ltd. Dartford UK)		Detectează anticorpii anti-HIV din secrețiile vaginale și este recomandat în cazul persoanelor violate deoarece anticorpii IgG anti-HIV se găsesc în spermă.
Antigen p24	30-90%	Utilizat uneori ca o alternativă a ARN-HIV pentru detectarea infecției HIV acute datorită costului mai redus.
PCR-ADN	>99%	ADN-PCR calitativ se utilizează pentru detectarea ADN-ului proviral celular. Sensibilitatea este >99% și specificitatea este de 98%. Nu este aprobat FDA și nu este considerat suficient de performant pentru diagnostic fără teste de confirmare clasice. Se utilizează pentru detectarea virusului la nou-născutul >4 luni și în cazul testelor serologice indeterminate.
PCR-ARN-HIV	95-98%	Rezultate fals pozitive în 2-9% din cazuri. Sensibilitatea depinde de încărcătura virală. Sensibilitatea este de aproximativ 100% în cazul infecției acute HIV; specificitatea este de 97% dar se apropie de 100% în cazul unei încărcături virale >10.000 copii/ml. <b>Disponibil în România.</b>
Cultura-PBMC (peripheral blood mono-nuclear cell)	95-100%	Costisitoare și laborioasă.

*Tabel 1. Teste pentru diagnosticarea infecției HIV*

Varianta **calitativă** este folosită pentru izolarea virusului în vederea unor analize ulterioare și pentru detecția HIV la copil. Utilizând metoda curentă pentru diagnosticul infecției HIV la copilul mic, sensibilitatea este mai mare de 90% pentru copilul mai mare de 2 săptămâni, iar specificitatea este de peste 99,6%. Rezultatele cantitative se corelează cu stadiul bolii.

### 1.8.3. Confirmarea diagnosticului de infecție HIV la adult

La adulți, confirmarea diagnosticului de infecție HIV se face conform algoritmului prezentat în tabelul 2. Aceste recomandări sunt valabile și pentru România (cu mențiunea că nu dispunem de tehnici pentru determinarea antigenului p24).

1. PERSOANĂ CU FACTORI DE RISC CUNOSCUȚI	2. PERSOANĂ CU SIMPTOME NESPECIFICE ȘI POSIBILĂ INFECȚIE ACUTĂ
<p>Consiliere pretestare și recoltare de sânge</p> <p>↓</p> <p>Se solicită pentru diagnostic test ELISA</p> <p>↓</p> <p>Dacă ELISA este negativ rezultatul se consideră negativ.</p> <p>↓</p> <p>Dacă ELISA este pozitiv, testul se repetă pe o nouă probă de sânge și se utilizează pentru confirmare Western blot/Ag 24:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- dacă Western blot/ ag p24 este negativ, rezultatul se consideră negativ.</li> <li>- dacă Western blot sau ag p24 este pozitiv, rezultatul este considerat pozitiv.</li> <li>- dacă Western blot este indeterminat și ag p24 este negativ, rezultatul se consideră negativ; se recomandă retestarea după 1-3 luni.</li> </ul>	<p>Consiliere pretestare și recoltare de sânge</p> <p>↓</p> <p>Se solicită pentru diagnostic test ELISA și ag p24 sau ARN-HIV.</p> <p>↓</p> <p>Dacă ambele sunt negative rezultatul se consideră negativ.</p> <p>↓</p> <p>Dacă ELISA este pozitiv, se continuă conform algoritmului din coloana 1.</p> <p>↓</p> <p>Dacă ELISA este negativ și ag p24 sau ARN-HIV este pozitiv, rezultatul se consideră pozitiv în urma retestării unei alte probe de sânge:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- dacă retestarea este pozitivă, rezultatul este interpretat ca infecție primară HIV; se supraveghează cu ELISA/Western blot după 2-4 săptămâni.</li> <li>- dacă retestarea este negativă, rezultatul este interpretat ca negativ; se recomandă repetarea testării după 1-3 luni.</li> </ul>

**Tabelul 2. Confirmarea diagnosticului de infecție HIV la adulți**

În unele țări din Comunitatea Europeană (Franța și Elveția) din serul unui pacient suspectat de infecție HIV se efectuează două teste ELISA (sau un test rapid și un test ELISA). În fața unui rezultat dublu negativ se poate afirma absența seroconversiei și deci absența infecției HIV (cu excepția cazurilor în care există o suspiciune foarte mare de primo-infecție foarte recentă). Dacă rezultatul este disociat sau dublu pozitiv se utilizează un test de confirmare de tip Western blot efectuat pe o a doua probă de sânge.

Din cauza costurilor ridicate ale acestei strategii de confirmare a infecției HIV, în țările în curs de dezvoltare se utilizează strategii alternative care constau în practicarea secvențială a două sau trei teste ELISA, care se bazează pe tehnici diferite sau asocierea de teste rapide și teste ELISA.

După contact, HIV se multiplică „în liniște“ în organism timp de câteva zile, apoi apare viremia (care poate coincide uneori cu manifestările clinice ale primoinfecției HIV), care precede seroconversia. În această fază de latență serologică izolarea virusului, detectarea ag p24 și tehnica PCR permit evidențierea viremiei primare și anticiparea cu câteva zile a diagnosticului serologic de infecție HIV. Tehnicile serologice actuale (de generația a patra) permit detectarea anticorpilor serici la 22-26 de zile după contactul infectant. ARN-HIV se poate detecta după circa 11 zile, iar ag p24 după circa 15 zile de la contactul infectant.

#### **1.8.4. Copil născut din mamă seropozitivă**

##### **a) teste serologice ELISA și Western Blot**

La copilul mai mic de 18 luni, născut din mamă infectată HIV, testele serologice pozitive confirmă expunerea, nefiind posibilă diferențierea anticorpilor de tip IgG proveniți de la mamă de cei proprii copilului. Deci, după naștere, trebuie luate în considerare testele pentru detectarea virusului sau a antigenelor virale.

Pot exista reacții fals negative dacă copilul are hipogamaglobulinemie.

La copiii sub 18 luni se recomandă determinarea anticorpilor anti-HIV la fiecare 3 luni, până devin negativi sau până la 18-24 de luni (când dispar anticorpii materni).

##### **b) teste IgM și IgA pentru HIV**

Întrucât acești anticorpi nu traversează placenta, detecția lor ar trebui să fie utilă pentru diagnosticul infecției la copiii cu expunere perinatală, însă testele disponibile au sensibilitate redusă la copiii care au mai puțin de 6 luni.

##### **c) producerea de Ac pentru HIV in vitro**

Testele (IVAP și ELISPOT) detectează limfocitele B care eliberează anticorpi specifici pentru HIV. Ambele teste au sensibilitate redusă la copiii cu vârste mai mici de 3 luni și la cei cu disfuncții imune severe.

##### **d) teste pentru detectarea ag p24**

Când este prezent permite diagnosticul precoce, dar are sensibilitate redusă la copiii mai mici de 3 luni.

##### **e) cultivarea HIV**

Sensibilitatea acestei metode este mai mare de 90% la copilul mai mare de 2 săptămâni, iar specificitatea de peste 99,6%.

##### **f) PCR pentru HIV (ADN-PCR sau ARN-PCR)**

ADN-PCR calitativă este tehnica utilizată cel mai frecvent pentru diagnosticul infecției HIV la copilul mic. Singurul test PCR aprobat de FDA pentru determinarea HIV-1 ADN-PCR este testul Roche Amplicor HIV-1.

În mod obișnuit, ARN-PCR este utilizat pentru cuantificarea viremiei, monitorizarea tratamentului și stabilirea prognosticului. Deși nu este inclus în defini-

ția CDC utilizată în diagnosticarea infecției HIV pediatrice, utilizarea lui la copiii cu expunere perinatală este utilă. Sensibilitatea tehnicii este de 32% în prima săptămână de viață și crește la 98% în a treia săptămână.

Cultura virală, ADN-PCR și ARN-PCR pentru HIV au o sensibilitate aproape de 100% la 3 luni de viață.

Se recomandă efectuarea de cultură HIV/ADN-HIV-PCR /ARN-HIV-PCR:

- în primele 48 de ore de viață și apoi la 1, 3 și 6 luni sau după 6 luni, dacă statusul este indeterminat sau copilul este infectat;

- dacă unul din teste este pozitiv, se repetă imediat;

- dacă testul este negativ și copilul este asimptomatic, se repetă la intervalul stabilit;

- dacă testul este negativ, dar ulterior apar semne sugestive de infecție, modificări imunologice sau hematologice, se repetă testul cât mai curând posibil.

Studiile efectuate nu arată nici o întârziere în diagnosticul infecției HIV la copiii care au primit profilaxie cu ZDV; efectul terapiei ARV combinate asupra sensibilității testelor de diagnostic virusologic nu este cunoscut; copiii cu teste virusologice negative pe perioada profilaxiei trebuie evaluați diagnostic după terminarea acesteia (Kovacs, Rasheed, *Pediatr. Infect. Dis. J.*, 1995).

## 1.9. Clasificarea infecției HIV

### 1.9.1. Clasificarea infecției HIV, CDC, 1987

Sursă: Centru de Control și Prevenire a Bolilor, USPHS, 1986 și 1987

Grup I Sidrom acut\*

Grup II Infecție asimptomatică

Grup III Limfadenopatie persistentă generalizată (LPG)\*\*

Grup IV Alte boli:

Subgrup A Boli constituționale

Subgrup B Boli neurologice

Subgrup C Boli infecțioase secundare

Subgrup D Neoplasme secundare

Subgrup E Alte boli

\* Infecția acută: apare la 30-70% din persoanele infectate cu HIV, perioada de incubație este de 4-8 săptămâni: febră, mialgii, limfadenopatie, faringită, erupție cutanată eritematoasă maculo-papulară, hepatosplenomegalie, meningită aseptică, neuropatie periferică etc.

\*\* Prezența unuia sau mai multor ganglioni limfatici >1 cm, cu două localizări diferite de cea inghinală >1 lună.

## 1.9.2. Sistemul de clasificare al infecției HIV la adolescenți și la adulți CDC-1993

### CATEGORII CLINICE

categorii după nr.

de celule CD4+

	<b>A</b>	<b>B</b>	<b>C*</b>
	Asimptomatică sau PGL sau infecție acută HIV	Simptomatică** (nu A sau C)	Condiții definitorii DA (1987)
1) $>500/\text{mm}^3$ (25%)	<b>A1</b>	<b>B1</b>	<b>C1</b>
2) $200-499/\text{mm}^3$ (14-25%)	<b>A2</b>	<b>B2</b>	<b>C2</b>
3) $<200/\text{mm}^3$ (<15%)	<b>A3</b>	<b>B3</b>	<b>C3</b>

### 1.9.3. Definiția cazurilor de SIDA, OPAS/CARACAS, 1989

Indivizi >13 ani, cu confirmare serologică de SIDA care au 10 sau mai multe puncte conform criteriilor descrise în tabelul de mai jos. În această clasificare, pacienții cu condiții definitorii de SIDA (descrise mai jos) sunt, de asemenea, considerați cazuri de SIDA.

<b>SEMNE/SIMPTOME/BOALĂ</b>	<b>PUNCTE</b>
Sarcom Kaposi	<b>10</b>
Tuberculoză: diseminată/extra-pulmonară/pulmonară ne-cavitară	<b>10</b>
Candidoză orală sau leucoplazie orală	<b>5</b>
Tuberculoză pulmonară, cavitară sau ne-specifică	<b>5</b>
Herpes zoster la o persoană peste 60 de ani sau mai tânără	<b>5</b>
Tulburări ale sistemului nervos central	<b>5</b>
Diaree timp de o lună sau mai mult	<b>2</b>
Febră de $38^{\circ}\text{C}$ timp de o lună sau mai mult	<b>2</b>
Cașexie sau pierdere în greutate mai mare de 10%	<b>2</b>
Astenie timp de o lună sau mai mult	<b>2</b>

\* Toți pacienții din categoriile A3, B3 și C1-3 sunt considerați cazuri SIDA, în funcție de indicatorul condiții definitorii SIDA și/sau un număr de CD4+  $<200$  celule/ $\text{mm}^3$ .

Boli indicatoare de SIDA sunt: pneumonia bacteriană recurentă, cancerul cervical invaziv și tuberculoza pulmonară.  
 \*\* Condițiile simptomatice neincluse în categoria C sunt: a) atribuite infecției HIV sau indică un defect al imunității mediate celular sau b) considerate ca infecții al căror management poate fi complicat prin infecție HIV. Exemple de b) astfel de condiții includ, dar nu sunt limitate la angiomatoză bacilară, candidoză orală, candidoză vulvovaginală persistentă, frecventă sau cu răspuns slab la terapie, displazie cervicală (moderată sau severă); carcinom cervical in situ; simptome constituționale cum ar fi febra ( $38,5^{\circ}\text{C}$ ) sau diareea  $>1$  lună; leucoplazia păroasă; 2 episoade de herpes zoster în  $>1$  dermatom; ITP; listerioză; PID (mai ales dacă este complicată de abces tubo-ovarian) și neuropatie periferică.

Adaptat după Bartlett J. Medical Management of HIV Infection. 1996.

**CONDIȚII DEFINITORII PENTRU CAZURILE DE SIDA (Adulți)**

Candidoză a esofagului, traheei, bronhiilor sau plămânilor

Cancer cervical, invaziv<sup>2</sup>

Coccidiomicoză, extrapulmonar<sup>1</sup>

Criptococoză, extrapulmonar

Criptosporidioză cu diaree >1 lună

Citomegalovirus la nivelul oricărui organ în afară de ficat, splină sau ganglioni limfatici

Herpes simplex cu ulcer cutaneo-mucos >1 lună sau bronșită, pneumonie, esofagită

Histoplasmoză, extrapulmonară<sup>1</sup>

Demență asociată HIV<sup>1</sup>: tulburări debilitante cognitive și/sau disfuncție motorie care interferează cu activitățile zilnice

Slăbire asociată HIV<sup>1</sup>: pierdere involuntară în greutate >10% față de linia de referință plus diaree cronică (>2 scaune moi/zi >30 zile)

Isosporidioză cu diaree >1 lună<sup>1</sup>

Sarcom Kaposi la un pacient sub 60 de ani (sau peste 60 de ani<sup>1</sup>)

Limfom cerebral la un pacient sub 60 de ani (sau peste 60 de ani<sup>1</sup>)

Limfom, non-Hodgkin cu celule B sau fenotip imunologic necunoscut și examen histologic care arată limfom nediferențiat mic sau sarcom imunoblastic

Mycobacterium avium sau M. kansasii, diseminat

Mycobacterium tuberculosis, diseminat

Mycobacterium tuberculosis, pulmonară<sup>2</sup>

Nocardioză<sup>1</sup>

Pneumonie cu Pneumocystis carinii

Pneumonie bacteriană recurentă (>2 episoade în 12 luni)<sup>1, 2</sup>

Leucoencefalopatie progresivă multifocală

Septicemie cu Salmonella (ne-tifoidă), recurentă<sup>1</sup>

Strongiloidoză, extraintestinală

Toxoplasmoză cerebrală

Sindrom de „wasting“ datorită HIV (conform definiției de mai sus - slăbire asociată HIV)

*Adaptat după, J: Medical Management of HIV infection, 1996.*

1 Necesită test HIV pozitiv

2 Adăugat definiției de caz revizuită, 1993



## ***2.1. Interacțiunea sarcină - infecție HIV***

### ***2.1.1. Influența sarcinii asupra infecției HIV***

Influența modificărilor imune determinate de sarcină asupra infecției HIV nu a fost stabilită cu precizie, dar pare să fie modestă. În timpul sarcinii normale apare o secreție crescută de interleukine (IL2 și IL6), care, cel puțin teoretic, ar putea interacționa cu replicarea HIV; de asemenea, apare o diminuare a activității celulelor NK.

În timpul sarcinii, la femeia seropozitivă s-au constatat o scădere prelungită a nivelului limfocitelor CD4+ și o replicare virală crescută în cursul trimestrului al 2-lea. Scăderea nivelului de limfocite CD4+ poate fi datorată hemodiluției din sarcină, de aceea urmărirea procentului de limfocite CD4+ ar putea fi mai fidelă. La majoritatea femeilor au fost raportate niveluri de ARN plasmatic mai mare la 6 săptămâni postpartum decât prenatal. Această creștere nu a fost influențată de folosirea ZDV în timpul sau după sarcină. Pe plan clinic se disting 2 situații diferite:

- la femeia aflată într-un stadiu avansat al infecției HIV (CD4+ <200 celule/mm<sup>3</sup> și încărcătură virală mare) riscul imediat de agravare a bolii în cursul sarcinii este important (frecvență crescută a cazurilor de pneumocistoză severă în cursul trimestrelor 2 și 3, a cazurilor de toxoplasmoză și de listerioză acută);

- la femeia asimptomatică, cu nivel al limfocitelor CD4+ >200 celule/mm<sup>3</sup> și o încărcătură virală redusă nu s-a evidențiat o agravare a infecției HIV în timpul sarcinii.

### ***2.1.2. Influența HIV asupra sarcinii***

Nașterea prematură și hipotrofia fetală sunt evenimente frecvent întâlnite la gravidele cu infecție HIV/SIDA. Rolul HIV în geneza acestor fenomene a fost clar demonstrat în Africa; în Europa intervin alți factori cu rol probabil mai important: toxicomania, alcoolismul, tabagismul, problemele socio-comportamentale. Chiar în absența acestor situații gravitatea imunodepresiei reprezintă un factor de risc pentru complicații obstetricale/malformații fetale.

### ***2.1.3. Transmiterea verticală a infecției HIV***

Rata de transmitere a infecției HIV de la mamă la făt variază în diferite regiuni ale globului: 15-30% în SUA, 13-15% în Europa, 40-50% în Africa. Cauzele acestor diferențe sunt complexe și incomplet înțelese.

## 1. Mecanismele transmiterii

HIV poate fi transmis de la mamă la făt prin 3 modalități:

- infecția directă poate să se producă *in utero* prin pasajul transplacentar al virusului (**transmitere antepartum**). S-a demonstrat că transmiterea *in utero* are loc în ultimele săptămâni ale sarcinii și este asociată cu un risc crescut de evoluție rapidă a bolii la copil;

- în timpul travaliului (în timpul contracțiilor uterine se produc microtransfuzii de aproximativ 3 ml de sânge de la mamă la făt) și în timpul expulziei prin contactul tegumentelor (a căror integritate este alterată în timpul trecerii prin filiera pelvină maternă) și al mucoasei conjunctivale a nou-născutului cu sângele și secrețiile genitale materne infectate sau prin ingestia de sânge și alte fluide infectate în timpul nașterii (**transmitere intrapartum**);

- după naștere, prin alăptare la sân (**transmitere postpartum**).

**Mecanismele fiziopatologice** ale transmiterii verticale a infecției HIV rămân controversate.

Pasajul transplacentar poate să intereseze virusul liber (prin intermediul trofoblaștilor sau al macrofagelor vilozitare) sau particulele virale intracelulare prin microtransfuzie materno-fetală. Prin studii asupra celulelor trofoblastice și a precursorilor hematologici, s-a demonstrat prezența infecției la fătul de 8 săptămâni (Lewis, Nelson-Lancet,1990). Pasajul transplacentar poate fi favorizat la sfârșitul sarcinii de contracțiile uterine, dar și de creșterea permeabilității placentare mediată de prostaglandinele și de citokinele secretate local. S-a demonstrat experimental că în celulele trofoblastice nivelul replicării virale crește foarte mult la stimularea cu TNF $\alpha$  și IL1, ambele exprimate de placentă.

Infecția pe cale ascendentă se poate produce în cazul ruperii premature a membranelor, dar ea se poate realiza și prin membrane intacte, lichidul amniotic fiind colonizat cu virusul excretat la nivelul colului uterin. În această situație HIV este transmis fătului pe cale mucoasă sau digestivă, spre deosebire de pătrunderea intravasculară a virusului în cazul pasajului transplacentar. Rolul contaminant al glerelor cervicale în cursul travaliului a fost evocat de prezența unui risc crescut de contaminare pentru primul născut în cazul unei sarcini gemelare.

În absența alăptării la sân, nivelul transmiterii materno-fetală este de 20-25% pentru HIV-1 și de circa 1-4% pentru HIV-2. În aceste condiții se apreciază că între 25-40% dintre copii sunt infectați *in utero* și aproximativ 60-75% în timpul nașterii.

În zonele unde se practică alăptarea la sân, ratele de transmitere sunt mai mari (35-45%) cu 20-25% transmitere antepartum, 60-70% intrapartum și 10-15% prin alăptarea la sân. HIV 1 a fost izolat în lapte la 50% din mamele infec-

tate. S-a demonstrat că există replicare virală în celulele epiteliale mamare și că replicarea este stimulată hormonal în sarcină. Transmiterea infecției se produce în cele mai multe cazuri în primele luni de alăptare, mai ales prin colostru care are o încărcătură virală mare, însă riscul crește cu durata alăptării.

Pe baza unor teste de laborator au fost propuse definiții pentru infecția intrauterină și cea intrapartum.

- **infecție intrauterină:** PCR-HIV sau cultură HIV pozitive din sângele recoltat în primele 48 ore de viață de la nou-născut (nu se folosește sângele din cordonul ombilical din cauza ușurinței cu care poate fi contaminat);

- **infecție intrapartum:** PCR-HIV, cultură HIV și Ag p24 negative în primele 7 zile de viață și apoi pozitive între 7-90 zile de viață (la nou-născutul nealăptat la sân).

Distincția între cele două categorii este importantă, deoarece evoluția și prognosticul sunt mai severe în cazul infecției *in utero*.

## 2. Factori de risc care favorizează transmiterea materno-fetală a infecției HIV

Până în prezent au fost identificați mai mulți factori care favorizează transmiterea materno-fetală a infecției HIV:

### 2.1. Factori materni:

● Statusul clinico-imunologic al mamei joacă un rol important; gravida aflată în stadii avansate ale bolii (cu criteriile definitorii pentru SIDA), precum și cea cu limfocite CD4+ <500 celule/mm<sup>3</sup> au un risc crescut de a transmite infecția; astfel, riscul de transmitere a fost apreciat la 50% la femeia cu CD4 < 200 celule/mm<sup>3</sup> și la 20% la femeia cu CD4 >500 celule/mm<sup>3</sup>;

● Femeia care dezvoltă primoinfecție HIV în timpul sarcinii are niveluri mari ale viremiei plasmatice și risc crescut de transmitere materno-fetală;

● Singurul factor de risc independent asociat cu transmiterea infecției HIV este nivelul încărcăturii virale în momentul stabilirii diagnosticului de infecție HIV și la naștere; nivelul ARN-HIV se corelează cu riscul transmiterii atât la gravidele tratate cu ARV, cât și la cele fără terapie cu ARV în timpul sarcinii; într-un studiu efectuat în Europa pe copiii născuți din mame seropozitive au fost stabilite următoarele asocieri între riscul de transmitere și mărimea încărcăturii virale materno: 41,7% pentru ARN-HIV >100.000 copii/ml; 17,5% între 10.000-100.000 copii/ml; 14,4% între 1.000-10.000 copii/ml și 6% pentru ARN-HIV <1.000 copii/ml; riscul transmiterii este foarte redus când numărul de copii ARN-HIV/ml este mai mic de 1.000, **însă nu există o limită inferioară sub care să nu existe transmitere verticală și nici una superioară peste care infecția verticală să se producă întotdeauna.**

Mecanismul care ar putea explica asocierea dintre încărcătura virală maternă și rata de transmitere materno-fetală se bazează pe corelația care există între încărcătura virală plasmatică și cea din secrețiile vaginale; un studiu efectuat pe 397 de femei gravide a arătat că nivelul ARN-HIV în secrețiile vaginale se corelează cu transmiterea infecției la nou născut și, de asemenea, că nivelul ARN-HIV din secrețiile vaginale este redus de o cură scurtă cu ZDV, acesta fiind unul din mecanismele de acțiune ale ZDV în prevenirea transmiterii verticale (Chuachoowong et al. - J Infect. Dis. 2000); au fost raportate și discordanțe între nivelul ARN-HIV plasmatic și cel din tractul genital care pot explica unele cazuri de transmitere a infecției la femei cu nivel nedetectabil de ARN plasmatic; în acest context, HIV-2, care are un potențial replicativ mai redus, nu este transmis decât excepțional de la mamă la făt.

- Nivelul ARN-HIV la mamă se corelează și cu nivelul ARN-HIV la copil și cu progresia bolii la acesta, la fel ca și numărul de limfocite CD4+ al mamei;

- Absența anticorpilor neutralizanți; un titru mare de Ac neutralizanți (în special anti p24 și anti gp120) protejează față de transmiterea infecției și față de progresia rapidă a bolii la copil, dacă este infectat;

- Prezența Ag p24 în ser crește riscul de transmitere verticală;

- Infecțiile urinare materne;

- Sexul neprotejat, cu parteneri multipli este asociat cu un risc crescut de transmitere perinatală;

- Vârsta mamei: după 25 de ani, riscul este sporit pentru fiecare 5 ani.

## 2.2. *Factori virali:*

- Tipul (HIV-1 sau HIV-2);

- Subtipul;

- Genotipul: studii recente au demonstrat că infecția *in utero* este asociată cu transmiterea variantelor virale materne majore, în timp ce transmiterea intrapartum este asociată cu transmiterea variantelor virale materne minore, fapt care sugerează intervenția unor presiuni selective diferite. Tulpinile virale din secrețiile vaginale pot prezenta diferențe genotipice semnificative față de virusul plasmatic, cu posibile implicații pentru transmiterea perinatală; de asemenea, riscul de transmitere intrapartum crește odată cu diversitatea variantelor virusului în secrețiile genitale.

- Fenotipul: celulele mononucleare din sângele fetal pot fi mai susceptibile la fenotipuri HIV non-sincizium inductoare și acest aspect poate influența transmiterea materno-fetală a infecției HIV;

- Rezistența virusului la antiretrovirale: s-a constatat că circa 25% dintre mamele care au primit zidovudină în timpul sarcinii prezentau cel puțin o mutație de rezistență la zidovudină; prezența acestor mutații depinde de durata monoterapiei și reprezintă un factor independent asociat cu transmiterea HIV;

### **2.3. Factori obstetricali:**

● Procedurile invazive în timpul sarcinii (funiculocenteza, amnioscopia, amniocenteza etc.) ca și monitorizarea fetală invazivă în timpul nașterii prezintă un risc crescut de transmitere materno-fetală, motiv pentru care sunt contraindicate. Episiotomia, vacuum-extracția sau utilizarea forcepsului cresc expunerea fătului la sângele matern și sunt factori de risc pentru transmiterea infecției;

● Ruptura prematură a membranelor, care pune fătul în contact cu sângele și cu secrețiile cervico-vaginale materne, este asociată cu un risc crescut de infecție; pentru fiecare oră de membrane rupte riscul de transmitere a infecției HIV crește cu 2%;

● Travaliu prelungit;

● Hemoragia intrapartum;

● Prezența altor infecții genitale, inclusiv a celor transmisibile sexual (sifilis, condilom acuminat) cresc riscul de transmitere a HIV deoarece cresc numărul celulelor inflamatorii în tractul genital și încărcătura virală atât în plasmă, cât și în secrețiile genitale;

### **2.4. Factori placentari:**

● Există un risc crescut de infecție în situațiile în care apare o alterare a integrității placentare (prezența corioamnionitei sau a altor factori care alterează histologic placentă: fumatul și drogurile); astfel, o mamă fumătoare și cu CD4 mic are un risc de trei ori mai mare de a transmite infecția;

### **2.5. Factori neo-natali și fetalii:**

● Vârsta fătului la momentul expunerii (prematuritatea determină un risc crescut de transmitere a infecției);

● Răspunsul imun, în special răspunsul T citotoxic al nou-născutului față de virus;

● Integritatea tegumentelor și greutatea la naștere, corelate cu maturitatea gestațională influențează riscul de transmitere a infecției HIV; o greutate sub 2.500 g crește semnificativ riscul de infecție;

● Primul geamăn dintr-o sarcină multiplă are risc mai mare de infecție.

### **2.6. Factori asociați cu alăptarea la sân:**

● Nivelul și durata crescute ale viremiei în laptele matern, absența mecanismelor protective față de infecția virală precum și durata alăptării de peste 6 luni implică un risc crescut de infecție post-natală; alimentația mixtă nu reduce riscul de infecție, care poate fi chiar mai mare decât în cazul alăptării;

● Prezența unor mici sângerări mamelonare, a mastitei, a abcesului mamar și a deficitului de vitamină A, precum și a candidozei orale la copil.

Dintre acești factori de risc, unii influențează și progresia bolii la copil. În diverse studii, progresia rapidă a bolii s-a corelat cu boala avansată a mamei,

încărcătura virală ridicată, numărul scăzut de CD4+, nivelul scăzut de vitamina A. Un factor de protecție pentru progresia rapidă a bolii este tratamentul precoce al copilului, dacă în schemă este inclus un inhibitor de protează sau un INNRT.

### **3. Factori de protecție**

Deleția genei care codifică coreceptorul CCR5, un anumit HLA sau discordanța HLA dintre mamă și făt sunt asociate cu o susceptibilitate redusă a celulelor fetale la infecție.

S-a considerat că prezența anticorpilor anti-HIV în colostru și lapte conferă protecție împotriva infecției. Un studiu efectuat în Franța a comparat concentrația, activitatea specifică împotriva glicoproteinelor de suprafață și activitatea de inhibare a transcitozei HIV, ale IgA secretorii și IgG în colostru și laptele matern. Nu a fost găsită nici o diferență între aceste caracteristici la mamele care nu au transmis față de cele care au transmis infecția prin lapte, concluzionându-se că nu joacă un rol predominant în prevenirea transmiterii infecției.

## ***2.2. Prevenirea transmiterii verticale a infecției HIV***

Prevenirea transmiterii verticale a infecției HIV se realizează în cadrul unei echipe multidisciplinare formată din medicul de familie, medicul specialist epidemiolog, medicul de laborator, infecționist, obstetrician, neo-natolog, asistente medicale, moașe, precum și personal special pregătit pentru a asigura consilierea și asistența psiho-socială (psihologi, asistenți sociali).

Reducerea riscului de transmitere verticală a infecției HIV de la 25% la valori sub 2% se poate realiza prin:

- reducerea încărcăturii virale materne plasmatice și genitale (administrarea de antiretrovirale mamei);
- reducerea expunerii fătului la sfârșitul sarcinii și în timpul travaliului (cezariană programată);
- profilaxia post-expunere (pasajul transplacentar al tratamentului matern și inițierea tratamentului antiretroviral);
- suprimarea expunerii postnatale (alimentație artificială, cu interzicerea alăptării la sân).

### ***2.2.1. Utilizarea medicației antiretrovirale în prevenirea transmiterii verticale a infecției HIV***

La femeia gravidă utilizarea medicației antiretrovirale trebuie:

- să împiedice progresia infecției HIV la mamă,
- să prevină transmiterea materno-fetală a infecției HIV.

Momentul inițierii terapiei și alegerea medicamentelor antiretrovirale depind

de următorii factori:

- momentul prezentării gravidei la primul control prenatal;
- momentul diagnosticării infecției HIV la gravidă;
- statusul clinico-imunologic al mamei și antecedentele terapeutice antiretrovirale ale acesteia;
- acceptarea de către gravidă a terapiei antiretrovirale (în deplină cunoaștere a beneficiilor precum și a riscurilor legate de aceasta) în interesul propriei sănătăți dar mai ales pentru reducerea riscului de transmitere materno-fetală a infecției HIV;
- evoluția sarcinii (aparitia unor condiții obstetricale care impun intervenții diagnostice sau terapeutice invazive);
- cunoștințele existente până în prezent despre eficacitatea aplicării măsurilor de reducere a riscului transmiterii verticale a infecției HIV;
- cunoașterea reacțiilor adverse și a toxicității medicamentelor antiretrovirale asupra produsului de concepție și al gravidei.

Este foarte important ca medicația antiretrovirală să fie utilizată antepartum, intrapartum și postpartum.

### **2.2.1.1. Eficiența medicației antiretrovirale în prevenirea transmiterii verticale a infecției HIV**

Primul studiu referitor la prevenirea transmiterii verticale a HIV s-a numit PACTG 076 și concluzia sa, publicată în 1994, a fost că utilizarea zidovudinei poate reduce transmiterea verticală cu aproximativ 70%. Urmarea acestui studiu a fost recomandarea utilizării zidovudinei pentru reducerea transmiterii perinatale în SUA. De atunci, alte studii epidemiologice au confirmat eficacitatea zidovudinei, inclusiv în profilaxia la femei cu boală avansată, cu număr redus de limfocite CD4+ sau care au avut tratament cu zidovudină anterior sarcinii (ACTG 185). Pentru prevenirea transmiterii verticale a infecției HIV, monoterapia cu ZDV rămâne profilaxia standard. Utilizarea monoterapiei cu ZDV pentru o perioadă limitată de timp ridică problema (cel puțin teoretică) selecționării tulpinilor rezistente, cu limitarea opțiunilor terapeutice ulterioare. Experiența acumulată până în prezent indică faptul că selecționarea tulpinilor rezistente apare rareori după monoterapie de 3-6 luni cu ZDV. Utilizarea de combinații antiretrovirale reduce și mai mult riscul de transmitere a infecției HIV, dar la valori ale încărcăturii virale plasmatice materno în jur de 1.000 copii/ml peste 95% dintre nou-născuți vor rămâne neinfecțați, dacă se utilizează doar profilaxie cu ZDV.

Alte studii care au demonstrat eficiența diferitelor medicamente antiretrovirale sau combinații de antiretrovirale în prevenirea transmiterii materno-fetale a infecției HIV sunt prezentate în tabelul 3.

Studiul ACTG 316 a evaluat eficacitatea nevirapinei intrapartum și postpar-

NUME STUDIU	an	ARV	Tratament				Eficiență
			Antepartum	Intrapartum	Postpartum		
					Mamă	Copil	
<b>STUDII ÎN CARE COPIIUL NU A FOST ALĂPTAT LA SÂN</b>							
ACTG 076	NU	ZDV	100mgx5/zi din săpt 14-34	2mg/kg încărcare; 1mg/kg	NU	2mg/kg la 6 ore	Reducere cu 68% față de placebo la 18 luni
Bangkok Trial	NU	ZDV	300mgx2/zi din săpt 36	300mg la 3 ore	NU	NU	Reducere cu 50% față de placebo la 6 luni (19%-placebo, 9%-ZDV)
BMS 094	NU	ZDV	300mgx2/zi din săpt 34-36	300mgx2/zi po	NU	4mg/kgx2/zi 6s	La 6 luni, rata transmiterii a fost aceeași pt toate regimurile-8%
		d4T	40mgx2/zi din săpt 34-36	40mgx2/zi po		1mg/kgx2/zi 6s	
		ddI	200mgx2/zi din săpt 34-36	200mgx2/zi po		120mg/m2x2/zi	
		d4T+ddI	ca mai sus	ca mai sus		ca mai sus	
<b>STUDII ÎN CARE COPIIUL A FOST ALĂPTAT LA SÂN</b>							
RETROCI	NU	ZDV	300mgx2/zi din săpt 36	300mg la 3 ore	NU	NU	Transmitere 16,5% la 3 luni (reducere cu 37% față de placebo)
DITRAME	92% la 6l 43% la 15l	ZDV	300mgx2/zi din săpt 36-38	600mg p.o. doza unică la debut	300mgx2/zi 1s	NU	Transmitere 21,5% la 15 luni (reducere cu 30% față de placebo)
HIVNET 012	98%	NVP	NU	200mg p.o la debut	NU	2mg/kg în 48-72 ore doză unică 4mg/kgx2/zi 7 zile	Transmitere 13,1% pentru NVP, 25,1% pentru ZDV la 14-16 săpt; eficacitate a NVP de 47%
		ZDV		600mg la debut; 300mg la 3 ore			
PETRA	74%	ZDV+3TC	ZDV 300mgx2/zi 3TC 150mgx2/zi din săpt 36	ZDV 300mg la debut și din 3 în 3 ore 3TC 150mg la debut și din 12 în 12 ore	ZDV 300mgx2/zi 3TC 150mgx2/zi 7 zile	ZDV 4mg/kgx2/zi 3TC 2mg/kgx2/zi 7 zile	Transmiterea 5,7% la 6s pentru prima schemă (reducere cu 63%); la 18 luni, datorită alăptării nu au mai existat diferențe între scheme și placebo
			NU		NU	NU	
			NU		NU	NU	
SAINT	60%	ZDV 3TC	NU	ZDV 600mg la debut; 300 mg la 3 ore 3TC 150mg la debut; 150mg la 12 ore	ZDV 300mgx2/zi 3TC 150mgx2/zi 1 săpt.	ZDV 12mgx2/zi 3TC 6mgx2/zi 1 săpt.	Transmiterea a fost 14% pentru NVP și 10,8% pentru ZDV+3TC la 8 săptămâni; diferența nu este statistic semnificativă
		NVP		200mg la debut	200mg la 24-48 ore după travaliu	6mg la 24-48 ore	

**Tabelul 3. ARV utilizate în prevenirea transmiterii verticale a infecției HIV**



tum adăugată la o schemă terapeutică standard. 49% dintre gravide au avut ARN-HIV <400 copii/ml la momentul nașterii și la 34% s-a efectuat cezariană. Rezultatele studiului arată că în cazul gravidelor „sub control“ adăugarea NVP în momentul nașterii nu reduce riscul de transmitere.

Studiul ACTG 367 demonstrează că terapia combinată cu ZDV + 3TC reduce transmiterea verticală la aproximativ 3% și că utilizarea HAART o poate reduce sub 2%.

Un studiu longitudinal efectuat în SUA începând cu 1990, a arătat următoarele rate de transmitere verticală, funcție de profilaxia utilizată: 20% fără tratament, 10,4% când profilaxia s-a făcut doar cu ZDV, 3,8% când s-a utilizat terapie combinată fără inhibitori de protează (IP) și 1,2% când terapia combinată a inclus și IP.

În studiul PACTG 185, pe lângă regimul clasic de ZDV s-au administrat Ig specifice pentru HIV lunar la mamă din săptămânile 20-30 și la nou născut o doză unică în primele 12 ore de la naștere. Gravidele luate în studiu au avut CD4+ sub 500/mm<sup>3</sup>. Rata transmiterii a fost de 4,1% în lotul care a primit HIV-IG și de 6% în lotul care a primit IV-IG, diferența nefiind semnificativă statistic. S-a constatat însă că HIV-IG reduce transmiterea in utero și nivelul încărcăturii virale la copil.

### 2.2.1.2. Particularități farmacocinetice la gravidă și nou născut

#### a) *Farmacocinetica antiretroviralelor la gravidă*

Una din preocupările studiilor clinice este explicarea modului în care modificările fiziologice din timpul sarcinii pot afecta farmacocinetica medicamentelor, necesitând ajustarea dozelor și modificând susceptibilitatea la efecte toxice. Modificările fiziologice includ creșterea timpului de tranzit gastrointestinal, retenția de apă și sodiu, creșterea debitului cardiac, a ventilației, a funcției renale și a funcției hepatice, scăderea concentrației proteinelor plasmatiche.

Pentru ddI rezultatele preliminare din studiul PACTG 249 au arătat că farmacocinetica nu este modificată la femeia gravidă și de aceea nu este necesară ajustarea dozelor. Același rezultat a fost obținut și pentru d4T și 3TC. Pentru NFV s-a observat că doza de 750 mgx3/zi realizează concentrații mai mici la femeia gravidă. Pentru IDV au fost raportate concentrații serice mai mici în timpul sarcinii decât postpartum sau la persoane care nu sunt gravide după administrarea aceluiași doze (PACTG 358). Și pentru SQV-SGC s-a observat că doza uzuală (1.200 mgx3/zi) nu a realizat concentrații eficiente, astfel încât a fost necesară modificarea dozelor (în studiu PACTG 386).

Pentru 4 inhibitori de protează (IDV, RTV, NFV, SQV-GC) administrați împreună cu ZDV și 3TC sunt în desfășurare studii pe loturi de femei gravide, însă datele sunt incomplete referitor la doză, toleranță și siguranță în sarcină. Pentru

APV și LPV/r nu au fost inițiate studii pe femei însărcinate.

### **b) Farmacocinetica antiretroviralelor la nou născut**

Se știe că ZDV este metabolizată în principal prin glucuronoconjugare hepatică la un metabolit inactiv. Sistemul enzimatic pentru glucuronoconjugare este imatur la nou născut, astfel încât timpul de înjumătățire este crescut (3,1 ore vs. 1,9 ore la adult), iar clearance-ul scăzut (10,9 vs. 19 ml/min/kg). La imaturitatea funcției hepatice se adaugă și cea a funcției renale, având ca rezultat creșterea timpului de înjumătățire.

Creșterea T<sub>1/2</sub> a fost observată și pentru 3TC și NVP. Pentru 3TC clearance-ul la nou născut a fost cu 50% mai mic decât la copilul mai mare de 3 luni, necesitând modificarea dozelor.

Pentru IP doza optimă la nou născut este în studiu.

Deoarece prematurii au o și mai mare imaturitate a funcției hepatice, clearance-ul este și mai redus. Au fost studiate timpul de înjumătățire și clearance-ul ZDV la prematuri proveniți din sarcini de 26-33 de săptămâni. În primele 10 zile de viață timpul mediu de înjumătățire a fost de 7,2 ore, iar clearance-ul de 2,5 ml/min/kg. La 18 zile, timpul de înjumătățire a fost 4,4 ore, iar clearance-ul a crescut la 4,3 ml/min/kg.

Doza de ZDV adecvată pentru copilul prematur este în curs de evaluare. Se studiază o doză de 1,5 mg/kg la 12 ore oral sau i.v. în primele 2 săptămâni de viață, urmată de o doză de 2 mg/kg la 8 ore, din săptămâna 2 până în săptămâna 6 de viață.

### **2.2.1.3. Mecanismul de acțiune al antiretroviralelor în prevenția transmiterii verticale**

Mecanismul prin care zidovudina a redus transmiterea în PACTG 076 nu a fost pe deplin clarificat. Efectul ZDV de reducere a ARN-HIV1 matern nu explică în totalitate eficacitatea acesteia. O componentă importantă a protecției este considerată profilaxia preexpunere intrapartum a fătului, de aceea transportul transplacentar al medicamentelor ar fi foarte important. În studii ale circulației placentare s-a constatat că ZDV este metabolizată în placentă în trifosfat activ care oferă protecție suplimentară. Acest fenomen nu a fost observat la alți analogi nucleozidici care au fost studiați (ddI, ddC).

Pasajul antiretroviralelor în laptele matern este important în regiunile unde alimentarea artificială a sugarului nu este posibilă, acesta fiind alăptat la sân.

O parte din antiretrovirale au fost detectate în laptele matern uman: ZDV, 3TC și NVP.

Alte antiretrovirale au fost detectate doar în secreția lactată la șoareci: ddI, d4T, ABC, DLV, IDV, RTV, SQV, APV.

Nu sunt cunoscute eficacitatea terapiei antiretrovirale pentru prevenirea transmiterii prin laptele matern și toxicitatea expunerii cronice la antiretrovirale a copilului prin intermediul laptelui matern; sunt în curs de derulare o serie de studii care urmăresc chiar aceste aspecte.

#### 2.2.1.4. Rezistența la antiretrovirale

Nu este încă clară relația dintre rezistența la antiretrovirale și transmiterea verticală a infecției HIV. Testarea rezistenței poate fi recomandată:

- la gravida care a trimit anterior TARV și se află în eșec terapeutic;
- în cazul utilizării ZDV în monoterapie;
- când gravida este expusă la HIV multi-rezistent la antiretrovirale (prevalență crescută în comunitate, rezistență cunoscută la partener sau la altă sursă de infecție); în această situație nu se recomandă monoterapia cu ZDV ci se inițiază terapie HAART.

Serviciul de Sănătate Publică din SUA recomandă testarea rezistenței și în caz de infecție acută și de rebound al încărcăturii virale.

Tuturor femeilor gravide ar trebui să li se ofere HAART pentru a reduce la maxim replicarea virală și riscul apariției de mutații de rezistență. La femeile la care terapia antiretrovirală combinată este considerată opțională, se poate face monoterapie cu ZDV, în aceste circumstanțe dezvoltarea rezistenței fiind limitată de replicarea virală redusă (dacă se menține așa) și expunerea limitată la ZDV. Însă în cele mai multe cazuri, această schemă nu reduce replicarea virală până la niveluri nedetectabile, existând riscul de selecție de mutante rezistente la ZDV, limitând astfel opțiunile viitoare de tratament.

Femeile gravide care au rezistență la ZDV documentată sau presupusă și primesc o schemă de tratament fără ZDV, vor primi ZDV intrapartum conform PACTG 076. Și copilul va primi ZDV postpartum timp de 6 săptămâni. A fost raportată transmitere perinatală a virusului cu rezistență la antiretrovirale (Colgrove, 1998), dar se pare că este rară.

Dacă la o gravidă care primește terapie combinată este necesară întreruperea temporară a tratamentului (de exemplu în caz de vărsături asociate sarcinii), toate medicamentele trebuie oprite și reintroduse simultan, pentru a reduce riscul apariției rezistenței.

Aderența la tratament este esențială pentru reducerea riscului de rezistență.

Prevalența mutantelor rezistente la persoane nou infectate HIV netratate anterior a variat în studii în funcție de zona geografică (10-23% pentru gena RT și 1-16% pentru gena proteazei). Prevalența mutantelor rezistente la femeile gravide variază funcție de caracteristicile populației studiate.

Studii asupra prevalenței mutațiilor de rezistență la gravide tratate cu ZDV

în monoterapie au arătat prevalență crescută a acestor mutații corelată cu durata expunerii la ZDV (Eastman, 1998; Fiscus, 1999; Kully, 1999; Palumbo, 1999). Un studiu recent realizat de WITS pe un lot de femei gravide cu expunere la ZDV anterioară sarcinii a găsit cel puțin o mutație de rezistență la 25% din ele, factori de risc pentru apariția de mutante rezistente fiind nivelul ridicat de ARN-HIV și numărul scăzut de limfocite CD4+. Într-un singur studiu s-a corelat prezența de mutante rezistente la ZDV cu riscul de transmitere verticală a infecției (WITS-Welles, 2000), în altele negăsindu-se o astfel de asociere (PACTG 076-Eastman, 1998; Kully, 1999; Stiehm, 1999).

În cazul administrării biterapiei cu ZDV și 3TC, prevalența mutației M184V de rezistență la 3TC a crescut de la 2% înainte de administrarea 3TC la 39% la 6 săptămâni postpartum, factorii asociați cu detecția acestei mutații fiind numărul crescut de copii ARN-HIV, CD4+ scăzute, perioada administrării medicamentului (Mandelbrot, 2001). Datorită riscului crescut de apariție a mutațiilor de rezistență la 3TC în biterapie, aceasta nu se recomandă la persoanele negravidе și nici la gravidele ce au criterii de inițiere a tratamentului pentru sănătatea proprie.

Administrarea unei doze unice de nevirapină la mamă și nou născut a determinat apariția de mutații în genomul HIV asociate cu rezistența la NVP. În studiul HIVNET au apărut astfel de mutații la 19% din femei, corelat cu încărcătura virală mare și număr redus de CD4+, și la 46% din nou născuți. În PACTG 316, NVP adăugată la un tratament antiretroviral preexistent a determinat apariția acestor mutații la 10% din gravide, cea mai frecventă fiind în poziția K103N. Riscul apariției mutațiilor nu s-a corelat cu încărcătura virală, numărul CD4+ sau cu tipul tratamentului antiretroviral antepartum.

### **2.2.1.5. Efectele adverse ale antiretroviralelor**

Preocuparea legată de posibila toxicitate a antiretroviralelor asupra produsului de concepție poate afecta decizia femeii gravide referitoare la tratamentul în timpul sarcinii. Deși nu a fost identificat nici un tablou specific de toxicitate pe termen lung, efectele adverse potențiale includ naștere prematură, toxicitate mitocondrială, cancere și malformații. Pentru medicamentele folosite în profilaxia transmiterii verticale a infecției nu a fost raportată o incidență crescută a cancerelor și malformațiilor, însă această posibilitate nu poate fi exclusă deoarece lipsesc datele pe termen lung. Sunt disponibile date despre efectul asupra femeilor gravide pentru zidovudină și lamivudină; stavudina și didanozina sunt în studiu; nu au fost studiate la femeile gravide zalcitabina și abacavirul. Deși unele din aceste medicamente au avut efecte teratogene la animale, este important de menționat că doar 30 din cele peste 1.200 de substanțe cu efecte teratogene la

animale sunt teratogene la om.

#### a) Toxicitatea mitocondrială

Se știe că inhibitorii nucleozidici de reverstranscriptază induc disfuncție mitocondrială prin afinitatea pentru  $\gamma$ PDNA polimeraza mitocondrială. Această afinitate interferă cu replicarea mitocondrială, determinând depleție și disfuncție de ADN.

Capacitatea de a inhiba ADN $\gamma$  polimeraza *in vitro* este mare pentru zalcitabină, urmată de didanozină, stavudină, lamivudină, zidovudină abacavir și tenofovir.

Toxicitatea cauzată de disfuncția mitocondrială a fost întâlnită la pacienți care au primit tratament pe termen lung cu INRT și în majoritatea cazurilor a fost reversibilă la întreruperea medicamentelor. Este posibilă existența unei susceptibilități genetice pentru această toxicitate.

Afecțiunile legate de toxicitatea mitocondrială includ neuropatie, miopatie, cardiomiopatie, pancreatită, steatoză hepatică, acidoză lactică.

Aceste reacții adverse pot fi foarte importante la femeia gravidă și la copiii cu expunere *in utero*. Există similarități între aceste reacții adverse și sindromul HELLP, întâlnit la femeia gravidă în trimestrul 3. Unele studii arată că acest sindrom se asociază cu defecte în oxidarea mitocondrială a acizilor grași, defecte care pot contribui și la susceptibilitatea la toxicitate mitocondrială a pacienților tratați cu INRT.

Acidoza lactică cu steatoză hepatică a fost raportată la începutul anilor '90 la pacienții cu infecție HIV tratați cu INRT mai mult de 6 luni, inițial fiind descrisă la zidovudină, apoi și la alte INRT, în special la d4T. Debutul acidozei lactice este acut, cu greață, vărsături, dureri abdominale, fatigabilitate, tahicardie, dispnee de efort, scădere în greutate. Investigațiile de laborator arată acidoză metabolică și enzime hepatice crescute. Majoritatea persoanelor afectate au fost femei supraponderale. Într-un studiu efectuat în perioada 1997-1999 a fost raportată o incidență a hiperlactatemiei de 0,8% pe an, incidența fiind însă mai mare la persoanele tratate cu stavudină (1,2%). Alte studii au arătat o incidență a acidozei lactice de 1,3-1,7 cazuri la 1.000 persoane/ani de expunere la INRT.

Managementul formelor simptomatice de toxicitate mitocondrială este în studiu. A fost raportată normalizarea nivelului de lactat după trecerea pe un regim fără INRT. Se studiază și efectul de prevenire al antioxidanților, vitaminelor din complexul B, carnitinei și al altor cofactori ai metabolismului mitocondrial.

### ***b) Toxicitatea nevirapinei***

Sub tratament cu nevirapină reacțiilor adverse cutanate severe apar de 5,5-7,3 ori mai frecvent la femei decât la bărbați, iar riscul toxicității hepatice este de 3,2 ori mai mare la femei. Analiza datelor obținute în 17 trialuri clinice au demonstrat că femeia cu CD4 >250 cel/mm<sup>3</sup> are de 9,8 ori șanse mai mari de a dezvolta reacții toxice sub tratament cu nevirapină, comparativ cu femeia cu valori mai mici ale CD4.

Cu toate că au fost raportate cazuri de deces prin insuficiență hepatică la femei gravide tratate cu nevirapină, nu se știe dacă graviditatea asociază un risc crescut de hepatotoxicitate. În acest context, date recente recomandă utilizarea cu atenție a nevirapinei la gravidele naive la care se inițiază terapie antiretrovirală la valori ale CD4 >250 cel/mm<sup>3</sup>, cu monitorizarea frecventă a nivelului transaminazelor.

### ***c) Inhibitorii de protează și hiperglicemia***

Hiperglicemia, diabetul zaharat de novo, exacerbarea diabetului zaharat pre-existent și cetoacidoza diabetică au fost raportate la pacienți infectați HIV tratați cu IP. În 1997, în SUA, FDA a elaborat un raport despre asocierea dintre terapia cu IP și diabetul zaharat la 83 de pacienți.

Sarcina este și ea un factor de risc pentru hiperglicemie, însă nu se știe dacă folosirea IP crește riscul de hiperglicemie asociată sarcinii. Se recomandă urmărirea glicemiei și instruirea gravidei asupra simptomelor asociate hiperglicemiei.

### ***d) Efectele adverse asupra produsului de concepție***

Există preocupări că expunerea la ARV poate să antreneze efecte mai severe la embrion și la făt decât la copil sau la adult: pentru analogii nucleozidici prin interacțiune cu ADN-ul genomic și mitocondrial și pentru inhibitorii de protează prin interacțiune cu citocromul P450, cu risc de acumulare și de toxicitate tisulară. Potențialele efecte adverse depind de doză, vârsta gestațională, durata expunerii și interacțiunea cu alți agenți.

ARV	Categoria FDA	Pasaj transplacentar	Carcinogenitatea la animale	Teratogenitatea la șobolan
ZDV	C	0,8	<b>Tumori la șobolan</b> (tumori de plămân, ficat, organe genitale feminine)	DA
ddC	C	0,5-0,6	<b>Tumori la șobolan</b> (limfom timic)	<b>DA</b> (hidrocefalie, anomalii scheletale, greutate fetală scăzută)
ddI	B	0,11-0,35	NU	NU
d4T	C	0,8	Date incomplete	NU
3TC	C	1	NU	NU
FTV	B	necunoscut	Date incomplete	NU
TDF	B	DA	Date incomplete	NU (osteomalacie când este administrat în doze mari la animalele tinere)
ABC	C	Trece transplacentar	Date insuficiente	DA (întârziere în dezvoltare, anasară fetală, malformații de schelet, naștere prematură)
SQV	B	Pasaj minim	Date insuficiente	NU
IDV	C	Trece transplacentar	Date insuficiente	NU
RTV	B	0,15-0,64	<b>Tumori la șoareci</b> (adenoame, carcinoame hepatice)	NU
NFV	B	necunoscut	Date insuficiente	NU
APV	C	necunoscut	Date insuficiente	DA (avort, anomalii de osificare, întârziere în creștere)
LPV	C	necunoscut	Date insuficiente	<b>DA</b>
ATV	B	necunoscut	Date incomplete	NU
FPV	C	necunoscut	Tumori hepatice benigne și maligne	NU
NVP	C	0,9	Date insuficiente	NU
DLV	C	necunoscut	Date insuficiente	<b>DA</b> (întârziere în dezvoltare, defect septal ventricular)
EFV	C	Trece transplacentar	Date insuficiente	<b>DA</b> (malformații SNC)

- A - studii controlate nu au arătat nici un risc la oameni  
 B - de obicei sigur, dar beneficiile trebuie să depășească riscurile  
 C - siguranța în timpul sarcinii nu a fost stabilită  
 D - contraindicat în sarcină

#### ***Tabelul 4. Siguranța antiretroviralelor în timpul sarcinii la animale***

Zidovudina (ZDV) pare un antiretroviral sigur pe termen scurt și mediu. Rata anomaliilor congenitale a fost similară la copiii cu și fără expunere *in utero* la ZDV. Singurul efect advers constatat la copiii din studiul ACTG 076 a fost anemia prezentă în primele șase săptămâni de viață, fără consecințe ulterioare. La copii născuți din mame care au luat ZDV nu au fost constatate modificări la circa 4,2 ani de la naștere; datele nu au indicat diferențe în creștere, dezvoltare neurologică, status imunologic față de copiii neexpuși la ZDV; de asemenea, nu s-a constatat apariția de tumori după 6 ani de la naștere. În unele studii

au fost raportate efecte carcinogenice la animale, însă la doze mult mai mari decât cele folosite la om. Totuși se recomandă urmărirea pe termen lung a copiilor neinfecțați care au fost expuși în utero la antiretrovirale.

În Franța au fost publicate date despre dezvoltarea sindromului de disfuncție mitocondrială la 8 copii născuți din mame tratate cu ZDV (4 cazuri) sau ZDV +3TC (4 cazuri), din care 2 (mame tratate cu ZDV+3TC) au decedat datorită afectării neurologice severe. Studiile ulterioare efectuate în SUA pe un număr mare de nou-născuți (20.000) din mame seropozitive nu au confirmat aceste aspecte. Nici în studiul PETRA nu s-a observat un risc crescut de evenimente neurologice la copiii născuți din mame tratate cu ZDV+3TC.

La mamele tratate cu scheme antiretrovirale conținând inhibitori de protează s-a constatat în unele studii o rată mai mare a nașterilor premature de 13-29-33% (în funcție de studiu), iar la copiii acestora o greutate mai mică la naștere, mai frecvent când sarcina a debutat sub tratament. Alte studii arată că incidența acestor evenimente la gravidele tratate cu IP nu diferă față de cea raportată la gravidele netratate cu IP. Prevalența defectelor la naștere la copiii expuși în primul trimestru de sarcină la antiretrovirale a fost de 2%, valoare care nu diferă semnificativ de cea înregistrată la copiii neexpuși la antiretrovirale (2,17%).

Deși INNRT nu au fost evaluate la femeile gravide, au fost raportate reacții adverse în câteva cazuri de sarcini care au debutat sub tratament antiretroviral care a inclus INNRT. La femei tratate cu DLV, din 7 sarcini, 3 au fost ectopice, iar un nou născut a avut defect septal ventricular. Pentru EFV a fost raportat un caz de mielomeningocel cu ventriculomegalie după o expunere în primele 4 săptămâni de sarcină. Pe baza acestui caz, precum și a rezultatelor experimentale similare, nu se recomandă utilizarea lui în timpul sarcinii.

Din cauza datelor insuficiente nici pentru următoarele antiretrovirale nu se recomandă utilizarea în timpul sarcinii: ddC, ABC și APV. Din cauza riscului crescut de a induce icter sever la nou-născut, IDV nu se recomandă în ultimul trimestru de sarcină. Informațiile disponibile despre LPV/r sunt încă limitate.

### ***e) Toxicitatea antiretroviralelor la gravidă***

În afara efectelor adverse specifice fiecărui antiretroviral, în ultimii ani s-au acumulat date care sugerează că femeia gravidă ar fi mai predispusă la toxicitate mitocondrială cu steatoză hepatică și la acidoză lactică.

Bristol-Myers Squibb a raportat trei decese materne (și două la nou-născuți) în perioada imediat postpartum prin acidoză lactică (asociată sau nu cu pancreatită) la femei tratate pe tot parcursul sarcinii cu d4T+ddI în combinații cu alte antiretrovirale. În acest context, gravida tratată cu analogi nucleozidici trebuie monitorizată clinic și paraclinic cu o frecvență mai mare în ultimul trimestru de



sarcină. Combinația d4T+ddI trebuie administrată cu precauție la femeia gravidă și numai acolo unde alți analogi nucleozidici nu pot fi utilizați din cauza eșecului terapeutic anterior sau a unor efecte adverse inacceptabile.

Antiretroviralele care determină tulburări gastrointestinale importante (în special SQV, RTV, NFV) pot să nu fie tolerate în sarcina precoce, putând crește riscul de neaderență la tratament sau pot conduce la niveluri sanguine inadecvate secundare vărsăturilor. Sarcina poate induce efecte colestatice. Dacă nevirapina (NVP) este inițiată în timpul sarcinii posibilă apariție a toxicității hepatice trebuie monitorizată clinic și de laborator.

Datorită riscului crescut de a dezvolta diabet gestațional la gravida tratată cu scheme antiretrovirale conținând inhibitori de protează (IP) se va monitoriza periodic nivelul glicemiei serice.

O analiză a studiului ACTG 316 referitoare la reacțiile adverse ce au apărut la gravide ce au primit în cursul sarcinii tratament antiretroviral (monoterapie/pluriterapie fără IP/pluriterapie cu IP), reacțiile adverse au fost rare, constând în principal în sângerare pe cale vaginală, greață, vărsături, cefalee, anemie și creșterea transaminazelor.

**Pe baza acestor date, s-a concluzionat că beneficiul profilaxiei transmiterii verticale depășește cu mult eventualele riscuri.**

## **2.2.2. Măsurile obstetricale speciale**

### **2.2.2.1. Operația cezariană**

Deoarece în majoritatea cazurilor transmiterea verticală are loc intrapartum prin contactul nou născutului cu secrețiile genitale și sângele matern, s-a încercat diminuarea expunerii prin efectuarea operației cezariene programate (înainte de începerea travaliului și de ruperea membranelor).

Studii efectuate înaintea instituirii profilaxiei transmiterii verticale a infecției HIV prin administrarea de antiretrovirale la femeia gravidă au arătat că nașterea prin operație cezariană programată s-a asociat cu scăderea semnificativă a transmiterii materno-fetale comparativ cu nașterea pe cale vaginală sau prin operație cezariană de urgență. Riscul transmiterii a scăzut cu 55-80%.

O metaanaliză efectuată de „The International Perinatal HIV Group“ pe mai mult de 7.800 perechi „mamă infectată HIV-copil“ a arătat că rata transmiterii verticale la femeile ce au născut prin operație cezariană electivă a fost semnificativ redusă față de alte tipuri de naștere, atât la femeile ce nu au primit profilaxie cu antiretrovirale, cât și la femeile la care s-a făcut profilaxie cu ZDV (NEJM - 1999).

Aceleași rezultate au fost obținute într-un studiu efectuat de „The European

Mode of Delivery Collaboration“ (Lancet-1999), rata transmiterii la femeile care au născut prin cezariană programată fiind de 1,8%, comparativ cu 10,5% la femeile care au născut pe cale vaginală. Într-un alt studiu (The French Perinatal Cohort), la femeile gravide care au primit profilaxie cu ZDV, rata transmiterii a fost de 0,8% dacă s-a efectuat cezariană programată, 11,4% în cazul operației cezariene de urgență și 6,6% pentru nașterea pe cale vaginală.

În nici unul din aceste studii operația cezariană efectuată după începerea travaliului sau după ruperea membranelor nu a fost asociată cu scăderea semnificativă a ratei transmiterii față de nașterea pe cale vaginală. Nu sunt date suficiente dacă operația cezariană efectuată la scurt timp de la începerea travaliului sau de la ruperea membranelor, pentru a scurta durata nașterii și pentru a evita nașterea pe cale vaginală, scade riscul de transmitere perinatală. Decizia de efectuare a operației cezariene în aceste condiții se ia în funcție de timpul trecut de la ruptura membranelor, evoluția travaliului, nivelul încărcăturii virale și terapia antiretrovirală curentă. Dacă gravida se prezintă la scurt timp de la începerea travaliului sau de la ruperea membranelor și se estimează un travaliu prelungit, medicul poate alege să facă operație cezariană pentru scurtarea travaliului și evitarea nașterii pe cale vaginală.

American College of Obstetricians and Gynecologists a ales valoarea de 1.000 copii/ml ARN-HIV ca pragul peste care se recomandă operație cezariană programată ca metodă adjuvantă de scădere a ratei transmiterii verticale.

La femeile care se prezintă la medic după săptămâna 36 de sarcină, care nu au primit tratament antiretroviral și la care nu se cunoaște nivelul ARN-HIV se recomandă începerea profilaxiei cu antiretrovirale și efectuarea operației cezariene programate.

La femeile cu HAART care răspund la tratament, dar la care nivelul ARN-HIV rămâne peste limita de 1.000 de copii/ml în săptămâna 36 trebuie luată în considerare efectuarea operației cezariene programate.

Inițial s-a considerat că la gravida care primește tratament antiretroviral potent (cu ARN-HIV <1.000 copii/ml) cezariana programată nu aduce un beneficiu în plus în prevenirea transmiterii verticale a infecției HIV. Totuși, o serie de studii recente confirmă efectul independent al cezarienei care aproape înjumătățește riscul transmiterii verticale chiar la gravida cu încărcătură virală mică precum și la cea aflată sub HAART.

#### **2.2.2.2. Morbiditatea și mortalitatea maternă**

Opțiunea unei cezariene programate la 38 săptămâni de amenoree trebuie avută în vedere în strategia de prevenire a transmiterii verticale a infecției HIV. Cu toate acestea, alegerea modului de naștere trebuie să țină seama de raportul

între beneficiul potențial pentru copil și riscul intervenției pentru mamă. Riscurile materne sunt postoperatorii imediate, complicații infecțioase și complicații obstetricale în cazul unei sarcini ulterioare.

La femeia fără infecție HIV, morbiditatea și mortalitatea maternă sunt mai mari după nașterea prin cezariană, decât după nașterea pe cale vaginală. Pentru cezariana efectuată după ruperea membranelor sau după începerea travaliului, complicațiile sunt de 5-7 ori mai frecvente, decât după nașterea pe cale vaginală. Riscul de complicații după operația cezariană programată este intermediar. Factorii care cresc riscul complicațiilor postchirurgicale sunt infecțiile genitale, obezitatea, malnutriția, fumatul.

Studii efectuate pe femeile infectate HIV care au născut prin operație cezariană au arătat o incidență crescută a febrei postpartum și creșterea necesarului de antibiotice față de nașterea pe cale vaginală și față de operația cezariană efectuată la femei neinfectate HIV. Unele studii au arătat o incidență crescută și a endometritei, infecțiilor de plagă operatorie, pneumonii, dar și a complicațiilor amenințătoare de viață (sepsis, anemii severe).

Rata complicațiilor s-a corelat cu nivelul limfocitelor CD4+ și cu stadiul clinic al bolii.

Rămâne ca la fiecare caz în parte să se aprecieze raportul beneficiu pentru făt/risc pentru mamă.

### **2.2.2.3. Programarea operației cezariene**

ACOG recomandă ca operația cezariană pentru prevenirea infecției HIV să fie efectuată la 38 de săptămâni de gestație, folosind pentru diagnosticul de vârstă a sarcinii ecografia în primul și al doilea trimestru de sarcină și evitând amniocenteza. Nașterea prin cezariană la 38 de săptămâni crește riscul de suferință respiratorie a nou născutului.

Dacă se decide efectuarea operației cezariene programate, se administrează ZDV i.v. continuu, începând cu 3 ore înainte de intervenția chirurgicală.

### **2.2.2.4. Alte măsuri**

Imunoterapia cu imunglobuline specifice anti-HIV, suplimentarea cu vitamină A sau polivitamine, dezinfectarea canalului vaginal cu clorhexidină 0,25% nu au demonstrat nici o eficacitate.

### **2.2.3. Evitarea alăptării la sân a nou-născutului**

Alăptarea trebuie evitată, dacă este disponibilă o sursă alternativă sigură de alimentație, iar mamei trebuie să i se pună la dispoziție o sursă de lapte praf/alimentație artificială. Mama trebuie să fie învățată cum să prepare laptele praf. Trebuie încurajat un contact cât mai strâns între mamă și nou-născut.

# CAPITOLUL III: MANAGEMENTUL GRAVIDEI INFECTATE HIV

Managementul corect al gravidei infectate HIV în vederea asigurării unei cât mai bune stări de sănătate a mamei și a copilului și în vederea reducerii riscului de transmitere verticală a infecției HIV, presupune intervenția unei echipe multidisciplinare formată din medic de familie, medic epidemiolog, medic de laborator, infecționist, obstetrician, neo-natolog, psiholog, asistent social, moașe și asistente medicale și derularea următoarelor acțiuni:

1. identificarea gravidei infectate cu HIV;
2. confirmarea de urgență a diagnosticului și precizarea încadrării clinico-imunologice a infecției HIV;
3. consultul obstetrical, care se va derula în paralel cu demersul de confirmare a diagnosticului de infecție HIV și care urmărește stabilirea vârstei sarcinii, a prezenței unor factori de risc obstetricali (în afara infecției HIV) și a modului de derulare a supravegherii ulterioare;
4. stabilirea măsurilor propriu-zise de prevenire a transmiterii verticale a infecției HIV; gravida va fi informată despre toate alternativele disponibile, cu precizarea efectelor benefice și a celor negative asupra propriei stări de sănătate, cât și asupra stării de sănătate a copilului;
5. aplicarea propriu-zisă a măsurilor de prevenire a transmiterii verticale a infecției HIV se face sub supravegherea atentă a tuturor specialiștilor implicați;
6. aprecierea conduitei terapeutice față de femeia care a născut și supravegherea evoluției copilului acesteia, cu precizarea statusului său HIV.

## ***3.1. Identificarea gravidei infectate HIV***

Pentru prevenirea corectă a transmiterii verticale a infecției HIV este esențial ca femeia gravidă să știe dacă este seropozitivă. De aceea, din punct de vedere medical este necesar ca:

- fiecărei femei gravide, indiferent de antecedentele sale epidemiologice și de prevalența infecției în comunitate, să i se ofere posibilitatea testării HIV, însoțită de consiliere adecvată pre și post testare;
- identificarea statusului HIV să se facă la o vârstă cât mai mică a sarcinii;

- gravidei care prezintă risc de a se infecta în timpul sarcinii (istoric de ITS, parteneri multipli în cursul sarcinii, utilizare de droguri, partener infectat HIV sau cu risc crescut) i se vor prezenta măsurile preventive care reduc riscul de transmitere a infecției, iar testarea HIV va fi repetată trimestrial;
- dacă statusul HIV nu este cunoscut în momentul nașterii sau imediat post-partum, femeii trebuie să i se ofere testarea de urgență, utilizând testele serologice rapide;
- ținând cont de importanța deciziei, refuzul gravidei de a se testa HIV va fi înregistrat în actele medicale.

Se efectuează un test HIV rapid gravidelor care se prezintă în clinicile de obstetrică-ginecologie fără a putea face dovada unei testări HIV anterioare în următoarele situații:

- gravide internate pentru probleme obstetricale și/sau ginecologice care au vârstă gestațională mai mare de 36 de săptămâni;
- gravide internate pentru naștere;
- gravide internate cu iminența de naștere prematură, dacă vârsta gestațională este mai mare de 28 de săptămâni.

Tuturor gravidelor trebuie să le fie oferită posibilitatea testării pentru anticorpii anti-HIV, indiferent de antecedentele lor sau de factorii de risc. Întrucât este un test voluntar, este dreptul pacientei să accepte sau nu testul HIV. Testul trebuie efectuat într-o atmosferă destinsă, într-un loc unde pacientele pot pune întrebări nestingherite. Rezultatele testului trebuie comunicate personal, dacă este posibil de aceeași persoană care a făcut și consilierea pre-testare. Trebuie respectată confidențialitatea acestor informații.

### **3.1.1. Consilierea pre-testare**

Medicul trebuie să evalueze cunoștințele gravidei în ceea ce privește infecția HIV și să extragă informații privind comportamentul la risc al persoanei consiliate. Este important ca medicul să ofere informații despre infecția HIV, agentul etiologic, căile de transmitere și căile de reducere a riscului de transmitere în scopul prevenirii dobândirii infecției HIV și a altor ITS, precum și despre situația epidemiei în zona de rezidență a pacientei.

Trebuie explicate motivele pentru care se face testarea HIV, semnificația și modul de realizare ale testului pentru anticorpii anti-HIV, implicațiile rezultatului negativ sau pozitiv.

Trebuie explicate avantajele diagnosticului precoce în timpul sarcinii:

- femeia poate lua o decizie privind terminarea sau continuarea sarcinii;
- șansa de a scădea riscul transmiterii verticale a HIV;

- necesitatea unei îngrijiri prenatale specializate consistente;
- necesitatea, în anumite situații, de a asigura tratament profilactic gravidei și copilului său pentru a preveni infecțiile oportuniste asociate;

Medicul trebuie să sublinieze că testul este voluntar și confidențial.

Femeii trebuie să i se explice că fiecare testare HIV poate cauza stress, care se va amplifica dacă rezultatul testului este pozitiv și că s-ar putea să fie afectată de discriminare dacă își dezvăluie rezultatul testului prietenilor, familiei și colegilor de serviciu. De aceea, dezvăluirea rezultatelor trebuie făcută cu grijă. Pacientei trebuie să i se ofere ocazia să-și exprime sentimentele și să pună întrebări.

### **3.1.2. Consilierea post-testare**

#### **a) În cazul rezultatului negativ:**

- Trebuie discutată cu pacienta semnificația rezultatului negativ; rezultatul negativ nu înseamnă imunitate sau protecție față de expunerile viitoare la HIV.
- Trebuie informată că, în situația unei noi sarcini, acest test va trebui repetat.
- Toate căile de transmitere a HIV trebuie recapitulate, punându-se accent pe transmiterea sexuală și pe importanța măsurilor de prevenire.
- Dacă femeia gravidă are un comportament la risc (utilizare de droguri i.v., contacte sexuale întâmplătoare neprotejate), trebuie încurajată să evite acest comportament și să se retesteze în trimestrul 3.

#### **b) În cazul rezultatului pozitiv:**

Trebuie discutată cu pacienta semnificația unui test HIV pozitiv.

Discuția trebuie să includă informații legate de:

- riscul transmiterii de la mamă la făt;
- riscul transmiterii altor membri ai familiei;
- efectele HIV asupra sarcinii;
- beneficiul folosirii ZDV, precum și a altor antiretrovirale pentru evitarea transmiterii HIV către nou-născut;
- potențialul efect toxic al medicamentelor antiretrovirale asupra mamei și copilului;
- lipsa studiilor pe termen lung referitoare la reacțiile adverse ce pot apărea la copilul neinfectat expus la antiretrovirale;
- existența unor metode suplimentare de reducere a riscului de transmitere verticală (operația cezariană, evitarea alăptării);
- prognosticul unui copil infectat HIV;
- necesitatea planificării îngrijirilor medicale pe parcursul sarcinii și dincolo de ea, atât pentru mamă, cât și pentru copil;

- viitoare sarcini și opțiuni contraceptive;
- necesitatea testării celorlalți copii.

Pacienta trebuie informată că are nevoie de îngrijire antenatală specială, că trebuie să-i fie evaluat statusul imun, încărcătura virală și, dacă este cazul, trebuie indicată terapia antiretrovirală și profilaxia antiinfecțioasă pentru infecțiile oportuniste asociate HIV.

Trebuie indicat unde se va acorda asistența antenatală și postnatală și unde se vor acorda îngrijirile specifice infecției HIV ca și cele obișnuite, de rutină. Dacă toate aceste îngrijiri se vor acorda în aceeași instituție, trebuie oferite informații cu privire la locul, data, ziua și ora la care gravida trebuie să se prezinte; gravida va fi trimisă la specialistul infecționist și la medicul obstetrician/ginecolog specializat în îngrijirea gravidelor HIV pozitive.

Femeia trebuie sfătuită să nu-și alăpteze copilul pentru a reduce riscul de transmitere.

Trebuie discutată necesitatea testării partenerului sexual, oferită asistență în privința modalităților de abordare a partenerului sau oferită consiliere pentru ea și partenerul ei la următoarea vizită prenatală.

Pacienta trebuie educată în privința folosirii corecte a prezervativului în timpul actului sexual, subliniindu-se faptul că acesta previne îmbolnăvirea și cu alte ITS-uri precum și expunerea la alte tulpini ale HIV (dacă partenerul este și el seropozitiv). Trebuie discutate și alte metode de contracepție înainte de nașterea copilului.

Indiferent de statusul emoțional al gravidei, trebuie oferită consilierea post-testare și suport psihologic.

### **c) Statusul indeterminat**

Trebuie discutată cu pacienta semnificația unui rezultat nedeterminat al testului pentru anticorpii anti-HIV.

Pacienta trebuie încurajată să repete testul peste o lună (sau chiar mai devreme, în funcție de cât de aproape este de momentul nașterii).

Trebuie sfătuită să ceară îngrijire medicală dacă, între vizitele programate apare orice semn sau simptom (în plus față de cele asociate sarcinii).

Trebuie discutate din nou modalitățile de prevenire a transmiterii infecției HIV.

**Notă:** Testarea HIV necesită ca fiecare gravidă să semneze un consimțământ informat înainte de recoltarea sângelui. Este importantă garantarea consilierii post-testare și supravegherea clinică a gravidei HIV pozitive.

### ***3.1.3. Consilierea femeilor infectate HIV care doresc o sarcină***

Personalul medical care vine în contact profesional cu o femeie care dorește o sarcină trebuie să-i explice cât este de important pentru ea și pentru viitorul ei copil cunoașterea statusului ei HIV. Este esențial ca acestei femei să-i fie oferită posibilitatea testării HIV înainte de concepție; același test trebuie oferit și partenerului.

Dacă o femeie infectată HIV dorește o sarcină, înainte de concepție trebuie identificate: statusul imun, încărcătura virală, schema terapeutică adecvată, riscul de transmitere verticală, strategiile de prevenție a transmiterii verticale, contracepția până la un status de sănătate matern capabil să suporte o sarcină, efectele HIV sau ale tratamentului asupra sarcinii și nașterii, perspectivele copilului. Trebuie de asemenea evaluate infecțiile oportuniste și făcută profilaxia lor dacă e necesară, trebuie imunizată gravida, optimizat statusul nutrițional.

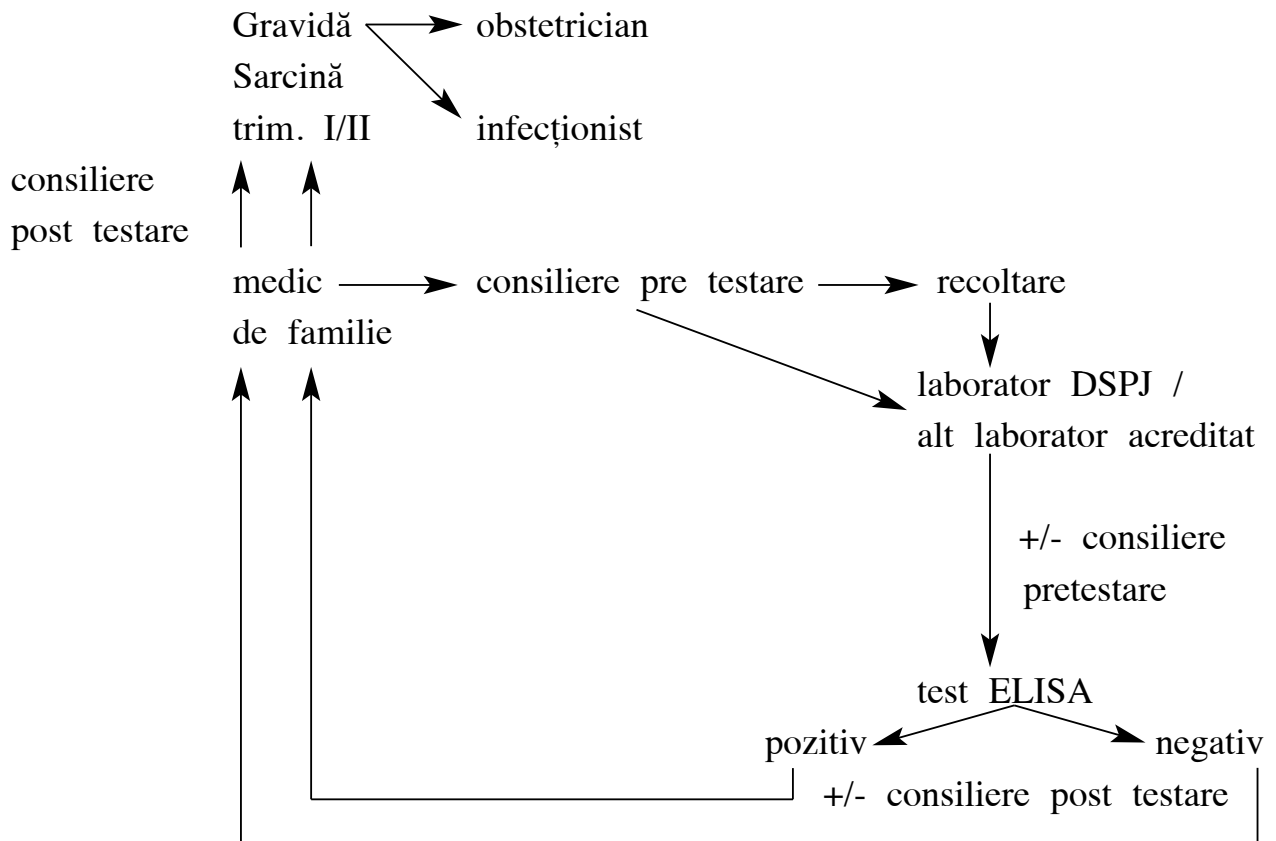
Este importantă asigurarea de asistență medicală în caz de dependențe (alcool, tutun, droguri), de tulburări psihice și de existență a unor boli cu transmitere sexuală.

În mod ideal, gravida cu sarcină precoce se prezintă la medicul de familie (figura 3). Acesta efectuează consiliere pretestare și trimite gravida către laboratorul DSPJ sau alt laborator acreditat pentru efectuarea testului HIV (de tip ELISA). Rezultatul testului HIV ajunge la medicul de familie, care informează gravida și efectuează consiliere post testare. Uneori și la nivelul laboratoarelor DSPJ se poate efectua consiliere pre- și post-testare.

În cazul unui test HIV pozitiv, după consiliere post-testare medicul de familie va îndruma gravida către specialistul infecționist pentru confirmarea/infirmarea diagnosticului de infecție HIV și aprecierea celei mai corecte atitudini medicale. Ulterior gravida seropozitivă va fi trimisă la specialistul obstetrician pentru luarea în evidență și stabilirea celei mai corecte atitudini obstetricale.

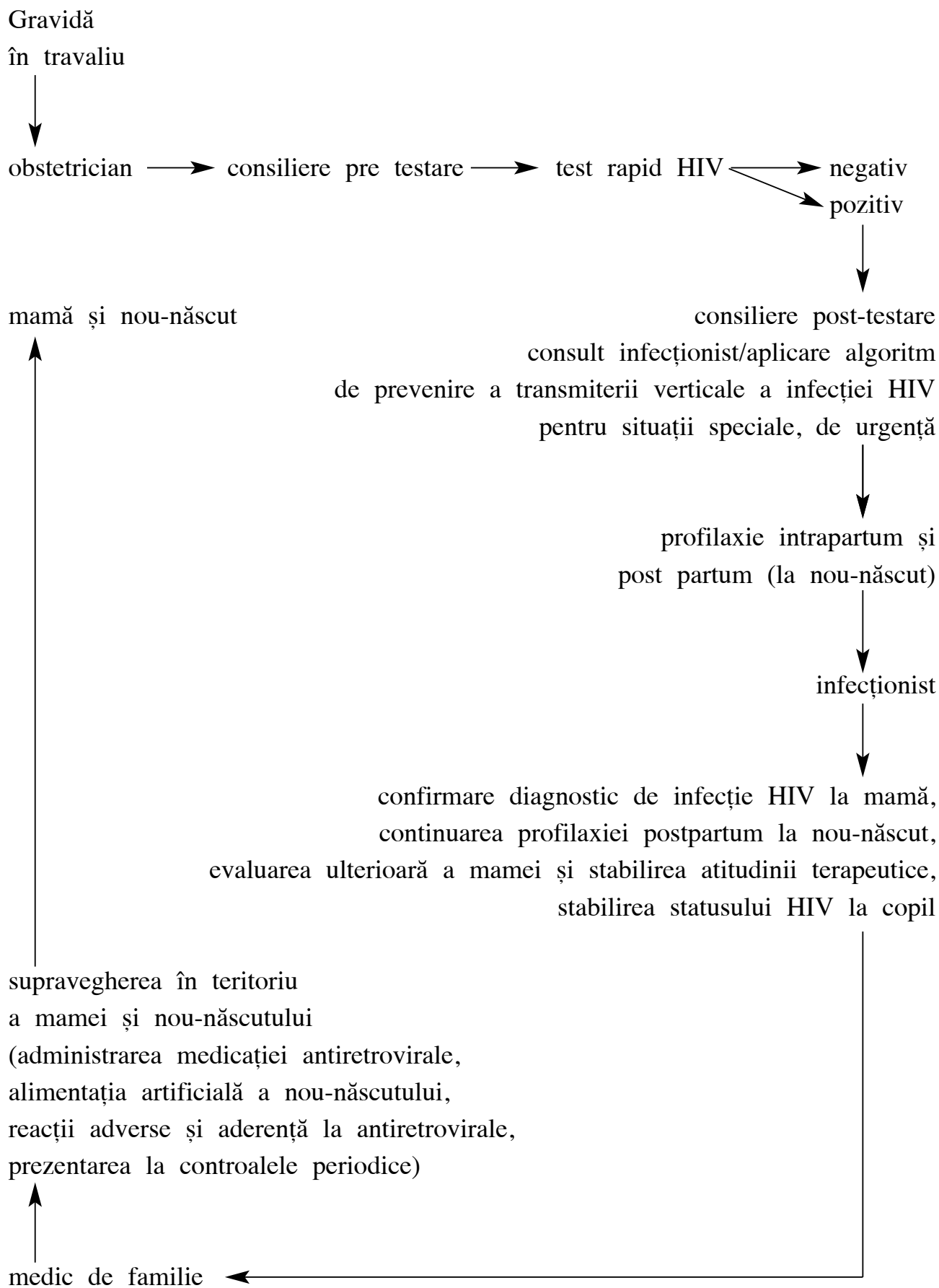
Dacă gravida cu sarcină precoce se prezintă direct la medicul obstetrician, acesta o va îndruma către medicul de familie în vederea consilierii și testării HIV. Specialistul de la DSPJ va supraveghea intrarea gravidei seropozitive în circuitul prezentat.





**Figura 3: Algoritm de depistare a gravidelor HIV+**

Dacă gravida netestată HIV se prezintă în travaliu la maternitate ea va fi consiliată și se va efectua un test rapid HIV (figura 4). În cazul unui rezultat pozitiv se ia de urgență legătura cu specialistul infecționist din teritoriu și/sau se aplică protocolul pentru prevenirea transmiterii verticale a infecției HIV în cazuri de urgență. Nou-născutul nu va fi alăptat la sân și va primi profilaxie post partum. Specialistul infecționist va prelua cazul în vederea confirmării diagnosticului de infecție HIV, încadrării clinico-imunologice a infecției HIV materne, stabilirea atitudinii terapeutice față de mamă, continuarea profilaxiei post partum la copil cu schema cea mai adecvată situației concrete, supravegherea periodică a mamei și a copilului, precizarea statusului HIV al copilului. În vederea obținerii unei eficiențe maxime a demersurilor întreprinse, infecționistul va colabora permanent cu medicul de familie, care are sarcina de a supraveghea în teritoriu mama seropozitivă și copilul acesteia.



*Figura 4: Algoritm de depistare a gravidelor HIV+*

## 3.2. Confirmarea diagnosticului de infecție HIV

Medicul infecționist este cel care trebuie să confirme/infirmă diagnosticul de infecție HIV la o femeie gravidă trimisă de urgență către secția de boli infecțioase teritorială de către medicul de familie, medicul obstetrician sau colegi din alte specialități, în urma unui rezultat ELISA pozitiv pentru anticorpii anti-HIV, testare efectuată conform ordinelor 889/1998 și 172/2004.

### 3.2.1. Anamneză și examen obiectiv

La prima vizită a gravidei trebuie să se efectueze o anamneză atentă care, pe lângă celelalte aspecte uzuale, trebuie să vizeze:

#### a) antecedentele legate de infecția HIV:

- istoricul epidemiologic (comportament sexual, număr de parteneri sexuali și prezența factorilor de risc la aceștia, folosirea drogurilor i.v., istoric transfuzional, alcoolism, fumat etc.);
- data primului rezultat HIV pozitiv;
- prezența în antecedente a simptomelor asociate cu principalele infecții oportuniste;
- antecedente de tratament antiretroviral;
- prezența în antecedente a efectelor toxice la antiretrovirale sau la alte medicamente utilizate;
- durata tratamentului antiretroviral, aderența și răspunsul la tratament;
- imunizări.

#### b) antecedente legate de alte sarcini:

- prezența altei sarcini în antecedente și evoluția acesteia;
- apariția unor complicații;
- utilizarea profilaxiei antiretrovirale;
- statusul HIV al celorlalți copii.

#### c) antecedente familiale de posibilă boală ereditară.

În plus, trebuie evaluată situația psihosocială a femeii gravide și nevoile familiei acesteia în contextul infecției HIV și al sarcinii.

Examenul obiectiv trebuie să urmărească:

#### D) prezența semnelor și/sau a simptomelor legate de infecția HIV/SIDA:

- limfadenopatie generalizată;
- candidoză orală;
- semne constituționale (febră  $>38,5^{\circ}$  C, diaree  $>1$  lună);
- herpes zoster (2 episoade sau erupție care interesează  $>1$  dermatomer);
- neuropatie periferică;
- disfagie, scădere ponderală, ulcerații cutaneo-mucoase herpetice persistente
- disfuncții cognitive, etc.;

## **II) prezența semnelor și/sau a simptomelor de sarcină complicată:**

- hipertensiune arterială;
- edeme periferice semnificative;
- cefalee severă;
- sângerarea sau pierderea vaginală de lichide;
- grețuri și vărsături incoercibile;
- dureri abdominale sau lombare persistente;
- reducerea mișcărilor fetale, etc.

Informațiile obținute în urma anamnezei și a examenului obiectiv pot accentua sau nu suspiciunea de infecție HIV care s-a ridicat odată cu prima serologie HIV pozitivă.

### ***3.2.2. Modalitatea propriu-zisă de confirmare a infecției HIV***

Conform normelor în vigoare pentru a confirma infecția cu HIV sunt necesare două teste ELISA pozitive (sau un test rapid HIV + test ELISA), din două recoltări succesive și lucrate cu metode diferite și un test de confirmare Western blot.

Cum specialiștii infecționiști trebuie să confirme/infirmă diagnosticul având un rezultat anterior pozitiv (lucrat la un laborator acreditat, de cele mai multe ori la laboratorul DSPJ), ei vor avea la dispoziție următoarele alternative:

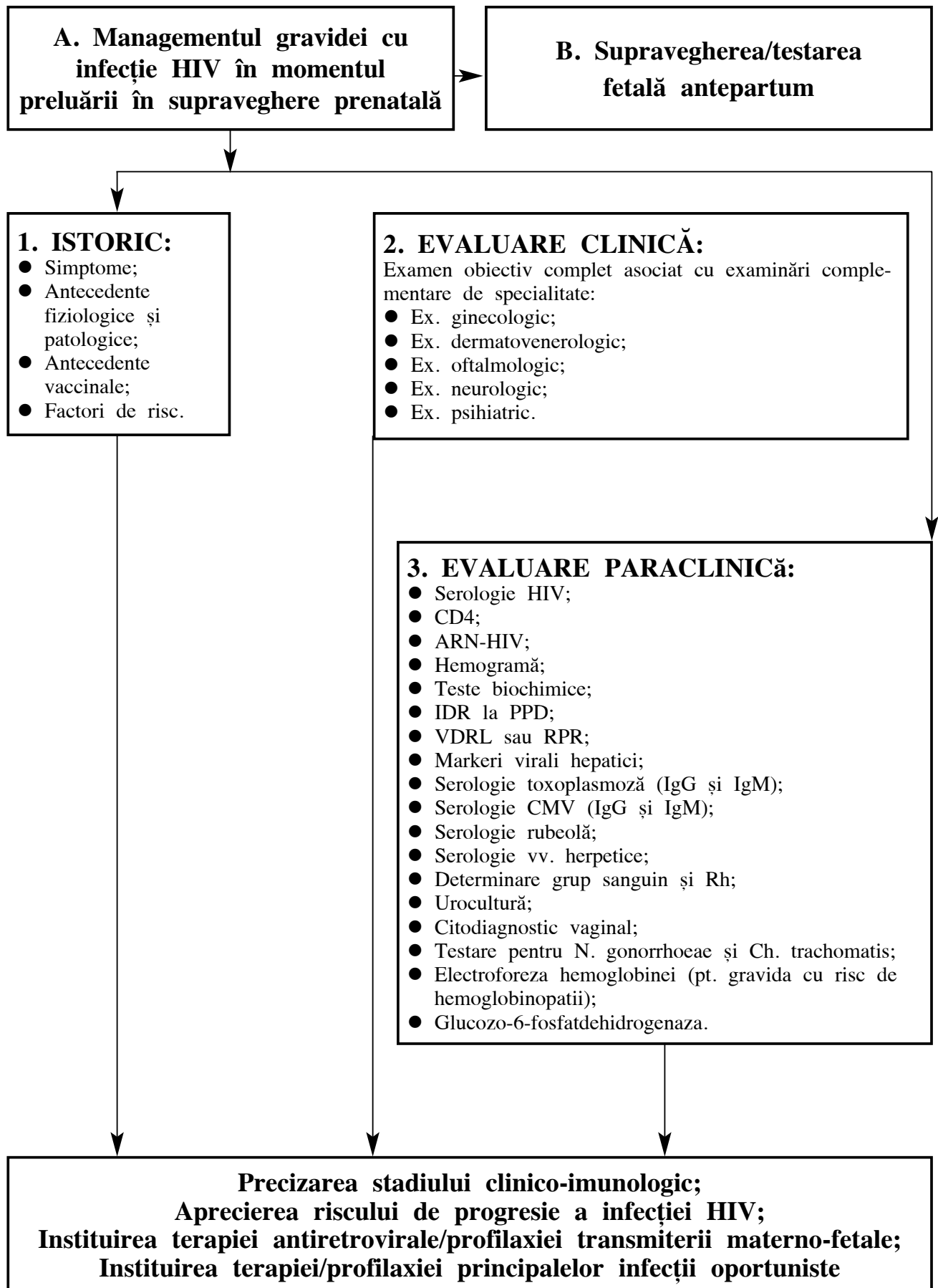
- se face recoltarea pentru al doilea test ELISA și pentru Western blot, ambele probe fiind lucrate la nivelul spitalului de boli infecțioase;
- se face recoltarea pentru al doilea test ELISA, proba fiind trimisă la laboratorul DSPJ. În cazul unui nou rezultat pozitiv, proba de sânge va fi trimisă la un laborator central acreditat (Institutul Cantacuzino) pentru efectuarea testului de confirmare Western blot.

Gravida cu teste ELISA pozitive și test Western blot indeterminat trebuie evaluată prin alte metode (PCR-ARN-HIV, în România) sau repetat testul Western blot după o lună.

### ***3.2.3. Anunțarea gravidei asupra statusului HIV și consilierea post testare***

Cu toate că femeia gravidă a fost consiliată pre și post testare de către medicul de familie sau obstetrician, infecționistul are obligația de a relua această consiliere deoarece el dispune de informațiile cele mai adecvate despre infecția HIV/SIDA, riscul de transmiterea verticală și metodele de prevenire a transmiterii materno-fetale a infecției HIV.

Gravida HIV pozitivă va fi informată despre implicațiile clinice ale rezultatului HIV pozitiv și despre nevoia de servicii medicale legate de HIV și beneficiile lor. Consilierea trebuie să includă discuții legate de transmiterea HIV perinatală, căi de reducere a riscului, prognosticul copilului născut infectat.



*Figura 5: Managementul gravidei cu infecție HIV*

Gravida trebuie consiliată despre terapia antiretrovirală ca o modalitate de împiedicare a progresiei infecției HIV și de prevenire a transmiterii HIV perinatal. Va fi informată despre faptul că managementul poate fi complicat datorită terapiei combinate cu mai multe medicamente, apariției reacțiilor adverse, de necesitatea monitorizării încărcăturii virale, a nivelului limfocitelor CD4 și a rezistenței la ARV, de necesitatea aplicării tratamentului/profilaxiei infecțiilor oportuniste.

Va fi informată că cezariana programată, efectuată la 38 de săptămâni de amenoree reduce semnificativ rata transmiterii verticale a infecției HIV. I se va aduce la cunoștință că nu trebuie să alăpteze nou-născutul la sân și că acesta urmează să fie alimentat artificial.

### ***3.3. Încadrarea clinico-imunologică a gravidei cu infecție HIV***

Pe baza rezultatelor obținute în urma efectuării anamnezei, a examenului obiectiv, a unor examene medicale de specialitate și a unor investigații de laborator speciale infecționistul va stabili încadrarea clinico-imunologică a infecției HIV (conform criteriilor CDC Atlanta, 1993, care sunt folosite și în România), va aprecia riscul de progresie a infecției și va decide asupra atitudinii terapeutice adecvate. Cazul va fi confirmat către DSPJ teritorial și către Centrul Regional de supraveghere, monitorizare și tratament.

În tabelul 6 sunt prezentate principalele teste de laborator recomandate în dinamică la gravida seropozitivă.

### ***3.4. Consultul obstetrical la gravida seropozitivă***

Se va derula în paralel cu demersul de confirmare a diagnosticului de infecție HIV și urmărește stabilirea vârstei sarcinii, a prezenței unor factori de risc obstetricali și a modului de derulare a supravegherii ulterioare.

Accesul la întreruperea cursului sarcinii trebuie să fie asigurat femeilor seropozitive, cu respectarea legilor în vigoare. Femeia trebuie informată de posibilitatea de a întrerupe voluntar cursul sarcinii până la 14 săptămâni (inclusiv) de amenoree, precum și de posibilitatea întreruperii cursului sarcinii pentru motive medicale peste intervalul de 14 săptămâni de amenoree. Decizia de întrerupere a cursului sarcinii din motive medicale ține cont de riscul vital pentru făt și mamă, în particular în cazul bolii avansate și complicate cu o afecțiune evolutivă care pune în joc prognosticul vital matern.

TEST	COMENTARII
<b>Săptămâna 4-16</b>	
Serologie HIV	Două teste ELISA pozitive efectuate cu tehnici diferite, din două prize de sânge; Necesită test de confirmare Western-blot
CD4; ARN-HIV	Se repetă la fiecare 3-4 luni; decid inițierea terapiei/profilaxiei antiretrovirale și a terapiei/profilaxiei principalelor infecții oportuniste.
Hemoleucograma	Se repetă la fiecare 3-4 luni sau mai frecvent dacă există anomalii hematologice sau terapie cu potențial medulo-toxic.
Teste de biochimie	Se repetă dacă există modificări inițiale sau dacă se utilizează medicație cu potențial hepato- și nefrotoxic
Serologie sifilis	În cazul rezultatelor pozitive se inițiază tratament specific.
Markeri hepatici (AgHBs, anti-VHC)	Se determină anti-HBs sau anti-HBc pentru precizarea candidatelor la vaccinarea antihepatitică.
Serologie rubeolă (IgM și IgG)	În cazul infecției acute se ia în discuție riscul embriotoxic și oportunitatea întreruperii sarcinii
Grup sanguin și Rh	
Urocultură	În cazul rezultatului pozitiv se inițiază tratament adecvat.
Citodiagnostic Papanicolau	
Testare pentru <i>N. gonorrhoeae</i> și <i>Ch. Trachomatis</i>	
IDR la PPD	
Electroforeza hemoglobinei	La gravida cu risc de hemoglobinopatii
Glucozo-6-fosfat-dehidrogenaza	Test opțional, recomandat mai ales la gravidele care primesc dapsonă sau sulfamide
Serologie toxoplasmoză	IgM și IgG; în cazul infecției acute se inițiază tratament specific
Serologie CMV	IgM și IgG
Teste de toxicologie (din urină)	La nevoie (suspiciune clinică)
<b>Săptămâna 16-20</b>	
Echografie	Determină vârsta gestațională și prezența eventuală a unor anomalii fetale
Determinarea HCG, a estriolului neconjugat și a $\alpha$ -fetoproteinei	Se efectuează voluntar, după consilierea gravidei. Sunt teste neinvazive care pot determina riscul de defecte ale tubului neural, de sindrom Down și de trisomie 18.
<b>Săptămâna 24-28</b>	
Hemoleucogramă	
Serologie sifilis	
Markeri hepatici	Se repetă dacă primele determinări au fost negative și nu s-a vaccinat gravida
Grup sanguin și Rh	
Serologie toxoplasmoză	Se repetă dacă primele determinări au fost negative; în cazul IgM pozitiv se inițiază tratament specific.
Serologie CMV și vv. Herpetice	Se repetă dacă primele determinări au fost negative
Glicemie	Pentru identificarea gravidelor cu risc de diabet, în special la cele sub tratament antiretroviral cu IP
Screening pentru vaginoze bacteriene	Risc crescut de naștere prematură
<b>Săptămâna 32-36</b>	
Echografie	Determină vârsta gestațională și prezența eventuală a unor anomalii fetale.
Testare pentru <i>N. gonorrhoeae</i> și <i>Ch. Trachomatis</i>	
Cultură vaginală pentru streptococul de grup B	Dacă este pozitivă se inițiază profilaxie specifică intra-partum.
Serologie sifilis	
Serologie toxoplasmoză	Se repetă dacă primele determinări au fost negative; în cazul IgM pozitiv se inițiază tratament specific.
Serologie CMV și vv. herpetice	Se repetă dacă primele determinări au fost negative
CD4 ARN-HIV	Valorile lor vor influența decizia asupra modului de naștere

**Tabelul 6. Principalele teste de laborator recomandate gravidei seropozitive**

### 3.5. Stabilirea măsurilor de prevenire a transmiterii verticale a infecției HIV

Pentru gravida care decide să păstreze sarcina se va stabili cel mai adecvat complex de măsuri pentru a preveni transmiterea materno-fetală a infecției HIV în funcție de încadrarea clinico-imunologică a infecției HIV materne, de momentul prezentării gravidei la specialist, de recomandările specialistul obstetrician și cu acordul informat al gravidei. Acest complex de măsuri va viza:

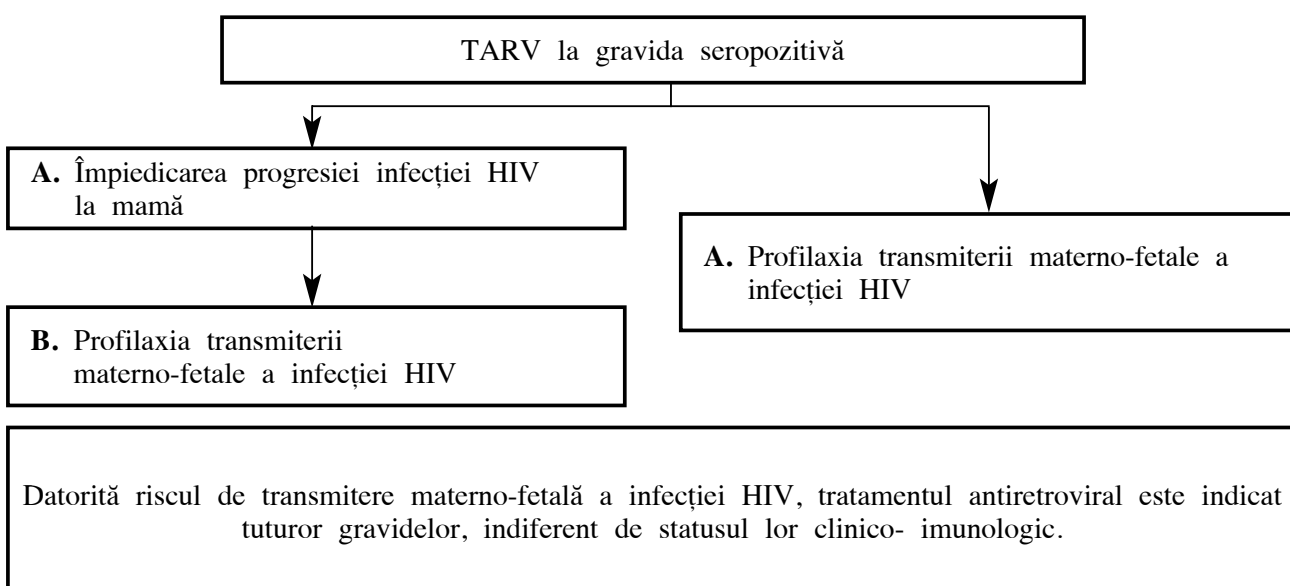
- tratament antiretroviral în toate cele trei componente antepartum, intrapartum și postpartum;
- modul de naștere (prin cezariană programată sau naștere pe cale vaginală);
- alimentația artificială a nou-născutului.

### 3.6. Aplicarea propriu-zisă a măsurilor de prevenire a transmiterii perinatale a infecției HIV. Scenarii clinice și recomandări practice în România

#### 3.6.1. Utilizarea medicației ARV

La femeia gravidă terapia antiretrovirală (TARV) trebuie să permită obținerea a două deziderate majore (figura 7):

- împiedicarea progresiei infecției HIV la mamă;
- prevenirea transmiterii materno-fetale a infecției HIV.



**Figura 7: Rolul TARV la femeia gravidă**



**Decizia de a utiliza orice medicament antiretroviral în timpul sarcinii trebuie să fie luată de femeia gravidă după ce a discutat cu medicul infecționist specialist în HIV/SIDA despre beneficiile și riscurile unei astfel de terapii.**

În practica medicală se întâlnesc câteva scenarii clinice:

### **3.6.1.1. Gravidă seropozitivă care nu a primit anterior terapie anti-retrovirală**

Majoritatea cazurilor de transmitere verticală apar în sarcina târzie sau în timpul nașterii. De aceea, impactul TARV se așteaptă să fie maxim în trimestrul trei de sarcină și în perioada perinatală.

Medicația antiretrovirală trebuie introdusă la mijlocul trimestrului doi de sarcină ori de câte ori există risc crescut de naștere prematură:

- infecții recurente ale tractului genital;
- insuficiență de col uterin;
- malformații uterine;
- sarcină gemelară.

În condițiile în care se impune o intervenției obstetricale invazivă (amniocenteză pentru diagnosticul unor anomalii ereditare sau cerclaj de col uterin) se inițiază medicația ARV cu cel puțin 15 zile înaintea intervenției. Monoterapia cu ZDV nu este suficientă și se recomandă triterapie ARV.

Se disting 3 situații:

a) gravidă seropozitivă „naivă“, care îndeplinește criteriile de inițiere a tratamentului antiretroviral (tabelul 8): în această situație vor fi respectate toate indicațiile clasice de inițiere a terapiei HAART;

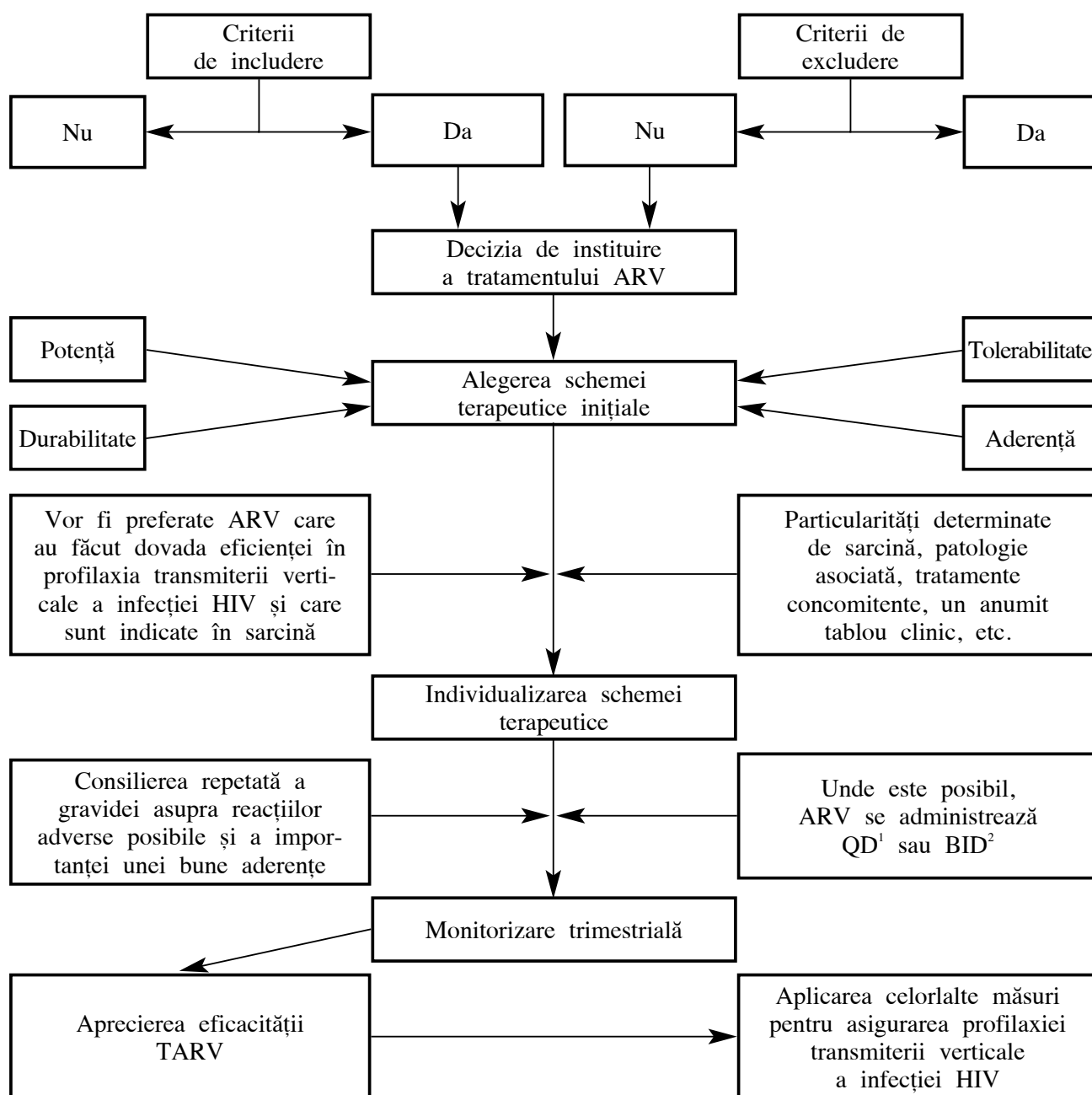
b) gravidă seropozitivă „naivă“, care nu îndeplinește criteriile pentru inițierea TARV, dar care are valori ale ARN-HIV >1.000 copii/ml: deși au existat numeroase controverse în ceea ce privește atitudinea față de gravidele aflate în această situație, astăzi tot mai mulți specialiști recomandă inițierea terapiei HAART în vederea reducerii riscului de transmitere verticală a infecției HIV;

c) gravidă seropozitivă „naivă“ cu ARN-HIV <1.000 copii/ml: datorită riscului redus de transmitere verticală a infecției HIV nu este recomandată terapia HAART; se inițiază doar profilaxie cu antiretrovirale.

a) **gravidă cu indicație de HAART** va începe tratamentul din săptămâna 14 de amenoree (vezi figura 5). Sunt contraindicate medicamentele antiretrovirale cu risc teratogen (EFV, ddC sau hidroxiureea), cele cu risc crescut de toxicitate pentru făt (IDV), precum și cele cu risc fetal insuficient cunoscut (ABC, APV, LPV/r). Schema ARV inițiată trebuie să conțină ZDV, care va fi administrat antepartum, intrapartum și postpartum.

CATEGORIA CLINICĂ	NIVEL CD4 (cel/mmc)	ARN-HIV (c/ml) RT-PCR	RECOMANDARE
Simptomatic	Orice valoare	Orice valoare	Se tratează
Asimptomatic	<200	Orice valoare	Se tratează
	200-350	Orice valoare	Tratamentul ART poate fi inițiat în funcție de: - evoluția CD4 și/sau ARN-HIV și - riscul de progresie a infecției HIV
	>350	>50.000	Se poate lua în discuție oportunitatea TARV în funcție de: - evoluția CD4 și/sau ARN-HIV și - riscul de progresie a infecției HIV
	>350	<50.000	Se amână inițierea TARV

**Tabelul 8. Indicații pentru instituire a terapiei ARV în România (2004)**



**Figura 5. Algoritm de instituire a terapiei antiretrovirale la gravida naivă, cu indicații de TARV sau cu ARN-HIV >1.000copii/ml**

1 QD - doză unică pe zi

2 BID - de două ori pe zi

Dacă gravida prezintă un risc crescut de a naște înainte de termen, HAART va fi inițiată imediat după trecerea primului trimestru de sarcină și înainte de jumătatea trimestrului al doilea.

În România regimul constituit din ZDV (300 mg de 2 ori/zi), 3TC (150 mg de 2 ori/zi) și NFV (1250 mg de 2 ori/zi) trebuie să fie recomandat tuturor gravidelor care necesită TARV sau care au ARN-HIV >1.000 copii/ml, indiferent de statusul clinic sau imunologic.

Având în vedere riscul crescut de hepatotoxicitate la gravidele cu CD4 >250 cel/mmc care inițiază TARV cu NVP, schemele cu ZDV (300 mg de 2 ori/zi), 3TC (150 mg de 2 ori/zi) și NVP (200 mg doză unică timp de 14 zile, iar apoi 200 mg de 2 ori/zi) se recomandă a fi utilizate cu atenție, la gravidele cu CD4 <250 cel/mmc, precum și la cele cu CD4 >250 cel/mmc, dar la care se poate monitoriza mai frecvent nivelul transaminazelor hepatice.

**b) gravida fără indicații de TARV, dar cu ARN-HIV plasmatic  $\geq$  1.000 copii/ml:**

- În această situație se recomandă inițierea la 28 de săptămâni de amenoree a unei triterapii HAART care să includă ZDV; asocierea d4T+ddI este contraindicată.
- Totuși, din cauza riscului mare de transmitere a infecției HIV și pentru a obține o reducere optimală și în timp util a încărcăturii virale materne trebuie avută în vedere posibilitatea inițierii unei triterapii care să conțină ZDV imediat după primul trimestru de sarcină (14 săptămâni).
- Cezariana programată este cea mai bună opțiune pentru naștere; ea este cu atât mai mult indicată în cazul în care, la 34-36 de săptămâni, nu se obține o încărcătură virală nedetectabilă.
- Prescrierea unei biterapii compusă din 2 INRT sau 1INRT + 1INNRT (NVP) nu permite obținerea unei reduceri optimale a încărcăturii virale și riscă să compromită alternativele terapeutice pentru mamă și copil (în cazul în care este infectat); această alternativă nu este recomandată.

În cazul gravidelor care refuză în deplină cunoștință de cauză schema TARV maximală se va asigura profilaxie cu ZDV începând cu săptămâna 28 de amenoree; în această situație se recomandă cezariana programată.

**c) gravida cu ARN-HIV <1.000 copii/ml**

- La gravida asimptomatică, cu ARN-HIV <1.000 copii/ml se aplică tratamentul ARV pentru profilaxia transmiterii materno-fetale a infecției HIV. Tratamentul ARV este inițiat la începutul trimestrului trei de sarcină pentru a limita durata expunerii fătului la medicamente potențial toxice.

- Tratatamentul cu ZDV în monoterapie rămâne profilaxia de primă intenție; el se inițiază în săptămâna 28 de amenoree și se administrează antepartum, intrapartum și postpartum, conform datelor din tabelul 9. În această situație se asociază obligatoriu cezariana programată în săptămâna 38 de amenoree.
- Dacă cezariana nu poate fi efectuată din motive obstetricale, datorită refuzului mamei sau în caz de risc crescut de naștere prematură se impune administrarea unui tratament ARV combinat, care să garanteze o reducere maximală a riscului de transmitere verticală:
  1. ZDV+3TC, (această schemă prezintă riscul selecționării mutantelor rezistente la 3TC, cu reducerea opțiunilor terapeutice ulterioare) sau
  2. adăugarea la un regim cu ZDV administrat antepartum, intrapartum și postpartum a două doze de NVP (nevirapină), la începutul travaliului și apoi la nou-născut poate să reducă teoretic riscul transmiterii verticale, dar aduce un risc crescut de dezvoltare a rezistenței la NVP și nu este de regulă recomandat;
  3. au fost propuse și scheme conținând ZDV + 1 IP sau 2 IP, dar eficacitatea acestora nu a fost încă evaluată.

După naștere tratamentul ARV poate fi oprit dacă mama păstrează un nivel al limfocitelor CD4 >350 celule/mm<sup>3</sup>; se va produce o creștere a încărcăturii virale materne care nu va fi cu mult mai mare decât valoare anterioară inițierii TARV. Se impune un bilanț clinic, imunologic și virusologic la interval de câteva săptămâni după naștere pentru a rediscuta eventualele indicații terapeutice pentru mamă (conform criteriilor de inițiere a TARV la adult).

PERIOADA DE TRATAMENT	FORME DE PREZENTARE A ZDV	POSOLOGIE	DEBUTUL PROFILAXIEI	ÎNCHEIEREA PROFILAXIEI
Sarcină	capsule de 100 mg	500mg-600mg/zi: 100 mgx5/zi; 200 mgx3/zi; 300 mgx2/zi	Între 14 și 34 de săptămâni de amenoree	În momentul declanșării travaliului
Naștere: - vaginală  - cezariană programată	Soluție injectabilă de 200mg/20 ml  idem	Doză de încărcare de 2 mg/kg timp de 1 oră urmată de o doză de întreținere de 1 mg/kg/oră  idem	De la intrarea în travaliu sau de la declanșarea acestuia Cu 3-4 ore înainte de intervenție	Până la ligaturarea cordonului ombilical  idem
Nou-născut: - pe cale orală - perfuzie	Soluție buvabilă 100mg/10ml Soluție injectabilă de 200 mg/20 ml	2mg/kg la fiecare 6 ore  1,5 mg/kg la fiecare 6 ore	Între 8 și 12 ore de la naștere idem	Până la 6 săptămâni de viață idem

**Tabelul 9. Modul de utilizarea al profilaxiei cu ZDV la gravida HIV-pozitivă**

### 3.6.1.2. Femeie seropozitivă în TARV, cu sarcină care a debutat sub antiretrovirale

Pentru femeia seropozitivă aflată sub TARV și la care survine o sarcină se recomandă în general continuarea terapiei. Gravida trebuie informată despre riscurile embrio-fetotoxice ale antiretroviralelor care impun o supraveghere atentă a dezvoltării fetale. Există o serie de circumstanțe în care este necesară schimbarea unor antiretrovirale din schema inițială: intoleranță maternă, medicamente cu potențial teratogen în primul trimestru de sarcina (EFV, ddC, hidroxiureea).

Terapia HAART nu va fi înlocuită niciodată cu combinații suboptimale deoarece acestea pot conduce la selecționarea mutantelor HIV rezistente.

Din cauza riscurilor embriotoxice, atunci când sarcina este confirmată de la debut, se va lua în discuție posibilitatea întreruperii temporare, dar complete, a schemei ARV (consecințele nu sunt cunoscute cu exactitate), cu reluarea acesteia după primul trimestru de sarcină. Dacă se decide întreruperea tratamentului, toate medicamentele trebuie întrerupte simultan, și apoi reintroduse simultan, pentru a scădea riscul apariției de mutații de rezistență. De regulă însă diagnosticul de sarcină este confirmat după săptămâna 6-8.

La gravida seropozitivă sub TARV se disting două situații diferite:

● **tratamentul ARV este eficient și bine tolerat:**

- Dacă gravida prezintă sub TARV o situație imuno-virusologică satisfăcătoare și stabilă (CD4 >350 celule/mm<sup>3</sup>; ARN-HIV <400 copii/ml) nu este necesară modificarea schemei terapeutice, cu excepția cazurilor în care aceasta conține ARV contraindicate din cauza toxicității lor embrio-fetale (EFV, ddC, IDV) sau materne (d4T+ddI).
- Până în prezent este recomandabil ca ZDV să facă parte din toate regimurile ARV utilizate la gravidele seropozitive. Deoarece multe femei au primit ZDV în regimurile anterioare, o reîntoarcere la ZDV poate reduce eficacitatea regimului. În acest context există două alternative:
  1. se preferă păstrarea schemei curente, cu introducerea ZDV intrapartum și postpartum;
  2. se reintroduce ZDV în asociere cu un al patrulea ARV (NVP la gravida „naivă“ pentru INNRT, SQV+RTV sau SQV+NfV).
- Dacă încărcătura virală maternă rămâne nedetectabilă sub terapia urmată, nu se recomandă cezariană programată.
- Dacă la sfârșitul sarcinii încărcătura virală maternă devine detectabilă (>400 copii/ml) sub terapia ARV și dacă condițiile obstetricale permit, se recomandă cezariană programată.

- Deoarece NVP adăugată intrapartum la o schemă stabilită și eficientă nu scade rata transmiterii și are potențial crescut de apariție a rezistenței, adăugarea ei în travaliu la femeile care primesc deja TARV nu este recomandată.

- **tratament ARV inefficient**

- Dacă TARV urmat de gravidă este inefficient (ARN-HIV >400 copii/ml) se impune schimbarea schemei, după o prealabilă verificare a aderenței la tratament.
- Se va alege o nouă schemă terapeutică alcătuită din 2 INRT + 1IP sau 1 INNRT (NVP), în funcție de antecedentele terapeutice, toleranță și rezultatele testelor de rezistență genotipică. În măsura posibilităților, noua schemă va conține ZDV și va evita ddC, EFV și asocierea ddI+d4T.
- Dacă ARN-HIV <1.000 copii/ml, schimbarea schemei ARV poate fi făcută la începutul trimestrului trei de sarcină.
- Dacă încărcătura virală maternă devine nedetectabilă sub noua terapie, nu se recomandă cezariană programată.
- Dacă la sfârșitul sarcinii încărcătura virală maternă rămâne detectabilă (>400 copii/ml) sub noua terapie ARV și dacă condițiile obstetricale permit, se recomandă cezariană programată.

### **3.6.1.3. Gravida seropozitivă nesupravegheată, netratată și/sau cu diagnostic de infecție HIV pus tardiv**

- Dacă gravida este luată în supraveghere către sfârșitul sarcinii, depistarea infecției HIV se poate realiza printr-un test HIV rapid. Confirmarea diagnosticului de infecție HIV trebuie să se facă printr-un test clasic.
- Dacă gravida este luată în supraveghere după intrarea în luna a 8-a de sarcină, dar înainte de debutul travaliului este esențial să se obțină o reducere rapidă a încărcăturii virale materne cu un tratament ARV puternic, de regulă triterapie cu 2 INRT (cu ZDV obligatoriu) + 1IP sau 2INRT + 1INNRT. Intrapartum și postpartum se recomandă ZDV la mamă și respectiv la nou-născut. Cezariana programată este obligatorie (în absența contraindicațiilor obstetricale).
- Dacă triterapia nu poate fi aplicată se recomandă ZDV + 3TC. Asocierea de NVP în monodoză la mamă și respectiv la nou-născut nu a determinat o reducere a transmiterii materno-fetale a infecției HIV, dar a adăugat riscul apariției rezistenței la INNRT. Din aceste motive nu este recomandată adăugarea NVP la o schemă ARV anterioară.
- Dacă gravida seropozitivă se prezintă în travaliu, se recomandă ZDV în perfuzie, pe toată durata travaliului, în asociere cu 3TC și cu o mono-

doză de NVP. La nou-născut se administrează ZDV+ 3TC, în asocieră cu NVP, cât mai repede după naștere. Dacă mama nu a primit doza de NVP la debutul travaliului, nou-născutul va primi o nouă doză în ziua a treia de la naștere. Această indicație este valabilă și în cazul tulpinilor HIV materne cu mutații de rezistență la ZDV. Se pot utiliza atât la mamă, cât și la nou-născut scheme doar cu ZDV și NVP (alternativă mai puțin recomandată în ultimul timp).

- Dacă mama se prezintă în travaliu și nu a primit profilaxie specifică, se recomandă testarea rapidă pentru depistarea infecției HIV. În cazul a două teste rapide pozitive se va institui profilaxie la nou-născut cu ZDV și 3TC (timp de minimum 6 săptămâni), în asocieră cu o doză de NVP administrată cât mai repede după naștere. Se poate utiliza la nou-născut și profilaxia cu ZDV (6 săptămâni) și o doză de NVP (alternativă mai puțin recomandată în ultimul timp).
- Unii specialiști recomandă la nou-născutul cu risc crescut de transmitere a infecției HIV profilaxia cu ZDV+3TC+NVP timp de 6 săptămâni.

ARV	PREMATUR	NOU-NĂSCUT	COPIL MARE	ADULT(<60KG)	ADULT(>60KG)
ZDV	1,5mg/kg la 12 ore	2mg/kg la 6 ore	160mg/m <sup>2</sup> la 8 ore	300mg la 12 ore	300mg la 12 ore
ddI		50mg/m <sup>2</sup> la 12 ore	90mg/m <sup>2</sup> la 12 ore	125mg la 12 ore	200mg la 12 ore
ddC	Nu se utilizează în timpul sarcinii				
d4T			1mg/kg la 12 ore	30mg la 12 ore	40mg la 12 ore
3TC		2mg/kg la 12 ore	4mg/kg la 12 ore	150mg la 12 ore	150mg la 12 ore
FTC				200 mg/zi	200 mg/zi
TDF			175 mg/m <sup>2</sup> /zi	300 mg/zi	300 mg/zi
ABV		8mg/kg la 12 ore	8mg/kg la 12 ore	300mg la 12 ore	300mg la 12 ore
NVP		5mg/kg la 12 ore	120-200mg/m <sup>2</sup> la 12 ore	200mg la 12 ore	200mg la 12 ore
DLV	Nu se utilizează în timpul sarcinii				
EFV	Nu se utilizează în timpul sarcinii				
SQV				1200mg la 8 ore	1200mg la 8 ore
IDV	Nu este recomandată utilizarea IDV în timpul sarcinii				
RTV			400mg/m <sup>2</sup> la 12 ore	600mg la 12 ore	600mg la 12 ore
NFV		10mg/kg la 8 ore	30mg/kg la 8 ore	750mg la 8 ore	750mg la 8 ore
LPV/r			230mg/m <sup>2</sup> + 57,5 mg/m <sup>2</sup> , la 12 ore	400mg + 100mg la 12 ore	400mg + 100mg la 12 ore
ATV				400 mg/zi	400 mg/zi
FPV				1400 mg la 12 ore	1400 mg la 12 ore
APV			20mg/kg la 12 ore	1200mg la 12 ore	1200mg la 12 ore

*Tabelul 10. Doze de ARV*

### 3.6.1.4. Femeie seropozitivă sub TARV care dorește o sarcină

Este o situație tot mai frecvent întâlnită în practica terapeutică. Se disting două situații în funcție de răspunsul obținut sub TARV inițial:

● **tratament ARV eficient:**

- Dacă rezultatele imunovirusologice sunt satisfăcătoare și stabile (CD4 >350 celule/mm<sup>3</sup> și ARN-HIV <400 copii/ml) tratamentul ARV va fi menținut. În măsura în care este posibil el va conține ZDV; vor fi modificate schemele care conțin ddC, EFV și d4T+ddI.
- Opțiunea de a întrerupe complet și tranzitoriu TARV înainte de concepție și apoi pe toată durata primului trimestru de sarcină poate fi luată în discuție la o femeie fără antecedente severe de imunodepresie. TARV va fi reluată în trimestrul al doilea de sarcină.

● **tratament ARV ineficient:**

- Femeia va fi informată că această situație nu este optimă pentru apariția unei sarcini;
- Dacă sarcina este totuși dorită se va schimba schema ARV înaintea procesului de concepție, pe baza rezultatelor testelor de rezistență genotipică și în funcție de alternativele disponibile.

**N.B.** Deoarece în România nu este disponibilă forma injectabilă de ZDV, în toate circumstanțele în care este recomandată administrarea de ZDV în perfuzie i.v. se va recurge la următoarea substituție:

- la începutul travaliului 600 mg ZDV oral, apoi 300 mg ZDV oral la fiecare 3 ore, pe toată durata travaliului, plus
- 150 mg 3TC oral la începutul travaliului, continuat cu 150 mg 3TC oral la fiecare 12 ore, pe toată durata travaliului.

### ***3.6.2. Profilaxia transmiterii verticale prin intervenții obstetricale. Îngrijirea în timpul travaliului a gravidei infectate cu HIV și a nou-născutului***

În timpul travaliului și al nașterii sunt necesare acțiuni specifice, pentru a asigura îngrijirea optimă a mamei și a nou-născutului și pentru siguranța personalului medico-sanitar.

#### **3.6.2.1. Precauțiuni universale**

În timpul nașterii, la toate pacientele, trebuie folosite mănuși, halate și ochelari de protecție; trebuie avută o grijă deosebită pentru evitarea înțepăturilor și trebuie să existe un loc sigur de depozitare a acelor și a bisturiilor folosite.

#### **3.6.2.2. Se va evita orice procedură invazivă care nu este necesară**

Acestea includ monitorizarea scalpului fetal sau recoltarea de sânge (amniocenteză etc.), care pot crește riscul transmiterii. Aceste proceduri trebuie efectuate doar când au indicații obstetricale stricte și când se anticipează că timpul de monitorizare este scurt.



### **3.6.2.3. Se va evita ruperea artificială a membranelor**

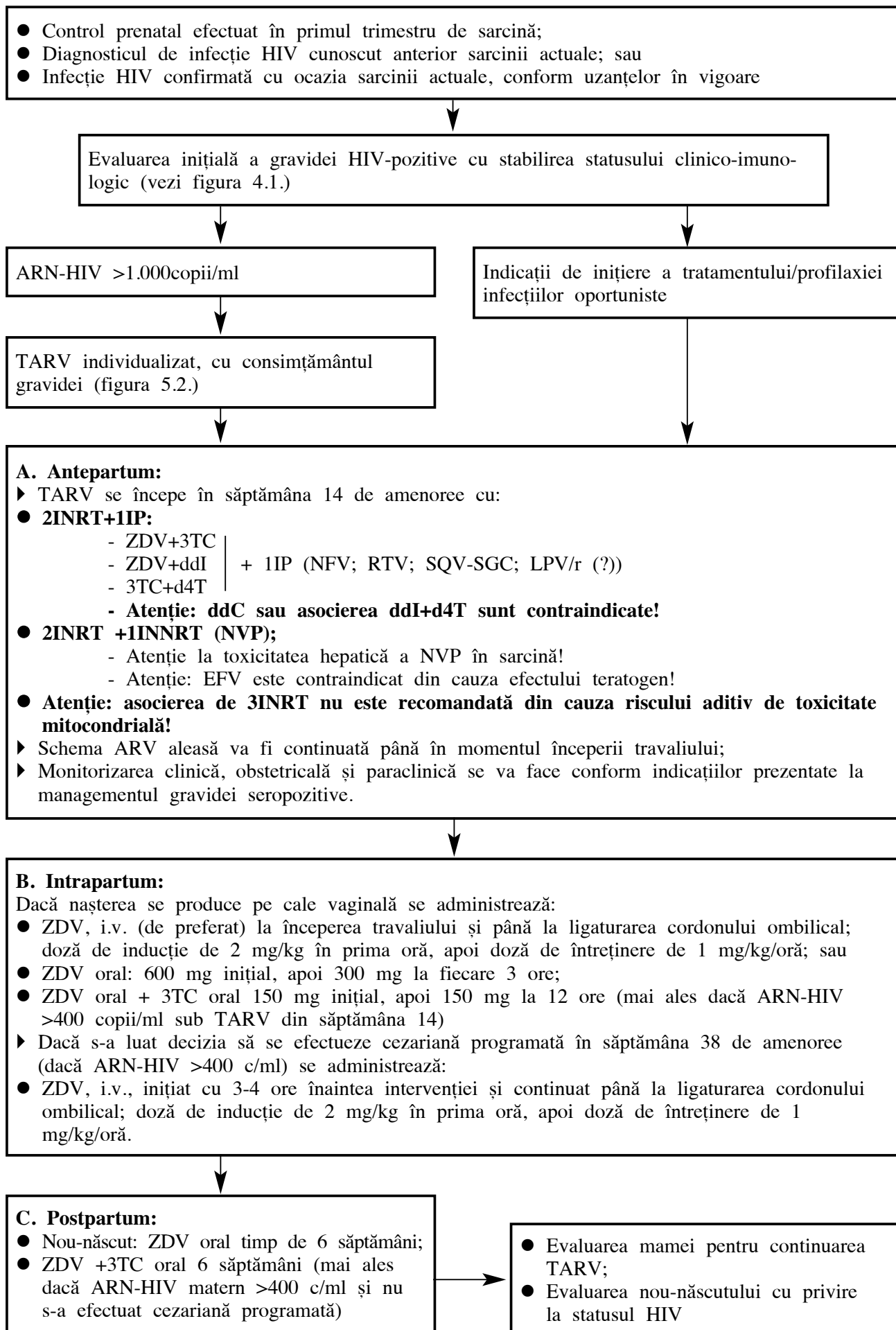
Și se va lua în considerare scurtarea travaliului pe cât de mult posibil (ex. folosirea oxitocinei și vacuum-extracția pentru scurtarea celui de-al doilea stadiu al travaliului). Riscurile de transmitere cresc odată cu creșterea duratei travaliului și o perioadă de membrane rupte mai mare de 4 ore. Cezariana poate reduce riscul de transmitere verticală a infecției HIV cu condiția să fie efectuată cât mai repede după ruperea membranelor.

### **3.6.2.4.: Se va evita epiziotomia**

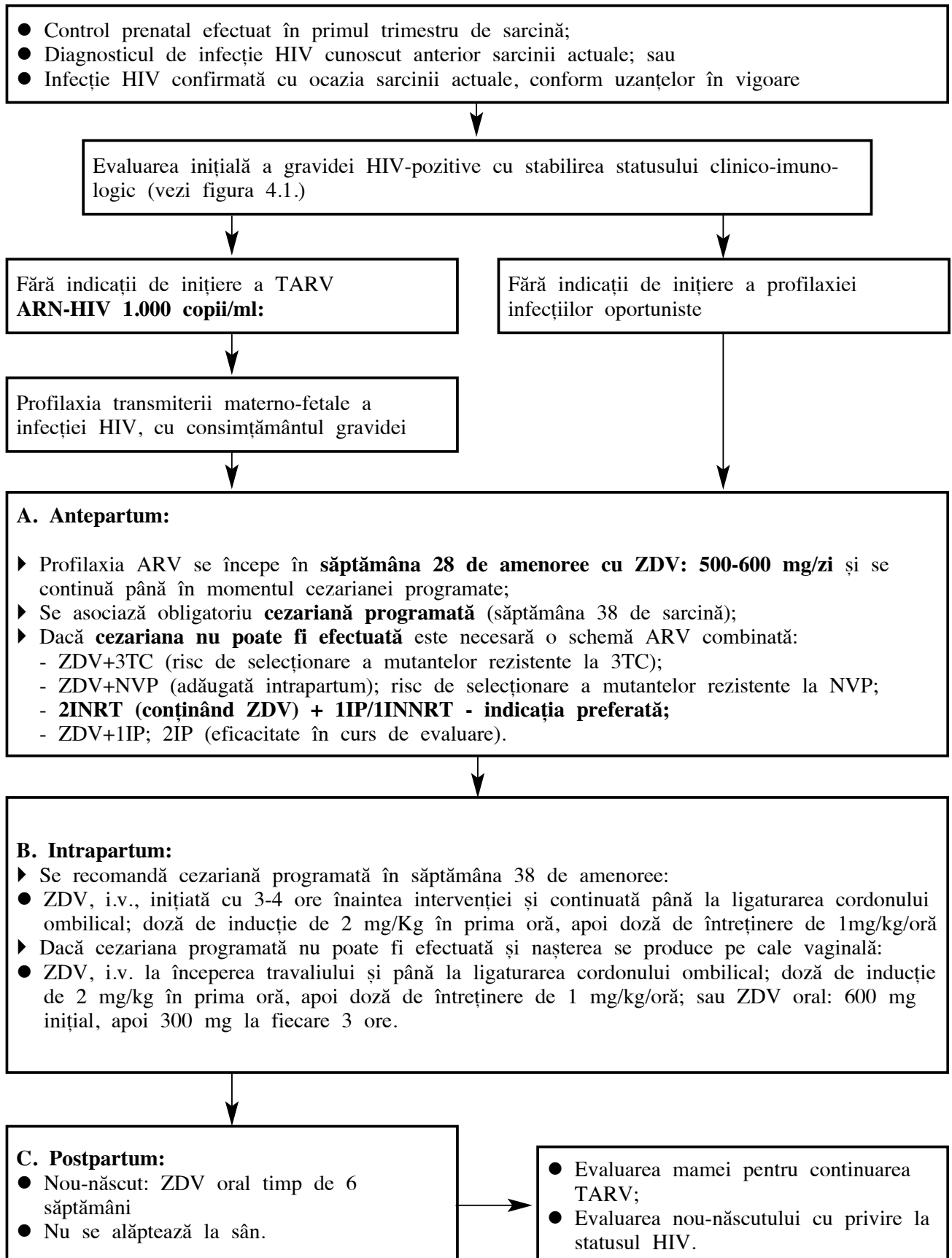
### **3.6.2.5.: Cordonul ombilical trebuie pensat imediat după naștere**

### **3.6.2.6.: Toaleta nou-născutului:**

Imediat după naștere se va spăla nou-născutul de secrețiile genitale materne cu apă și săpun; se vor aspira secrețiile din orofaringe.



**Figura 1. Algoritm pentru tratamentul gravidei HIV-pozitive „naive“, cu indicație de TARV**



*Figura II. Algoritm pentru profilaxia transmiterii verticale a infecției HIV la gravida seropozitivă, fără indicație de TARV*

- Control prenatal efectuat în primul trimestru de sarcină;
- Diagnosticul de infecție HIV cunoscut anterior sarcinii actuale;
- Femeia seropozitivă se află sub TARV +/- profilaxie IO.

## B. Antepartum:

### 1. TARV eficient și bine tolerat:

- ▶ Se continuă schema ARV inițială sau se modifică numai ARV contraindicate pentru produsul de concepție (EFV, ddC, IDV), sau mamă (ddI+d4T);
- ▶ La gravidele cu eșec în antecedente la scheme cu ZDV:
  - se păstrează schema curentă, cu introducerea ZDV intrapartum și postpartum;
  - se reintroduce ZDV în asociere cu un al 4-lea ARV (NVP la gravida naivă la INNRT-atenție la toxicitatea hepatică; SQV+RTV; SQV+NFV)

### 2. TARV ineficient:

- ▶ Se alege o nouă schemă ARV cu 2 INRT+1IP sau 2INRT+1INNRT (NVP), în funcție de antecedentele terapeutice, toleranță, teste de rezistență genotipică. Noua schemă va conține (dacă este posibil) ZDV și va evita ARV contraindicate;
- ▶ Dacă ARN-HIV <1.000 copii/ml, schimbarea schemei ARV poate fi făcută la începutul trimestrului III;
- ▶ Dacă sub noua schemă încărcătura virală rămâne detectabilă (>400 copii/ml) la sfârșitul sarcinii se recomandă cezariană programată.

↓ Săptămâna 34-36 - determinare ARN-HIV

## B. Intrapartum:

- ▶ Dacă se efectuează cezariană programată în săptămâna 38 de amenoree:
  - ZDV, i.v., inițiată cu 3-4 ore înaintea intervenției și continuată până la ligaturarea cordonului ombilical; doză de inducție de 2 mg/kg în prima oră, apoi doză de întreținere de 1mg/kg/oră
- ▶ Dacă nașterea se produce pe cale vaginală:
  - ZDV, i.v. (**de preferat**) la începutul travaliului și până la ligaturarea cordonului ombilical; doză de inducție de 2 mg/kg în prima oră, apoi doză de întreținere de 1 mg/kg/oră; sau
  - ZDV oral: 600 mg inițial, apoi 300 mg la fiecare 3 ore;
  - ZDV + 3TC oral, dacă ARN-HIV >400 c/ml și nu s-a efectuat cezariană programată

## C. Postpartum:

- Nou-născut: ZDV oral timp de 6 săptămâni;
- Nou-născut: ZDV+3TC oral timp de 6 săptămâni;
- Dacă încărcătura virală maternă a rămas >1.000 copii/ml sub noua schemă și nu s-a efectuat cezariană programată se consideră că există risc crescut de transmitere a infecției HIV și nou-născutul primește ZDV+3TC (6 săptămâni) + NVP (priză unică); unii specialiști recomandă ZDV+NVP timp de 6 săptămâni;
- Nu se alăptează la sân.

- Evaluarea mamei pentru continuarea TARV;
- Evaluarea nou-născutului cu privire la statusul HIV

**Figura III. Algoritm pentru profilaxia transmiterii materno-fetale a infecției HIV la gravida seropozitivă aflată sub TARV**

- Control prenatal efectuat în ultimul trimestru de sarcină;
- Diagnosticul de infecție HIV cunoscut anterior sarcinii actuale; sau
- Infecție HIV confirmată cu ocazia sarcinii actuale, conform uzanțelor în vigoare

#### A. Antepartum:

- ▶ Dacă gravida este luată în supraveghere către sfârșitul sarcinii, depistarea infecției HIV se poate realiza printr-un test rapid; necesită confirmare prin metodologia clasică;
- ▶ Dacă gravida este depistată în luna a 8-a, dar înainte de debutul travaliului se inițiază de urgență triterapie:
  - 2INRT (cu ZDV obligatoriu) + 1IP/1INNRT;
  - Cezariana programată este obligatorie (în absența contraindicațiilor).
- ▶ Dacă triterapia nu poate fi aplicată se recomandă:
  - ZDV+3TC +/- o doză de NVP intrapartum; ZDV+3TC se continuă la mamă încă 7 zile după naștere (pentru prevenirea apariției mutațiilor de rezistență la NVP, care are T50 lung)
  - Cezariana programată este obligatorie (în absența contraindicațiilor).

#### B. Intrapartum:

- ▶ Dacă se efectuează cezariană programată în săptămâna 38 de amenoree:
  - ZDV, i.v., inițiată cu 3-4 ore înaintea intervenției și continuată până la ligaturarea cordonului ombilical; doză de inducție de 2 mg/kg în prima oră, apoi doză de întreținere de 1 mg/kg/oră;
  - Se asociază o doză de NVP înaintea intervenției chirurgicale
- ▶ Dacă nașterea se produce pe cale vaginală:
  - ZDV, i.v. (de preferat), la începerea travaliului și până la ligaturarea cordonului ombilical; doză de inducție de 2 mg/kg în prima oră, apoi doză de întreținere de 1 mg/kg/oră; sau
  - ZDV oral: 600 mg inițial, apoi 300 mg la fiecare 3 ore;
  - Se asociază o doză de NVP la începerea travaliului.
- ▶ Dacă gravida seropozitivă se prezintă în travaliu se recomandă:
  - ZDV în perfuzie pe toată durata travaliului + 3TC oral + o doză de NVP.
  - Se poate utiliza doar ZDV în perfuzie + o doză de NVP (schema este mai puțin recomandată în ultimul timp).

#### C. Postpartum:

- Nou-născut: ZDV+3TC oral timp de 6 săptămâni + o doză de NVP;
- Nou-născutul poate primi ZDV oral 6 săptămâni + o doză de NVP (schema mai puțin recomandată în ultimul timp);
- Dacă se consideră că există risc crescut de transmitere a infecției HIV nou-născutul poate primi ZDV+3TC+NVP timp de 6 săptămâni
- Nu se alăptează la sân.

- Evaluarea mamei pentru continuarea TARV;
- Evaluarea nou-născutului cu privire la statusul HIV

*Figura IV. Algoritm pentru profilaxia transmiterii materno-fetale a infecției HIV la gravida seropozitivă nesupravegheată, netratată și/sau cu diagnostic de infecție HIV pus tardiv*

### 3.7. Supravegherea evoluției gravidei seropozitive:

#### a) Supravegherea evoluției infecției HIV și a modului de aplicare a măsurilor specifice de profilaxie a transmiterii verticale

Pe baza datelor anamnezice, a examenului obiectiv și a rezultatelor paraclinice s-a precizat stadiul clinico-imunologic și riscul de progresie a infecției HIV și în funcție de acestea s-a inițiat terapia antiretrovirală sau doar profilaxia antiretrovirală a transmiterii materno-fetale a infecției HIV; de asemenea, s-a instituit terapia sau profilaxia principalelor infecții oportuniste asociate.

Până la naștere gravida seropozitivă se va prezenta periodic la medicul infecționist în vederea continuării TARV/profilaxiei ARV a infecției HIV, a monitorizării aderenței la terapie, a monitorizării apariției principalelor reacții adverse asociate cu medicația ARV utilizată și a managementului adecvat al acestor reacții adverse.

Intervalul dintre vizite va fi conform rutinei standard, adăugându-se vizite suplimentare dacă apar complicații. De obicei, vizitele sunt lunare până în săptămâna 28 de sarcină, apoi la fiecare 14 zile până în săptămâna 36, după care, săptămânal, până la naștere (vezi tabelul 4). Dacă apar semne sau simptome definitorii de SIDA, intervalul dintre vizite va fi individualizat.

Dacă nivelul limfocitelor CD4 este  $>500$  celule/mmc, numărătoarea CD4 poate fi repetată la fiecare 6 luni. Dacă nivelul CD4 este  $<500$  celule/mmc, se repetă determinarea la fiecare 3 luni. Dacă nivelul CD4 este  $<200$  celule/mmc, se repetă testul, dar se începe imediat chimioprofilaxia primară pentru PCP.

Dacă serologia pentru toxoplasmoză este negativă (IgG și IgM) se repetă testul la fiecare 3 luni. Dacă acesta se pozitivează în perioada prenatală se începe tratamentul specific.

Dacă serologia pentru sifilis este negativă, se repetă testul la fiecare 3 luni. Dacă acesta se pozitivează, se începe imediat tratamentul specific.

LUNA DE SARCINĂ	FRECVENȚA CONTROALELOR	SEROLOGIE SIFILIS	SEROLOGIE TOXOPLASMOZĂ	CD4	ARN-HIV	TARV SAU PROFILAXIE ARV
I	1/lună					1 <sup>a</sup>
II	1/lună					1 <sup>a</sup>
III	1/lună	X	X	a*/b**		1 <sup>a</sup>
IV	1/lună					1 <sup>a/2</sup> <sup>b</sup>
V	1/lună					1 <sup>a/2</sup> <sup>b</sup>
VI	1/lună	X	X	b**		1 <sup>a/2</sup> <sup>b</sup>
VII	1/lună					1 <sup>a/2</sup> <sup>b/3</sup> <sup>c</sup>
VIII	2x/lună					1 <sup>a/2</sup> <sup>b/3</sup> <sup>c</sup>
IX	4x/lună (săptămânal)	X	X	a*/b**	X****	1 <sup>a/2</sup> <sup>b/3</sup> <sup>c</sup>

**Tabelul 11. Programarea controalelor medicale pentru gravida seropozitivă**

**a\*** = la CD4>500 celule/mm<sup>3</sup> testarea se repetă la 6 luni interval;  
**b\*\*** = la CD4<500 celule/mm<sup>3</sup> testarea se repetă la fiecare 3 luni;  
**X\*\*\*** = ARN-HIV se repetă la fiecare 3 luni; în funcție de valoarea de la 34-36 de săptămâni de sarcină se recomandă cezariana programată.

**1<sup>a</sup>** = la pacienta cu indicație de TARV, schema ARV se continuă pe tot parcursul sarcinii;

**2<sup>b</sup>** = la pacienta cu indicație de TARV și sarcină depistată din prima lună se recomandă întreruperea schemei ARV în primul trimestru de sarcină;

**3<sup>c</sup>** = la gravida fără indicație de TARV, profilaxia ARV a transmiterii materno-fetale a infecției HIV se inițiază la începutul lunii a VII-a de sarcină.

Dacă AgHBs și anti-HBc sunt negative se va începe vaccinarea împotriva hepatitei de tip B.

Câteva particularități în profilaxia și tratamentul principalelor infecții oportuniste la gravidă (vezi și capitolul special) sunt prezentate în tabelul 12.

AGENTUL INFECȚIOS	COMENTARII
<i>Pneumocystis carinii</i>	Profilaxie și terapie la fel ca la o persoană infectată negravidă; este necesară avertizarea neonatologului asupra utilizării sulfamidei la gravidă.
<i>Toxoplasma gondii</i>	Terapie și profilaxie secundară la fel ca la o persoană infectată negravidă; profilaxia primară se face cu trimetoprim/sulfametoxazol.
<i>Mycobacterium avium complex</i>	Pentru profilaxia primară se folosește azitromicina de primă intenție; claritromicina este teratogenică la animale; pentru terapia de întreținere azitromicină asociat cu etambutol.
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Pentru profilaxie în timpul sarcinii se preferă izoniazida.
<i>Candida</i>	Profilaxia nu este indicată; au fost raportate 4 cazuri de anomalii craniofaciale și scheletale la copii cu expunere prelungită <i>in utero</i> la fluconazol.
<i>Cryptococcus neoformans</i>	Nu se recomandă profilaxie primară; se poate lua în considerare utilizarea amfotericinei B în primul trimestru.
<i>Citomegalovirus</i>	Nu se recomandă profilaxie primară.
<i>Herpes simplex virus</i>	Profilaxie și tratament la fel ca pentru o persoană infectată negravidă.

**Tabelul 12. Particularități în profilaxia și tratamentul principalelor infecții oportuniste**

### b) Supravegherea obstetricală

Deoarece este vorba despre o sarcină cu risc medical, supravegherea obstetricală urmărește:

- să cerceteze și să prevină nașterea prematură; în caz de risc crescut sau de amenințare de naștere prematură profilaxia cu antiretrovirale a transmiterii materno-fetale a infecției HIV trebuie începută precoce pentru a fi eficientă virusologic;
- detectarea și tratamentul infecțiilor transmisibile sexual previn nașterea prematură și reduc riscul transmiterii materno-fetale a infecției HIV;
- indicațiile eventuale de amniocenteză sau alte proceduri invazive (amnioscopie, cerclaj al colului uterin) vor fi evaluate judicios și discutate cu

gravida; realizarea lor va fi precedată de profilaxie antiretrovirală inițiată cu minimum 15 zile înainte de intervenția respectivă;

- în momentul nașterii sunt contraindicate versiunea fetală prin manevre externe, amnioscopia și montarea de electrozi la nivelul scalpului fetal;
- opțiunea unei cezariene programate la 38 de săptămâni de sarcină trebuie avută în vedere în strategia de prevenire a transmiterii materno-fetale a infecției HIV.

Supravegherea fetală riguroasă se impune:

- în prezența unei patologii materne în care riscul de moarte fetală este crescut (hemoglobinopatii, insuficiența renală cronică, lupusul eritematos sistemic, hipertensiunea arterială și diabetul zaharat);
- în prezența unor condiții legate de sarcină în care riscul de moarte fetală este crescut: hipertensiunea indusă de sarcină, reducerea mișcărilor fetale, oligohidramnios, polihidramnios, retard în creșterea intrauterină, sarcină post-termen, izoimunizare ușoară sau moderată, sarcină multiplă.

### ***3.8. Supravegherea evoluției copilului născut din mamă infectată cu HIV***

#### ***3.8.1. Definiția infecției HIV la copilul sub 13 ani, CDC-Atlanta, 1994***

##### **1.1. Infecția HIV**

● copil mai mic de 18 luni, cunoscut seropozitiv sau născut din mamă cunoscută cu infecție HIV, având:

- 2 rezultate pozitive separate (excluzând sângele din cordonul ombilical) la:
  - cultura virală
  - sau
  - PCR-ARN
  - sau
  - PCR-ADN
  - sau
  - Ag p24

SAU

- întrunește criteriile clinice pentru diagnosticul SIDA, stabilite în 1987.

● copil mai mare de 18 luni născut din mamă infectată sau orice copil infectat pe alte căi care:

- este seropozitiv ELISA pentru HIV, confirmat prin Western Blot

SAU

- întrunește criteriile de diagnostic de la punctul precedent.



## 1.2. Expunere perinatală

- copil care nu întrunește criteriile de mai sus și:
  - este seropozitiv ELISA pentru HIV și Western blot și are sub 18 luni la data testului

SAU

- este născut din mamă cu infecție HIV, dar are serologia ignorată.

## 1.3. Seroreverter

- copil de orice vârstă al unei mame infectate HIV

ȘI

- seronegativ ELISA pentru Ac HIV la 2 teste executate între 6 și 18 luni sau un test negativ executat peste 18 luni

ȘI

- nu există alt argument de laborator al infecției HIV (nu a avut teste de detecție virală pozitive)

ȘI

- nu există nici o condiție clinică din definiția SIDA (1987).

## 1.4. Infecția tranzitorie

Au fost semnalate cazuri de copii născuți din mame seropozitive care au avut semne tranzitorii de infecție, inclusiv PCR pentru ADN și ARN viral și culturi virale pozitive, în perioada imediat postpartum. Deși a apărut tentația să se considere erori de laborator, această eventualitate a fost eliminată prin studiul unor markeri genetici ai virusului. Întrucât acești markeri au fost identici la mai multe determinări, s-a concluzionat că nu a fost eroare de laborator. Urmărirea pe termen lung a acestor copii (până la 5 ani), a arătat că s-au menținut seronegativi, cu dezvoltare fizică și psihică normală, fără semne clinice sau de laborator de infecție HIV.

Studii pe Macaques infectat cu SIV (virusul imunodeficienței simiene) sugerează că infecția tranzitorie este posibilă. Aceasta încurajează aplicarea profilaxiei postexpunere a transmiterii verticale.

### 3.8.2. *Atitudinea față de copilul născut din mamă infectată HIV*

Îngrijirea copilului născut din mamă cu infecție HIV include diminuarea riscului de transmitere a infecției, diagnosticarea cât mai precoce a acesteia, tratamentul antiretroviral, prevenția infecțiilor oportuniste și suport psihosocial în caz de infecție.

### 3.8.2.1. Profilaxia infecției HIV

Pe lângă metodele de prevenție adresate mamei, profilaxia transmiterii verticale include și administrarea de antiretrovirale la nou născut.

Administrarea ARV la nou născut începe în primele 8-12 ore de la naștere și continuă până la 6 săptămâni. Se administrează ZDV 2 mg/kg p.o. la 6 ore și 3TC 2 mg/kg p.o. la 12 ore. Se mai poate administra o doză de NVP 2 mg/kg în primele 72 de ore după naștere, în funcție de riscul de transmitere estimat. În cazurile cu risc crescut de transmitere perinatală a infecției HIV unii specialiști recomandă asocierea NVP timp de 5 săptămâni post partum.

Nou născutul nu se alăptează la sân.

### 3.8.2.2. Examenul clinic

Se consideră în prezent că nu există manifestări clinice care să deosebească copilul infectat de cel neinfectat. Deoarece transmiterea HIV are loc în timpul nașterii, semnele care să sugereze infecția HIV (limfadenopatia, hepatosplenomegalia) sunt de obicei absente în perioada de nou născut.

De obicei, copiii sunt născuți la termen și au examen clinic normal la naștere (talie, greutate, scor Apgar). Poate exista o ușoară creștere a incidenței nașterilor premature și a greutății scăzute la naștere, dar nu este clar dacă se datorează infecției HIV sau altor cauze asociate.

Au existat comunicări mai vechi care au sugerat o legătură între sindromul dismorfic și infecția HIV pe cale verticală. Rubenstein a descris acest sindrom care asociază greutate mică la naștere, microcefalie și dismorfism facial (frunte patrată bombată, nas aplatizat, hipertelorism, fante palpebrale cu oblicitate mongoloidă).

În prezența unui copil expus la HIV, cu sau fără teste de laborator care să permită diagnosticul precoce, este fundamental a se urmări semne și simptome care pot indica această boală. Istoria naturală a infecției dobândite în timpul nașterii este diferită de infecția transmisă transplacentar. Se știe că majoritatea copiilor infectați prin transmitere verticală vor dezvolta anumite semne și simptome de boală după 2-4 ani de viață. 20% din cei infectați au prognostic prost, boala debutând precoce, în primul an de viață; primele simptome, care apar la 1-3 luni de viață, sunt hepatosplenomegalia și/sau poliadenopatia; infecțiile oportuniste (micoze, pneumocistoză) se pot instala precoce, iar manifestarea specifică este encefalopatia HIV. Decesul se produce înaintea vârstei de 4-5 ani, chiar sub tratament antiretroviral. Restul copiilor, aproximativ 80%, vor avea o perioadă mai lungă până la debut, boala va progresa mai lent și vor avea o supraviețuire mai lungă. Perturbările imune apar după mulți ani de evoluție, uneori chiar după 10 ani, manifestându-se prin complicații infecțioase, inițial de căi

respiratorii superioare, apoi infecții oportuniste specifice. Encefalopatia HIV este rar întâlnită.

Cea mai importantă manifestare clinică definitorie pentru infecția HIV este PCP. Alte manifestări frecvente sunt infecțiile bacteriene recurente, LIP, hipertrofia parotidiană, adenomegalia, hepatosplenomegalia, întârzierea în creștere, diareea cronică, esofagita candidozică, tulburările neurologice.

Au fost descoperiți diverși factori care influențează progresia bolii la copil. În diverse studii, progresia rapidă a bolii s-a corelat cu boala avansată a mamei, încărcătura virală ridicată, numărul scăzut de CD4+, nivelul scăzut de vitamina A. Un factor de protecție pentru progresia rapidă a bolii este tratamentul precoce al copilului, dacă în schemă este inclus un inhibitor de protează sau un INNRT.

Deoarece infecția HIV se poate asocia cu alte infecții transmise pe cale sexuală, parenterală sau cu infecții oportuniste, trebuie cunoscute antecedentele mamei pentru alte infecții (HSV, CMV, toxoplasma, sifilis, gonoree, TBC) care pot afecta copilul. Dacă nu pot fi obținute aceste informații, trebuie făcut screening pentru toxoplasma, sifilis, CMV, VHB și VHC.

### 3.8.2.3. Monitorizare hematologică și imunologică

● **hemoleucograma** cu număr de hematii, hemoglobină, hematocrit, formulă leucocitară, număr de trombocite:

- este necesară efectuarea ei la naștere, 4 săptămâni, 6 săptămâni, 2 luni, 3 luni, 4 luni, 6 luni și peste 6 luni la copiii infectați sau cu status neclar;
- hemoleucograma se recomandă a fi efectuată înainte de administrarea ZDV, deoarece principala complicație a tratamentului de 6 săptămâni cu ZDV este anemia; în cazul apariției acestui efect secundar, după terminarea profilaxiei se dozează hemoglobina la 12 săptămâni de viață, când orice toxicitate legată de administrarea de ZDV ar trebui să fie rezolvată;
- copiii cu anemie la naștere sau hemoliză datorită incompatibilității de grup necesită monitorizare hematologică mai frecventă pe durata administrării ZDV;
- alte reacții adverse ale profilaxiei ARV la nou născut sunt scăderea numărului de leucocite și trombocitopenia;
- ZDV ar trebui suspendat pentru toxicitate hematologică semnificativă și anume: Hb<8g/dl +/- neutrofile <750/mm<sup>3</sup> și/sau trombocite <50000/mm<sup>3</sup>.

● CD4

Se recomandă numărarea limfocitelor T CD4+ la 4 săptămâni, 3 luni; peste această vârstă din 3 în 3 luni (6, 9, 12 luni) la copiii infectați sau cu status

nedeterminat, sau mai frecvent dacă numărul CD4+ scade rapid.

- Ig

La copilul infectat HIV apare hipergamaglobulinemie.

### **3.8.2.4. Diagnosticul de laborator al infecției HIV la copilul născut din mamă seropozitivă**

Precizarea statusului HIV al copilului se face conform indicațiilor prezentate în capitolul I.

### **3.8.2.5. Profilaxie**

#### **a) Vaccinări**

1. Vaccinul antituberculos (BCG) - trebuie administrat la toți nou-născuții cu o greutate mai mare de 2000g; nu se administrează la copilul cu infecție HIV simptomatică.

2. Vaccinul antipoliomielitic - se administrează vaccin inactivat la vârsta de 2 luni, urmat de 2 doze i.m. la 60 de zile interval și la 6-12 luni de la a doua doză; OMS recomandă vaccinarea cu virus atenuat deoarece în țările unde este folosit numai acest vaccin nu se raportează efecte adverse severe la copiii HIV-pozitivi infectați.

3. Vaccinarea DTP - se administrează 3 doze i.m. începând cu vârsta de 2 luni, apoi la 15 luni și la 18 luni.

4. Vaccinarea antihepatită B - se administrează 3 doze i.m., prima la naștere, a doua la 1 lună și a treia la 6 luni; copilul născut din mamă purtătoare de VHB sau cu infecție cronică cu VHB va primi imediat după naștere Ig specifice antihepatită B, iar a doua zi se începe vaccinarea antihepatită B, schema rapidă: 0, 1 lună și 2 luni.

#### **b) Chimioprofilaxia PCP**

La copiii născuți din mame infectate HIV, trebuie inițiată profilaxia PCP, indiferent de numărul CD4, deoarece copiii infectați HIV fac PCP cel mai frecvent între 3 și 6 luni de viață. Copiii identificați expuși cu vârsta peste 6 săptămâni, trebuie să înceapă profilaxia la vârsta identificării. Nu se recomandă profilaxie sub 4 săptămâni de viață deoarece riscul de PCP este scăzut și există risc de reacții adverse la administrarea de sulfamide datorită imaturității mecanismelor de metabolizare a bilirubinei.

Se face profilaxie la toți copiii expuși până la vârsta de 6 luni. Între 6 și 12 luni se continuă profilaxia la copiii cu status nedeterminat și la copiii infectați. După vârsta de 1 an, profilaxia se continuă la copiii infectați și la cei cu status nedeterminat, în funcție de numărul CD4 (<500 sau <15%).

Profilaxia se face:

- de primă intenție: sulfametoxazol/trimetoprim 750/150 mg/m<sup>2</sup>/zi, 2 doze/zi, 3 zile/săptămână;
- a doua intenție: pentamidina aerosoli 300 mg, peste 5 ani;  
pentamidina i.v. 4 mg/kgc la fiecare 2/4 săptămâni  
dapsona 2 mg/kgc/zi (max. 50 mg/zi).

### c) Profilaxia TBC

Datorită contactului familial cu persoane imunocompromise și a riscului crescut de tuberculoză la persoanele infectate cu HIV, copiii născuți din mame infectate HIV au risc crescut de infecție cu *M. tuberculosis*, indiferent de statusul HIV. De aceea, se recomandă ca în timpul sarcinii sau imediat după naștere să fie evaluat statusul TBC al mamei și dacă este posibil și al celorlalți membri ai familiei, ținând cont că în infecția HIV poate să apară anergie.

Dacă mama are diseminare hematogenă a *M. Tuberculosis*, copilul trebuie evaluat de TBC congenital. Dacă mama sau alți membri ai familiei au tuberculoză pulmonară activă, copilul trebuie separat, trebuie să i se efectueze un test la tuberculină și o radiografie toracică; dacă copilul are IDR la PPD >5 mm sau contact cu TBC activă sau istoric recent de PPD+ fără tratament se face profilaxia infecției cu HIN 10-15 mg/kg/zi (max. 500 mg/zi) timp de 6 luni.

### 3.8.2.6. Urmărirea pe termen lung a copiilor cu expunere in utero la ARV

Au fost urmăriți până la vârsta de 6 ani copiii mamelor infectate HIV înrolate în studiul ACTG 076, care au primit ZDV în timpul sarcinii. Nu s-a constatat nici o diferență din punct de vedere al statusului imunologic, neurologic, dezvoltării staturoponderale și incidenței tumorilor maligne față de copiii fără expunere la ZDV in utero.

Public Health Service Task Force (SUA) recomandă:

- evaluare pentru disfuncție mitocondrială la copiii cu expunere *in utero* la ARV și anomalii de organe sau sisteme de etiologie necunoscută, în special de cord și SNC;
- examinarea anuală a copiilor;
- urmărirea în perioada de adult datorită riscului teoretic de carcinogeneză al INRT;
- examinare ginecologică, inclusiv frotiu Babeș-Papanicolau la persoanele de sex feminin.

### 3.9. *Supravegherea post-partum a mamei seropozitive*

Componentele îngrijirii complete includ următoarele servicii:

1. Îngrijire de specialitate obstetrică, pediatrică, infecțioasă și medicină de familie;
2. Servicii de planning familial;
3. Servicii de sănătate mintală.

**Serviciile medicale** din timpul perioadei post-partum trebuie coordonate în interiorul colaborării dintre medicii obstetrician, pediatru, infecționist și de familie. Tratamentul antiretroviral trebuie continuat la femeia cu indicații de terapie, și trebuie luate măsuri speciale pentru asigurarea aderenței. Femeile trebuie conștientizate asupra faptului că modificările fizice din perioada postpartum, precum și stresul și temerile legate de îngrijirea copilului pot face aderența dificilă și conduc la necesitatea unui suport. Furnizorul de servicii medicale trebuie să fie atent la semnele de depresie, care pot necesita evaluare și tratament ce poate interfera cu aderența. Aderența scăzută poate fi asociată cu eșecul virologic, dezvoltarea rezistenței și scăderea eficienței pe termen lung a terapiei antiretrovirale. Efortul de menținere a aderenței în timpul perioadei postpartum poate prelungi eficiența terapiei.

Substituirea laptelui de mamă cu formule de lapte este o componentă a programului de prevenire a transmiterii verticale a HIV, femeia trebuie ghidată pentru a-și cunoaște drepturile. Legea nr. 321 din 2001 oferă tuturor mamelor, indiferent de venit, 6 plicuri (peste luna a 8-a de viață 8) de lapte praf, de câte 350 g. Condiția este ca medicul de familie să treacă femeia pe lista beneficiarilor de lapte praf din partea primăriei, după ce acesta (medicul de familie) a primit o recomandare de la un medic specialist (infecționist, obstetrician sau pediatru). De asemenea, femeia care a născut beneficiază de facilitățile financiare ale ordonanței 96 din 2003, care spune că în ultimele 2 luni de sarcină și pe perioada lehziei (2 luni), primește drepturi salariale reprezentând 85% din venitul net anterior, iar apoi un venit net de 6 milioane lei pe lună, până la vârsta de 2 ani a copilului, în condițiile în care mama rămâne în concediul de maternitate.

Perioada postnatală este o ocazie de reevaluare a statusului de imunizări și actualizare a vaccinărilor, evaluarea nevoii de profilaxie împotriva infecțiilor oportuniste și consiliere pentru comportament sexual sigur.

Consilierea contraceptivă este o componentă esențială a îngrijirii medicale a femeilor HIV pozitive. Este recunoscut că mai mult de 40% din sarcini sunt neintenționate, iar diagnosticul de sarcină poate fi întârziat spre sfârșitul primului trimestru când organogeneza este completă. Îngrijirea prenatală poate identifica factori de risc pentru evenimente adverse la mamă sau făt (de ex., vârsta,

diabetul, hipertensiunea), furnizează educație și consiliere ținută pe nevoile individuale ale pacientului, tratează și stabilizează condiții medicale de dinaintea concepției.

Consilierea contraceptivă trebuie să ajute femeia în selectarea unei metode contraceptive eficiente și adecvate. Prezervativul (folosit de rutină) furnizează cea mai bună protecție pentru transmiterea sexuală a HIV și pentru o sarcină nedorită. Practica folosirii prezervativului trebuie întărită la femeile HIV pozitive sau cu risc, chiar și atunci când sarcina nu este o problemă: femei la menopauză, în timpul sarcinii, infertilitate sau folosind o altă metodă de contracepție. Metodele hormonale de contracepție au semnificative interacțiuni medicamentoase, ce afectează, în sensul scăderii eficienței contraceptive sau scăderii sau creșterii concentrației medicamentelor ARV folosite. Contraceptivele orale combinate sau bazate doar pe progesteronă pot crește acumularea HIV în tractul genital și ectopia genitală. Folosirea dispozitivelor intrauterine este legată de creșterea susceptibilității pentru transmiterea HIV.

Femeia trebuie să fie informată despre posibilitatea de a întrerupe voluntar cursul sarcinii până la 14 săptămâni (inclusiv) de amenoree, precum și de posibilitatea întreruperii cursului sarcinii pentru motive medicale peste intervalul de 14 săptămâni de amenoree. Decizia de întrerupere a cursului sarcinii din motive medicale ține cont de riscul vital pentru făt și mamă, în particular în cazul bolii avansate și complicate cu o afecțiune evolutivă care pune în joc prognosticul vital matern.

# CAPITOLUL IV

## MANAGEMENTUL PRINCIPALELOR

### INFECȚII OPORTUNISTE

## A. Infecții cu protozoare

### 4.1. Toxoplasmoza

#### 4.1.1. Agentul etiologic

Toxoplasma gondii este un protozoar obligatoriu intracelular din clasa Sporozoa, subclasa Coccidia. Este larg răspândit în natură și rezervoarele naturale includ pisici, păsări și animale domestice. Gazdele definitive ale Toxoplasmei gondii sunt pisicile; toate celelalte animale infectate, inclusiv omul sunt gazde secundare. Toxoplasma gondii există în trei forme: oocist (care conține sporozoiți), care este produsul ciclului sexual; tachizoit, care este forma invazivă asexuată și chist tisular (conține bradizoiti), care persistă în faza cronică (latentă) de infecție.

#### 4.1.2. Manifestări clinice:

- cerebrale (encefalita, panencefalita; 20-47%);
- oculare (50%);
- pulmonare (26%);
- alte determinări: cord, măduva osoasă, ganglioni, peritoneu, stomac, ficat, pancreas, colon, glanda hipofiză și glanda suprarenală, vezica urinară, testicul, mușchi scheletici, tegumente, rinofaringe, măduva spinării (mielită transversă);
- sindrom de toxoplasmoză diseminată (cu febră, hTA, coagulare intravasculară diseminată, determinări pulmonare);
- toxoplasmoza congenitală.

#### 4.1.3. Tratamentul toxoplasmozei cerebrale

În prezența febrei, a semnelor neurologice de focar, a unei imagini RMN care indică prezența a > 2 leziuni cu inel de contrast și a unei serologii pozitive (>90% din cazuri) pentru IgG anti-toxoplasma se ridică suspiciunea clinică de encefalită toxoplasmozică. În majoritatea cazurilor inițierea terapiei specifice determină o ameliorare clinică și RMN în <2 săptămâni, confirmându-se astfel diagnosticul.

În tabelul 4.1. este prezentată terapia specifică primară a infecției acute.



TRATAMENT	CALE	REGIM RECOMANDAT	DURATĂ
<b>A. Tratament de primă alegere:</b>			
1. Pirimethamină + Sulfadiazină + Acid folinic	po po po,	200mg încărcare, apoi 50mg (<60kg)-75mg (>60kg)/zi 1g(<60kg)-1,5g(>60kg) la 6 ore 10-20mg/zi	_>6 săpt.
<b>B. tratament alternativ:</b>			
1. Trimetoprim/sulfametoxazol	po, iv	5/25mg/kg/zi, x 2/zi	30 de zile
2. Pirimethamină+ Acid folinic+ Clindamicină	po po po, iv	Ca la tratamentul optimal Ca la tratamentul optimal 600 mg la 6 ore	≥ săpt.,
3. Pirimethamină + Acid folinic + Azitromicină	po po po	Ca la tratamentul optimal Ca la tratamentul optimal 900-1200 mg/zi	idem
4. Pirimethamină + Acid folinic + Claritromicină	po po po	Ca la tratamentul optimal Ca la tratamentul optimal 0,5g la 12 ore	idem
5. Pirimethamină + Acid folinic + Atovaquonă	po po po	Ca la tratamentul optimal Ca la tratamentul optimal 1500 mg x2/zi, cu alimente	idem
6. Pirimethamină + Acid folinic + Dapsonă	po po po	Ca la terapia optimală Ca la terapia optimală 100mg/zi	idem
<b>C. Alte regimuri</b>			
1. Atovaquonă+ sulfadiazină	po po	1500mg x2/zi, cu alimente 1000-1500 mg la 6 ore	idem
2. Atovaquonă+ pirimethamină+ leucovorin	po po po	1500mg x2/zi, cu alimente 200 mg doză de încărcare, apoi 75 mg/zi 10-20 mg/zi	idem
3. Atovaquonă	po	1500 mg x2/zi, cu alimente	idem
4. 5 fluoro-uracil+ clindamicină	po po, IV	1,5 mg/kg/zi 1,8-2,4 g x2/zi	idem
5. Pirimethamină + claritromicină	po po	Ca la tratamentul optimal 500 mg x2/zi	idem
6. Pirimethamină + dapsonă	po po	Ca la tratamentul optimal 100 mg/zi	idem
7. Minociclină/doxiciclină + pirimethamină/sulfadiazină/ clindamicină	po, iv po po, iv	150-200 mg/zi Ca la tratamentul optimal 600 mg la 6 ore	idem

**Tabelul 4.1. Terapia specifică primară a toxoplasmozei**

### Atenție!

În România nu dispunem de pirimethamină și de sulfadiazină. În aceste condiții tratamentul toxoplasmozei cerebrale se bazează pe trimetoprim/sulfametoxazol sau pe celelalte schemele alternative.

În figura 4.1. este prezentat algoritmul de diagnostic și managementul inițial în cazul suspiciunii clinice de toxoplasmoză.

#### 4.1.4. Tratamentul de menținere (profilaxia secundară)

Studii recente au confirmat siguranța întreruperii profilaxiei secundare pentru toxoplasmoză, în condițiile creșterii nivelului CD4 sub TARV. De aceea, după o terapie primară de 6 săptămâni, toți bolnavii vor continua profilaxia secundară până când nivelul limfocitelor CD4 >200 cel/mmc timp de >6 luni.

Profilaxia secundară va fi reluată când nivelul CD4 scade la <200 cel/mmc.

În tabelul 4.2. sunt prezentate scheme terapeutice recomandate în profilaxia secundară.

SCHEMĂ	REGIM RECOMANDAT
<b>Combinăție preferată*:</b>	
Pirimethamină + Sulfadiazină1 + Leucovorin	25-50 mg/zi 500-750 mg la 6 ore 5-10 mg/zi
<b>Regim alternative</b>	
Pirimethamină + Clindamicină2 + Leucovorin	25-50 mg/zi 300mg la 6 sau la 8 ore 5-10 mg/zi

***Tabelul 4.2. Regimuri recomandate în profilaxia secundară***

\* acidul folinic se folosește cu pirimethamina (10-20 mg/zi)

1. Profilaxia secundară a toxoplasmozei cu pirimethamină+sulfadiazină asigură și profilaxia PCP.
2. Schemele cu pirimethamină+clindamicină nu asigură profilaxia PCP.

#### 4.1.5. Profilaxia primară a toxoplasmozei

Toate persoanele HIV-pozitive trebuie testate pentru Ig G anti-toxoplasma. Cei găsiți seropozitivi vor fi candidați pentru profilaxie primară, dacă CD4 are valori mai mici de 100 celule/mmc. În tabelul 4.3. sunt prezentate schemele terapeutice recomandate pentru profilaxia primară a toxoplasmozei.

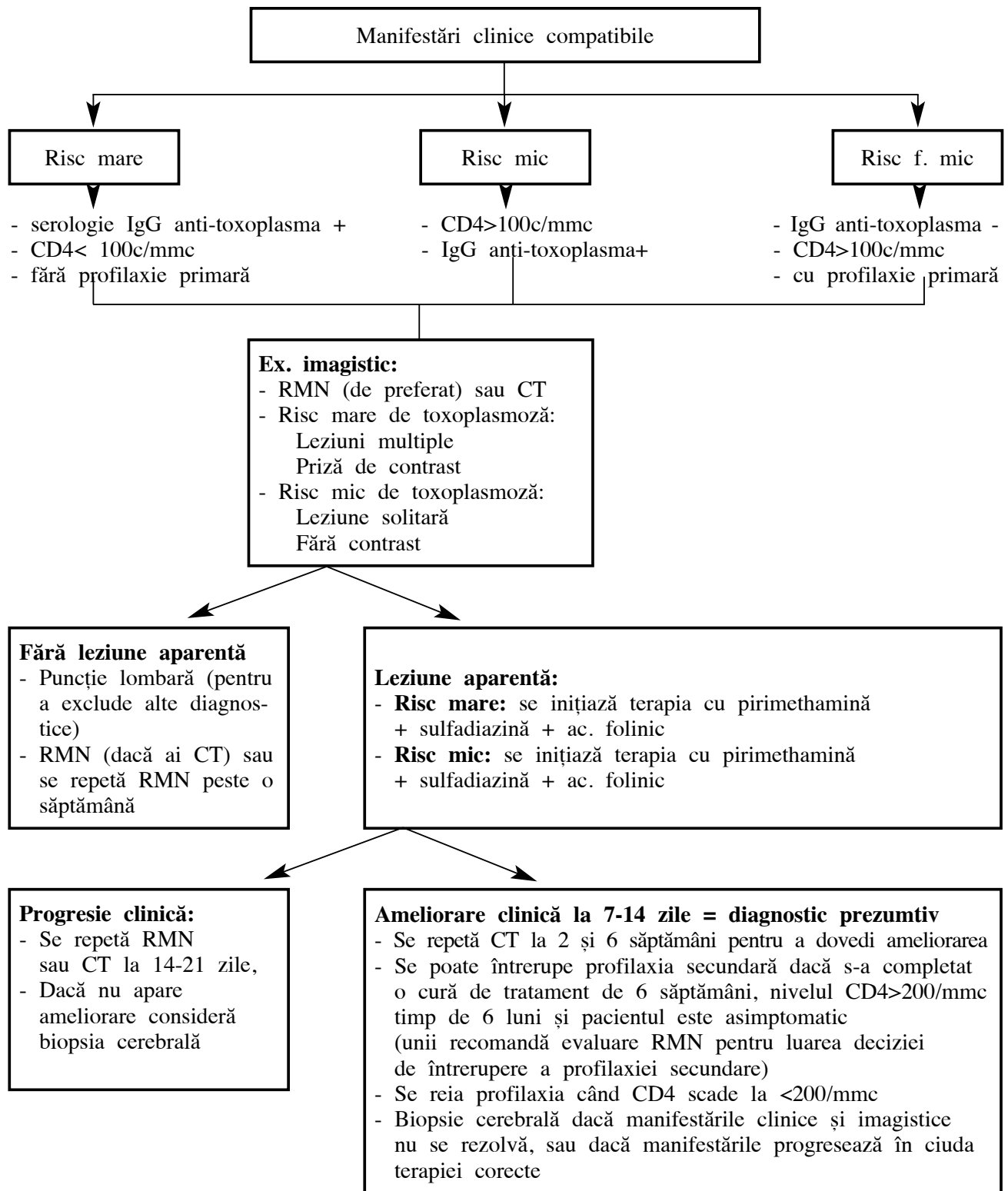


Figura 4.1. Algoritm pentru diagnosticul și managementul inițial în suspiciunea clinică de toxoplasmoză

Persoanele cu IgG anti-toxoplasma negative care nu primesc profilaxie primară pentru PCP (pneumocistoză) vor fi retestați pentru toxoplasmoză când nivelul CD4 scade  $<100$  cel/mmc pentru a vedea dacă au făcut seroconversie și sunt la risc pentru toxoplasmoză. Pacienții care au făcut seroconversie vor primi profilaxie primară conform indicațiilor de mai sus.

Persoanele seropozitive cu IgG anti-toxoplasma negative vor fi informate despre măsurile pe care trebuie să le ia pentru a evita infecția toxoplasmozică (vezi casetă).

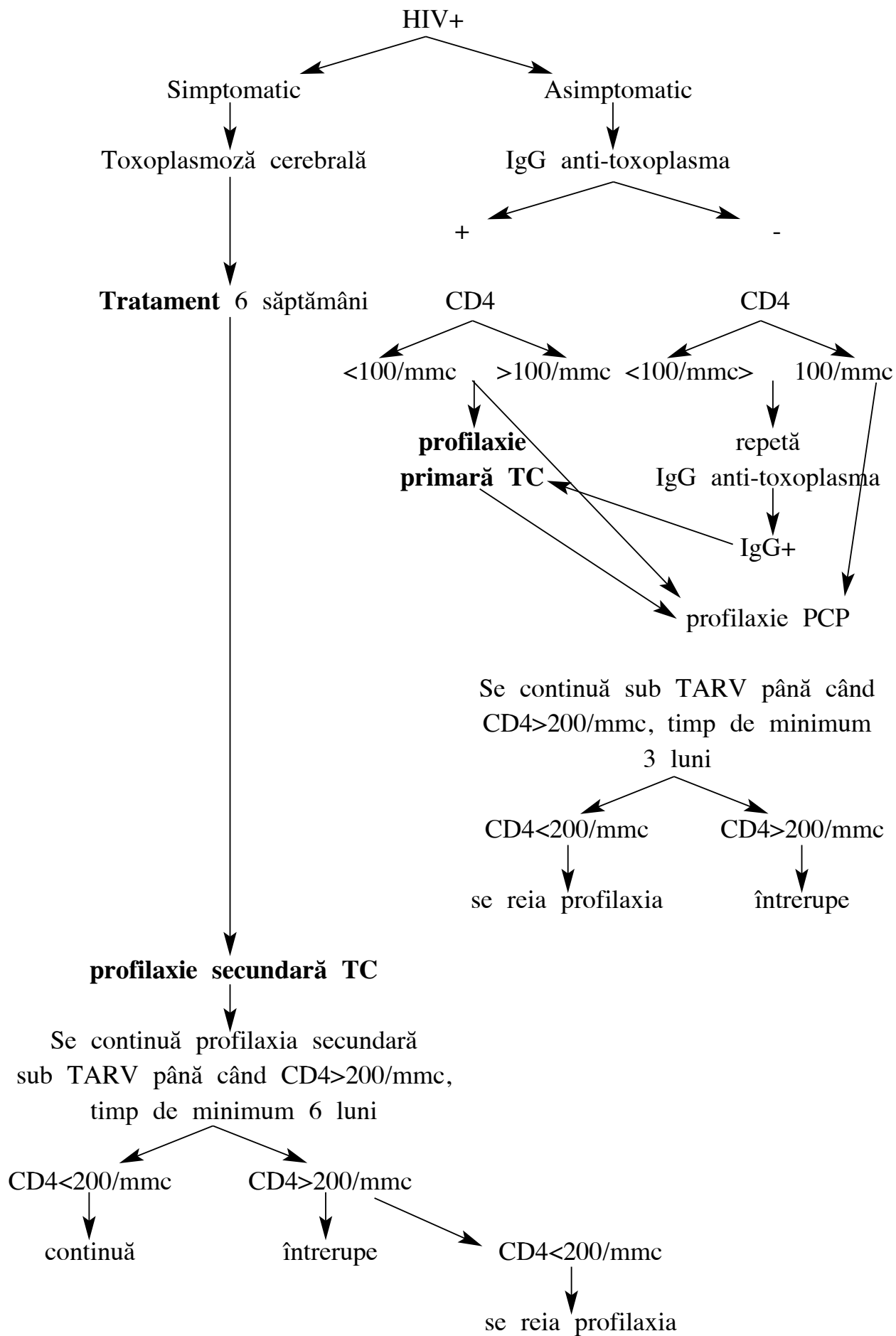
### **Înteruperea profilaxiei primare**

Profilaxia primară poate fi întreruptă la adulții și adolescenții care au răspuns la TARV cu o creștere a limfocitelor CD4  $>200$  cel/mmc timp de cel puțin 3 luni.

### **Reluarea profilaxiei primare**

Profilaxia va fi reintrodusă dacă nivelul limfocitelor CD4 scade la  $<100-200$  cel/mmc.

În figura 4.2. este prezentată atitudinea terapeutică față de toxoplasmoza cerebrală la o persoană seropozitivă.



*Figura 4.2. Atitudinea terapeutică față de toxoplasmoza cerebrală la un pacient seropozitiv*

SCHEMĂ	REGIM RECOMANDAT
<b>A. Regim de primă alegere:</b>	
1. Trimetoprim/sulfametoxazol	1 DS/zi, 1 SS/zi, 1 DS la 12 ore, x 3 ori/săptămână, 1 DS x 3 ori/săptămână
Pirimethamină + dapsonă + leucovorin	- 50 mg/săptămână + 50 mg/zi+25mg/săptămână, - 75 mg/săptămână + 200 mg/săptămână+ 25mg/săptămână
<b>B. Alte regimuri:</b>	
1. Pirimethamină + Atovaquonă + leucovorin	25mg/zi + 1500 mg/zi + 10 mg/zi

SS = 80mg TMP/400 mg SMX; DS=160 mg TMP/800 mg SMX

*Tabelul 4.3. Profilaxia primară a toxoplasmozei*

#### 4.1.6. Femeia gravidă

Trimetoprim/sulfametoxazol poate fi administrat la femeia gravidă pentru profilaxia primară a toxoplasmozei. Datorită frecvenței reduse a toxoplasmozei în timpul sarcinii precum și datorită riscurilor asociate cu utilizarea pirimethaminei se recomandă amânarea folosirii în scheme de profilaxie primară a acestui chimioterapic până după momentul nașterii.

Ori de câte ori se impune utilizarea profilaxiei secundare a toxoplasmozei la o femeie gravidă, clinicianul trebuie să aibă în vedere raportul beneficiu/risc (risc teratogen pentru pirimethamină). Femeia gravidă cu infecție toxoplasmozică primară sau cu toxoplasmoză activă confirmată va fi evaluată pe parcursul sarcinii. Rata mare de transmitere congenitală sugerează că este necesară intervenția terapeutică. Se recomandă spiramicină, 1g la fiecare 8 ore pe toată durata sarcinii, dacă nivelul CD4 este sub 200 celule/mmc. În toate aceste cazuri copilul va fi evaluat pentru toxoplasmoză congenitală.

#### **Măsurile recomandate persoanelor HIV+ cu serologie de toxoplasmoză negativă pentru evitarea infecției toxoplasmozice!**

- Nu se consumă carne crudă sau insuficient preparată termic, mai ales de miel, vită, porc sau căprioară.
- Se spală mâinile după contact cu carnea crudă, după grădinarit și orice alt contact cu solul.
- Se spală fructele și legumele înainte de a fi consumate crude.
- De îngrijirea pisicii se ocupă mai bine o persoană seronegativă și neînsărcinată. Alternativ, se recomandă spălarea mâinilor după orice contact cu pisica și obiectele care îi aparțin acesteia. Nu va fi hrănită cu carne crudă.

## 4.2. Infecții cu *Cryptosporidium*, *Isospora* și *Cyclospora*

*Cryptosporidium*, *Isospora belli* și *Cyclospora* sunt protozoare formatoare de spori, patogene pentru om. Sporozoiții, conținuți în oochisturi sunt formele infecțioase ale parazitului.

### 4.2.1. Infecția cu *Cryptosporidium*

Infecția cu *Cryptosporidium parvum* a fost identificată la mai multe specii de animale, incluzând mamifere, pești, curcani și chiar reptile. Contaminarea masivă a mediului înconjurător determină apariția unor boli ale intestinului subțire (diaree apoasă - forme severe, holera-like, crampe abdominale, grețuri, vărsături, anorexie) și ale tractului biliar (colecistită și pancreatită) la bolnavii cu infecție HIV, cu CD4 mai mic de 50 celule/mmc. Transmiterea bolii se face pe cale fecal-orală, prin transmitere directă sau indirectă de la persoană la persoană, prin consumul de apă contaminată sau prin transmiterea de la animal la om.

#### 4.2.1.1. Tratament

Înainte de introducerea terapiei antiretrovirale potente, bolnavii cu imunosupresie severă (CD4 <50 celule/mmc) și diaree cronică criptosporidială aveau o speranță redusă de a eradica infecția și de a duce o viață normală. În prezent, sub terapie antiretrovirală potentă bolnavii cu diaree cronică reușesc frecvent să îndeparteze infecția cu *Cryptosporidium*. Tratamentul inițial trebuie să fie simptomatic. Rehidratarea și substituția pierderilor electrolitice, fie pe cale orală, fie pe cale intravenoasă au o importanță vitală. Tratamentul cu agenți antimotilitate intestinală poate juca un rol secundar important, dar acești agenți nu au o eficiență constantă.

Paromomicina este un aminoglicozid neresorbabil, care s-a dovedit activ *in vitro* pe *Cryptosporidium parvum*. Se administrează în doză de 500 mg la 6 ore, timp de 21 de zile, dar determină frecvente eșecuri terapeutice sau recăderi. Alți agenți cu eficacitate in vivo sunt dicalazuril și letrazuril (derivați de benzen acetoneitril), azitromicina și nitazoxanidul.

#### 4.2.1.2. Profilaxia

Se bazează pe măsuri generale, nespecifice. S-a constatat că bolnavii care primesc tratament sau profilaxie cu rifabutină sau claritromicină pentru infecția cu mycobacterii sunt protejați contra infecției cu *Cryptosporidium*.

### 4.2.2. Infecția cu *Isospora*

*Isospora belli* este o cauză frecventă de diaree la bolnavii cu SIDA în Africa, Haiti și America latină. Rezervorul înconjurător de *Isospora* nu este bine cunoscut.

La persoanele imunocompromise, infecția cu *Isospora belli* determină o diaree severă, asociată cu malabsorbție și deshidratare.

Tratamentul se efectuează cu trimetoprim/sulfametoxazol (2 comprimate, de 2 ori/zi), timp de 10 zile. Majoritatea bolnavilor prezintă recăderi în 1-2 luni după întreruperea tratamentului, motiv pentru care se recomandă profilaxie secundară cu trimetoprim/sulfametoxazol (2 comprimate x 3/săptămână), pirimethamină/sulfadoxină sau pirimethamină.

### 4.2.3. Infecția cu *Cyclospora*

*Cyclospora* seamănă cu *Isospora* prin faptul că oocisturile sunt excretate nesporulate și necesită o perioadă de timp pentru maturare și câștigarea potențialului infecțios. Infecția poate fi transmisă prin fructe, legume și carne crude.

După ingestia de *Cyclospora*, boala apare în 1-11 zile și la bolnavii cu SIDA se manifestă prin diaree prelungită și severă, asociată cu o rată mare a recăderilor. *Cyclospora* poate infecta și tractul biliar. Pentru tratament se utilizează trimetoprim/sulfametoxazol (2 comprimate x2/zi), timp de 7 zile. Profilaxia secundară cu trimetoprim/sulfametoxazol de trei ori/săptămână previne recăderile.

## 4.3. Microsporidioza

### 4.3.1 Agenți etiologici

*Microspora* conține aproximativ 120 de genuri și peste 1.000 de specii. Următoarele genuri de Microsporidia au fost identificate în patologia umană: *Encephalitozoon*, *Enterocytophora*, *Septata*, *Nosema*, *Pleistiphora*, *Brachiola* și *Trachipleistophora*. Microsporidia formează spori caracteristici, unicelulari, care sunt rezistenți la condițiile de mediu.

Microsporidiile sunt recunoscute ca agenți oportuniști frecvent întâlniți la bolnavii cu SIDA. Pot determina boli diareice, keratoconjunctivite, boli diseminate, hepatite, miozite, sinuzite, infecții renale și urogenitale, ascite, colangite și portaj asimptomatic.

#### **Enterocytozoonidae**

Sindromul major asociat cu microsporidioza este diareea și sindromul de slăbire. În SUA intervine *Ent. bienersi* (peste 90% din cazuri), iar în Europa *Ent. intestinalis*. Boala apare în cazuri de imunosupresie severă (CD4 <50 celule/mmc) și se prezintă cu diaree cronică, anorexie și scădere ponderală.

#### **Encephalitozoonidae**

Trei membrii ai acestei familii sunt asociați cu boala umană: *Enc. cuniculi*, *Enc. hellem* și *Enc. intestinalis* (septata intestinalis). *Enc. intestinalis* este asociat cu boala diareică, keratoconjunctivite, osteomielite ale mandibulei, colangite și infecții diseminate. *Enc. cuniculi* este asociat cu hepatite, peritonite, insuficiență



hepatică, boală diseminată cu febră, insuficiență renală, tuse persistentă și encefalită. *Enc. heleem* este asociat cu boala diseminată cu insuficiență renală, nefrite, pneumonii, bronșite, sinuzite, infecții oculare.

### 4.3.2. *Tratament*

Tratamentul microsporidiozei este prezentat în tabelul 4.4.

MICROORGANISM	TRATAMENT	DOZAJ
Enterocytozoon bieneusi	Nu există un tratament eficient; albendazolul determină o ameliorare clinică în 50% din cazuri. Fumagilin (oral) pare promițător	
Infecții cu Encephalitozoonidae: ▶ sistemice, sinuzite, encefalite, hepatite ▶ keratoconjunctivite	Albendazol Soluție de Fumagilin	400 mgx2/zi 2 picături la fiecare 2 ore, timp de 4 zile, apoi 2 picături x4/zi.

**Tabelul 4.4. *Tratamentul microsporidiozei***

Durata tratamentului în microsporidioză nu este bine stabilită. Bolnavii trebuie să fie tratați cel puțin 4 săptămâni și mulți necesită terapie permanentă. Thalidomida și octreotidul pot să reducă diareea, probabil secundar efectului asupra enterocitelor.

### 4.3.3. *Profilaxie*

Nu au fost identificați agenți profilactici antiparazitari pentru aceste microorganisme.

## B. Infecții fungice

### 4.4. *Pneumocistoza*

#### 4.4.1. *Agentul etiologic*

Agentul etiologic este *Pneumocystis carinii* (*P. jiroveci*, recent revenit la *P. carinii*). Analiza ultrastructurală a dovedit că are caracteristici morfologice asemănătoare cu cele ale fungilor, iar analiza ARN-ului ribozomal și a ADN-ului mitocondrial au confirmat că este un fung apropiat de Ascomycete și Basidiomycete. *Pn. carinii* este găsit la o mare varietate de animale (rozătoare, cai, primate și om).

#### 4.4.2. *Manifestări clinice:*

- pneumonia cu *Pn. carinii* (PCP);
- manifestări extrapulmonare: ganglionare, splenice, hepatice, cutanate, tiroidiene și suprarenaliene, intestinale, peritoneale, pancreatice, meningiene etc.

#### 4.4.3. *Tratamentul pneumocistozei*

Tabloul clinic se caracterizează prin debut subacut și progresia febrei, a dispneei de efort și a tusei uscate. Datele de laborator arată o saturație scăzută în oxigen, CD4 <200 cel/mm<sup>3</sup>, LDH >500 mg/dl și infiltrate pulmonare simetrice. Radiografia pulmonară poate să fie normală în 10-20% din cazuri.

În figura 4.3. este prezentat algoritmul de diagnostic și tratament în cazul suspiciunii de pneumonie cu *Pn. carinii*.

Există trei principii care contribuie la tratamentul eficient al pneumoniei cu *Pn. carinii*:

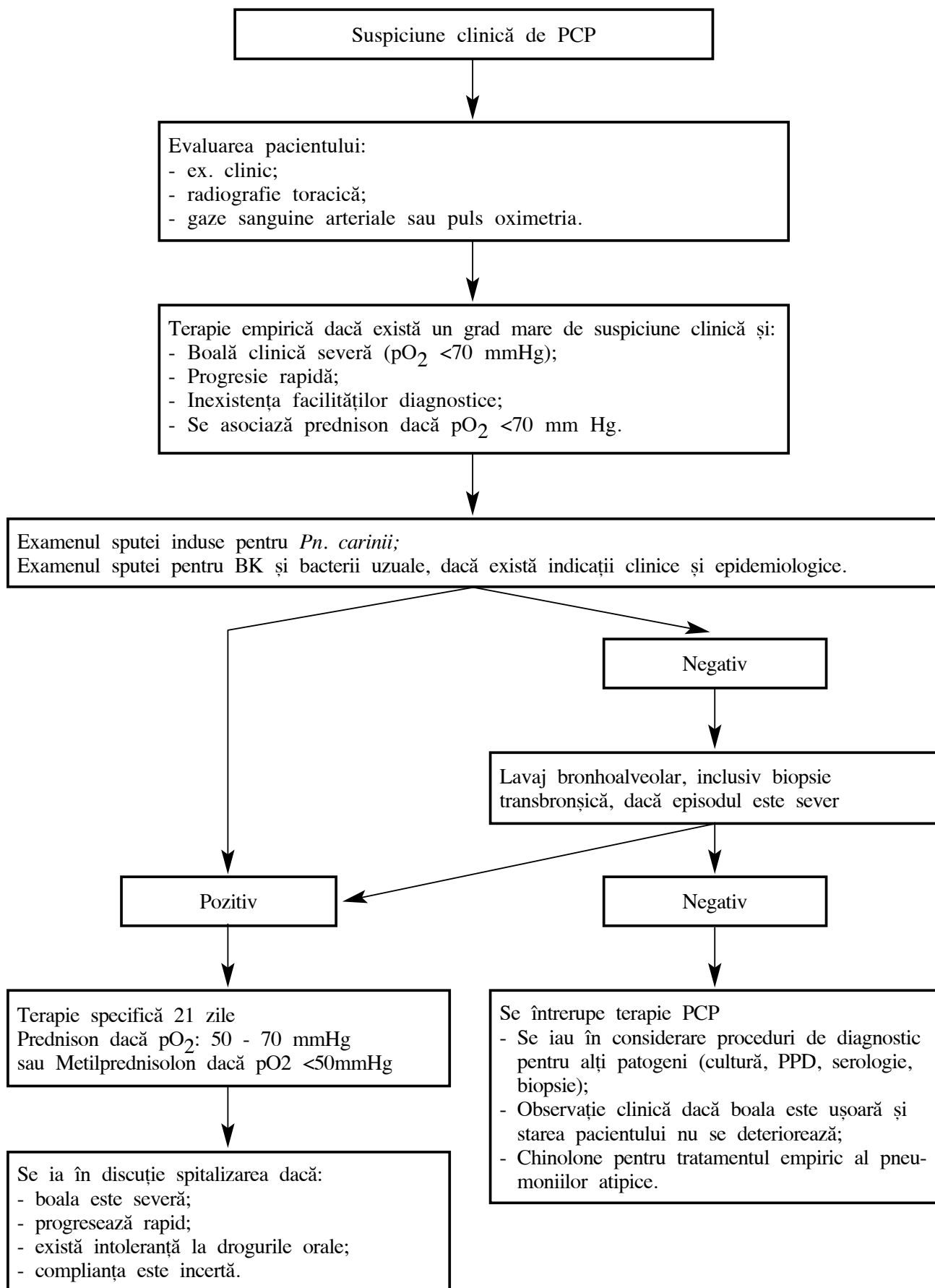
1. Inițierea promptă a terapiei poate îmbunătăți prognosticul;
2. Trimetoprim/sulfametoxazol este antibioticul de primă alegere pentru formele ușoare, medii sau severe de boală;
3. Corticoterapia îmbunătățește rata de supraviețuire în cazul formelor severe de boală.

### a) Terapia inițială

În tabelul 4.5. sunt prezentate regimurile terapeutice indicate în pneumonia acută cu *Pn. carinii*.

DROG	ADM.	DOZĂ	COMENTARII
<b>Tratament de primă alegere</b>			
Trimetoprim/ sulfametoxazol	po	15-20 mg/kg/zi + 75-100 mg/kg/zi	Se preferă 12 cp/zi pentru a reduce toxicitatea. Pt. bolnavii cu <60 kg sau >100 kg se calculează doza la 5 mg trimetoprim/kg la 8 ore Durata tratamentului: 21 zile
	i.v.	TMP: 5mg/kg + SMX 25mg/kg la 8 ore	Leucovorinul nu este indicat în absența citopeniei esențiale
<b>Alternative terapeutice</b>			
Trimetoprim + Dapsonă Pentamidină	po	15mg/kg/zi	Mai puțin eficient decât cotrimoxazolul.
	po	100 mg/zi	
	i.v.	3-4 mg/kg/zi	Pancreatită, nefrotoxicitate, hipoglicemie. Durata tratamentului: 21 zile
Clindamicină+	po, i.v.	600 mg la 6 ore sau 900 mg la 8 ore	Erupții, diaree, hepatită, methemoglobinemie Durata tratamentului: 21 zile
	po	15-30 mg/zi	
Atovaquonă	po	750 mgx 2-3/zi	Pentru formele ușoare; este bine tolerată. Durata tratamentului: 21 zile
<b>Terapie adjuvantă</b>			
Prednison	po, i.v.	40mg la 12 ore x 5 zile, apoi 40 mg/zi x 5 zile, apoi 20 mg/zi x11 zile	Când pO <sub>2</sub> : 50-70 mm Hg în primele 72 de ore de la inițierea terapiei
Metil prednisolon	i.v.	240mg/zi-3 zile, apoi 120mg/zi-3 zile, apoi 60mg/zi-3 zile	Când pO <sub>2</sub> <50 mm Hg

**Tabelul 4.5. Tratamentul PCP**



**Figura 4.3. Algoritm pentru diagnosticul și tratamentul suspiciunii de pneumonie acută cu *Pn. carinii***

## b) Terapia de salvare

Clinicianul trebuie să știe că timpul mediu necesar pentru ameliorarea clinică este de 4-8 zile, iar evoluția clinică poate fi către agravare în primele 72 de ore după instituirea tratamentului, mai ales dacă nu se asociază prednisonul. De aceea, o schimbare a terapiei înainte de 4-8 zile este prematură. Dacă apare o deteriorare clinică și dacă  $pO_2$  scade la valori cuprinse între 50-70 mm Hg, prednisonul trebuie asociat la regimul terapeutic inițial. Dacă  $pO_2$  scade la valori <50 mm Hg se poate folosi metilprednisolonul la regimul terapeutic inițial. În tabelul 4.6. este prezentată modalitatea de abordare a bolnavilor cu eșec al terapiei PCP după 4-6 zile.

<b>ZIUA 4-6</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Se repetă radiografia toracică: <ul style="list-style-type: none"> <li>● Posibilitatea apariției unui proces patologic nou.</li> </ul> </li> <li>2. Se efectuează sau se repetă bronhoscopia: <ul style="list-style-type: none"> <li>● Confirmă PCP;</li> <li>● Exclue alte infecții sau tumori.</li> </ul> </li> <li>3. Se ia în discuție necesitatea instalării unui cateter central sau se efectuează CT toracic: <ul style="list-style-type: none"> <li>● Exclue insuficiența cardiacă;</li> <li>● Exclue embolia pulmonară.</li> </ul> </li> <li>4. Se ia în discuție terapia empirică pentru procese bacteriene.</li> <li>5. Se adaugă prednison dacă nu era asociat la schema inițială.</li> </ol>
<b>ZILE 6-8</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>6. Se ia în discuție schimbarea schemei inițiale: <ul style="list-style-type: none"> <li>● Se introduce TMP/SMX dacă el nu a fost folosit de primă intenție; în cazul reacțiilor adverse la acest antibiotic poate fi necesară desensibilizarea efectuată în unități de terapie intensivă.</li> <li>● Alternativă terapeutică; pentamidina i.v.</li> <li>● Alternativă secundară trimetrexat: 45 mg/m<sup>2</sup>/zi, i.v. asociat cu acid folic (leucovorin) +/- dapsonă 100 mg/zi</li> <li>● Unii clinicieni preferă combinațiile de droguri.</li> <li>● Ventilația mecanică este considerată o opțiune adecvată pentru mulți bolnavi cu forme severe, care aparent nu răspund la tratamentul inițial.</li> </ul> </li> </ol>

*Tabelul 4.6. Abordarea bolnavilor cu eșec la terapia inițială pentru PCP*

### 4.4.4. Chimioprofilaxia pneumocistozei

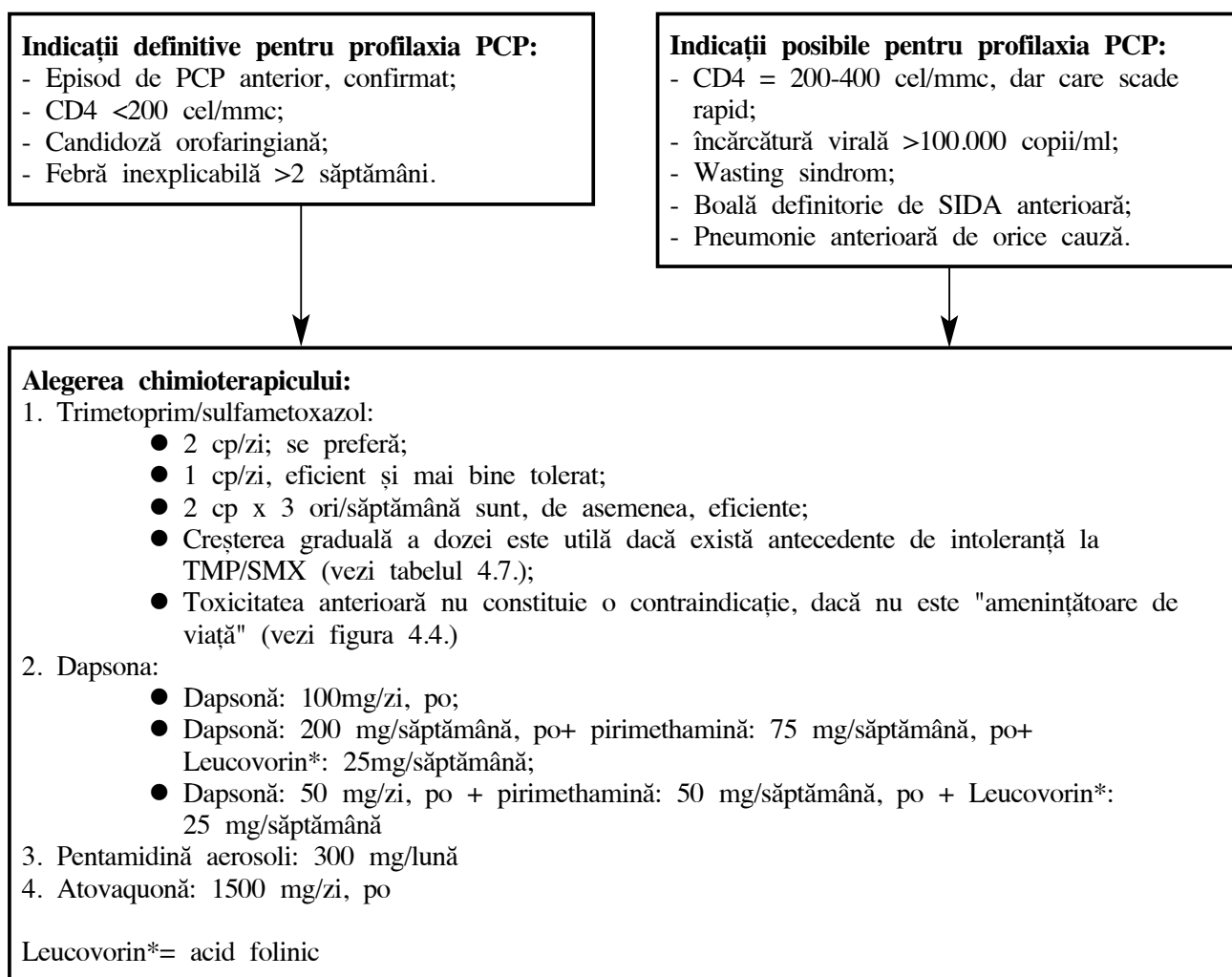
#### a) Profilaxia secundară a PCP

În figura 4.4. este prezentat algoritmul pentru profilaxia PCP. Pacientul diagnosticat cu PCP trebuie să primească profilaxie secundară până la apariția reconstrucției imune. Profilaxia secundară a PCP poate fi întreruptă când nivelul CD4 crește peste 200 cel/mmc timp de minimum 3 luni. Profilaxia va fi reluată când nivelul limfocitelor CD4 scade din nou la valori sub 200 cel/mmc.

Adulții și adolescenții cu infecție HIV (inclusiv femeia gravidă) trebuie să primească profilaxie primară pentru PCP dacă nivelul limfocitelor CD4 <200 cel/mmc sau asociază candidoză orofaringiană. Când monitorizarea CD4 nu se poate face la fiecare 3 luni, profilaxia primară pentru PCP se poate iniția la valori ale CD4 cuprinse între 200-250 cel/mmc.

Profilaxia primară a PCP poate să fie întreruptă la bolnavii la care sub tratament antiretroviral eficient s-a obținut o creștere a nivelului limfocitelor CD4 peste 200 celule/mm<sup>3</sup> timp de cel puțin 3 luni. Profilaxia primară PCP va fi reluată când nivelul limfocitelor CD4 scade din nou sub 200 cel/mm<sup>3</sup>.

Copilul născut din mamă seropozitivă trebuie să primească profilaxie cu TMP/SMX începând cu săptămâna 4-6 de viață. Profilaxia se oprește la copilul la care s-a dovedit ulterior că nu este infectat HIV. Pentru copiii care sunt infectați HIV și pentru cei cu status neprecizat, profilaxia se continuă pe toată durata primului an de viață.



**Figura 4.4. Algoritm pentru profilaxia PCP**

Copilul cu istoric de PCP va continua profilaxia secundară pe toată durata vieții. Siguranța întreruperii profilaxiei secundare la copilul infectat HIV nu a fost studiată.

Dacă are indicații, femeia gravidă trebuie să primească profilaxie (secundară sau primară) pentru PCP. Trimetoprim/sulfametoxazol sau dapsona sunt agenții recomandați. Din cauza potențialului teratogen, profilaxia poate fi întreruptă în primul trimestru de sarcină sau se folosește pentamidina în aerosoli.

În tabelul 4.7. sunt prezentate modalitățile de inițiere progresivă a profilaxiei cu trimetoprim/sulfametoxazol la un bolnav cu reacții adverse în antecedente (fără anafilaxie sau reacții cutanate descuamative)

ZIUA*	DOZA**
<b>Varianta I</b>	
Ziua 1-3	1ml/zi, po
Ziua 4-6	2 ml/zi, po
Ziua 7-9	5 ml/zi, po
Ziua 10-12	10 ml/zi, po
Ziua 13-14	20 ml/zi, po
Apoi	2cp/zi, po
<b>Varianta a II-a. Doza cu terapie anterioară antihistaminică (1-6 zile)</b>	
Ziua 1	1,25 ml/zi
Ziua 2	1,25 ml x2/zi
Ziua 3	1,25 ml x3/zi
Ziua 4	2,5 ml x2/zi
Ziua 5	2,5 ml x3/zi
≥ ziua 6	2 cp/zi

\* = dacă apar reacții adverse aceeași doză poate fi administrată încă o zi

\*\*TMP/SMX suspensie = 8mg/ml trimetoprim + 80 mg/ml sulfametoxazol

***Tabelul 4.7. Inițierea progresivă a profilaxiei cu TMP/SMX***

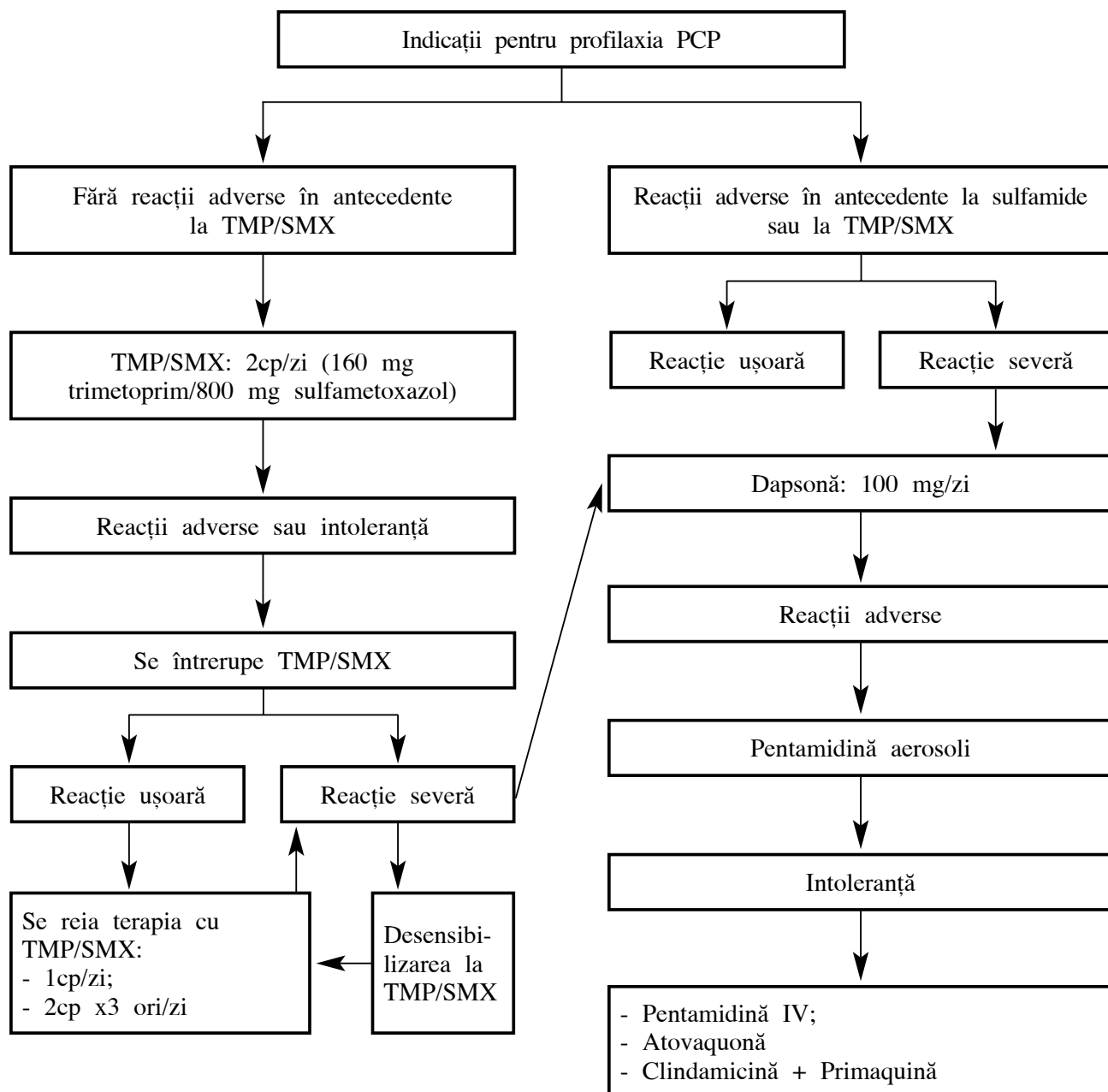


Figura 4.5. Algoritm pentru profilaxia PCP cu trimetoprim/sulfametoxazol



## 4.5. *Criptococoza*

Criptococoza este cea mai frecventă infecție fungică amenințătoare de viață, care afectează până la 8% dintre bolnavii cu infecție HIV avansată.

### 4.5.1. *Agentul etiologic*

Agentul etiologic este *Cryptococcus neoformans*, o ciupercă încapsulată, rotund-ovalară care se reproduce prin înmugurire.

Deși există puține evidențe directe, se consideră că criptococoza este mai degrabă o infecție primară decât o reactivare a unei infecții latente. Microorganismul pătrunde pe cale respiratorie și în general este menținut sub control la acest nivel de către imunitatea mediată celular. În prezența unei imunodeficiențe, *C. neoformans* diseminează în organism, în special către SNC. Infecția criptococozică este întotdeauna asociată cu o imunodeficiență profundă, cu un nivel CD4 sub 100 celule/mm<sup>3</sup>.

### 4.5.2. *Manifestări clinice*

- neurologice (67-85%): meningită, meningoencefalită, criptococom, afectare medulară;
- pulmonare (10%);
- criptococemie (4-8%);
- alte determinări: oculare, cutanate, articulare, gastrointestinale (stomac, duoden, colon, pancreas, ficat), cardiace (miocardită, pericardită), prostatice.

### 4.5.3. *Tratamentul infecției criptocozice*

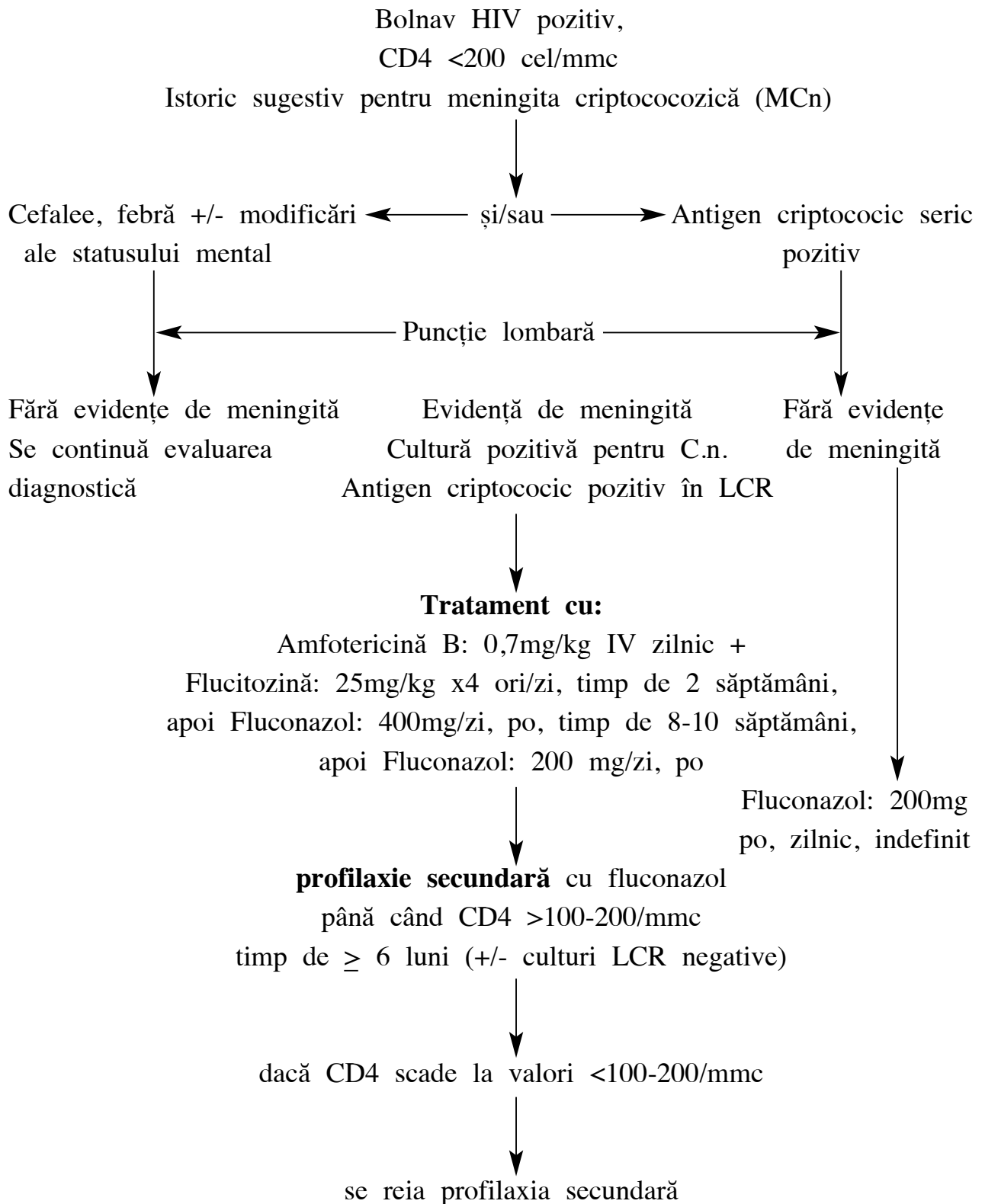
Prezentarea clasică este de meningită subacută, cu febră și cefalee la un bolnav cu CD4 <100 cel/mm<sup>3</sup>. Uneori se asociază semne de pneumonie și de afectare cutanată, cu leziuni veziculo-papuloase care seamănă cu cele din moluscum. LCR prezintă proteine crescute (50-100 mg/dl), pleiocitoză cu mononucleare și în sediment, colorat cu tuș de China se evidențiază *C. neoformans*. Hemoculturile și culturile din LCR sunt de regulă pozitive.

În tabelul 4.8. este prezentat tratamentul infecției criptocozice, iar în figura 4.6. este prezentat algoritmul de diagnostic și de tratament în meningita criptococozică.

DROG	ADM.	DOZA	COMENTARII
<b>Tratament de primă alegere</b>			
Amfotericina B + flucitozină, apoi fluconazol	i.v.	0,7 mg/kg/zi	Faza de inducție: 14 zile
	po	100 mg/kg/zi	
	i.v., po	400 mg/zi	Faza de consolidare: 8 săptămâni
<b>Regimuri alternative</b>			
Amfotericină B, apoi fluconazol	i.v.	0,7-1 mg/kg/zi	Faza de inducție: 14 zile
	i.v., po	400 mg/zi	Faza de consolidare: 8-10 săptămâni
Fluconazol + flucitozină	po	400-800 mg/zi	6-10 săptămâni
	po	100 mg/kg/zi	
AmBisome (amfotericină B lipidică), apoi fluconazol	i.v.	4 mg/kg/zi	Faza de inducție: 14 zile
	i.v., po	400 mg/zi	Faza de consolidare: 8-10 săptămâni
Itraconazol	po	200 mg x2/zi	Se poate utiliza în faza de consolidare

***Tabelul 4.8. Tratamentul infecției criptococozice***

Multe cazuri de deces asociate cu meningita criptococozică apar în primele două săptămâni după diagnosticare și sunt determinate de hipertensiunea intracraniană. O abordare posibilă a bolnavului cu hipertensiune intracraniană simptomatică include drenajul mecanic utilizând șuntul intraventricular, drenajul lombar, sau puncția lombară zilnică (cu extragerea a 25-30 ml LCR) și administrarea de acetazolamidă pentru a inhiba producția de LCR. Folosirea corticosteroizilor este controversată și nu poate fi recomandată de rutină.



**Figura 4.6. Algoritm pentru diagnosticul și tratamentul meningitei criptococice**

Eșecul terapeutic este definit ca imposibilitatea de a obține un răspuns clinic după două săptămâni de tratament. Recomandările pentru această situație sunt:

- continuarea aceluiași tratament;
- utilizarea unor doze mai mari de fluconazol;

- utilizarea unor medicamente alternative: caspofungin, voriconazol sau fluconazol + flucitozină.

Recăderile sunt rare când se obține reconstrucția imună sub TARV și când există o bună aderență la terapia de menținere (profilaxia secundară) cu fluconazol.

Tehnicile de determinare a sensibilității *in vitro* pentru *C. neoformans* nu sunt standardizate, dar rezistența la azoli pare să fie rară.

#### **4.5.4. Tratamentul supresiv (profilaxia secundară)**

O rată a recăderilor de 50-60% și o speranță redusă de supraviețuire au fost semnalate la cei care nu au primit terapie supresivă de lungă durată. Recăderile reprezintă mai degrabă eșecul eradicării terapeutice decât o infecție nouă.

Regimurile recomandate pentru tratamentul supresiv:

- fluconazolul, în doză de 200 mg/zi; uneori se poate crește doza la 400 mg/zi;
- itraconazolul, în doză de 200 mg/zi poate constitui o alternativă;
- amfotericina B: 1 mg/kg/săptămână sau de două ori/săptămână la bolnavii cu recăderi multiple sub tratament supresiv cu azoli.

Adulții și adolescenții par să aibă un risc redus al recurențelor dacă au efectuat cu succes o cură completă terapeutică și, sub TARV, prezintă o creștere susținută a nivelului limfocitelor CD4 (CD4 >100-200 cel/mmc) timp de minimum 6 luni de zile. Unii specialiști recomandă demonstrarea culturilor negative din LCR pentru *Cryptococcus neoformans* înainte de oprirea profilaxiei secundare.

Profilaxia secundară trebuie reintrodusă dacă nivelul limfocitelor CD4 scade la valori <100-200 cel/mmc.

#### **4.5.5. Profilaxia primară**

În ciuda evidențelor clare ale efectului protectiv, utilitatea folosirii de rutină a azolilor în profilaxia primară la bolnavii cu infecție HIV avansată este neclară. Există temeri că folosirea prelungită a fluconazolului poate conduce la rezistență câștigată față de acest agent, în special pentru speciile de *Candida*. Până în acest moment nu există o recomandare standard cu privire la utilizarea fluconazolului în profilaxia primară a infecției criptococozice.

Unii specialiști iau în discuție inițierea unei profilaxii primare a criptococozei la persoanele seropozitive cu nivel al limfocitelor CD4 <50 cel/mmc. În aceste situații se recomandă fluconazol: 100-200 mg/zi.

#### **4.5.6. Femeia gravidă**

Profilaxia primară cu fluconazol sau itraconazol nu trebuie să fie inițiată în timpul sarcinei din cauza incidenței reduse a bolii, potențialului teratogen al acestor medicamente și lipsei de indicații pentru profilaxia primară a criptococozei.

La femeile care se află sub terapie de menținere cu azoli și la care survine o sarcină, administrarea acestora trebuie să fie întreruptă.

În cazul unei gravide diagnosticate cu criptococoză, se va prefera amfoteri-cina B, în special în timpul primului trimestru de sarcină. Măsurile speciale de control la naștere vor fi luate pentru toate gravidele care au primit terapie cu azoli în timpul sarcinii.

## **4.6. Candidoze**

### **4.6.1. Agenți etiologici**

Levurile sunt fungi care cresc ca celule separate și se reproduc prin înmu-gurire. *Candida albicans* este agentul principal pentru toate formele de candidoze cutaneomucoase. Mai rar, boala poate fi determinată de *C. (Torulopsis) glabra-ta*, *C. parapsilosis*, *C. tropicalis*, *C. kruseii* și alte câteva specii.

*Candida* face parte din flora normală a tractului gastrointestinal și poate fi izolată din cavitatea bucală la 1/3 din persoanele sănătoase și la 2/3 din cei cu infecție HIV avansată. Tulpinile de *Candida* care afectează persoanele cu infecție HIV nu sunt mai virulente decât cele izolate de la persoanele fără infecție HIV.

### **4.6.2. Manifestări clinice:**

- candidoza orofaringiană;
- candidoza vaginală;
- esofagita candidozică;
- candidemie (cu sau fără endocardită);
- alte determinări: bronho-pulmonare, hepato-splenice, cutanate, oculare.

### **4.6.3. Tratamentul candidozelor**

Antifungicele care sunt eficiente în tratamentul candidozelor sunt prezentate în tabelele 4.9., 4.10. și 4.11. Principalii factori care influențează răspunsul cli-nic sunt: extinderea și severitatea bolii, aderența pacientului și proprietățile farma-cocinetice ale antifungicelor. În figurile 4.7., 4.8. și 4.9. sunt prezentate algorit-murile de diagnostic și tratament în diverse candidoze. În tabelul 4.12. sunt pre-zentate opțiuni terapeutice indicate la bolnavii cu rezistență la fluconazol. Este foarte important să se optimizeze terapia antiretrovirală la bolnavii cu candidoze refractare.

ANTIFUNGIC	DOZĂ	TOXICITATE
<b>Candidoză orofaringiană:</b>		
1. Regimuri de primă alegere		
Clotrimazol	10 mg de 5 ori/zi, 7-14 zile	Modificări ale gustului, reacții gastrointestinale
Nistatin suspensie	100.000 unități/ml 5mlx4 ori/zi, 7-14 zile	Tulburări gastrointestinale
Fluconazol	100 mg/zi, 7-14 zile	Tulburări gastrointestinale, hepatită
2. Regimuri alternative		
Itraconazol	200 mg/zi, 7-14 zile- suspensie	Tulburări gastrointestinale, hepatită
Amfotericină B	1-5 ml suspensie orală	Insuficiență renală, tulburări electrolitice, febră, frisoane, transpirații.
Amfotericină B	0,3 mg/kg/zi, i.v.	Insuficiență renală, tulburări electrolitice, febră, frisoane, transpirații.
Ketoconazol	200 mg/zi, 7-14 zile	Tulburări gastrointestinale, hepatită, efecte endocrine

**Tabelul 4.9. Agenți terapeutici pentru candidozele cutaneomucoase**

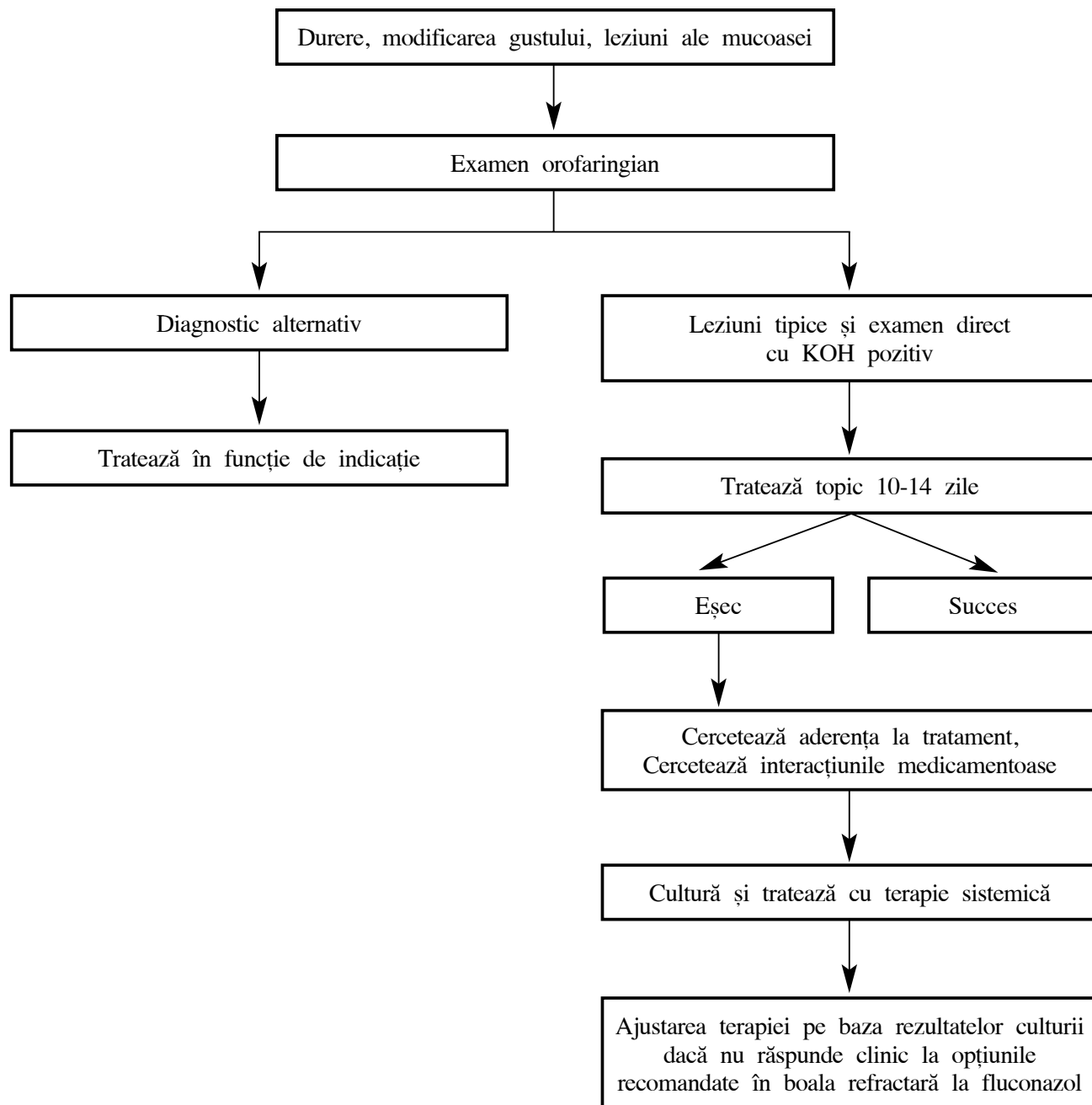
În multe cazuri răspunsul apare după cinci zile de tratament. În cazul eșecului după tratament topic se folosește fluconazol. În cazul eșecului cu fluconazol se recomandă:

- tratament empiric,
- cultură, pentru determinarea sensibilității *in vitro*.

Opțiunile terapeutice: doze mari de fluconazol (400-800 mg/zi), itraconazol-soluție lichidă, amfotericină orală, voriconazol oral sau terapie i.v. cu amfotericină, fluconazol sau caspofungin. Recăderile sunt frecvente în următoarele trei luni după tratament și necesită terapie intermitentă sau de menținere și reconstrucție imună.

Din cauza riscului de instalare a rezistenței la azoli terapia de menținere nu este recomandată decât în cazurile de candidoză orofaringiană severă și refractară. Se preferă agenții topici (clotrimazol sau nistatin) sau tratamentul sistemic cu:

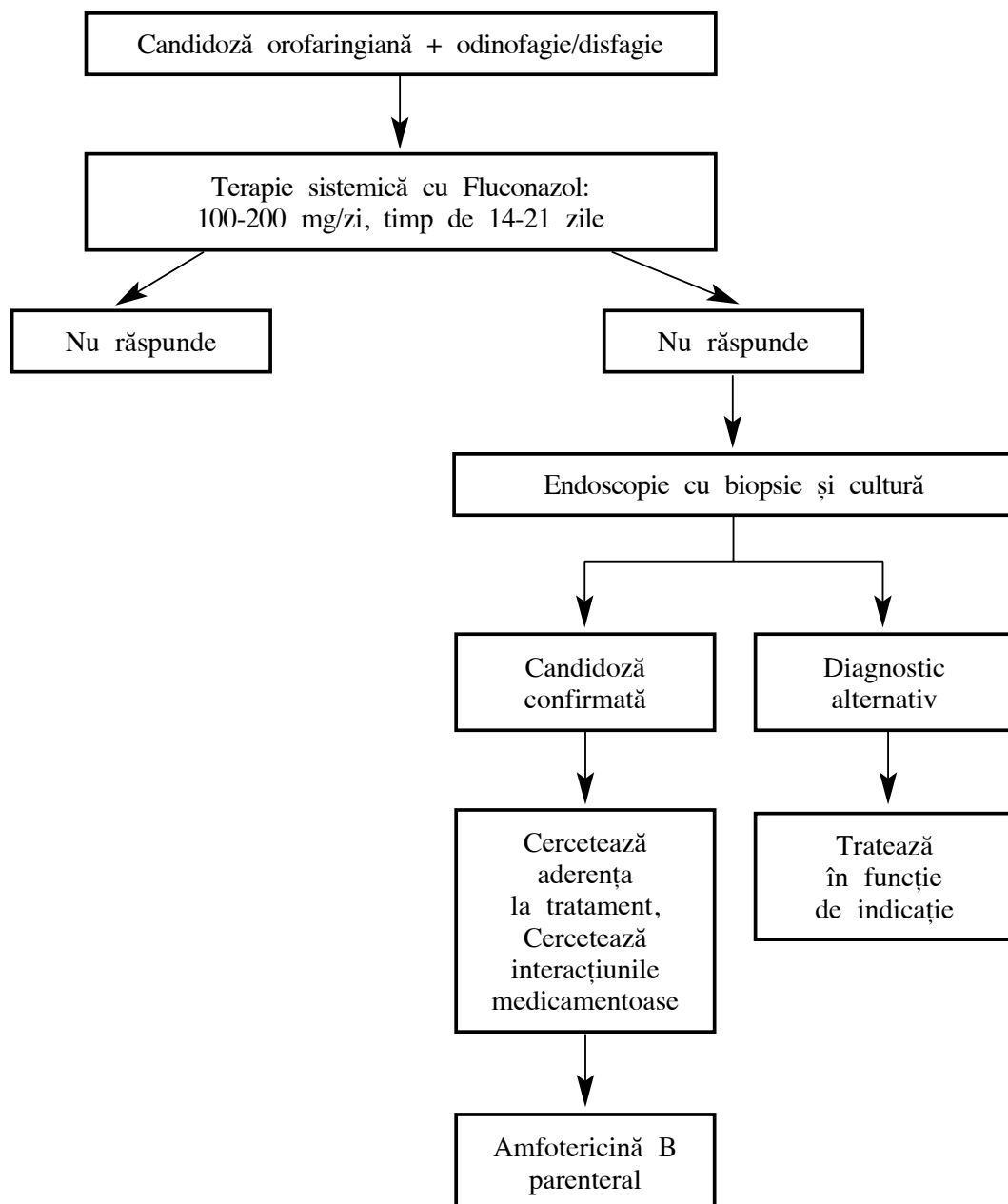
- fluconazol: 100 mg/zi sau 200 mg/zi, 3 săptămâni;
- itraconazol: 100-200 mg/zi, 3 săptămâni;
- ketoconazol: 200 mg/zi, 3 săptămâni.



**Figura 4.7. Diagnosticul și tratamentul candidozei orale**

Candidoza esofagiană		
1. Regim preferat		
Fluconazol	200-800 mg/zi, 14-21 zile	Tulburări gastrointestinale, hepatită
Itraconazol	200 mg/zi soluție, 14-21 zile	Tulburări gastrointestinale, hepatită
2. Regimuri alternative		
Amfotericină B parenterală	0,3-0,7 mg/kg/zi, i.v., 14-21 zile	Insuficiență renală, tulburări electrolitice, febră, frisoane, transpirații.
Caspofungin	70 mg i.v. în prima zi, apoi 50 mg/zi	
Voriconazol	200 mg/zi	

**Tabelul 4.10. Agenți terapeutici pentru candidozele cutaneomucoase**



**Figura 4.8. Diagnostic și tratament în candidoza esofagiană**

În esofagita candidozică mulți pacienți răspund după 7-14 zile de tratament. În cazurile refractare se recomandă:

- endoscopie pentru confirmarea diagnosticului și culturi pentru determinarea sensibilității *in vitro*;
- se schimbă terapia: se crește doza de fluconazol, se folosesc alți azoli (voriconazol sau itraconazol) sau se utilizează tratamentul injectabil i.v. (caspofungin, amfotericină B sau fluconazol).

Recăderile sunt frecvente și impun terapie de menținere și reconstrucție imună.



Terapia de menținere, recomandată doar în esofagita recurențială se efectuează cu:

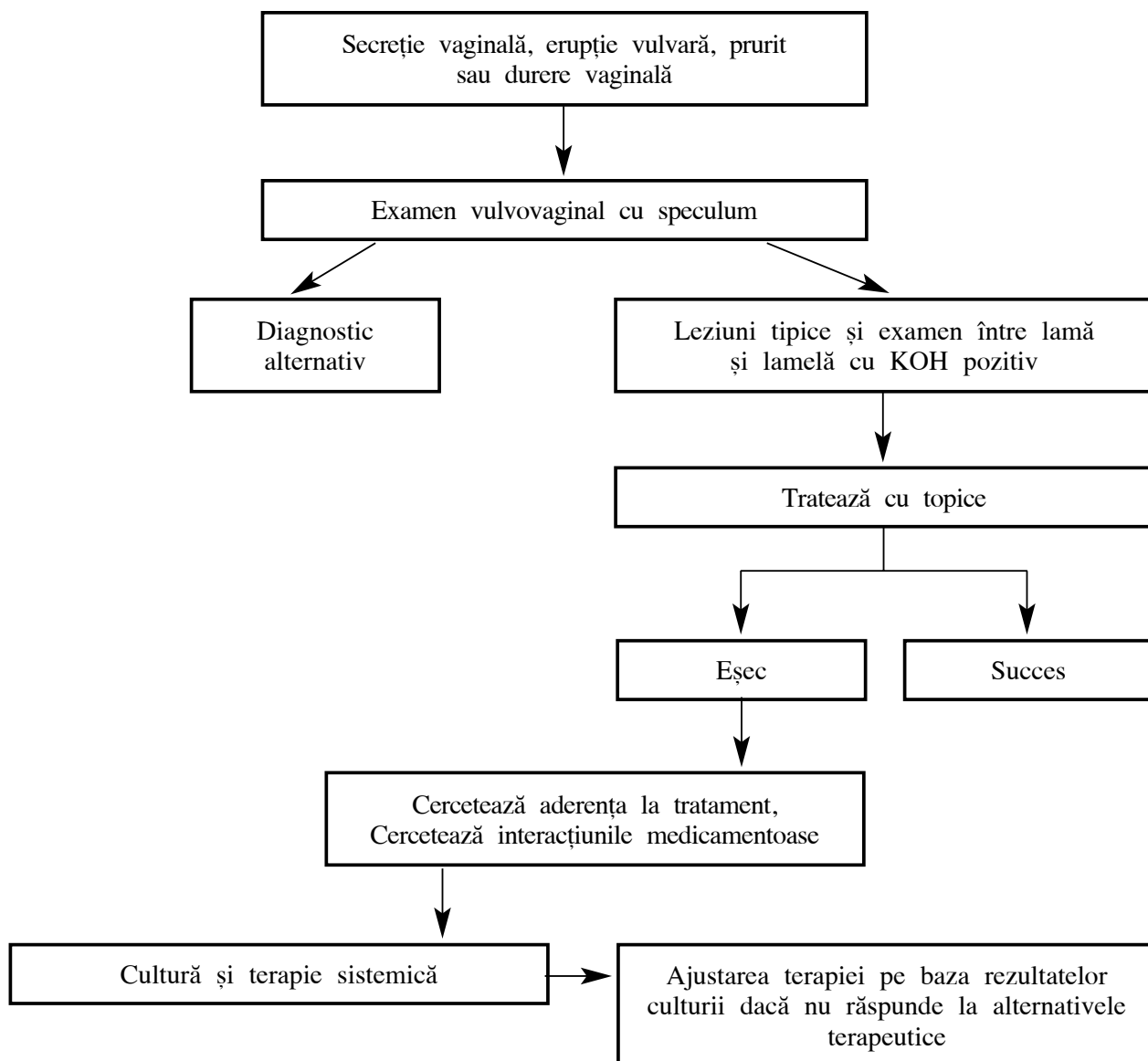
- fluconazol: 100-200 mg/zi;
- itraconazolului: 100-200 mg/zi soluție orală administrată pe stomacul gol sau 200 mg/zi, capsule (cu alimente și băuturi acidulate).

În 80-90% din cazurile de candidoză vulvovaginală simptomele se rezolvă după completarea unei cure terapeutice, culturile nefiind de regulă necesare. Pentru cazurile severe se recomandă prelungirea tratamentului topic până la 7-14 zile sau repetarea unei prize de 150 mg de fluconazol la 72 ore după prima administrare. Terapia de menținere este recomandată doar în boala recurențială (definită ca >4 episoade/an). Se utilizează:

- fluconazol: 100-150 mg/săptămână, timp de 6 luni;
- ketoconazol: 200 mg/ săptămână, timp de 6 luni;
- itraconazol: 100 mg/ săptămână, timp de 6 luni sau 400 mg/lună, timp de 6 luni.

<b>CANDIDOZĂ VULVOVAGINALĂ</b>		
1. Regimuri preferate: azoli administrați intravaginal, de regulă timp de 7 zile		
Butoconazol cremă 2%	1 aplicator/zi, 3 zile	Iritație locală
Clotrimazol cremă 1%	5 g /zi, 7-14 zile sau	Iritație locală
Clotrimazol supozitoare	500 mg x 1 doză 100 mg/zi, 7-14 zile, 100 mgx2/zi, 3 zile	Iritație locală
Miconazol cremă 2%	5 g/zi, 7 zile	Iritație locală
Miconazol supozitoare	100 mg/zi, 7 zile, 200 mg/zi, 3 zile	Iritație locală
Tionazol cremă 6,5%	5g, doză unică	Iritație locală
2. Regimuri sistemice		
Fluconazol	150 mg, priză unică	Tulburări gastrointestinale, hepatită
Itraconazol	200 mg x2/zi, po, 3 zile 200 mg/zi, po, 3 zile	Tulburări gastrointestinale, hepatită
Ketoconazol	200 mg/zi, po, 5-7 zile 200 mgx2/zi, po, 5-7 zile 200 mgx2/zi, po, 3 zile	Tulburări gastrointestinale, hepatită, efecte endocrine

**Tabelul 4.11. Agenți terapeutici pentru candidozele cutaneomucoase**



**Figura 4. 9. Diagnostic și tratament în candidoza vaginală**

Eșecul terapeutic impune controlul aderenței la tratament, al absorbției și al lipsei de interacțiuni medicamentoase. O micoză refractară poate să fie secundară emergenței tulpinilor de *Candida albicans* rezistente la fluconazoli. Această rezistență apare de regulă după numeroase episoade tratate cu fluconazoli și mai ales după profilaxia secundară prelungită. Creșterea dozelor de fluconazol poate asigura eficiența terapeutică tranzitorie.

AGENT	DOZE
<b>Terapia topică</b>	
Clotrimazol	100-500 mg de 4-5 ori/zi
Amfotericina B soluție	100 mg/ml, 5 ml x4 ori/zi
<b>Terapie sistemică</b>	
Fluconazol +/- flucitozină	400-800 mg/zi sau de 2 ori/zi 100-150 mg/kg/zi, divizat în 4 prize
Itraconazol tablete	200-400 mg/zi sau de 2 ori/zi
Itraconazol soluție	40 mg/ml, 2,5-5 ml x2/zi
Amfotericină B parenteral	0,5-1 mg/kg/zi, i.v.
Voriconazol*	200 mg/zi
Caspofungin*	70 mg i.v. în prima zi, apoi 50 mg/zi
<b>Terapie adjuvantă</b>	
Terapie antiretrovirală	2INRT+IP
GM-CSF (granulocyte-macrophage colony-stimulating factors)	300μg, sc, de 3-5 ori/săptămână

\* folosite mai ales în esofagita candidozică și în candidemiile cu tulpini rezistente la fluconazol.

#### ***Tabelul 4.12. Opțiuni terapeutice în candidozele refractare la fluconazol***

#### **4.6.4. Profilaxia candidozelor**

Cea mai importantă metodă pentru prevenirea candidozelor cutaneomucoase este ameliorarea deficitului imun; terapia antiretrovirală eficientă este cea mai bună intervenție pentru reducerea incidenței candidozelor. Alte intervenții posibile includ întreruperea fumatului, igiena corespunzătoare a cavității orale și evitarea utilizării fără indicații precise a antibioticelor și a corticoterapiei. Deși candidozele recurente sunt frecvente la bolnavii seropozitivi, indicațiile pentru terapia antifungică profilactică rămân incerte și mulți experți nu recomandă utilizarea ei de rutină. Este recomandată profilaxia secundară la bolnavii cu esofagită candidozică, precum și la cei cu recurențe frecvente sau complicații.

#### **4.6.5. Femeia gravidă**

După expunere prelungită *in utero* la fluconazol au fost raportate anomalii craniofaciale și scheletice. Itraconazolul s-a dovedit embriotoxic și teratogen la animale și se presupune că aceleași efecte sunt valabile și pentru ketoconazol. Din aceste motive nu este recomandată inițierea terapiei sistemice cu azoli în timpul sarcinii.

## 4.7. Histoplasmoza

### 4.7.1. Agent etiologic

*Histoplasma capsulatum*, varianta *capsulatum* crește ca un mucegai pe sol, fiind alcătuit din hife purtătoare de macroconidii tuberculite mari (8-14  $\mu$  diametru), care sunt caracteristice și microconidii mici (2-5  $\mu$  diametru), care reprezintă forma infecțioasă a microorganismului. Infecția se produce atunci când conidiile sunt inhalate; la temperaturi de aproximativ 35<sup>0</sup>C, *H. capsulatum* crește ca o levură, aceasta fiind forma sub care se găsește în țesuturile infectate.

Boala apare mai frecvent la bolnavii cu SIDA în regiunile unde *Histoplasma capsulatum* este endemic (2-5%); totuși, multe cazuri de histoplasmoză au fost raportate la bolnavi care trăiesc în alte regiuni (<1%). În regiunile endemice cazurile sunt determinate de obicei de expunerea exogenă, dar mai rar pot rezulta prin reactivarea unei infecții vechi. În regiunile neendemice reactivarea unei infecții latente este mai frecventă decât infecția exogenă.

### 4.7.2. Manifestări clinice

- histoplasmoza diseminată cu determinări pleuro-pulmonare, hepato-splenice, ganglionare, meningiene și intracerebrale, cutaneo-mucoase, gastro-intestinale, oculare (corioretinită), pericardice, prostatice, pancreatice și la nivelul măduvei osoase.

### 4.7.3. Tratament

Indicațiile pentru tratamentul histoplasmozei sunt prezentate în tabelul 4.13. și în figura 4.10. Amfotericina B este tratamentul de primă alegere pentru bolnavii cu forme moderat-severe sau severe de boală. Se administrează în doză de 50 mg/zi, sau 1 mg/kg la persoanele cu greutate mai mică de 50 kg, timp de 3-14 zile. Se continuă apoi cu Itraconazol.

Itraconazolul: 200 mg de 3 ori/zi timp de 3 zile, apoi de 2 ori/zi, timp de 3 luni se recomandă pentru bolnavii cu manifestări ușoare sau moderate de boală. Fluconazolul: 800 mg/zi poate fi utilizat la bolnavii care necesită terapie cu rifampicină sau rifabutină și la cei cu meningită, dar este necesară o supraveghere strictă pentru depistarea recăderilor.

	ANTIFUNGIC	DOZA	DURATA
<b>Inducție</b>			
Formă ușoară	Itraconazol	400 mg/zi	3 luni
Formă medie sau severă	Amfotericină B, apoi Itraconazol	50 mg/zi 400 mg/zi	3 zile-2 săptămâni, 10 săptămâni
<b>Menținere</b>	Itraconazol	200 mg/zi, sau 400 mg/zi	Pe toată durata vieții

Tabelul 4.13. Indicații pentru tratamentul histoplasmozei

#### **4.7.4. Tratamentul de menținere (profilaxia secundară)**

Tratamentul supresiv de menținere este indicat pentru a preveni recăderile, care pot să apară la 35-80% dintre bolnavii. Amfotericina B (50-100 mg/săptămână sau bisăptămânal) sau itraconazolul (200-400 mg/zi) sunt eficiente ca terapie de menținere în peste 90% din cazuri. Fluconazolul este mai puțin eficient. Foarte probabil terapia de menținere poate fi oprită după un an, la bolnavii la care s-a obținut un răspuns virusologic și imunologic foarte bun sub terapie antiretrovirală.

#### **4.7.5. Profilaxia primară**

Profilaxia primară poate fi luată în considerare în zonele cu rată mare de histoplasmoză (>5% pe an), la bolnavii cu CD4 sub 100 celule/mmc. Se recomandă Itraconazol: 200 mg/zi.

#### **4.7.6. Femeia gravidă**

Din cauza embriotoxicității și a riscului teratogen al itraconazolului și al fluconazolului se recomandă utilizarea amfotericinei B, mai ales în timpul primului trimestru de sarcină.

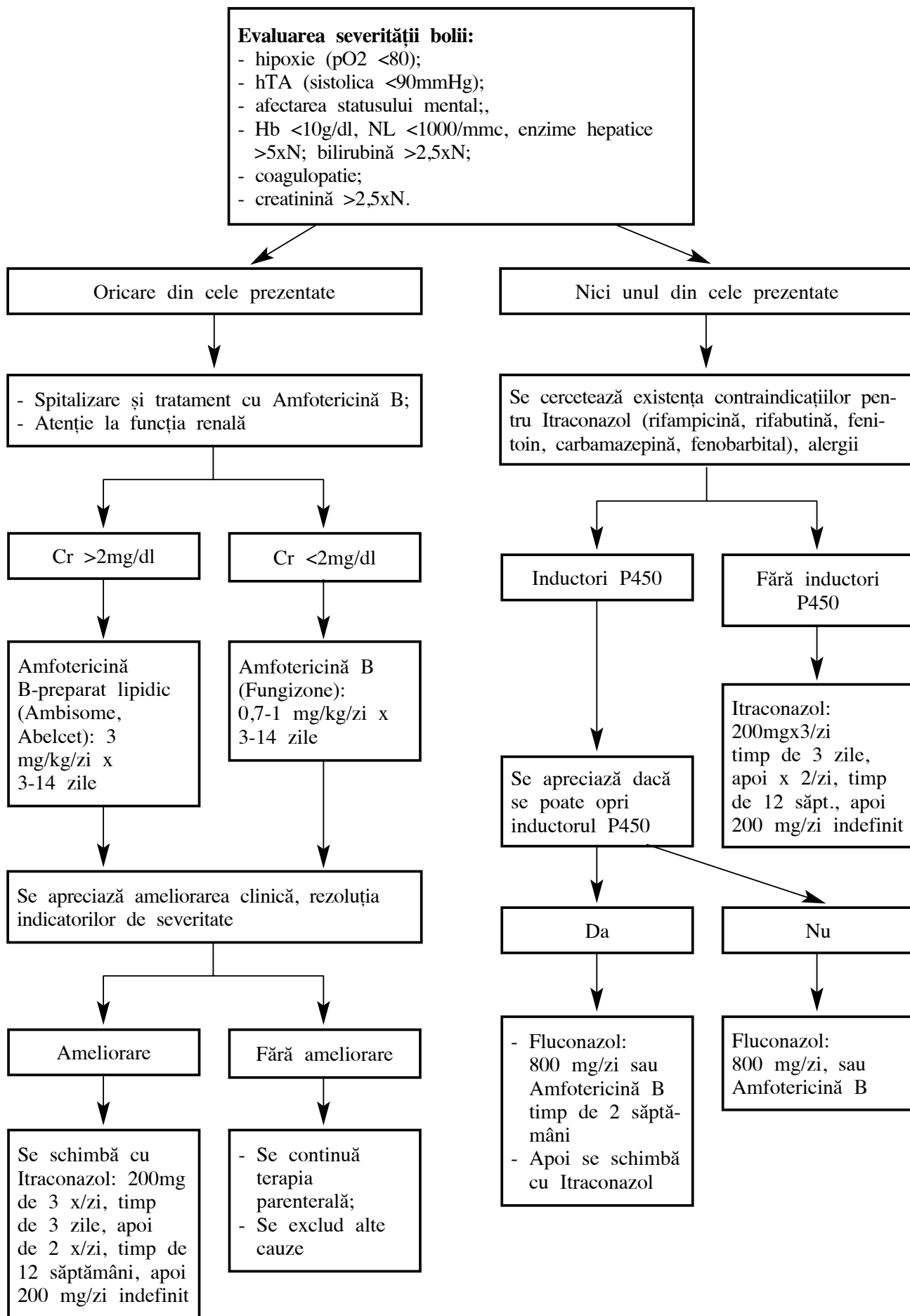


Figura 4.10. Tratamentul histoplasmozei

## 4.8. *Coccidioidomicoza COCCIDIOIDOMICOZA*

### 4.8.1. *Agentul etiologic*

Coccidioidomicoza este o infecție determinată de fungul dimorfic *Coccidioides immitis*. Infecția este limitată la emisfera vestică între longitudinile 65° și 120° vestice, și latitudinile 40° nordică, și 40° sudică. În zonele endemice, cel mai important factor de risc pentru dezvoltarea coccidioidomicozei active este imunodeficiența și infecția recentă reprezintă cel mai frecvent mecanism care conduce la apariția bolii. Pentru cazurile care apar în afara zonei endemice, reactivarea unei infecții latente rămâne principala modalitate prin care bolnavii dezvoltă coccidioidomicoză activă.

### 4.8.2. *Manifestări clinice*

- coccidioidomicoza diseminată;
- alte determinări: pulmonare, meningiene, hepatice, ganglionare, cutanate, peritoneale.

### 4.8.3. *Tratamentul*

Indicațiile pentru tratamentul coccidioidomicozei sunt prezentate în tabelul 4.14. și în figura 5.11.

Toți bolnavii seropozitivi cu coccidioidomicoză vor fi supravegheați la interval de 4 luni pentru a asigura controlul bolii. Cel mai important test este titrul anticorpilor serici anti-coccidioidali. Sub tratament adecvat, acest titru scade progresiv în timp, iar la mulți bolnavi care răspund clinic, anticorpul va deveni nedetectabil. Creșteri ale titrurilor cu mai mult de două diluții ridică problema eșecului terapeutic.

La bolnavii seropozitivi cu coccidioidomicoză se recomandă terapia de întreținere pe toată durata vieții. Având în vedere riscul mare de recăderi nu este indicată reducerea dozelor de azoli (de exemplu în meningite, doza zilnică de fluconazol trebuie să fie de cel puțin 400 mg).

La bolnavii aflați sub terapie antiretrovirală eficientă, la care se înregistrează o creștere a nivelului limfocitelor CD4, terapia de menținere poate să nu fie necesară.

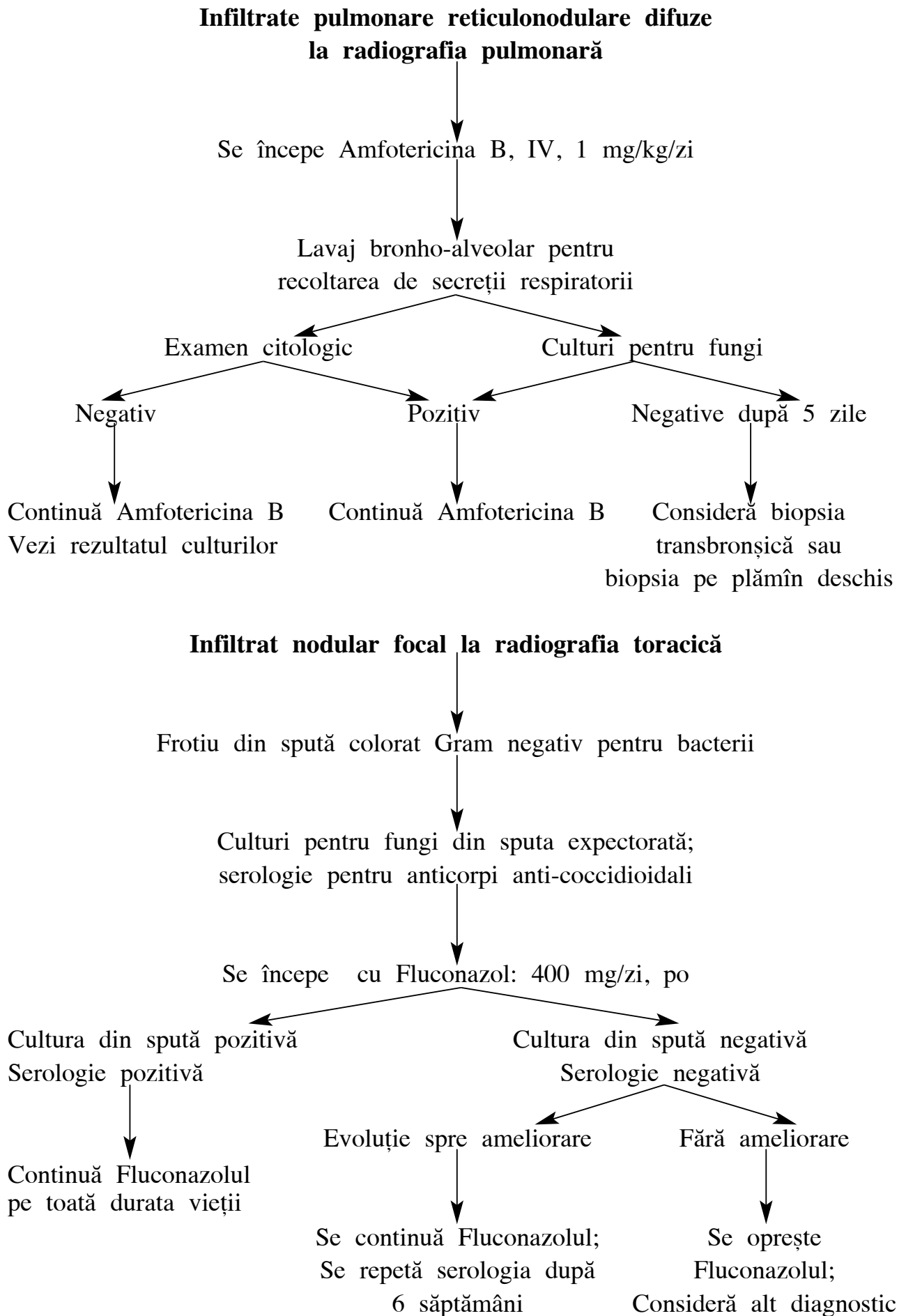
TIP DE BOALĂ	TERAPIE RECOMANDATĂ	TERAPIE ALTERNATIVĂ
Pneumonia difuză	Amfotericină B, i.v., 1 mg/kg/zi	Fluconazol sau Itraconazol în doză de cel puțin 400 mg/zi
Pneumonia focală	Fluconazol sau Itraconazol, po, în doză de cel puțin 400 mg/zi	Amfotericină B i.v., 1mg/kg/zi, urmată de Fluconazol sau Itraconazol, po, în doză de cel puțin 400 mg/zi
Meningită	Fluconazol sau Itraconazol, po, 800 mg/zi	Amfotericină B intrarahidian
Alte forme de infecție diseminată	Fluconazol sau Itraconazol, po, în doză de cel puțin 400 mg/zi	Amfotericina B i.v., 1 mg/kg/zi, urmată de Fluconazol sau Itraconazol, po, în doză de cel puțin 400 mg/zi
Serologie pozitivă	Fluconazol sau Itraconazol, po, în doză de cel puțin 400 mg/zi	

*Tabelul 4.14. Tratamentul coccidioidomicozei la bolnavii seropozitivi*

#### **4.8.4. Profilaxie primară**

Având în vedere costul, riscul de interacțiuni medicamentoase și riscul dezvoltării rezistenței la azoli, în special pentru speciile de *Candida albicans*, profilaxia primară cu azoli nu este recomandată. Pentru persoanele seropozitive care trăiesc în regiuni endemice se recomandă monitorizarea titrului de anticorpi anti-coccidioidali serici la interval de 4-6 luni. Apariția unui test pozitiv sugerează posibilitatea unei infecții noi și impune supraveghere atentă sau inițierea terapiei antifungice.





*Figura 4.11. Diagnosticul și tratamentul coccidioidomicozei pulmonare*

### 4.8.5. Femeia gravidă

Din cauza embriotoxicității și a riscului teratogen al itraconazolului și al fluconazolului se recomandă utilizarea amfotericinei B, mai ales în timpul primului trimestru de sarcină.

### 4.8.6. Alte infecții fungice rare

#### 4.8.6.1. Infecția cu *Penicillium marneffei*

*P. marneffei* este o ciupercă diformă endemică în Asia (Tailanda și China). La persoanele cu infecție HIV au fost raportate mai multe cazuri de infecții sistemice cu *P. marneffei* dintre care unele la copii. Boala se manifestă cu febră, scădere ponderală și tuse. Afectarea cutanată este întâlnită în peste 70% din cazuri, cu erupție papuloasă generalizată. Unele leziuni cutanate seamănă cu cele de *molluscum contagiosum*.

Tratamentul constă în administrarea de amfotericină B. Itraconazolul poate fi utilizat în formele mai puțin severe. Terapia de menținere se continuă pe toată durata vieții și constă în administrarea de itraconazol: 200 mg/zi.

#### 4.8.6.2. Infecția cu *Aspergillus*

Este întâlnită mai ales în stadiile avansate ale infecției HIV, la bolnavii cu CD4 <50 cel/mmc. Afectarea pulmonară este întâlnită în 75% din cazuri, în restul de 25% apărând determinări extrapulmonare. Leziunile pulmonare excavate sunt sugestive pentru diagnostic. Au fost descrise însă cazuri de traheobronșită, cu leziuni bronhoscopice de tip pseudomembranos sau ulcerative. De asemenea, au fost descrise determinări la nivelul cordului și al SNC (tip leziune de focar sau meningoencefalită).

Speciile cele mai frecvent întâlnite sunt *A. fumigatus*, *A. flavus*, *A. niger* și *A. terreus*. Prognosticul aspergilozei invazive la bolnavii cu SIDA este foarte prost (supraviețuire de 2-4 luni în ciuda tratamentului cu amfotericină B).

Terapia de primă intenție constă în administrarea de voriconazol: 6 mg/kg, i.v. la 12 ore x 2 administrări, apoi 4 mg/kg, i.v. la 12 ore timp de cel puțin 1 săptămână, apoi 200 mg x 2/zi. Regimurile alternative constau din derivați ai amfotericinei B sau asocieri de voriconazol cu caspofungin: 70 mg, i.v. în prima zi, apoi 50 mg/zi, i.v.

## C. Infecții cu Mycobacterii

### 4.9. Tuberculoza

Pandemia HIV a modificat epidemiologia și istoria naturală a tuberculozei în multe țări din lume. Infecția HIV este un factor de risc pentru progresia infecției latente cu *Mycobacterium tuberculosis* către tuberculoză activă (risc de 100 de ori mai mare decât la persoanele seronegative). Tuberculoza primară este și ea frecventă la aceste persoane, apărând în 1/3 din cazuri. Consecutiv, tuberculoza este cea mai frecventă infecție amenințătoare de viață care apare la persoanele seropozitive și constituie adesea boala santinelă pentru infecția HIV.

Tuberculoza poate să apară la orice valoare a limfocitelor CD4, dar aspectele clinice diferă în funcție de nivelul CD4. Astfel, la valori ale CD4 >350 cel/mmc, leziunile pulmonare sunt tipice, cu infiltrate și cavități la nivelul lobilor superiori. La valori ale CD4 <50 cel/mmc apare mai frecvent tuberculoza extrapulmonară, cu pleurezie, pericardită, meningită și boală diseminată. Imaginea radiologică arată de obicei infiltrate fără formarea de cavități la nivelul lobilor inferiori sau aspect de miliaria.

#### 4.9.1. Manifestări clinice:

- pulmonară (fie izolată, fie asociată cu determinări extrapulmonare);
- extrapulmonară: ganglionară, neurologică (abces TBC, tuberculom, meningită), osoasă, pericardică, peritoneală, gastrică, tegumentară, oculară, faringiană, testiculară;
- mycobacteriemia.

#### 4.9.2. Tratamentul tuberculozei active

Bolnavii seropozitivi suspectați de tuberculoză vor fi evaluați rapid, conform algoritmului prezentat în figura 4.12., iar strategiile terapeutice care pot fi utilizate sunt prezentate în figura 4.13. Nu se inițiază concomitent tratament anti-TB și TARV datorită toxicității medicamentelor, interacțiunilor medicamentoase, necesității obținerii unei aderențe foarte bune la ambele tipuri de tratament și riscului de apariție a reacțiilor paradoxale (sindrom de reconstrucție imună). Doar la bolnavii cu infecție HIV avansată (CD4 <50 cel/mmc) ambele terapii pot fi inițiate concomitent.

Sindromul de reconstrucție imună (reacții paradoxale) se caracterizează printr-o agravare a simptomelor și modificări radiologice cu febră, limfadenopatie, apariția/extinderea leziunilor de la nivelul SNC, revărsate lichidiene mari (pleural, pericardic).

Este foarte important să se excludă alte cauze care ar fi putut conduce la aceste manifestări, în special eșecul tratamentului anti-TB sau prezența unui limfom. Dacă sunt excluse alte cauze, în formele severe se recomandă asocierea de prednison: 1mg/kg/zi-timp de 1-2 săptămâni, cu scădere ulterioară lentă a dozelor și continuarea terapiei anti-TB și ARV. În formele ușoare-moderate se asociază tratament simptomatic și se continuă terapia anti-TB și ARV.

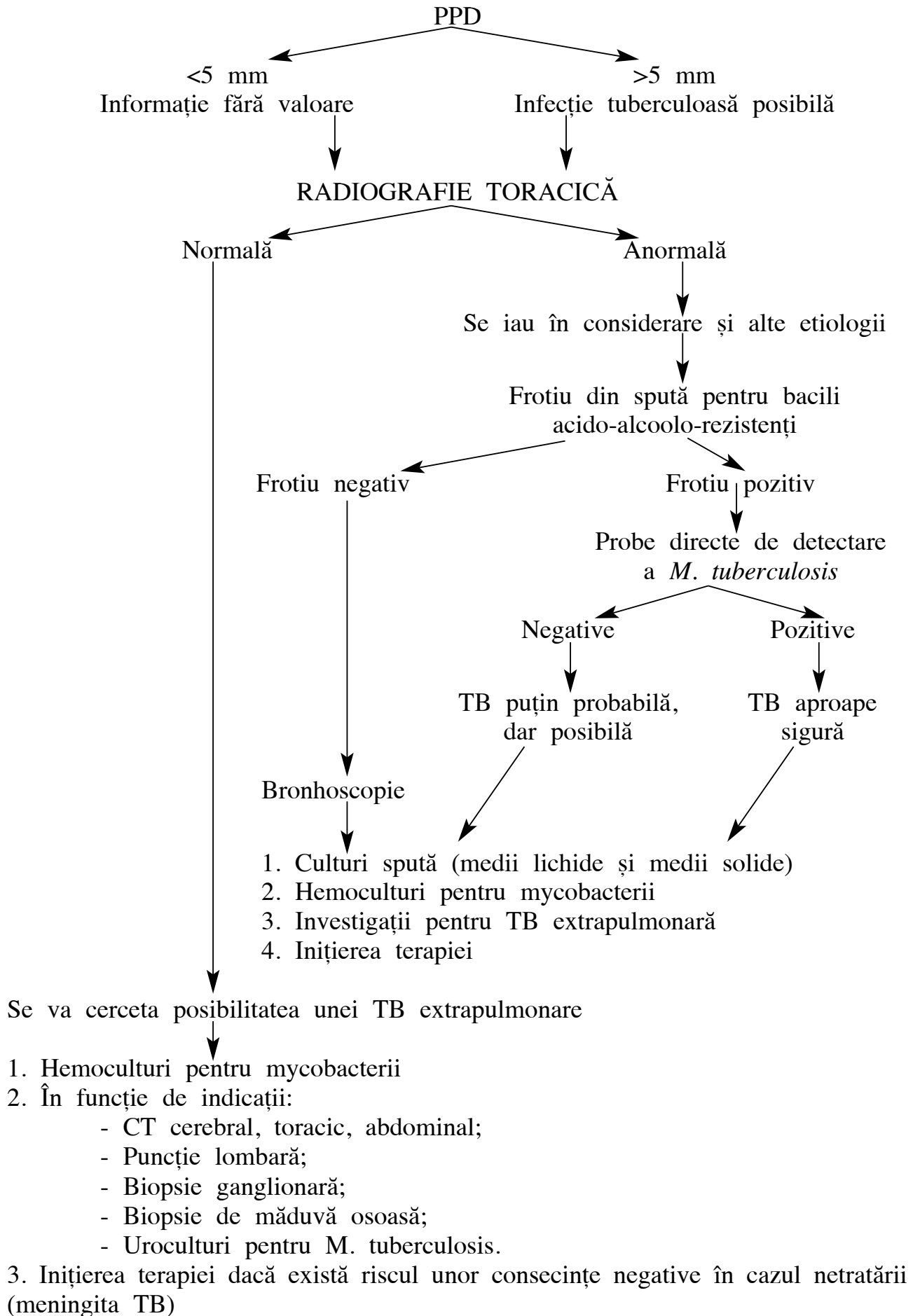
#### **4.9.2.1. Antiretrovirale care pot fi asociate cu tratamentul anti-TB clasic**

Recomandările terapeutice internaționale permit asocierea rifampicinei cu următoarele antiretrovirale: RTV+2INRT, EFV+2INRT. Alte combinații antiretrovirale care pot fi utilizate în asociere cu rifampicina sunt: SQV/RTV (400/400 mg x2/zi) +2INRT; LPV/RTV (400/400 mg x2/zi; necesită suplimentarea dozei de RTV) +2INRT; NVP+2INRT și 3INRT.

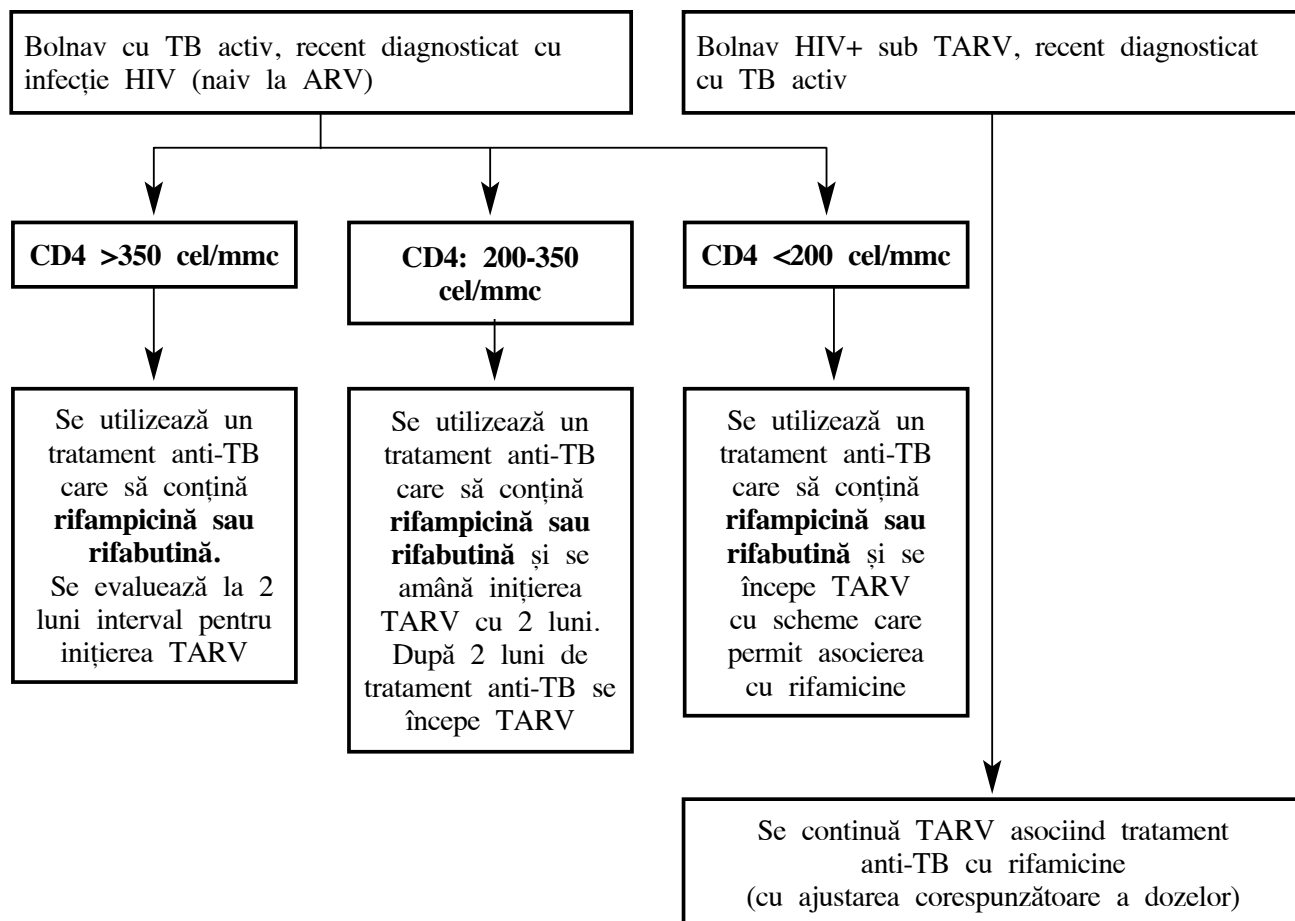
Posibilitatea asocierii NVP cu rifampicină este deosebit de importantă pentru țările cu resurse financiare limitate, care nu pot folosi rifabutina și pentru gravidele seropozitive cu tuberculoză care nu pot utiliza EFV. Deși datele de farmacocinetică demonstrează o reducere semnificativă a concentrațiilor serice de NVP în cazul asocierii cu rifampicina, unele studii clinice au demonstrat un răspuns clinic și virusologic favorabil. Totuși, asocierea rifampicinei cu scheme ARV care conțin NVP trebuie folosită doar când nu există alte opțiuni terapeutice; se impune o monitorizare clinică și virusologică atentă.

Rifabutina poate fi asociată cu mulți IP, inclusiv cu ATV și FPV, cu modificarea dozei de rifabutină, dar nu se asociază cu SQV datorită reducerii semnificative a concentrațiilor serice de SQV. IP asociați cu doze mici de RTV pot fi utilizați cu rifabutina, cu condiția ajustării dozelor.

În tabelele 4.15. și 4.16. sunt prezentate interacțiunile dintre ARV și rifampicină, respectiv rifabutină precum și recomandările de ajustare a dozelor în cazul asocierii acestor medicamente.



**Figura 4.12. Algoritm pentru evaluarea unui bolnav seropozitiv suspect de tuberculoză activă**



**Figura 4.13. Strategii terapeutice pentru bolnavii cu infecție HIV și tuberculoză**

ARV	MODIFICAREA DOZEI DE ARV	MODIFICAREA DOZEI DE RFM	COMENTARII
RTV	Nu	Nu (600 mg/zi)	
APV	Nu se asociază cu RFM		Scade AUC a APV cu 82%
FPV	Nu se asociază cu RFM		Vezi APV
ATV	Nu se asociază cu RFM		Scade concentrația de ATV
IDV	Nu se asociază cu RFM		Scade AUC a IDV cu 89%
NFV	Nu se asociază cu RFM		Scade AUC a NFV cu 82%
SQV	Nu se asociază cu RFM		Scade AUC a SQV cu 84%
SQV/RTV	400mg/400mg x2/zi	Nu (600 mg/zi)	
LPV/r	Nu se asociază cu RFM		Scade AUC a LPV cu 75%
LPV/RTV	(3 cps de LPV/r + 300 mg de RTV) x2/zi	Nu (600 mg/zi)	
EFV	Crește doza la 800 mg/zi	Nu (600mg/zi)	Scade AUC a EFV cu 22%
NVP	Nu (200 mgx2/zi)	Nu (600 mg/zi)	Scade AUC a NVP cu 37-58%. A fost luată în discuție creșterea dozei de NVP la 300 mg x2/zi doar când se poate face monitorizare biochimică frecventă
DLV	Nu se asociază cu RFM		Scade AUC a DLV cu 95%

**Tabelul 4.15. Recomandări pentru asocierea rifampicinei cu ARV**

ARV	MODIFICAREA DOZEI DE ARV	MODIFICAREA DOZEI DE RFB	COMENTARII
APV	Nu	150 mg/zi sau 300 mg x3/săpt.	Crește AUC a RFB cu 193%
FPV	Nu	150 mg/zi sau 300 mg x3/săpt.	Vezi APV
ATV	Nu	150 mg din 2 în 2 zile sau 150 mg x3/săpt.	Crește AUC a RFB cu 250%
IDV	1000 mgx3/zi	150 mg/zi sau 300 mg x3/săpt.	Crește AUC a RFB cu 204% Scade AUC a IDV cu 32%
NFV	1000mgx3/zi	150 mg/zi sau 300 mg x3/săpt.	Crește AUC a RFB cu 207% Scade AUC a NFV cu 32%
RTV	Nu	150 mg din 2 în 2 zile sau 150 mg x3/săpt.	Crește AUC a RFB cu 430%
SQV	Nu se asociază cu RFB		Scade AUC a SQV cu 43%
LPV/r	Nu	150 mg din 2 în 2 zile sau 150 mg x3/săpt.	Crește AUC a RFB cu 303%
RTV cu orice IP (SQV, IDV, APV, FAP, ATV)	Nu	150 mg din 2 în 2 zile sau 150 mg x3/săpt.	
EFV	Nu	450 mg/zi sau 600 mg x3/săpt.	Scade AUC a RFB cu 38%
NVP	Nu	300 mg/zi sau 300 mg x3/săpt.	
DLV	Nu se asociază cu RFB		Scade AUC a DLV cu 80%

**Tabelul 4.16. Recomandări pentru asocierea rifabutinei cu ARV**

#### 4.9.2.2. Opțiuni terapeutice în tuberculoza pulmonară

Se recomandă tratamentul strict supravegheat (TSS/TDO) sau alte strategii care asigură o aderență crescută la terapie.

Regimurile terapeutice indicate, care cuprind o fază de inducție și o fază de continuare sunt prezentate în tabelul 4.17.

	FAZA DE INDUCȚIE		FAZA DE CONTINUARE	
	Medicamente	Interval și durată <sup>1</sup>	Medicamente	Interval și durată <sup>1</sup>
<b>Regimuri cu rifamicine</b>				
6-9 luni <sup>2</sup>	HIN, RFM sau RFB, PZM, ETB	- Zilnic timp de 2 luni, sau - Zilnic timp de 2 săpt., apoi de 2 ori/săpt. <sup>4</sup> timp de 6 săpt.	HIN, RFM sau RFB	- Zilnic sau - de 2 ori/săpt. 4 timp de 4-7 luni
<b>Regimuri fără rifamicine</b>				
12 luni	HIN, PZM, ETB, STM	- Zilnic timp de 2 luni, sau - Zilnic timp de 2 săpt., apoi de 2-3 ori/săpt. timp de 6 săpt.	HIN, ETB	- Zilnic sau - de 2-3 ori/săpt <sup>3</sup> timp de 10 luni
9 luni <sup>5</sup>	HIN, PZM, ETB, STM	- Zilnic timp de 2 luni, sau - Zilnic timp de 2 săpt., apoi de 2-3 ori/săpt. timp de 6 săpt.	HIN, PZM, STM	- Zilnic sau - de 2-3 ori/săpt <sup>3</sup> timp de 7 luni

<sup>1</sup> Toate schemele intermitente necesită terapie direct observată;

<sup>2</sup> Durata terapiei anti-TB se prelungeste la 9 luni pentru pacienții care prezintă cavernă la debut, pentru cei cu răspuns clinic întârziat la tratament și pentru cei la care cultura din spută rămâne pozitivă pentru BK după 2 luni de tratament.

<sup>3</sup> ETB poate fi întrerupt dacă tulpina de *M. tuberculosis* se dovedește sensibilă la HIN și RFM.

<sup>4</sup> Bolnavii cu CD4 <100 cel/mm<sup>3</sup> trebuie să primească tratament anti-TB zilnic în faza de inducție și apoi zilnic sau de 3 ori/săptămână în faza de continuare.

<sup>5</sup> Acest regim nu este agreat deoarece terapia de lungă durată cu STM este asociată cu numeroase reacții adverse.

<sup>6</sup> Vitamina B<sub>6</sub> (25-50 mg zilnic sau 50-100 mg de 2 ori pe săptămână) se administrează la toți bolnavii care primesc HIN.

**Tabelul 4.17. Regimuri terapeutice recomandate în tuberculoza asociată infecției HIV**

### 4.9.2.3. Durata tratamentului antituberculos

1. Durata minimă a unui regim terapeutic care conține rifabutină este de 6 luni.
2. Durata minimă a unui regim antituberculos care conține rifampicină este de 6 luni.
3. Decizia finală asupra duratei tratamentului este determinată de răspunsul la terapia instituită. Pentru bolnavii cu răspuns întârziat, durata tratamentului care conține rifamicine se prelungește de la 6 la 9 luni (sau la 4 luni după negativarea culturilor).
4. Durata minimă a unui regim antituberculos care conține streptomycină este de 9 luni. Din cauza reacțiilor adverse asociate acest regim nu este astăzi agreat.
5. Durata tratamentului în tuberculoza extrapulmonară este prezentată în tabelul 4.18.

LOCALIZAREA TUBERCULOZEI EXTRAPULMONARE	DURATĂ	CORTICOTERAPIE ASOCIATĂ
Ganglionară	6 luni	NU
Osteo-articulară	6-9 luni	NU
Pleurală	6 luni	NU
Pericardică	6 luni	DA
SNC	9-12 luni	DA
Genitourinară	6 luni	NU
Peritoneală	6 luni	NU
Diseminată	6 luni	NU

*Tabelul 4.18. Durata tratamentului în tuberculoza extrapulmonară*

### 4.9.2.4. Evaluarea medicală lunară a bolnavilor seropozitivi aflați sub tratament pentru tuberculoză activă

1. Evaluarea lunară a simptomelor și semnelor de tuberculoză:
  - a) examen clinic;
  - b) frotiu și cultură efectuate din spută expectorată sau spută indusă. Examenele se repetă lunar până când nu mai sunt pozitive pentru *M. tuberculosis*.
2. Investigații paraclinice: hemogramă completă, transaminaze hepatice (AST și ALT), fosfataza alcalină, bilirubina totală, acid uric, uree și creatinina serice.
3. Pentru a hotărâ asupra duratei tratamentului se cercetează posibilitatea unui răspuns terapeutic întârziat. Se suspectează un astfel de răspuns dacă după 2 luni de terapie de inducție bolnavul:
  - a) continuă să aibă culturi pozitive pentru *M. tuberculosis*;
  - b) continuă să prezinte simptome și semne de tuberculoză.



4. Factorii care pot fi asociați cu eșecul terapeutic: încărcătură mycobacteriană mare și cavitate pulmonară extinsă la începerea tratamentului, neaderența la tratament, doze inadecvate, afectarea absorbției antituberculoaselor administrate.
5. Cercetarea lunară a interacțiunilor medicamentoase care se pot dezvolta și pot influența eficiența tratamentului.
6. La bolnavii care primesc etambutol se examinează lunar acuitatea vizuală și percepția pentru roșu și verde.
7. La bolnavii care primesc streptomycină se controlează periodic funcția auditivă și cea renală.

Răspunsul la terapia anti-TB este similar cu cel al bolnavilor fără infecție HIV. Mulți bolnavi devin afebrili după 7-14 zile de tratament; persistența febrei peste acest interval sugerează, de obicei, rezistență la regimul anti-TB prescris sau asocierea altei cauze de febră. Cultura BK din spută se negativează după 2 luni de tratament în 85% din cazuri. Persistența culturilor pozitive sugerează lipsa de complianță la tratament sau tulpini BK rezistente la antituberculoasele utilizate.

#### **4.9.2.5. Tratamentul antituberculos în condiții speciale**

##### **A. Rezistență cunoscută la HIN**

Regimul terapeutic trebuie să conțină o rifamicină (RIF sau RFB), PZM, ETB și eventual o fluorchinolonă, iar durata tratamentului este de 6-9 luni (sau 4 luni după negativarea culturilor). HIN este în general oprită după ce este descoperită rezistența (>1% bacili rezistenți la 1μg/ml de HIN).

##### **B. Rezistență cunoscută la RIF**

Durata tratamentului este de 12 luni. În faza de inducție terapeutică (2 luni) se utilizează HIN + PZM + ETB + STM. În faza secundară se administrează HIN + ETB, timp de 10 luni.

Durata terapiei poate fi scurtată dacă se utilizează STM + HIN + PZM timp de 9 luni, dar toxicitatea unui astfel de regim este crescută.

O altă alternativă terapeutică constă în asocierea HIN + PZM + ETB +/- o fluorchinolonă, cu o durată de 9-12 luni.

##### **C. Rezistență cunoscută la HIN și RIF**

În aceste situații regimul terapeutic trebuie să conțină 4 antituberculoase active. Se recomandă asocierea la antituberculoasele clasice a unui aminoglicozid (streptomycină, kanamicină sau amikacină) sau a capreomicinei și a unei fluorchinolone. Durata tratamentului trebuie să fie de 18-24 de luni, iar supravegherea post terapeutică a bolnavului se efectuează la interval de 4 luni, timp de 24 de luni.

#### D. Rezistență cunoscută la HIN, RFM și ETB

Tratamentul în aceste cazuri este foarte dificil și constă într-o asociere care să cuprindă o fluorchinolonă, un aminoglicozid, alte două antituberculoase active și PZM. Durata tratamentului nu este precizată clar (24 luni). În tabelul 4.19. sunt prezentate antituberculoasele de linia a doua care pot fi utilizate în caz de rezistență la antituberculoasele clasice.

ANTI-TB	DOZĂ
Rifabutina	300 mg/zi
Cicloserina	10-15 mg/kg/zi, de obicei 500-750 mg x 2/zi
Etionamida	15-20 mg/kg/zi, de obicei 500-750 mg/zi
Streptomicina	15 mg/kg/zi, de obicei 1g/zi. Peste vârsta de 50 ani se administrează 750 mg/zi.
Amikacina/kanamicina/ Capreomicina	Ca la streptomicină
PAS	8-12 g/zi, în 2-3 doze
Levofloxacină	500-1000 mg/zi
Moxifloxacină	400 mg/zi

*Tabelul 4.19. Antituberculoase de linia a doua*

#### D. Tratamentul la gravida seropozitivă

Tratamentul antituberculos trebuie instituit cât mai urgent, iar regimul terapeutic recomandat trebuie să conțină o rifamicină. PZM nu determină reacții adverse în timpul sarcinii, dar experiența cu acest antituberculos este limitată. OMS recomandă utilizarea PZM în scheme terapeutice la gravida cu tuberculoză. Aminoglicozidele și capreomicina sunt contraindicate.

#### E. Insuficiența renală și hepatică

La bolnavii care asociază insuficiență renală se recomandă menținerea dozelor standard pentru HIN și RFM, cu reducerea dozelor de PZM (25-35 mg/kg, de 3 ori/săptămână) și de ETB (15-25 mg/kg, de 3 ori/săptămână).

La bolnavii cu insuficiență hepatică se recomandă regimuri anti-TB care să excludă HIN (RFM + PZM + ETB - 6 luni) sau PZM (HIN + RFM + ETB - 2 luni, apoi HIN + RFM - 7 luni). În insuficiența hepatică severă sunt recomandate următoarele regimuri terapeutice:

- RFM + fluorchinolonă + cicloserină + aminoglicozide, timp de 18 luni
- STM + ETB + fluorchinolonă + alt antituberculos de linia a doua, timp de 18-24 luni.

#### F. Reacțiile paradoxale

Trebuie reținut faptul că tuberculoza poate să apară chiar sub tratament antiretroviral potent, la persoane la care s-a obținut un control eficient al replicării virale. Tuberculoza apare tipic în primele 3-6 luni după inițierea terapiei HAART, de obicei, la persoane la care nivelul inițial al CD4 a fost foarte mic. Cel mai adesea infecția tuberculoasă există la momentul inițierii terapiei

antiretrovirale, ea progresează și devine manifestă la 2-3 luni de terapie HAART (chiar când încărcătura virală este nedetectabilă).

Reconstrucția imună care acompaniază terapia HAART poate ea însăși să determine apariția simptomelor la persoanele cu infecție tuberculoasă. Au fost descrise astfel unele reacții paradoxale: apariția febrei, a revărsatului pleural, creșterea adenopatiilor. Aceste manifestări nu reprezintă o diseminare a tuberculozei și răspund la terapie cortizonică. Este important pentru clinician să înțeleagă că aceste manifestări nu înseamnă eșecul terapiei HAART, care trebuie continuată.

### **4.9.3. Chimioprofilaxia tuberculozei latente**

Este important ca persoanele seropozitive care pot dezvolta tuberculoză activă să fie identificate prin efectuarea IDR la PPD în momentul evaluării individuale și apoi anual pentru cei cu IDR la PPD inițial negativ.

Algoritmul de aplicare al chimioprofilaxiei tuberculozei la persoanele seropozitive este prezentat în figura 4.14.

#### **4.9.3.1. Regimuri preventive recomandate pentru persoanele seropozitive care primesc IP sau INNRT**

1. Pentru adulții seropozitivi se recomandă un regim de 9 luni cu HIN administrată zilnic.
2. Se poate folosi un regim de 9 luni cu HIN administrată de 2 ori pe săptămână, cu tratament direct observat (TDO).
3. Alternativ poate fi utilizat un regim cu durata de 2 luni alcătuit din RFB + PZA, administrate zilnic.

#### **4.9.3.2. Regimuri preventive recomandate pentru persoanele seropozitive care nu primesc IP sau INNRT**

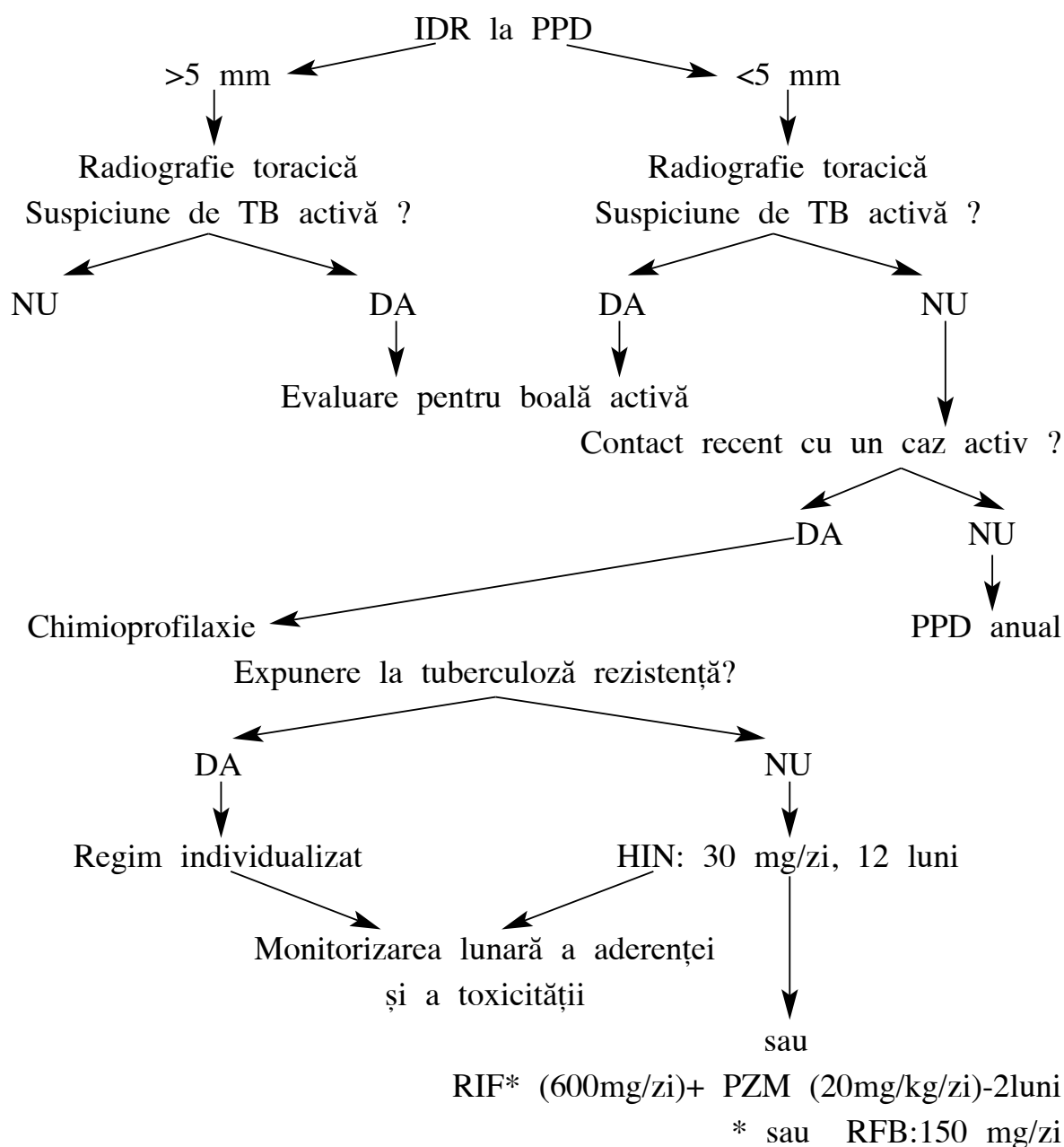
1. Pentru adulții seropozitivi se recomandă un regim de 9 luni cu HIN administrată zilnic.
2. Se poate folosi un regim de 9 luni cu HIN, administrată de 2 ori pe săptămână.

Alternativ poate fi utilizat un regim cu durata de 2 luni alcătuit din RIF + PZA, administrate zilnic.

#### **4.9.3.3. Chimioprofilaxia tuberculozei latente în situații speciale**

1. Pentru persoanele care sunt contact cu bolnavi infectați cu tulpini de *M. tuberculosis* rezistente la HIN și sensibile la RFB se recomandă un regim preventiv de 2 luni cu o rifamicină (RIF sau RFB) și PZM. Pentru cei cu intoleranță la PZM se poate utiliza un regim de 4-6 luni cu o rifamicină (RIF sau RFB).

2. Regimurile preventive pentru persoanele la care există suspiciunea unei infecții latente cu *M. tuberculosis* rezistent la HIN și la RIF trebuie să includă o combinație de cel puțin două antituberculoase la care tulpina poate fi sensibilă (de exemplu: ETB + PZM sau levofloxacină + PZM).
3. Pentru femeia gravidă la care există suspiciunea de infecție tuberculoasă latentă aplicarea regimurilor preventive nu trebuie să întârzie (nici chiar în primul trimestru de sarcină). Singura opțiune recomandată este un regim de 9 luni cu HIN administrată zilnic sau de 2 ori pe săptămână.
4. Pentru copilul seropozitiv care necesită chimioprofilaxie antituberculoasă se recomandă un regim de 12 luni cu HIN administrată zilnic.



**Figura 4.14. Chimioprofilaxia tuberculozei la persoanele seropozitive**

Mulți bolnavi seropozitivi cu tuberculoză latentă nu pot fi identificați din cauza anergiei la PPD. Mai multe studii internaționale nu au demonstrat nici un fel de beneficiu al profilaxiei cu HIN la persoanele anergice. CDC Atlanta recomandă ca doar persoanele cu PPD negativ, dar expuse recent la un caz de tuberculoză activă să primească chimioprofilaxie.

Toate persoanele care primesc regimuri profilactice vor fi evaluate clinic, lunar, cu privire la aderența lor la tratament și la efectele adverse ale medicamentelor.

## **4.10. Infecții cu *Mycobacterium Avium Complex***

### **4.10.1. Agenții etiologici**

Studiile epidemiologice au indicat că mycobacteriile netuberculoase și în special complexul *Mycobacterium avium* constituie o componentă importantă în spectrul infecțiilor oportuniste care complică infecția HIV/SIDA. Spre deosebire de *M. tuberculosis*, mycobacteriile netuberculoase sunt larg răspândite în natură și sunt frecvent izolate de pe sol, plante, praf, apă (apă sărată și apă potabilă). *M. avium* poate fi izolat de la păsări, porci, vite; laptele și ouăle pot fi o sursă de infecție.

Complexul *Mycobacterium avium* (MAC) este alcătuit din două specii predominante: *M. avium* și *M. intercellulare*. Peste 95% dintre tulpinile izolate de la bolnavii cu SIDA care dezvoltă boală MAC diseminată sunt tulpini de *M. avium*. Până la 25% dintre bolnavi pot fi infectați cu două sau mai multe tulpini de *M. avium* distincte genetic.

### **4.10.2. Manifestări clinice**

Clinic se caracterizează printr-o infecție sistemică cu determinări diverse: hepatice, splenice, ganglionare (gg. mezenterici), intestinale (diaree cronică, malabsorbție, perforație intestinală, obstrucție intestinală) și la nivelul măduvei osoase.

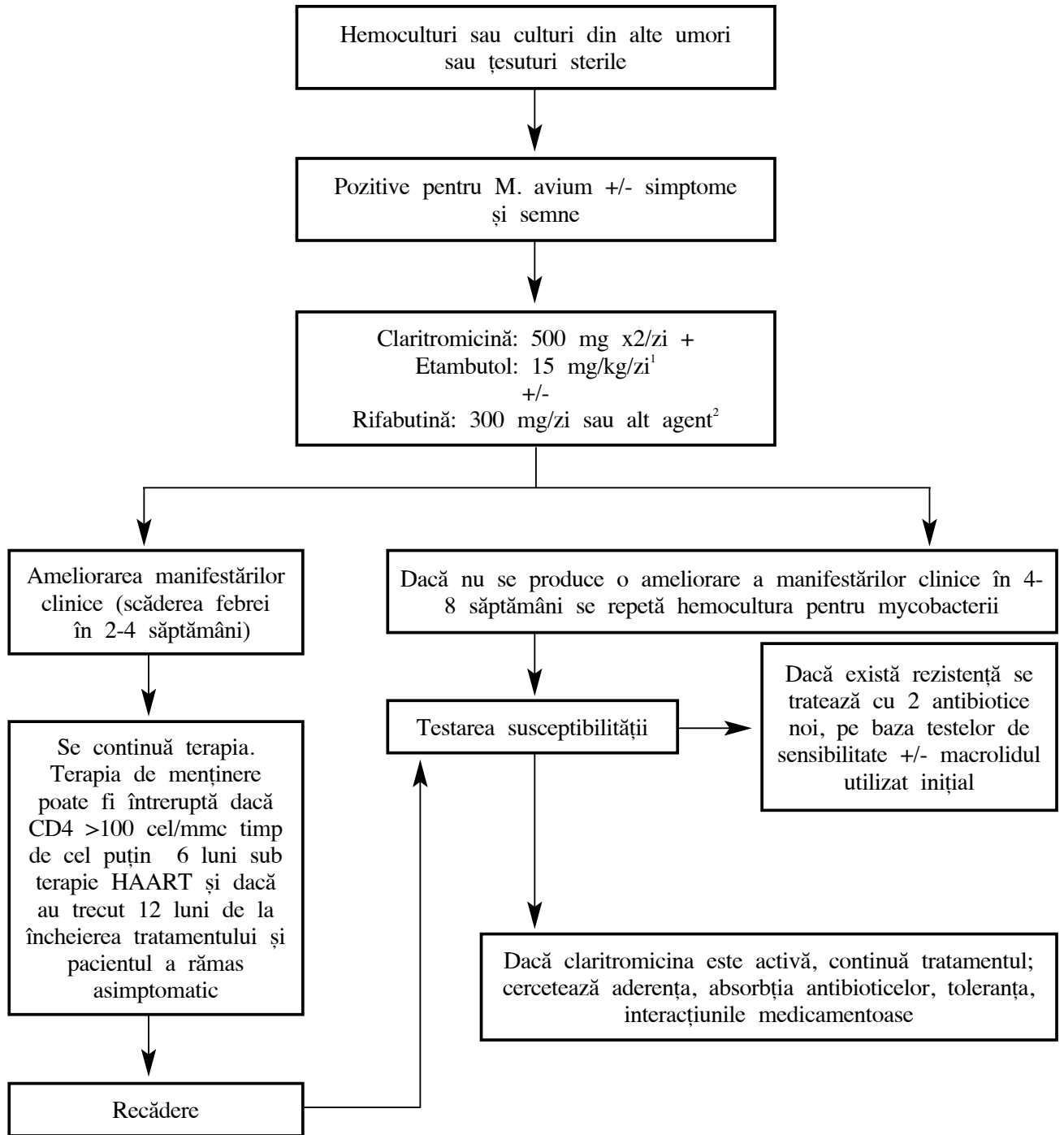
### **4.10.3. Tratamentul inițial**

Înainte de inițierea terapiei specifice sunt necesare cel puțin două hemoculturi pozitive. Agenții antimicrobieni activi în tratamentul infecției cu MAC sunt prezentați în tabelul 4.20.

AGENT	DOZE (ADULT)	REAȚII ADVERSE	INTERACȚIUNI
<b>Agenți de primă alegere</b>			
Claritromicina	500 mg la 12 ore	Grețuri, vărsături, dureri abdominale, diaree, erupții, creșterea transaminazelor hepatice, pierderea auzului, manie?	↑ nivelul seric de rifabutină Nu se asociază cu terfenadina sau cu astemizolul
Azitromicina	500-600 mg/zi	Diaree, grețuri, vărsături, dureri abdominale, erupții, creșterea transaminazelor hepatice.	
Etambutol	15mg/kg/zi	Grețuri, vărsături, dureri abdominale, diaree, hepatită, nevrită optică, neuropatie periferică	
Rifabutină	300-450 mg/zi	Grețuri, vărsături dureri abdominale, diaree, erupții, uveită, neutropenie, artralgii, miozită, creșterea transaminazelor.	↓ nivelurile de claritromicină ↓ nivelurile serice ale IP
<b>Agenți secundari</b>			
Ciprofloxacina	500-750mg la 12 ore	Grețuri, vărsături, dureri abdominale, diaree, erupții, insomnie, tremor, tulburări ale statusului mental	Agenții antiacizi cu aluminiu scad absorbția
Levofloxacina	500 mg/zi		
Moxifloxacina	400 mg/zi		
Amikacina	10-15mg/kg/zi	Ototoxicitate, nefrotoxicitate	

**Tabelul 4.20. Agenți antimicrobieni activi în tratamentul infecției cu MAC**

Terapia inițială trebuie să conțină cel puțin doi agenți antimicrobieni pentru a preveni apariția rezistenței. Claritromicina (sau azitromicina) este primul agent preferat, iar etambutolul este cel de-al doilea. Al treilea sau al patrulea agent antimycobacterian poate fi adăugat în formele severe și la bolnavii cu CD4 <50 cel/mm<sup>3</sup> și fără TARV. Testarea susceptibilității nu este recomandată pentru terapia inițială, din cauza lipsei de standardizare a metodelor și a corelațiilor limitate dintre rezultate și evoluția clinică și microbiologică. În figura 4.15. este prezentat algoritmul de tratament pentru boala MAC diseminată.



<sup>1</sup> se poate utiliza ca alternativă asocierea azitromicină: 500 mg/zi+etambutol: 15mg/kg/zi.

<sup>2</sup> alți agenți care pot fi asociați la claritromicină+etambutol: amikacină (10-15 mg/kg/zi, i.v.), ciprofloxacina (500-750 mgx2/zi), levofloxacina (500 mg/zi), moxifloxacina (400mg/zi). Rifabutina rămâne agentul care se preferă pentru asociere.

**Figura 4.15. Algoritm pentru tratamentul bolii diseminate cu MAC**

La pacientul care nu se află sub TARV, aceasta poate fi inițiată concomitent cu tratamentul antimycobacterian sau după 1-2 săptămâni.

Sindromul de reconstrucție imună poate să apară la 1-3 luni după inițierea terapiei HAART și asociază o creștere semnificativă a nivelului limfocitelor CD4. Se traduce clinic prin febră, leucocitoză și limfadenopatie focală (interesând mai ales ganglionii para-aortici și mezenterici). Mai rar se pot întâlni osteomielite, bursite, miozite, abcese cutanate, insuficiență corticosuprarenaliană și noduli cutanați. Se continuă tratamentul anti-MAC și se asociază antiinflamatorii nesteroidiene. Dacă manifestările persistă se administrează prednison: 20-40 mg/zi, timp de 4-8 săptămâni. Adesea poate fi necesar drenajul chirurgical al leziunilor focale.

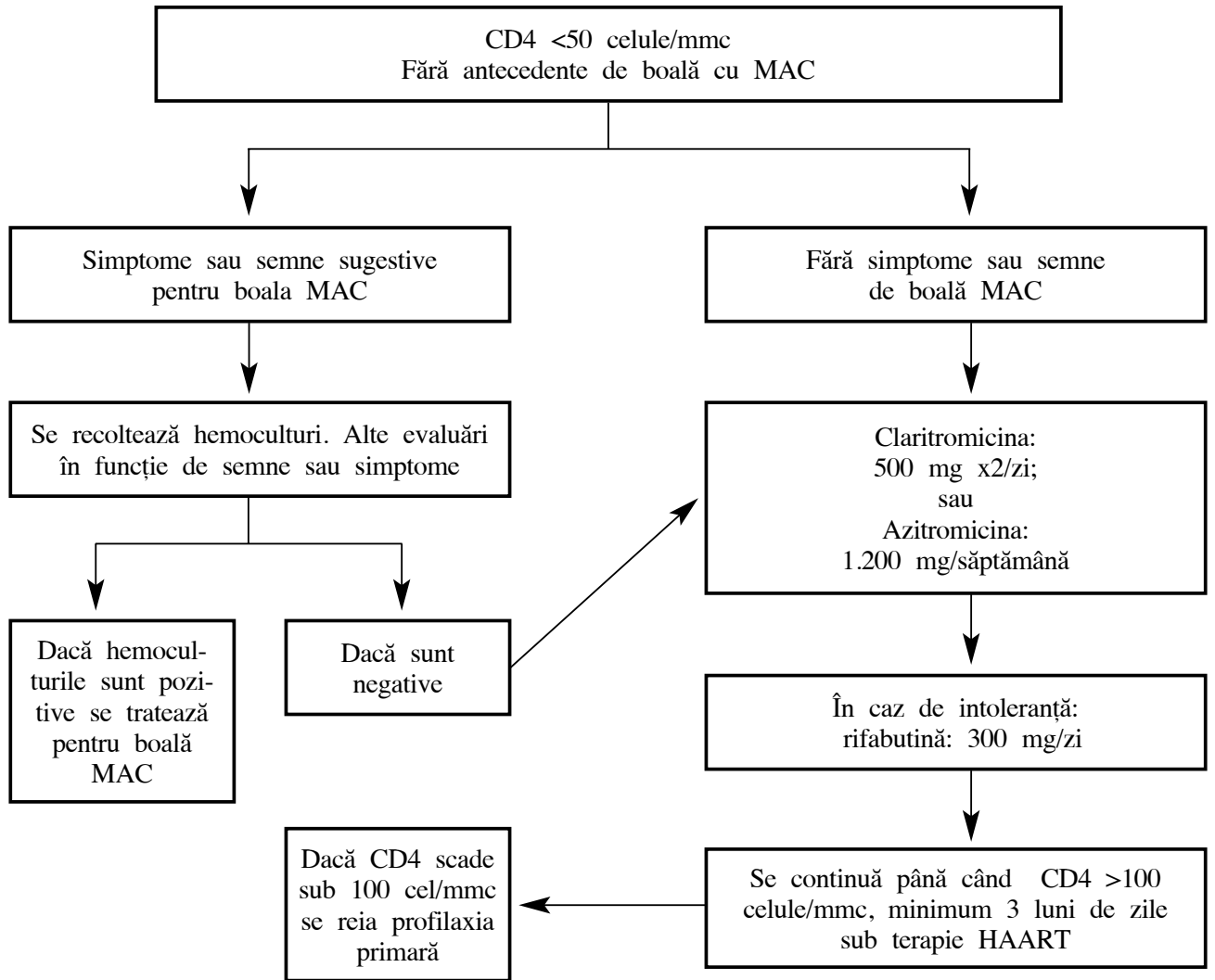
#### **4.10.4. Tratamentul de întreținere (profilaxia secundară)**

Inițial s-a crezut că boala sistemică cu mycobacterii netuberculoase necesită terapie pe toată durata vieții; astăzi acest concept este pus sub semnul întrebării, în lumina creșterii susținute a nivelului limfocitelor CD4 sub terapie HAART. Terapia de menținere poate fi întreruptă dacă nivelul limfocitelor CD4 >100 cel/mmc, timp de cel puțin 6 luni sub terapie HAART și dacă au trecut >12 luni de când s-a încheiat tratamentul specific și pacientul a rămas asimptomatic. Unii specialiști recomandă obținerea de hemoculturi negative pentru MAC înainte de întreruperea terapiei de menținere. Când nivelul limfocitelor CD4 scade sub 100 cel/mmc se reia terapia de menținere.

#### **4.10.5. Profilaxia primară**

Se recomandă profilaxia primară a infecțiilor cu MAC pentru toți bolnavii cu CD4 <50 celule/mmc. Agenții de primă linie recomandați sunt claritromicina (500 mgx2/zi) sau azitromicina (1.200 mg/săptămână); rifabutina se recomandă ca alternativă (300 mg/zi). Toleranța, costul și prezența interacțiunilor medicamentoase trebuie avute în vedere în alegerea agentului profilactic. O atenție particulară trebuie acordată interacțiunilor potențiale cu INNRT sau cu IP. Se ia în considerare întreruperea regimului profilactic la bolnavii cu CD4 >100 celule/mmc, pentru o perioadă de cel puțin 3 luni și cu o supresie adecvată a încărcăturii virale. Când nivelul CD4 scade sub 100 cel/mmc se reia profilaxia primară. În figura 4.16. este prezentat algoritmul pentru profilaxia infecției MAC la bolnavii seropozitivi.





*Figura 4.16. Algoritm pentru profilaxia primară a infecției cu MAC*

În tabelul 4.24. sunt prezentate regimurile terapeutice de primă alegere și cele alternative în cazul infecțiilor demonstrate cu alte tipuri de mycobacterii.

TIP DE MYCOBACTERIE	REGIM DE PRIMĂ ALEGERE	ALTERNATIVĂ TERAPEUTICĂ	COMENTARII
M. chelonae	Claritromicină: 500mgx2/zi > 6 luni	Cefoxitină, amikacină, doxiciclină, imipenem, tobramicină, eritromicină	Determină infecții cutanate, ale țesuturilor moi, ostearticulare
M. fortuitum	Amikacină 400 mg x 2/zi +cefoxitină 12g/zi timp de 2-4 săpt., apoi se continuă po cu claritromicină 1g/zi sau doxiciclină 200mg/zi sau ciprofloxacina 1g/zi		Durata tratamentului> 3 luni în leziunile cutanate și >6 luni în leziunile osoase
M. genavense	Claritromicină+RIF+ETB	Ciprofloxacina, amikacină, PZM	Tablou clinic similar cu cele determinate de MAC
M. gordonae	HIN+RIF+clofazimină (sau claritromicină)		Multe tulpini sunt doar contaminante
M. haemophilum	HIN+RIF+ETB	Claritromicină, doxiciclină, ciprofloxacina, amikacină	Determinări cutanate și infecție sistemică
M. kansasii	HIN+RFM+ETB >18 luni +/- STM 1gx2/săpt.- 3 luni		Durata tratamentului este arbitrară. Mulți specialiști continuă tratamentul pe toată durata vieții
M. malmoense	Claritromicină (azitro), rifabutină, etambutol și ciprofloxacina		Poate determina infecții pulmonare cu formarea de caveme și infecții ale SNC
M. scrofulaceum	Excizie chirurgicală	Claritromicină, azitromicină, rifabutin+/- STM, cicloserină+sulfamide	Adenite cervicale
M. xenopi	RIF+ETB+STM +claritromicină		Infecții pulmonare care mimează tuberculoza

**Tabelul 4.24. Regimuri terapeutice recomandate în infecțiile cu alte tipuri de mycobacterii**

#### 4.10.6. Femeia gravidă

Profilaxia primară pentru MAC ar trebui să fie administrată femeilor gravide la fel ca pentru ceilalți adulți. Totuși, se recomandă amânarea inițierii acestei profilaxii până după primul trimestru de sarcină. S-a demonstrat că claritromicina are efecte teratogene la animale, motiv pentru care se recomandă evitarea acestui antibiotic la gravidă. Experiența cu rifabutină în sarcină este limitată. Azitromicina se dovedește sigură la femeia gravidă.

Pentru terapia de menținere la femeia gravidă se recomandă asocierea de azitromicină cu etambutol.

## D. Infecții bacteriene

### 4.11. Angiomatoza bacilară

#### 4.11.1. Agenții etiologici

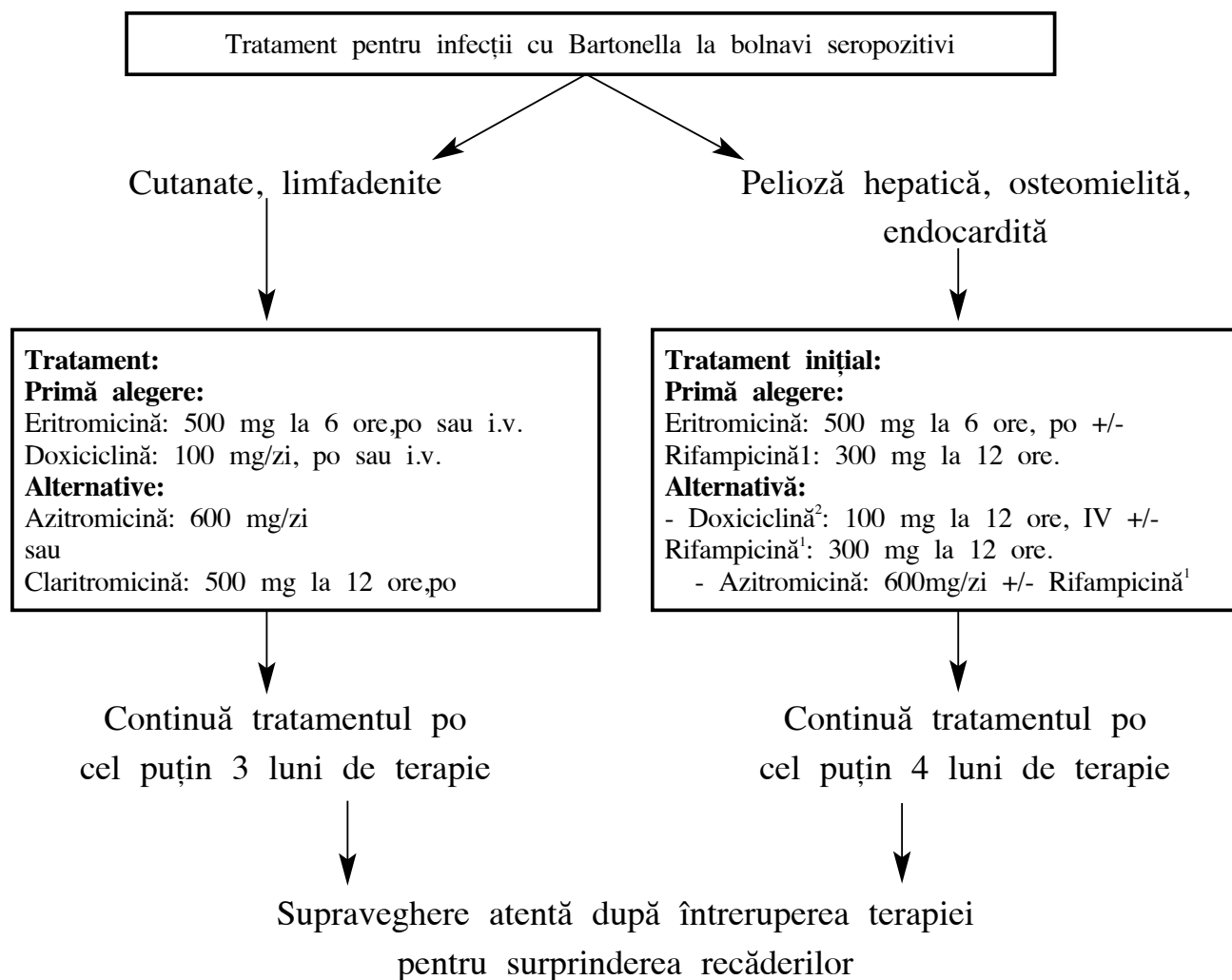
Agenții etiologici ai angiomatozei bacilare sunt cocobacili Gram-negativi aparținând subgrupului  $\alpha$ -2 al  $\alpha$ -proteobacteriilor. Încadrați inițial în familia Rickettsiaceae, genul Rochalimaea, studiul comparativ al secvențelor nucleotidice al genelor bacteriene (îndeosebi ale subunității ribozomale 16s) cu ajutorul tehnicilor de amplificare genică a permis integrarea acestora în ordinul Rickettsiales familia Bartonellaceae, genul Bartonella. Genul Bartonella cuprinde 9 specii: *B. henselae*, *B. quintana*, *B. elizabethae*, *B. bacilliformis*, *B. vinsonii*, *B. clarridgeiae*, *B. taylorii*, *B. grahamii* și *B. doshae*; primele patru pot produce la om un spectru larg de afecțiuni.

#### 4.11.2. Manifestări clinice:

- cutanate;
- osoase;
- ganglionare;
- gastrointestinale;
- respiratorii;
- nervoase (meningită aseptică, abces cerebral);
- pelioză hepatică și splenică;
- bacteriemie cu/fără endocardită.

#### 4.11.3. Tratamentul inițial

Majoritatea bolnavilor cu angiomatoză bacilară aparent localizată au boală sistemică (în jumătate din cazuri se asociază bacteriemie). Din această cauză precum și datorită tendinței la recăderi se recomandă ca tratamentul să fie administrat cel puțin 3-4 luni (3 pentru angiomatoza bacilară cutanată necomplicată și 4 pentru osteomielite, pelioza hepatică și afecțiunile SNC). Înainte de instituirea tratamentului, bolnavii vor fi atent evaluați pentru evidențierea altor situsuri de boală, care ar impune un tratament mai lung. În figura 4.17 este prezentat algoritmul terapeutic recomandat în angiomatoza bacilară.



<sup>1</sup> Rifampicina poate fi înlocuită cu rifabutină

<sup>2</sup> În infecțiile SNC se recomandă doxiciclină i.v., 100mgx2/zi

**Figura 4.17. Algoritm pentru tratamentul angiomatozei bacilare**

La bolnavii care nu pot tolera eritromicina sau doxiciclină se pot utiliza antibiotice alternative (experiență limitată): minociclina, tetraciclina, claritromicina (500 mg x 2 ori/zi), azitromicina (500 mg/zi) sau ciprofloxacina (500-750 mg x 2 ori/zi).

#### **4.11.4. Profilaxia secundară**

După întreruperea tratamentului, bolnavul trebuie monitorizat atent pentru identificarea recăderilor. Infecția poate să reapară câteva luni mai târziu, având aceeași localizare sau una nouă.

Pentru bolnavii care dezvoltă o recădere trebuie să fie instituită profilaxia secundară pe toată durata vieții (cu un macrolid sau doxiciclină), după încheierea unei noi cure terapeutice.

#### 4.11.5. Profilaxia primară

Nu există recomandări curente pentru profilaxia primară cu antibiotice a angiomatozei bacilare.

#### 4.11.6. Femeia gravidă

La gravida care necesită terapie de menținere se utilizează eritromicina. Tetraciclinele sunt contraindicate iar claritromicina trebuie evitată.

### 4.12. Alte infecții bacteriene

#### 4.12.1. Infecții ale tractului respirator

##### 4.12.1.1. Pneumoniile bacteriene

Bacteriile implicate sunt: *Str. pneumoniae*, *H. influenzae*, *Streptococcus spp.*, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter spp.*, *Ps. aeruginosa*, *Legionella spp.*, *Rhodococcus equi*, *Nocardia* etc.

##### 4.12.1.2. Sinusitele

Bacteriile mai frecvent implicate în etiologia acestor infecții sunt: *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *Ps. aeruginosa*, *S. aureus*, *M. catarrhalis*, bacili gram-negativi enterici, bacterii anaerobe.

**4.12.2. Bacteriemii** cu *S. pneumoniae*, *Salmonella spp.*, alți bacili gram-negativi enterici, *S. aureus*, *Listeria* apar în contextul unor pneumonii, infecții ale tractului gastro-intestinal, infecții ale tractului urinar sau infecții de cateter, infecții ale tegumentelor și țesuturilor subcutanate.

**4.12.3. Infecții bacteriene ale tractului gastro-intestinal cu:** *Salmonella spp.*, *Shigella spp.*, *Campylobacter spp.*, *E. coli enteropatogen*, *Clostridium difficile* (tulpini toxigene).

**4.12.4. Infecții bacteriene ale tractului uro-genital și boli transmi-sibile sexual:** *N. gonorrhoeae*, *Treponema pallidum*, *Chlamydia trachomatis*, enterobacteriacee, bacterii anaerobe, stafilococi, streptococi etc.

**4.12.5. Infecții bacteriene ale pielii și ale țesutului subcutanat:** stafilococi, streptococi, pneumococi, piocianici, *H. influenzae*, *Salmonella spp.*, *Nocardia* etc.

#### 4.12.6. Scheme terapeutice recomandate în infecțiile bacteriene

##### 1. *Streptococcus pneumoniae*:

###### a) pneumonie:

- penicilina G; amoxicilina; cefotaxima; ceftriaxona; fluorchinolone; macrolide.

**b) meningită:**

- ceftriaxonă: 2 g la 12-24 ore, i.v. (sau cefotaxima: 2 g la 6-8 ore, i.v.) +/-vancomicină 1 g la 12 ore, i.v. + dexametazonă: 0,4 mg/kg la 12 ore (timp de 2 zile).

Vaccinul pneumococic ar putea fi utilizat la gravida nevaccinată în ultimii 5 ani. Totuși, datorită creșterii pasagere a încărcăturii virale după administrarea unui vaccin, se preferă amânarea vaccinării antipneumococice până după naștere.

**2. H. influenzae:**

- cefalosporine din generația 2 și 3; SMX/TMP; fluorchinolone.

La gravidă nu se vor utiliza fluorchinolonele.

**3. Ps. aeruginosa:**

- peniciline antipiocianic + aminoglicozide/fluorchinolone antipiocianic
- cefalosporine antipiocianic + aminoglicozide/fluorchinolone antipiocianic
- imipenem/meropenem + aminoglicozide/fluorchinolone antipiocianic

La gravidă nu se vor utiliza aminoglicozidele și fluorchinolonele.

**4. Klebsiella/Enterobacter:**

- ureidopeniciline, Augmentin, Timentin, Tazobac, imipenem, cefalosporine din generația a 3-a, aztreonam, ciprofloxacina.

La gravide nu se vor utiliza fluorchinolonele.

**5. Listeria monocytogenes:**

- ampicilină: 50 mg/kg x 4 ori/zi, i.v.;
- TMP/SMX (20 mg TMP/kg/zi), i.v.

Datorită riscurilor asociate cu apariția listeriozei în cursul sarcinii, gravida va fi informată asupra măsurilor care se impun pentru prevenirea infecției. Va fi supravegheată periodic, conform protocolului.

**6. Rhodococcus equi:**

- vancomicină: 1 g la 12 ore, i.v. + eritromicină i.v. +/- rifampicina: 600 mg/zi, po, cel puțin 2-6 luni;

- imipenem: 0,5 g la 6 ore, i.v. + rifampicina: 600 mg/zi, cel puțin 2-4 săptămâni;

- ciprofloxacina: 750 mg x 2 ori/zi, po, timp de 2-4 săptămâni;

- se continuă cu terapia de întreținere (macrolide + rifampicina) timp de 6 luni.

La gravide nu se vor utiliza fluorchinolonele.

**7. Nocardia asteroides:**

- Sulfadiazină: 4-8 g/zi, po sau i.v.;
- TMP/SMX: 160 mg /800 mg x 4-6 ori/zi, po;
- Minociclină: 100 mg x 2 ori/zi, po;
- imipenem + amikacină; sulfamide + amikacină sau minociclină; ceftriaxonă + amikacină.

**8. Salmonella spp.:**

- ciprofloxacină: 750 mg x 2 ori/zi, po sau 400 mg x2/zi, i.v., timp de 14 zile în formele ușoare și timp de 4-6 săptămâni în cazurile severe și cu CD4 <200/mm<sup>3</sup>; unii specialiști recomandă terapie de menținere cu ciprofloxacină: 500 mg x 2/zi timp de câteva luni.

- TMP/SMX, ceftriaxonă.

La gravide nu se vor utiliza fluorchinolone.

**9. Shigella spp.:**

- ciprofloxacină: 500 mg x 2 ori/zi, po, timp de 5-7 zile.

La gravide se preferă ampicilina sau antibiotice neresorbabile.

**10. Campylobacter jejunii:**

- ciprofloxacină: 500 mg x 2 ori/zi, po, timp de 3-5 zile;
- eritromicină: 500 mg x 4 ori/zi, po, timp de 5 zile;
- azitromicină: 500 mg/zi, po, timp de 3 zile.

La gravide nu se vor utiliza fluorchinolonele.

**11. Clostridium difficile:**

- metronidazol: 500 mg x 3 ori/zi, po, timp de 7-10 zile;
- vancomicină: 125 mg x 4 ori/zi, po, timp de 7-10 zile;
- bacitracina: 25.000 u x 4 ori/zi, po, timp de 7-14 zile.

La gravide se evită metronidazolul.

**12. Staphylococcus aureus:****a) Foliculite/furunculoza**

- oxacilină: 500 mg x 4 ori/zi, po, 7-14 zile. Se poate asocia rifampicina: 600 mg/zi.
- eritromicină: 500 mg x 4 ori/zi, po, timp de 7-14 zile.

**b) Bacteriemie/endocardite:**

- oxacilină: 2 g x 4-6 ori/zi, i.v., timp de 4 săptămâni + gentamicină: 3 mg/kg/zi, im sau iv, timp de 5 zile;
- cefazolină: 2 g x 3 ori/zi, i.v. + gentamicină
- vancomicină: 1 g x 2 ori/zi, i.v. +/- rifampicină: 600 mg/zi (sau gentamicina) - pentru tulpini meticilino-rezistente.

- linezolid i.v. sau po, 600 mgx2/zi, în cazul tulpinilor meticilino-rezistente nosocomiale

- clindamicină, macrolide sau fluorchinolone +/- rifampicină în cazul tulpinilor meticilino-rezistente comunitare.

La gravide nu se vor utiliza fluorchinolonele și se evită asocierile cu aminoglicozide.

### 13. *Neisseria gonorrhoeae*:

- ceftriaxonă: 125-250 mg im (priză unică) + doxiciclină\* 100 mg x 2/zi (sau azitromicină 1 g, doză unică);

- ciprofloxacină: 500 mg, po, doză unică + doxiciclină\* (sau azitromicină);

- cefixim: 400 mg (doză unică) + doxiciclină\* (sau azitromicină);

- ofloxacină: 400 mg (doză unică) + doxiciclină\* (azitromicină).

● *tratamentul cu doxiciclină (pentru Ch. trachomatis) durează 7-14 zile.*

La gravide se folosesc cefalosporine și azitromicină.

### 14. *Treponema pallidum*:

#### a) fără determinare neurologică:

- benzatinpenicilina G: 2,4 MU/săptămână x 3 ori (schema CDC);

- penicilina G: 2-4 MU x 4-6 ori/zi + probenecid: 1,5 g/zi, timp de 14 zile (Societatea Română de Dermatologie).

#### b) neurosifilis:

- penicilina G: 12-24 MU/zi, i.v., timp de 10-14 zile.



## E. Infecții oportuniste virale

### 4.13. Infecții cu virusurile Herpes Simplex

Virusurile herpes simplex tip 1 (HSV-1) și tip 2 (HSV-2) sunt frecvent implicate în procese patologice la persoanele seropozitive. Studii de seroprevalență efectuate în S.U.A. indică că 50-70% dintre persoane sunt infectate cu HSV-1 și 15-33% sunt infectate cu HSV-2. Ratele de seroprevalență sunt mult mai mari la persoanele seropozitive și circa 4,4% dintre bolile definitorii de SIDA sunt determinate de infecții severe cu HSV-1 și HSV-2. Rata de seroprevalență a HSV-2 la homosexualii și bărbații bisexuali cu infecție HIV este de 68-77%.

Cea mai importantă proprietate biologică a acestor virusuri este capacitatea lor de a induce infecție latentă și de a determina periodic reactivarea infecției.

#### 4.13.1. Manifestări clinice

- infecții cutaneo-mucoase (orale, genitale, anale, tegumentare);
- alte manifestări: esofagită, hepatită, retinită, encefalită, mielită, trombocitopenie.

#### 4.13.2. Tratamentul

Indicațiile terapeutice pentru infecția primară cu HSV sunt prezentate în tabelul 4.25. Tratamentul oral se administrează 10-14 zile. În formele severe sau la bolnavii care nu pot tolera medicația orală se utilizează acyclovir IV (5 mg/kg la fiecare 8 ore), timp de 7-10 zile.

Tratamentul pentru boala recurentă este individualizat în funcție de nevoile bolnavului și se administrează timp de 5-7 zile. Terapia supresivă continuă este luată în considerare pentru bolnavii care au recurențe frecvente (definite ca mai mult de 3 episoade într-o perioadă de 6 luni). Indicațiile terapeutice pentru terapia supresivă sunt prezentate în tabelul 4.26. Alternativele terapeutice pentru cazurile cu rezistență la acyclovir sunt prezentate în tabelul 4.27.

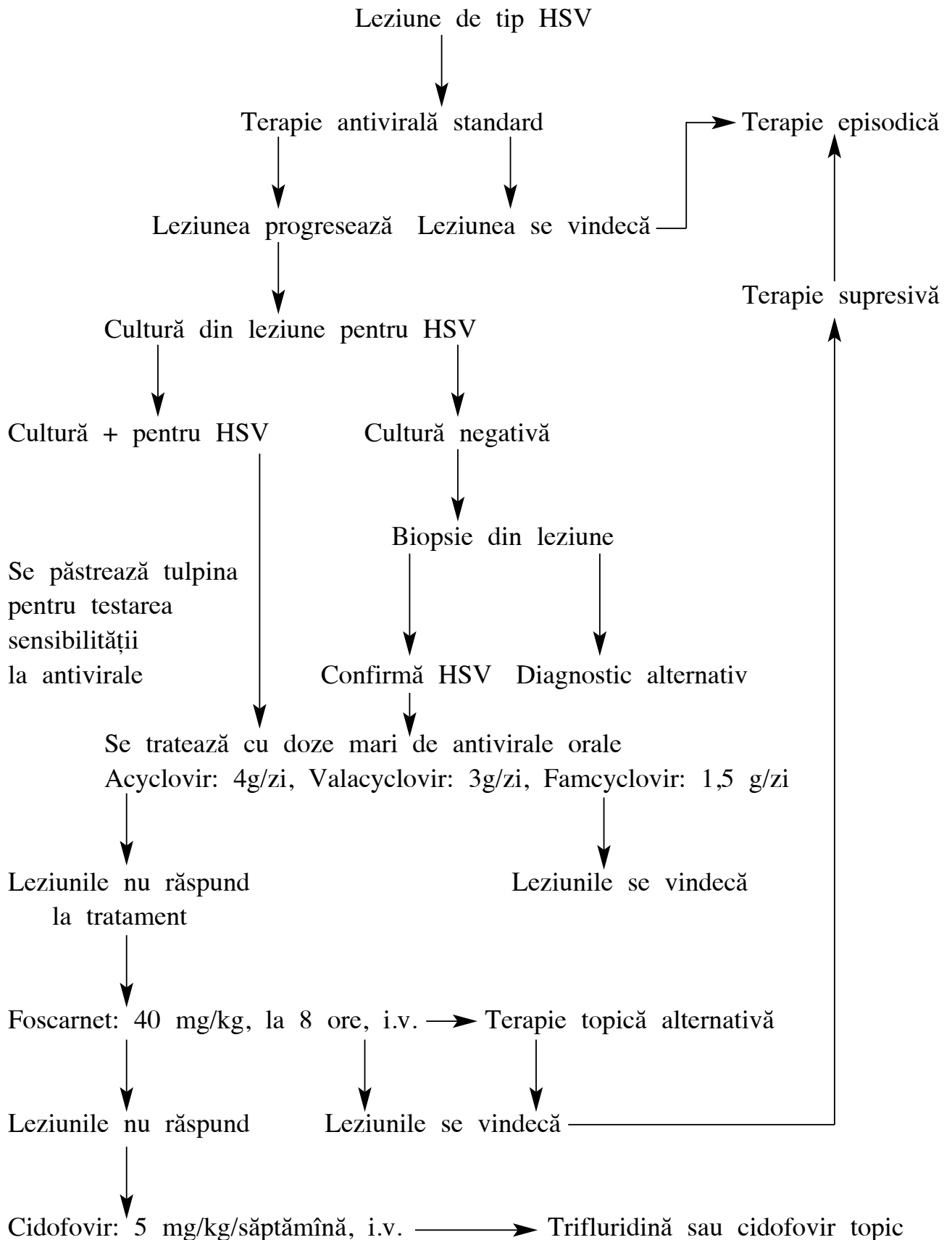
TIP DE INFECȚIE CU HSV	ANTIVIRAL	REGIM
Herpes orolabial și genital	Acyclovir	400 mg x3/zi, po, 7-10 zile
	Famciclovir	500 mg x3/zi, po, 7-10 zile
	Valacyclovir	2g x2/zi, o zi sau 1g x2/zi, po, 7-10 zile
Herpes orolabial și genital- forme severe	Acyclovir	5 mg/kg, i.v. la 8 ore până la regresia leziunilor
Herpes genital recurent	Acyclovir	400 mgx3/zi, po, 5-10 zile
	Famciclovir	500 mgx2/zi, po, 5-10 zile
	Valacyclovir	1gx2/zi, po, 5-10 zile
Forme severe cutanemucoase	Acyclovir	5-10 mg/kg, i.v., la 8 ore până când leziunile încep să regreseze, apoi terapie orală: 400 mgx4-5 ori/zi până la vindecarea leziunilor
Pneumonie, esofagită, hepatită sau infecție diseminată	Acyclovir	5-10 mg/kg, i.v., la 8 ore, 2-7 zile, apoi valacyclovir: 1gx2/zi, po până se completează cel puțin 10 zile de tratament, apoi se tratează oral cu valacyclovir, acyclovir sau famciclovir.
Encefalita	Acyclovir	10 mg/kg, i.v. la 8 ore, 14-21 zile
Tulpini rezistente la acyclovir	Foscarnet	120-200 mg/zi în 2-3 doze până la rezoluția leziunilor,
	Cidofovir gel 1%	O aplicație/zi, 5 zile
Keratita herpetică	Trifluridină	1 picătură x 9/zi, la interval de 2 ore, maximum 21 de zile

***Tabelul 4.25. Tratamentul infecțiilor cu HSV la bolnavii seropozitivi***

ANTIVIRAL	DOZA
Acyclovir	400 mg x2 ori/zi,po
Valacyclovir	500 mg/zi, po sau 1g/zi, po
Famciclovir	250 mg x 2 ori/zi, po

***Tabelul 4.26. Tratamentul cronic supresiv pentru infecția recurentă cu HSV la bolnavii seropozitivi***

În figura 4.18. este prezentat algoritmul de tratament la bolnavii seropozitivi cu infecții cu HSV.



*Figura 4.18. Algoritm pentru managementul infecției cu HSV la bolnavii seropozitivi*

ANTIVIRAL	DOZA	TOXICITATE
Foscarnet	400 mg/kg la 8 ore, i.v., timp de 10-14 zile (uneori durata tratamentului poate fi mai lungă, în funcție de durata reepitelizării)	Nefrotoxicitate, tulburări electrolitice, grețuri, iritabilitate, ulcerații genitale
Cidofovir	5 mg/kg/săptămână, i.v., timp de 2-4 săptămâni	Nefrotoxicitate (trebuie administrat în asociere cu probenecid), neutropenie, uveită, alopecie, hipotonie
<b>Tratament topic</b>		
Trifluridina	Soluție oftalmică care se aplică de maximum 9 ori/zi, până la vindecare	Iritație locală
Foscarnet cremă 1%	Se aplică pe leziuni x 5 ori/zi, până la vindecare	Ulcerație cutanată, iritație locală, febră
Cidofovir gel 1%	Se aplică pe leziune zilnic, timp de 5 zile	Iritație locală (durere, prurit)

**Tabelul 4.27. Tratamentul infecțiilor cu HSV rezistent la acyclovir la bolnavii seropozitivi**

#### 4.13.3. Profilaxia primară a infecțiilor cu HSV

Nu se recomandă profilaxia primară cu acyclovir la persoanele seropozitive pentru a preveni apariția infecției cu HSV. Utilizarea prezervativului pentru a preveni expunerea la HSV este considerată importantă. Se contraindică contactul sexual când sunt prezente leziunile ulcerative genitale la oricare dintre parteneri.

Prevenirea reactivării infecției cu HSV se poate realiza cu succes cu tratament cronic cu acyclovir, famciclovir sau valacyclovir. Totuși, având în vedere ușurința cu care se poate trata fiecare episod și riscul posibil de dezvoltare a rezistenței la acyclovir, se recomandă ca terapia supresivă să fie rezervată doar pentru bolnavii cu recurențe frecvente. Infecția recurentă cu tulpini rezistente la acyclovir poate fi tratată episodic cu foscarnet.

Profilaxia cu acyclovir oral în sarcina avansată este o strategie controversată recomandată de unii specialiști pentru a preveni transmiterea infecției herpetice la nou-născut. O astfel de profilaxie nu este recomandată în mod curent. Pentru gravidele care au recurențe frecvente și severe, profilaxia cu acyclovir poate fi indicată. Nu au fost raportate reacții adverse după acyclovir.

## 4.14. Infecții cu virusul Varicelo-Zosterian

Infecțiile cu virusul varicelo-zosterian (VZV) apar cu frecvență crescută la persoanele seropozitive. Varicela este asociată cu o rată mai mare de complicații, iar herpesul zoster, care poate să apară la valori relativ crescute ale CD4 este adesea infecția oportunistă inițială la acești bolnavi.

Dacă epidemiologia varicelei nu este diferită, incidența herpesului zoster la persoanele seropozitive este de aproximativ 15 ori mai mare decât la seronegativi, motiv pentru care posibilitatea unei infecții HIV trebuie luată în considerare la orice pacient sub vârsta de 55 de ani care prezintă herpes zoster.

### 4.14.1. Manifestări clinice:

- varicelă;
- herpes-zoster cu erupție cutanată caracteristică, uneori cu leziuni diseminate și/sau afectare viscerală (plămân, ficat, SNC, ochi).

### 4.14.2. Tratamentul infecțiilor cu VZV

În tabelul 4.28. sunt prezentate antiviralele utilizate în tratamentul infecțiilor cu VZV la bolnavii seropozitivi, iar în figura 4.19. este prezentat algoritmul propriu-zis de tratament.

ANTIVIRAL	INDICAȚIE	DOZA	TOXICITATE
Acyclovir	Varicelă  Infecție diseminată sau viscerală	20 mg/kg (sau 800mg), po, de 5 ori/zi până la vindecare (>7 zile) 10mg/kg, IV, la 8 ore, timp de >7 zile	Grețuri, cefalee  Nefrotoxicitate (rar), tulburări la nivelul SNC (rar)
Famciclovir	Herpes zoster	500mg, po, la 8 ore până la vindecare (>7 zile)	Grețuri, cefalee
Valacyclovir	Herpes zoster	1g la 8 ore până la vindecare (>7 zile)	Grețuri, cefalee
Foscarnet	Infecții cu VZV rezistent la acyclovir	60 mg/kg, IV la 12 ore (sau 40 mg/kg, IV la 8 ore) până la vindecare (>10 zile)	Nefrotoxicitate, tulburări electrolitice, convulsii, aritmii, anemie, ulcerații genitale

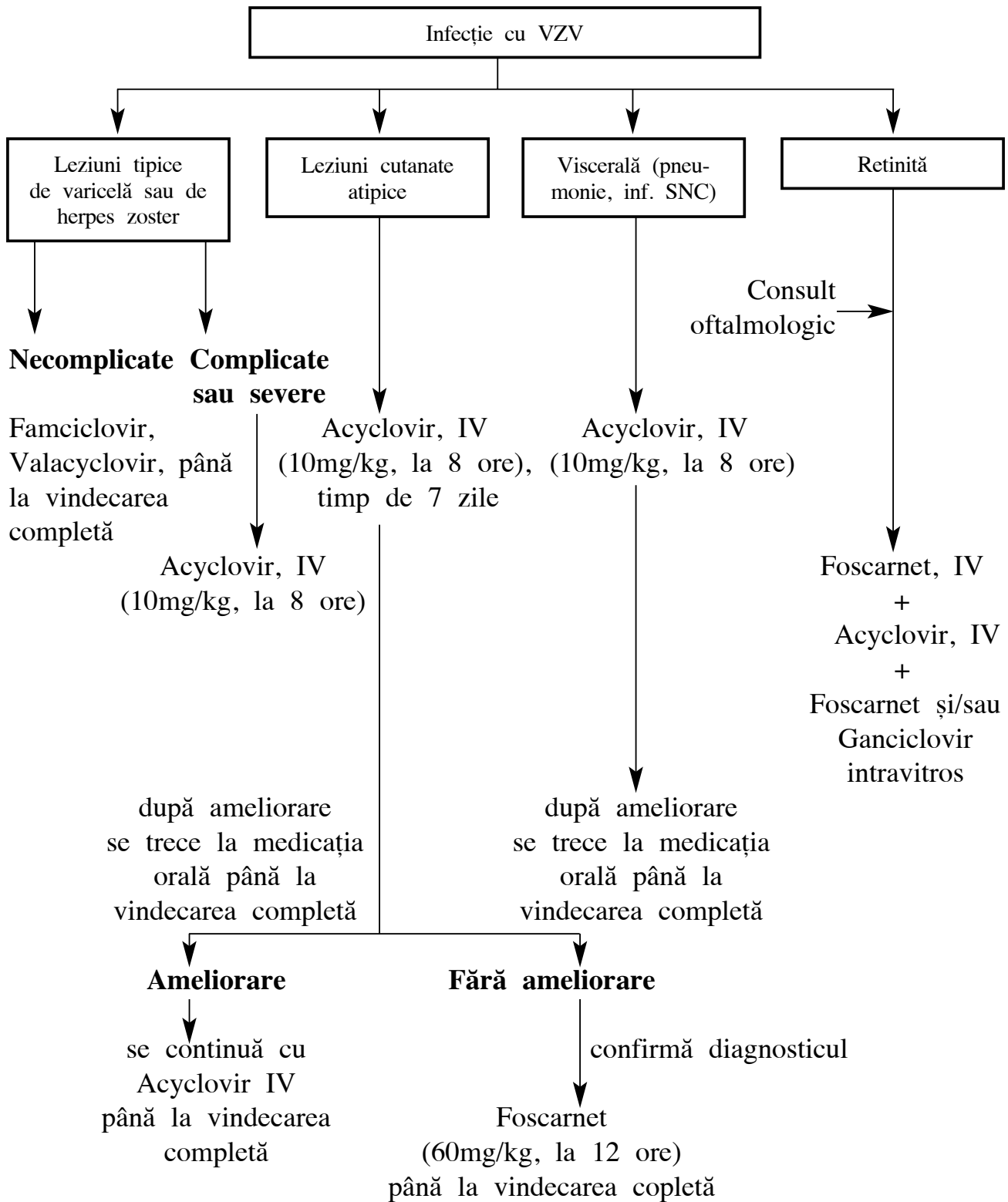
**Tabelul 4.28. Antivirale utilizate în infecțiile cu VZV**

Nevralgia postzosteriană este rareori întâlnită la bolnavii cu infecție HIV. În cazurile în care aceasta apare se recurge la gabapentin, antidepresive triciclice, carbamazepină sau narcotice. La persoanele cu infecție HIV și herpes zoster nu se recomandă asocierea de corticosteroizi pentru prevenirea nevralgiei postzosteriene.

### 4.14.3. Profilaxia infecțiilor cu VZV

Studiile serologice au arătat că circa 95% dintre adulții cu infecție HIV au anticorpi anti-VZV. Copiii și adulții care nu au antecedente de varicelă sau de

herpes zoster pot fi testați pentru determinarea susceptibilității la infecția cu VZV. Pentru copiii și adulții seronegativi-VZV/seropozitivi-HIV (inclusiv pentru gravide), cu expunere semnificativă la VZV (varicelă sau herpes zoster) se recomandă administrarea de imunoglobuline specifice (VZIG).



*Figura 4.19. Tratamentul infecțiilor cu VZV la seropozitivi*

În multe cazuri VZIG nu vor preveni infecția la persoanele susceptibile, dar vor întârzia debutul varicelei și vor reduce severitatea bolii. Pentru eficacitate maximă VZIG se administrează cât mai repede posibil după expunere, în maximum 96 de ore.

Nu se mai recomandă profilaxia cu acyclovir pentru persoanele expuse la VZV.

Nu se recomandă administrarea de rutină și pe termen lung a antiviralelor pentru prevenirea recurențelor de herpes zoster la bolnavii seropozitivi. Totuși, la cei cu recurențe frecvente ale infecției cu VZV se pot administra doze mari de Acyclovir (800 mg, de 3-4 ori pe zi).

Deoarece datele disponibile până în prezent sugerează că varicela determinată de tulpina sălbatică de VZV nu este o boală severă la copiii seropozitivi și nu contribuie la progresia infecției HIV, se consideră că expunerea la vaccinul viu atenuat VZVOKA este bine tolerată. Totuși, răspunsul în anticorpi poate fi suboptimal.

Copiii seropozitivi care sunt asimptomatici și sunt încadrați în categoria 1 imunologică pot să primească vaccin viu atenuat începând de la 12-15 luni de viață. Vaccinul nu trebuie administrat la ceilalți copii seropozitivi, din cauza riscului de infecție diseminată.

## ***4.15. Infecții cu virusul Epstein-Barr***

### ***4.15.1. Agent etiologic***

Virusul Epstein-Barr (EBV), agentul etiologic al mononucleozei infecțioase heterofil-pozitive este asociat la persoanele seropozitive cu leucoplazia păroasă a limbii, limfomul primar cerebral și alte limfoame non-hodgkiniene sau hodgkiniene. De asemenea, a fost asociat cu pneumonia interstițială limfoidă la copil și cu granulomatoza limfoidă pulmonară la adult.

Este un virus cu ADN dublu spiralat, membru al familiei Herpesviridae.

### ***4.15.2. Manifestări clinice:***

- mononucleoza infecțioasă;
- leucoplazia păroasă a limbii;
- limfom primar cerebral;
- limfom non-hodgkinian.

### ***4.15.3. Tratament***

Tratamentul antiviral pentru EBV a fost sugerat în leucoplazia păroasă a limbii, dar pentru că aceasta este frecvent autolimitantă și simptomatologia este

rareori severă, necesitatea intervenției terapeutice antivirale rămâne incertă. Tratamentul celorlalte boli maligne nu implică și terapia infecției virale subiacente deoarece transformarea celulară a apărut și antiviralele sunt foarte puțin probabil utile în această fază. Totuși, profilaxia poate fi considerată adecvată pentru mulți bolnavi seropozitivi care supraviețuiesc pentru perioada lungi de timp și au o probabilitate mare de a dezvolta boli maligne.

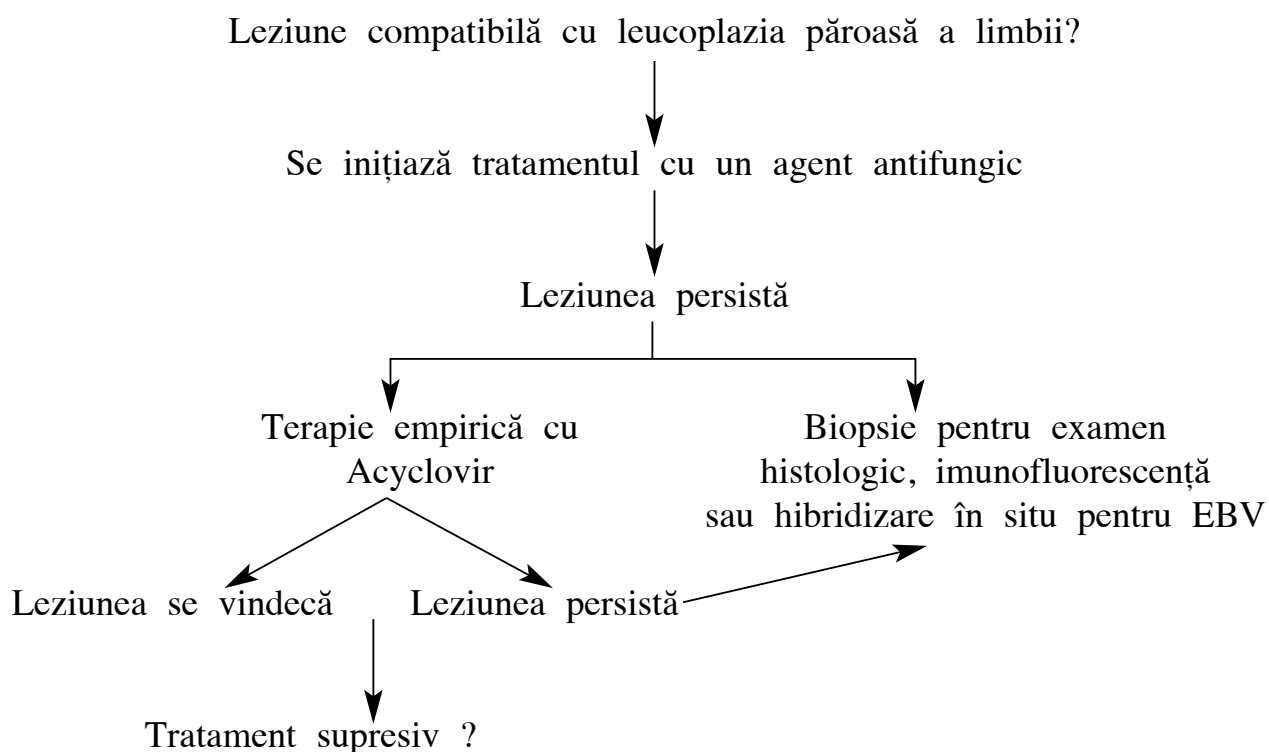
Modalitățile terapeutice în leucoplazia păroasă a limbii sunt prezentate în tabelul 4.29.

AGENT	DOZA/COMENTARII
Fără tratament, în special	dacă leziunile sunt mici și asimptomatice
Acyclovir	2-4 g/zi, timp de 14- 21 zile, apoi tratament supresiv cu 1,2-2 g/zi de acyclovir după ce leziunile s-au vindecat.
Podofilină, soluție 25%	O singură aplicație, care se poate repeta la 1 săptămână sau în cazul recăderii.

**Tabelul 4.29. Modalități terapeutice în leucoplazia păroasă a limbii**

Alte antivirale active *in vivo* sunt desciclovirul, foscarnetul, ganciclovirul, valanciclovirul, sorivudina, interferonul  $\gamma$  și  $\alpha$ , adenin arabinosida, penciclovirul și alte nucleozide aciclice.

În figura 4.20. este prezentată modalitatea de diagnosticare în leucoplazia păroasă a limbii



**Figura 4.20. Diagnostic și tratament în leucoplazia păroasă a limbii**



#### **4.15.4. Profilaxie**

Există puține motive să se creadă că infecțiile cu EBV pot fi prevenite la persoanele seropozitive. Mulți adulți cu infecție HIV sunt deja seropozitivi pentru EBV și este puțin probabil că pot fi luate măsuri practice pentru a reduce riscul de a câștiga infecția cu EBV.

Datele care să susțină prevenirea neoplasmelor asociate cu EBV prin terapie antivirală sau imunoterapie sunt insuficiente pentru a recomanda ferm aceste modalități.

### **4.16. Infecții cu Citomegalovirus**

#### **4.16.1. Agent etiologic**

Infecțiile cu citomegalovirus (CMV) pot să apară la 21-45% dintre bolnavii cu infecție HIV, în majoritatea cazurilor la cei cu CD4 < 50 celule/mm<sup>3</sup>. CMV este un virus cu ADN dublu spiralat din familia Herpesviridae. La persoanele cu infecție HIV boala CMV este determinată de reactivarea virusului latent la gazda anterior infectată. Infecția primară cu CMV este rareori recunoscută la persoanele cu infecție HIV.

#### **4.16.2. Manifestări clinice:**

- retinită;
- nervoase: encefalită, poliradiculopatii, mielite;
- gastrointestinale: colite, esofagite;
- hepatite;
- pneumonii.

### 4.16.3. Tratamentul

Tratamentul retinitei CMV este prezentat în tabelul 4.30.

AGENT	DOZE
<b>A. Tratament de inducție</b>	
<b>Regimuri preferate</b>	
1. Leziuni care amenință vederea	
Ganciclovir + valganciclovir	Implant intraocular la fiecare 6-8 luni 900 mg x2/zi, po, cu alimente, 14-21 zile, apoi 900 mg/zi
2. Leziuni periferice	
Valganciclovir	900 mg x2/zi, po, cu alimente, 14-21 zile, apoi 900 mg/zi
<b>Regimuri alternative pentru leziunile periferice</b>	
Ganciclovir + valganciclovir	Implant 900 mg/zi, po
Ganciclovir i.v. + valganciclovir	5mg/kg, i.v. la 12 ore, 14-21 de zile, apoi valganciclovir: 900 mg/zi, po
Foscarnet, i.v.	60 mg/kg, i.v. la 8 ore sau 90 mg/kg, i.v. la 12 ore, 14-21 de zile, apoi 90-120 mg/kg, i.v. la 12 ore
Ganciclovir, i.v.	5 mg/kg, i.v. la 12 ore, 14-21 de zile, apoi 5 mg/kg/zi, i.v.
Valganciclovir	900 mgx2/zi, po, 21 de zile, apoi 900 mg/zi
Cidofovir, i.v.	5 mg/kg, i.v., 14 zile, apoi 5 mg/kg din 2 în 2 săptămâni
Fomivirsen	Înjecție intraoculară
<b>B. Progresie sau recădere</b> (recăderile la <3 luni nu sunt determinate de tulpini rezistente)	
Ganciclovir + tratament sistemic cu ganciclovir, sau foscarnet, sau cidofovir sau valganciclovir	Implant intraocular, dacă nu a fost folosit anterior. Doza de inducție este similară cu cea de sus pentru fiecare antiviral în parte. În cazul recăderilor care apar după >3 luni se poate utiliza un agent diferit de cel din primul regim.
Fomivirsen	330 mg intravitros în prima zi, repetat la 15 zile și apoi lunar.
<b>C. Terapia de menținere</b>	
<b>Regimuri preferate</b>	
Valganciclovir	900 mg/zi, po
Ganciclovir + valganciclovir	Implant la fiecare 6 luni + 900 mg/zi, po
<b>Regimuri alternative</b>	
Foscarnet	90-1200 mg/kg/zi, i.v.
Ganciclovir	1000 mgx3/zi, po
Cidofovir	5 mg/kg, i.v. la fiecare a doua săptămână

*Tabelul 4.30. Tratamentul retinitei CMV*

Cei mai importanți factori care sunt avuți în vedere la instituirea tratamentului antiviral pentru retinita CMV sunt localizarea anatomică a leziunilor retinene, antecedentele terapeutice și răspunsul clinic sub tratamentul respectiv.

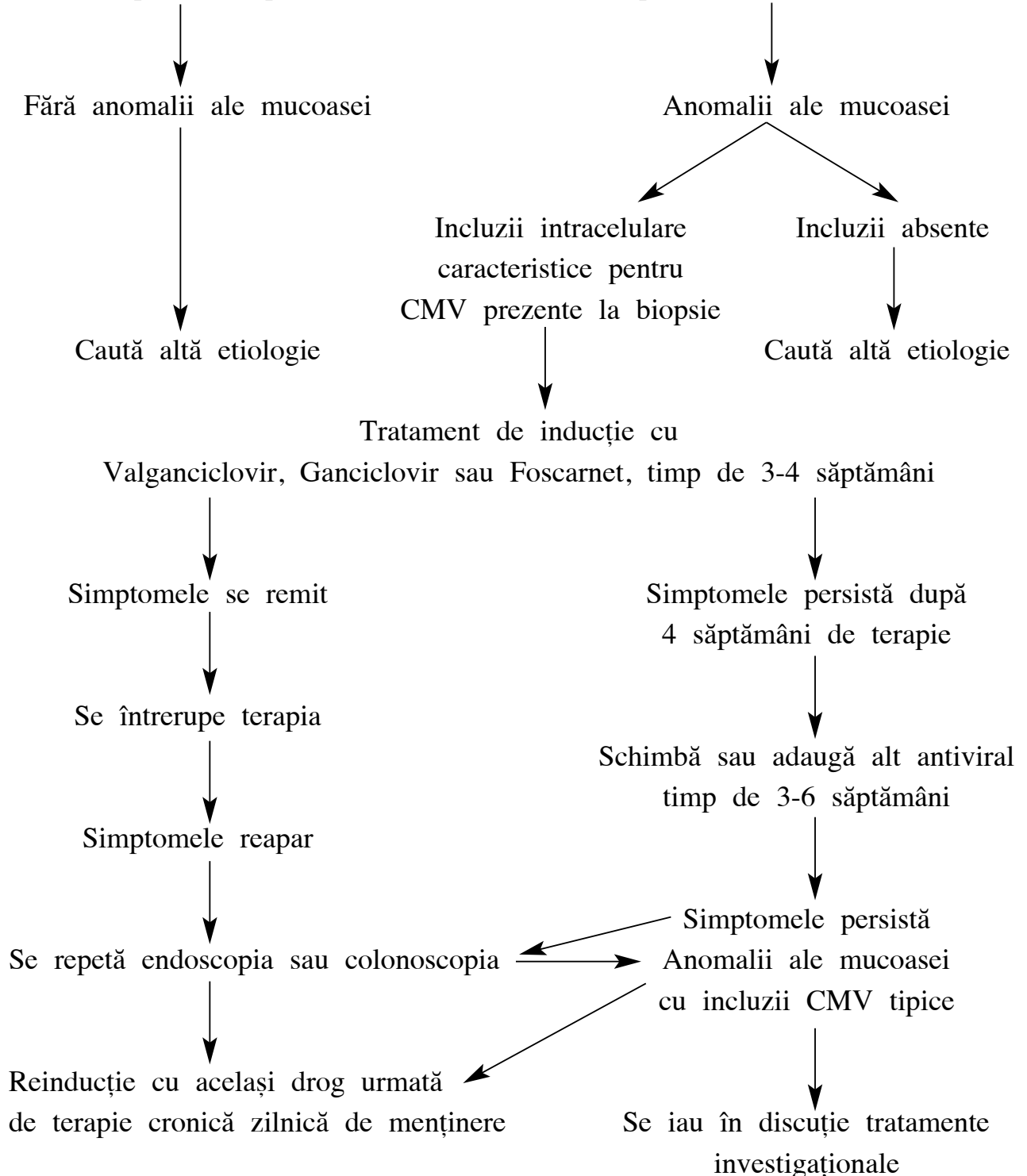
În figura 4.21. este prezentat algoritmul de tratament în boala gastrointestinală cu CMV, în figura 4.22. algoritmul pentru pneumonia CMV, iar în figurile 4.23. și 4.24. pentru encefalita CMV și poliradiculopatia CMV.

Consideră diagnosticul de boală CMV gastrointestinală bolnavul cu:

1. CD4 <100 celule/mm<sup>3</sup> (nadir)
2. Odinofagie, durere retrosternală sau epigastrică, diaree
3. Eșec sub tratament cu fluconazol pentru esofagită candidozică

Endoscopie pentru simptome ale tractului gastrointestinal superior

Colonoscopie cu biopsie din orice mucoasă cu aspect anormal, în caz de diaree



*Figura 4.21. Algoritm de tratament în boala gastrointestinală cu CMV*

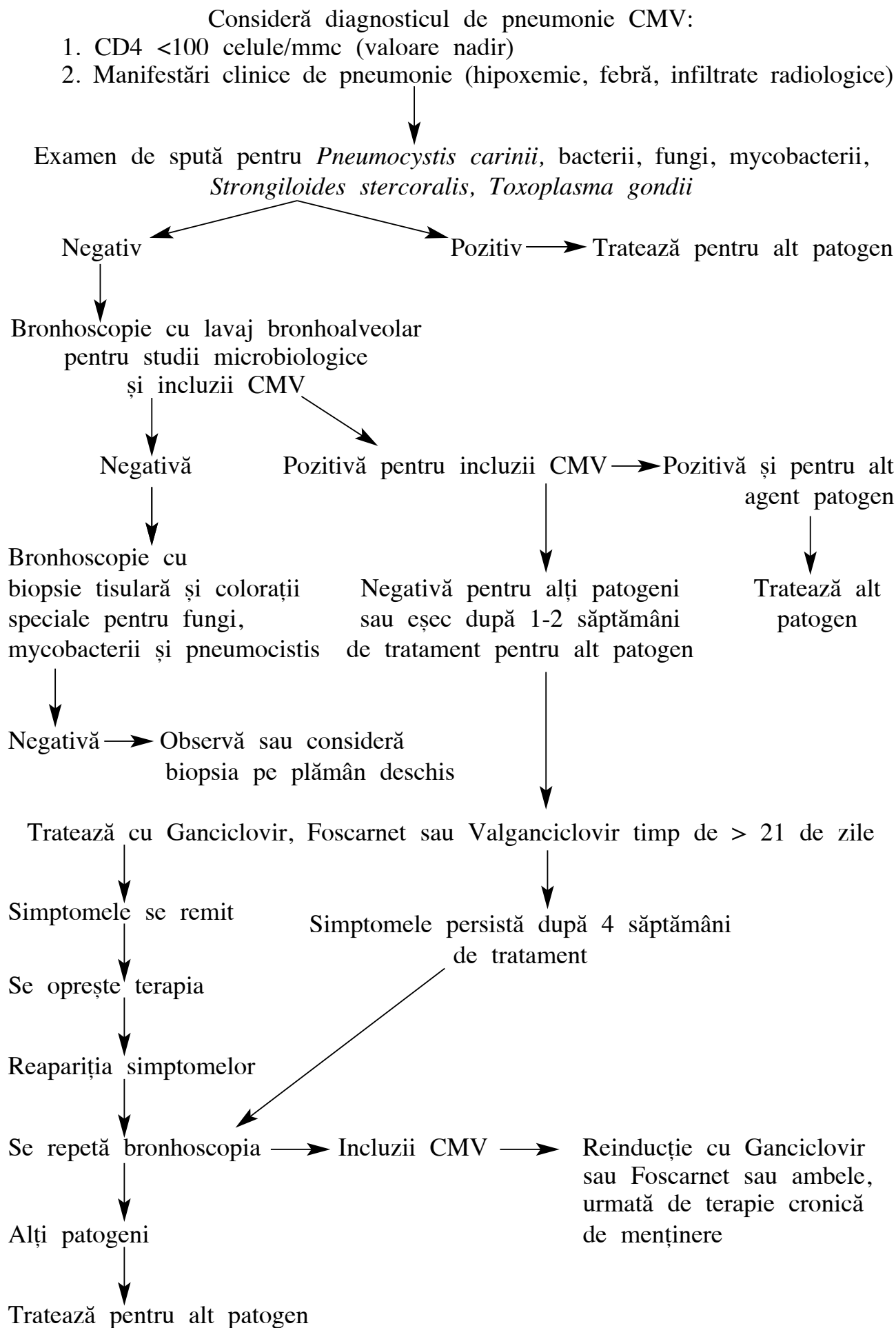


Figura 4.22. Tratatamentul în pneumonia CMV

Consideră diagnosticul de encefalită CMV:

1. CD4 < 100 cel/mmc (valoare nadir)
2. Alterare inexplicabilă a senzoriului

Puncție lombară < RMN cerebral

Accentuare periventriculară sugestivă pentru encefalita CMV

ADN-CMV, antigen CMV sau cultură CMV pozitive în LCR

1. Inducție cu Ganciclovir: 5 mg/kg, i.v. la 12 ore + Foscarnet: 90 mg/kg, i.v. la 12 ore, timp de 3-6 săptămâni, apoi terapie de menținere cu ganciclovir/valganciclovir + foscarnet.
2. Alternativ: Ganciclovir: 5 mg/kg, i.v. la 12 ore, timp de 3-6 săptămâni, apoi Terapie de menținere cu ganciclovir i.v. sau valganciclovir po

**Figura 4.23. Algoritm pentru tratamentul encefalitei CMV**

Consideră diagnosticul la bolnavi cu CD4 < 100 cel/mmc, slăbiciune la nivelul extremităților inferioare și reflexe diminuate sau accentuate

Puncție lombară RMN de măduvă pentru a exclude compresiunea medulară

Pleiocitoză cu neutrofile în LCR  
sugestivă pentru poliradiculopatia CMV

Accentuare medulară  
sugestivă pentru mielita CMV

ADN-CMV, antigen CMV sau cultură CMV pozitive în LCR confirmă diagnosticul

Inducție cu Ganciclovir, Foscarnet sau ambele până la ameliorarea clinică maximală, apoi continuă cu terapie cronică zilnică IV de menținere

**Figura 4.24. Algoritm pentru tratamentul poliradiculopatiei sau mielopatiei CMV**

#### **4.16.4. Profilaxia secundară**

După terapia de inducție, profilaxia secundară este recomandată pentru toată durata vieții. Regimurile care sunt eficiente pentru supresia cronică includ: ganciclovir parenteral sau oral, foscarnet parenteral, terapia parenterală combinată cu ganciclovir și foscarnet, valganciclovir oral, cidofovir parenteral și ganciclovir în implant intraocular cu ganciclovir oral (doar pentru retinita CMV).

Terapia de menținere poate fi întreruptă când nivelul limfocitelor CD4 >100-150 cel/mmc, timp de minimum 3-6 luni sub terapie HAART, când nu există semne de boală activă și se poate realiza consultul periodic oftalmologic. O asemenea decizie este luată în consult cu medicul oftalmolog și trebuie să țină seama de magnitudinea și durata creșterii CD4, magnitudinea și durata supresiei încărcăturii virale, localizarea anatomică a leziunii retiniene, acuitatea vizuată la ochiul contralateral și posibilitatea monitorizării regulate la medicul oftalmolog.

Când nivelul CD4 scade la valori <100-150 cel/mmc terapia de menținere este reluată. Pentru copilul cu boală CMV nu există date care să orienteze decizia de întrerupere a profilaxiei secundare (terapie de menținere) când nivelul CD4 crește ca răspuns la terapia ARV. Din cauza riscului de recurențe, profilaxia secundară este indicată în cursul sarcinii. Alegerea agentului terapeutic va fi individualizată, după consultul cu un expert. La femeia gravidă indicațiile terapeutice și cele profilactice sunt similare cu cele de la femeia negravidă.

#### **4.16.5. Profilaxia primară**

##### **Prevenirea expunerii**

Persoanele seropozitive care aparțin grupurilor de risc cu rate relativ mici de seropozitivitate pentru CMV (cei care nu au avut contacte cu homosexuali sau cu utilizatori de droguri i.v.) sunt testate pentru anticorpii anti-CMV. Adolescenții și adulții HIV-pozitivi sunt avizați că CMV se transmite prin spermă, secreții cervicale și salivă și că utilizarea prezervativelor este recomandată și pentru reducerea riscului de expunere la CMV. Persoanele cu infecție HIV, dar seronegative pentru CMV care au nevoie de transfuzii de sânge trebuie să primească doar produse negative pentru anti-CMV.

##### **Prevenirea bolii**

Antiviralele curente nu se recomandă pentru profilaxia bolii CMV. După vârsta de 1 an se recomandă testarea anuală pentru anticorpii anti-CMV a copiilor seropozitivi cu imunodepresie severă. Testarea anuală permite identificarea copiilor care au câștigat infecția CMV și care pot beneficia de screeningul oftalmologic pentru retinită (examen periodic la 4-6 luni). Valganciclovirul oral poate determina reducerea diseminării CMV la copilul seropozitiv cu CD4 mai mic de 50 celule/mmc.

## 4.17. Leucoencefalopatia multifocală progresivă

### 4.17.1 Agent etiologic

Leucoencefalopatia multifocală progresivă (LMP) este o boală demielinizantă a SNC rezultată în urma infecției cu virusul JC (JCV).

JCV face parte din genul Polyomavirus, familia Papovavirus. Este similar altor poliomavirusuri umane (BKV) și virusului simian al imunodeficienței 40 (SV 40).

LMP este întâlnită la 4-8% dintre bolnavii cu infecție HIV și afectează de regulă persoanele între 20 și 50 de ani; a fost semnalată totuși și la copii seropozitivi. Pare să fie mai frecventă la unele grupuri de risc (bărbați homosexuali sau bisexuali). În figura 4.25. este prezentat algoritmul pentru diagnosticul LMP.

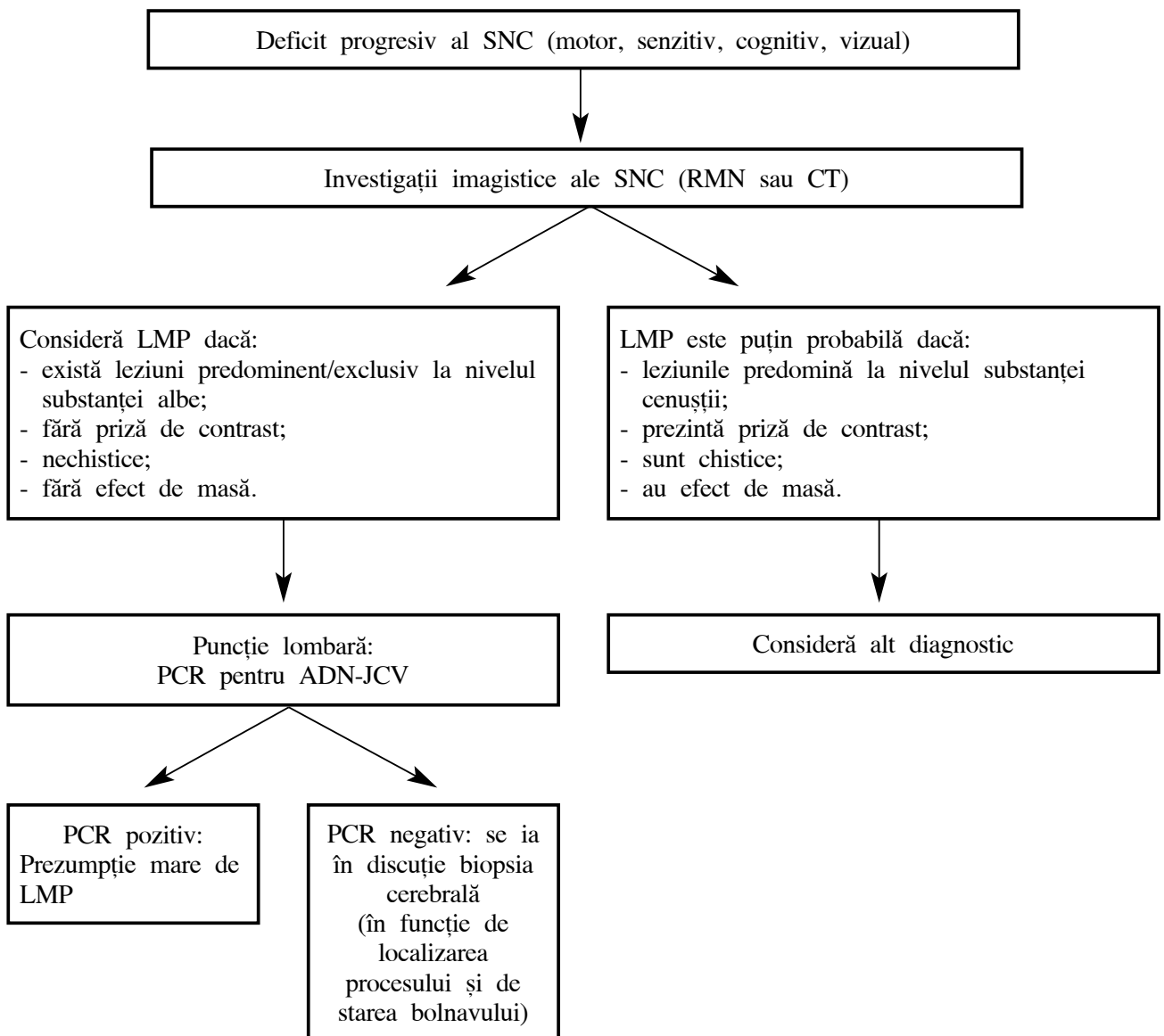


Figura 4.25. Algoritm pentru diagnosticul LMP

### **4.17.2. Tratament și profilaxie**

În afară de menținerea funcțiilor imune, nu există măsuri pentru profilaxia sau prevenirea LMP. Nici un antiviral nu s-a dovedit eficient pe JCV. Cea mai bună abordare este optimizarea terapiei antiretrovirale. Au fost efectuate mai multe studii care au raportat unele rezultate încurajatoare la doze mici de heparan-sulfat administrate subcutanat sau la administrarea intravenoasă și intratecală de Ara-C. Se află în curs de desfășurare studii cu Cidofovir, amantadină,  $\alpha$  interferon, foscarnet, ganciclovir și cu inhibitori de topoizomerază (Camptotecin și Topotecan).

## **4.18. Boli cu transmitere sexuală cu Papilomavirusuri umane**

### **4.18.1. Agenți etiologici**

Papilomavirusurile umane (HPV) afectează mai ales epitelile scuamoase determinând infecții asimptomatice, latente, dar și neoplasme benigne (veruci) sau maligne (carcinom cu celule scuamoase). HPV sunt virusuri cu ADN circular dublu spiralat, fără anvelopă, care aparțin genului Papillomavirus din familia Papovaviridae. Au fost identificate peste 110 tipuri de HPV; fiecare tip tinde să fie asociat cu o specificitate tisulară particulară, patologie și risc oncogen.

### **4.18.2. Manifestări clinice:**

- veruci cutanate;
- epidermodisplazia veruciformă;
- boli genitale cu HPV: veruci benigne tipice (condiloame), neoplasme intra-epiteliale premaligne, carcinoame.

### **4.18.3. Tratamentul utilizat în condiloamele acuminate**

Principalele modalități terapeutice utilizate pentru condiloamele acuminate sunt prezentate în tabelul 4.31. Neoplasmele cervicale și anale necesită intervenție medicală de specialitate.



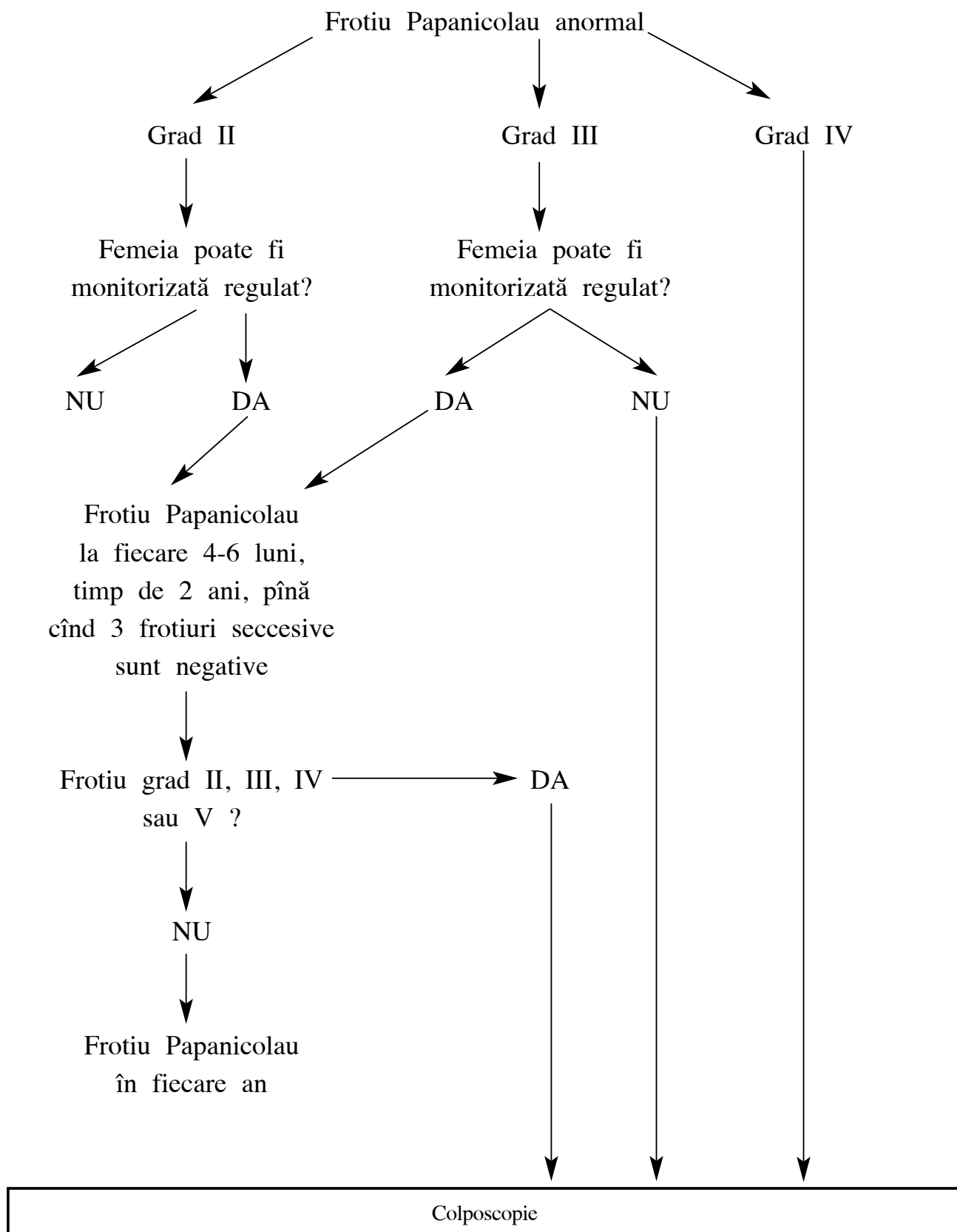
MEDICAMENT	REGIM	REAȚII ADVERSE	COMENTARII
Podofilină 25%	1 dată/săptămână, > 6 aplicații	Prurit, durere, arsură chimică, ulcerații, cicatrici, dermatită de contact, toxicitate sistemică	Nu se aplică pe pielea sănătoasă. Nu se tratează o suprafață cutanată mai mare de 10 cm <sup>2</sup> Nu se folosește la gravidă.
Podofilotoxină	Terapeutic: 2x/zi, 3 zile consecutiv pe săptămână, > 4 cicluri. Supresiv: 1x/zi, 3 zile consecutiv pe săptămână, > 8 cicluri	Ca la podofilină	
Acid bicloracetic sau tricloracetic 80%	Săptămânal, > 6 aplicații	Prurit, durere, arsură chimică, ulcerații, cicatrici	Nu se aplică pe pielea sănătoasă. Se pot utiliza la gravidă.
5- fluorouracil	De 2x/zi, din două în două săptămâni	Prurit, durere, arsură chimică, ulcerații, cicatrici, dermatită de contact	Nu se utilizează la gravidă
IFN- $\alpha$ -n3	250.000IU/leziune (total > 2,5 MIU), 2x/săptămână, > 8 săptămâni	Febră, frisoane, astenie, cefalee, mialgii	IFN se administrează la baza leziunii.
IFN- $\alpha$ -2b	1MIU/leziune (> 5 veruci), 3x/săptămână, 3 săptămâni		
IFN- $\alpha$ -2a			
Imiquimod (inductor de IFN)	1x/zi, 3 zile/săptămână, > 16 săptămâni	Prurit, arsuri, eritem, eroziuni, edem	

**Tabelul 4.31. Modalități terapeutice utilizate în condiloamele acuminat**

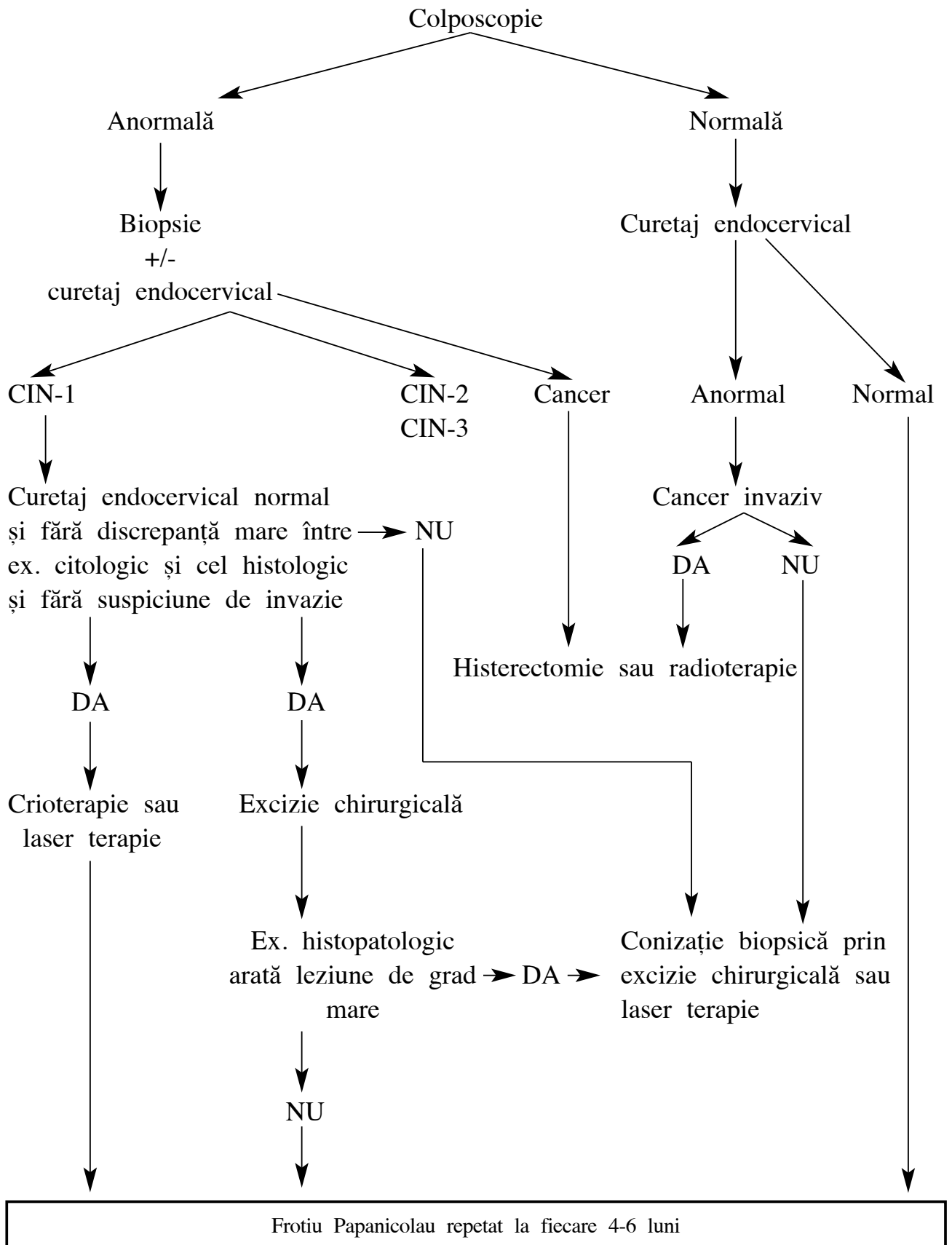
Crioterapia, excizia chirurgicală, electrocauterizarea și laser terapia sunt frecvent folosite în boala HPV anogenitală.

#### **4.18.4. Prevenirea infecției cu HPV**

Măsurile de prevenire a transmiterii infecției HIV sunt valabile și pentru prevenirea transmiterii infecțiilor cu HPV. În figurile 4.26., 4.27. și 4.28. sunt prezentate modalitățile de supraveghere ale bolnavului seropozitiv pentru prevenirea cancerului cervical și anorectal.



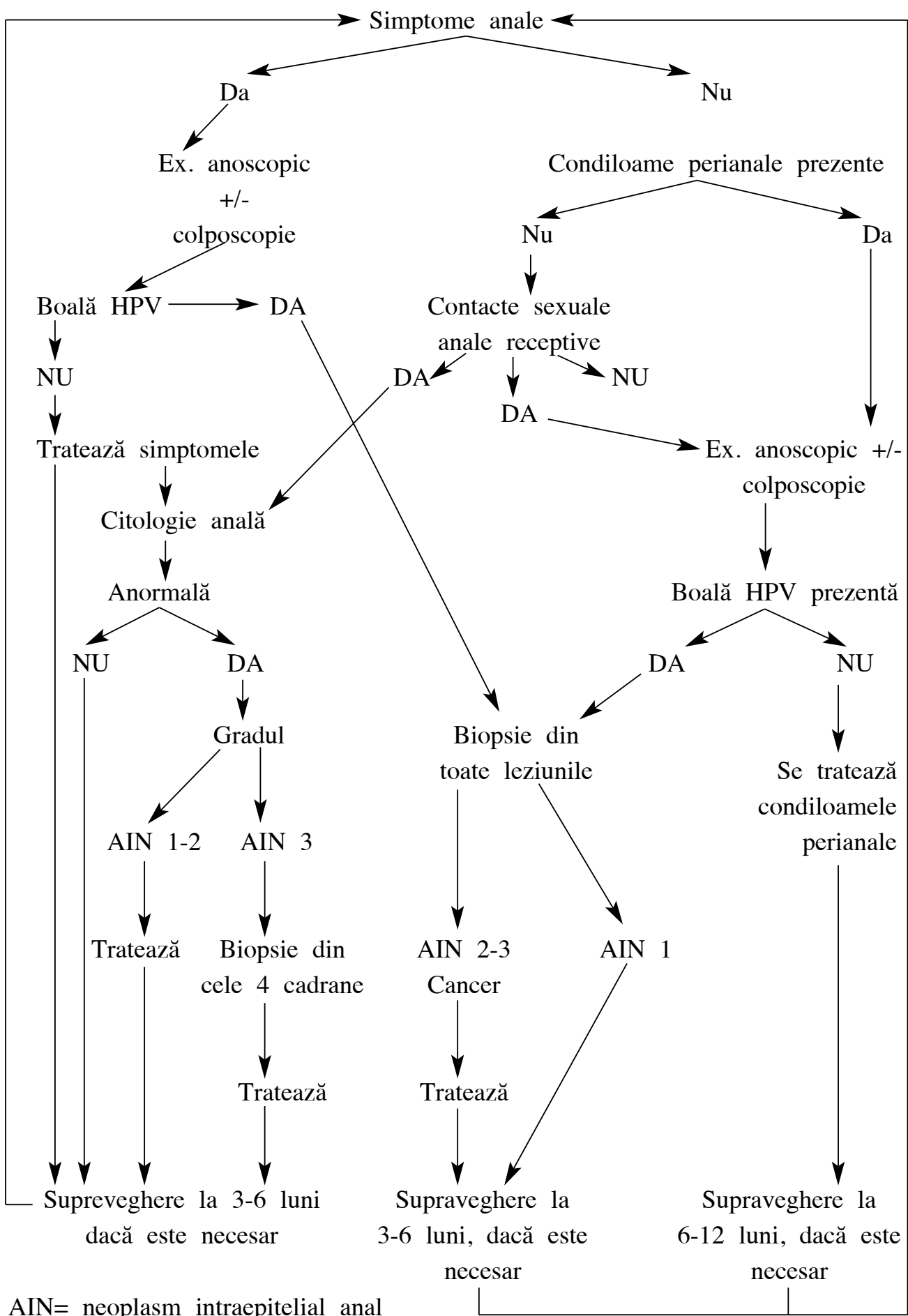
**Figura 4.26. Algoritm pentru managementul femeii seropozitive cu frotiu Papanicolau anormal (modificat după W. Bonnez)**



CIN=neoplasm intraepitelial cervical;

CIS=carcinom in situ

*Figura 4.27. Algoritm pentru managementul femeii seropozitive care necesită colposcopie (modificat, după W. Bonnez)*



AIN= neoplasm intraepitelial anal

Figura 4.28. Algoritm pentru managementul bolnavului seropozitiv cu boală HPV anală

## 4.19. Alți agenți cu transmitere sexuală

În tabelul 4.32. sunt prezentați principalii agenți patogeni cu transmitere sexuală și consecințele posibile asupra produsului de concepție

AGENT	CONSECINȚĂ LA FEMEIA GRAVIDĂ	CONSECINȚE LA NOU-NĂSCUT
Herpes	exacerbare locală	Infecție locală și diseminată
HPV	exacerbarea condilomatozei	Polipoză laringeană
Hepatită B Purtătoare cronică, acută și cronică	Purtătoare cronică Hepatită acută și cronică	Hepatită acută și cronică
HIV	Modificări în evoluția clinică	Hepatită, infecție HIV
<i>Chlamydia trachomatis</i>	Cervicită, boală inflamatorie pelvină (precoce în sarcina < 10 săptămâni)	Conjunctivită, pneumonie
<i>Ureaplasma realyticum</i>	Corioamniotită	Boală pulmonară cronică de prematuritate, pneumonie
<i>Mycoplasma hominis</i>	Endometrită	septicemie
<i>Neisseria gonorrhoea</i>	Bacteriemie Sindrom Fitz-Hugh-Curtis Cervicită, boală inflamatorie pelvină (precoce < 10 spt. de sarcină)	Conjunctivită Septicemie Infecție diseminată
<i>Streptococcus</i> Grupul B	Endometrită	Meningită, septicemie
<i>Treponema pallidum</i>	Sifilis	Sifilis congenital
<i>Trichomonas vaginalis</i>	Vaginită	Pneumonie ?
<i>Vaginoza bacteriană</i>	Corioamniotită, endometrită (post-partum)	prematuritate

**Tabelul 4.32. Agenți cu transmitere sexuală**

Principalele metode utilizate pentru analiza secrețiilor vaginale și a leziunilor genitale la femeia seropozitivă sunt prezentate în tabelul 4.33.

METODE	SCOP
Colorația Gram (pentru secreții vaginale sau endocervicale, detectare de fungi, gonococi și celule de tip „clue cells“)	Analiza florei vaginale
Prepararea și examinarea umedă a secrețiilor  Prepararea cu KOH a secrețiilor	Verificarea motilității <i>Trichomonas vaginalis</i> , a „clue cells“, organisme fungice și leucocite. Verificarea formelor fungice, mirosul de pește sugestiv pentru vaginoza bacteriană
Culturi din leziunile din endocervix și vagin	pentru gonococ, <i>Chlamydia</i> , <i>Herpes simplex</i> , <i>Haemophilus ducreyi</i>
Frotiu Papanicolau	Citologie, Herpes, <i>Trichomonas</i> , HPV
Teste serologice	Sifilis, CMV
Examen pe câmp întunecat	Detectarea spirochetelor la baza ulcerelor
Culturi din rect, uretră, faringe	Detectarea gonococilor genitali
Aspirat din ganglionii limfatici inghinali	Culturi pentru <i>Chlamydia</i> și <i>H.ducreyi</i> , examinarea pe câmp întunecat a spirochetelor
PCR sau LCR din urină	Evidențiere de Chlamydia și gonococ

**Tabelul 4.33. Metode de diagnostic pentru analiza secrețiilor vaginale și a leziunilor genitale\***

**NOTĂ** „clue cell“ = celule epiteliale gigant, cu citoplasmă granulară, detectate împreună cu bacili Gram negativi.

În tabelul 4.34. sunt prezentate manifestările clinice, etiologia și diagnosticul în leziunile genitale apărute în sarcină.

LEZIUNE	BOALĂ	AGENT	LEZIUNE CARACTERISTICĂ	GANGLIONI LIMFATICI	DIAGNOSTIC
ulcer dureros	Herpes	<i>Herpes simplex</i>	Veiculo-papulară	da, dureroși	Cultură, preparat Tzanck, colorație imunofluorescență
	Șancru moale	<i>H.ducreyi</i>	ulcere friabile, fără indurații	da, dureroși	Colorație Gram, cultură
	Limfo-granulom	<i>Chlamydia trachomatis</i>	ulcer superficial, de durată scurtă	da, dureroși	PCR, cultură
ulcer nedureros	Sifilis	<i>Treponema</i>	ulcer cu indurații	da, nedureroși	Examen pe câmp
papulo-nodulară	Granulom inghinal	<i>Calymmato bacterium granulomatis</i>	noduli mici, ulcerati	rar	Colorație a țesutului

**Tabelul 4.34. Etiologia, manifestările clinice și diagnosticul leziunilor genitale în sarcină\***

### 4.19.1 Infecția cu Chlamydia

#### 4.19.1.1. Manifestări clinice

Principalele zone de infecție la femei sunt cervixul și endocervixul. Infecția cu Chlamydiae deseori coexistă cu alte boli cu transmitere sexuală. În mod obișnuit infecția este asimptomatică sau latentă și poate fi cronică.

Aproximativ 70% din partenerii sexuale ale bărbaților cu uretrită cu Chlamydia prezintă semne de infecție endocervicală. La ambele sexe, infecția urogenitală cu Chlamydia poate fi asociată cu infecția consecutivă a rectului, gâtului și ochilor. Rolul Chlamydiei în producerea infecțiilor urinare a fost sugerat de un studiu care a identificat C. trachomatis la 10 din 16 gravide cu piurie cu urocultură negativă. Absența bacteriilor patogene și prezența polimorfonuclearelor evidențiate pe frotiu, sugerează Chlamydia. Gravidele cu secreții vaginale și vaginită sau cervicită trebuie evaluate și pentru alți agenți patogeni care pot cauza aceste sindroame.

Infecția genitală cu Chlamydia, chiar asimptomatică, se asociază cu un risc crescut de ruptură prematură de membrane, naștere înainte de termen și nou-născuți mici pentru vârsta gestațională. 40- 55% din nou-născuții ale căror mame nu au fost tratate dezvoltă pneumonie. Infecția cu Chlamydia trebuie tratată în următoarele situații:

\*Modificat după from Lee R.V.: Sexually transmitted infections in „Medical complications during pregnancy“ editat de Burrow G & Ferris T., fourth edition, 1995 WB Saunders Company.

- Femei cu cervicită purulentă sau mucopurulentă;
- Femei de 20 ani sau mai puțin, active sexual;
- Antecedente de B.T.S.;
- Partener cu uretrită gonococică;
- Sângerare la ștergerea mucoasei cervicale;
- Partener nou în ultimele 2 luni;
- Partener care are și alte parteneri.

Dacă screening-ul pentru Chlamydia și culturile nu sunt posibile, primele trei situații descrise mai sus pot indica începerea unui tratament empiric.

Scopul screening-ului de rutină la pacientele cu risc crescut este de a identifica și trata pacientele pentru a preveni ruptura prematură de membrane, de a preveni nașterea prematură și de a evita infecția postpartum atât a mamei, cât și a nou-născutului.

Considerații importante în ceea ce privește tratamentul infecției cu Chlamydia:

- Datorită ciclului lung de viață a *C. trachomatis*, este necesar un regim terapeutic de lungă durată.
- Ambii (toți) parteneri(i) trebuie tratați în același timp.
- Dacă pacienta continuă raporturile sexuale, trebuie folosite prezervativele.

#### 4.19.1.2 Tratament

- În timpul sarcinii cei mai siguri agenți antibacterieni sunt eritromicina orală administrată 7-14 zile, pentru tratamentul cervicitei mucopurulente și al uretritei;
- Tetraciclinele nu trebuie utilizate în sarcină. Noile antibiotice macrolide, claritromicina și azitromicina, au o acțiune excelentă, dar nu există suficientă experiență în ceea ce privește folosirea lor în sarcină.
- Tratamentul pentru infecția gonococică cu penicilină, cefalosporină sau spectinomycină nu va eradica Chlamydia.
- Nitratul de argint, 1% nu este eficient în prevenirea conjunctivitei neonatale cu Chlamydia. Pentru profilaxia oftalmitei neonatorum în multe centre se folosește unguentul cu eritromicină.

##### a). Regimuri de primă intenție:

- Eritromicină bază: 500 mg p.o. de patru ori pe zi timp de 7 zile  
sau
- Amoxicilină: 500 mg p.o. de trei ori pe zi timp de 7 zile

##### b). Variante de tratament:

- Eritromicină bază: 250 mg p.o. de patru ori pe zi timp de 14 zile

- sau
- Eritromicină etilsuccinat: 800 mg p.o. de patru ori pe zi timp de 7 zile
- sau
- Eritromicină etilsuccinat: 400 mg p.o. de patru ori pe zi timp de 14 zile
- sau
- Azitromicină: 1 g p.o. în doză unică

**NOTĂ:** Eritromicina estolat este contraindicată în sarcină

## 4.19.2. *Trichomoniasa*

### 4.19.2.1. Manifestări clinice

Agent etiologic al acestei afecțiuni este *Trichomonas vaginalis*. Tabloul clinic se caracterizează prin secreție vaginală gălbuie, de vâscozitate redusă, cu miros urât, prurit vulvar și perineal, discomfort, dispareunie, disurie, polachiurie, eritem vulvar și vaginal, durere în abdomenul inferior. Mucoasele vaginale sunt, tipic, eritematoase și granulare, „cervix cu aspect de căpșună”.

### 4.19.2.2. Tratament

- Metronidazol:
  - 2 g p.o. în doză unică, sau
  - 500 mg p.o. 2x/zi timp de 7 zile, sau
  - 375 mg p.o. 2x/zi timp de 7 zile
  - metronidazol gel (tratament intravaginal), timp de 10-14 zile, este mai puțin eficace.

### NOTĂ:

Tratamentul sistemic cu metronidazol trebuie evitat în primul trimestru de sarcină.

Tratamentul topic, deși mai puțin eficace, este tratamentul de elecție la femeia gravidă.

Partenerul (partenerii) sexual(i) trebuie tratați concomitent la fel ca femeia gravidă.

Contactul sexual trebuie evitat pe timpul tratamentului.

## 4.19.3. *Vaginoza bacteriană (Vaginita nespecifică)*

### 4.19.3.1. Manifestări clinice

Pe timpul sarcinii, majoritatea gravidelor prezintă secreții vaginale și cervicale abundente. De obicei există cantități mari de secreție sub forma unei creme albicioase. pH-ul este acid și sunt prezente multe celule epiteliale, puține leu-



cocite și predomină lactobaciliir Gram pozitivi. Astfel de secreții fac parte din răspunsul cervico-vaginal normal la stimularea hormonală din sarcină.

Vaginoza bacteriană constă în creșterea secrețiilor cu un miros urât în cazul în care alți agenți patogeni (*Candida* sp., *Trichomonas vaginalis*, *Neisseria gonorrhoea* sau *Chlamydia trachomatis*) au fost excluși. Este o cauză frecventă de infecție vaginală. 50% din femei pot fi infectate fără să prezinte simptome. De obicei, nu există prurit sau iritație. Dacă ele sunt prezente, atunci sugerează alte etiologii.

Determinată de o creștere excesivă a bacteriilor, mai ales a celor anaerobe sau facultativ-anaerobe, infecția poate complica boala inflamatorie pelvină și poate crește riscul transmiterii HIV. În sarcină, modificările în microflora cervico-vaginală pot contribui la ruptura prematură a membranelor și la debutul prematur al travaliului, la apariția corioamnionitei și a endometritei post-partum.

#### 4.19.3.2.Tratament

- De primă intenție: \*Metronidazol 250 mg p.o. de trei ori pe zi, timp de 7 zile.
- Variante:
  - Metronidazol: 2 g p.o. în doză unică  
sau
  - Clindamicină: 300 mg p.o. de două ori pe zi, timp de 7 zile  
sau
  - Metronidazol gel 0,75% o aplicație intravaginală de două ori pe zi, timp de 5 zile
- Administrarea metronidazol trebuie evitată în primul trimestru de sarcină.

#### 4.19.4. Boala inflamatorie pelvină

În general boala inflamatorie pelvină (BIP) este o infecție polimicrobiană. Principalii agenți etiologici sunt: *N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis*, *M. hominis*, *U. urealyticum*, anaerobi (peptostreptococ, bacteroizi, *A. Israeli*), aerobi (*S. faecalis*, *E. coli*, *Klebsiella* sp., *Proteus* sp.). Rareori BIP este produsă de *M. tuberculosis*, *M. pneumoniae*, *Campylobacter* sp. De obicei, apare în urma ascensiunii microorganismelor patogene din tractul genital inferior și rareori apare în sarcină (>10 săptămâni) deoarece dezvoltarea fătului, a placentei și a membranelor blochează ascensiunea infecției.

##### 4.19.4.1. Manifestări clinice și diagnostic:

- Criterii minime: sensibilitate în abdomenul inferior, sensibilitate la nivelul anexelor, sensibilitate la mobilizarea cervixului și absența altor diagnostice, cum ar fi apendicita sau sarcina ectopică.

- Criterii suplimentare: febră  $>38^{\circ}\text{C}$ , secreție cervicală/vaginală anormală, viteză de sedimentare a hematiilor crescută, test pozitiv pentru gonoree sau chlamydia, abces tubo-ovarian la ecografie.

- Diagnostic în sarcină: gravida trebuie să prezinte criteriile minime, plus unul sau mai multe criterii suplimentare. Laparoscopia trebuie evitată în timpul sarcinii, cu excepția sarcinii premature cu tablou clinic sever și diagnostic incert și cu eșec terapeutic.

- Diagnostic diferențial: sarcină ectopică, apendicită acută, chist ovarian (rupt sau hemoragic), endometrioză și torsionare a anexelor.

#### 4.19.4.2. Tratament

Tratamentul poate fi administrat în spital sau în ambulator. Criteriile de spitalizare sunt: pacientă infectată cu HIV, diagnostic incert, sarcină, infecție care nu răspunde la tratamentul ambulator în 48 de ore, abces pelvin, boală severă, semne de peritonită la examenul fizic (urgență chirurgicală), probabilitate de lipsă de aderență la terapia orală. De regulă, toate gravidele cu BIP trebuie spitalizate pentru tratament.

##### a). *Tratament ambulator:*

- Eritromicină bază: 500 mg p.o. 4x/zi timp de 7-14 zile + Ceftriaxonă: 250 mg i.m. doză unică:

- Cefoxitină: 2 g i.m. și Probenecid: 1 g p.o. doză unică, administrat concomitent.

##### b). *Tratament în spital:*

- Penicilină G: 4 milioane unități i.v. la 4 ore, plus Metronidazol: 500 mg i.v. la 8 ore, și Gentamicină: 1,5 mg/kgc i.m la 8 ore sau Amikacină: 7,5 mg/kgc i.m. la 12 ore, timp de 14 zile ;

- Cefoxitină: 2 g i.v. la 6 ore plus Gentamicină: 2 mg/kgc la 8 ore timp de cel puțin 48 de ore după ameliorarea clinică.

- Clindamicină: 900 mg i.v. la 8 ore plus Gentamicină: 2 mg/kgc i.v. sau i.m. urmată de 1,5mg/kgc la 8 ore timp de cel puțin 48 ore după ameliorarea clinică.

Tratamentele de mai sus se administrează timp de cel puțin 48 de ore după ameliorarea clinică, după care se continuă cu eritromicină bază: 500 mg p.o. 4x/zi până la încheierea unei cure complete de tratament de 10-14 zile.

### **NOTĂ:**

Tetraciclina, doxiciclina și ofloxacina sunt contraindicate în timpul sarcinii. Metronidazolul trebuie evitat în primul trimestru de sarcină.

### c). *Indicații de tratament chirurgical:*

Dacă există suspiciunea de abces tubo-ovarian rupt, progresie a unui abces, demonstrată ecografic în ciuda tratamentului, eșec terapeutic, peritonită, septicemie, abces mai mare de 8-10 cm pe ecografie se recomandă intervenția chirurgicală de specialitate.

## 4.20 *Paraziții intestinali*

Infecțiile cauzate de helminți și protozoare sunt foarte obișnuite în țările în curs de dezvoltare. În cele mai multe cazuri, pacienta este asimptomatică și aceste organisme sunt detectate în urma controalelor de rutină de scaun ale gravidelor. Altă situație obișnuită este atunci când o gravidă se prezintă cu o acuză caracteristică unei infecții parazitare, dar este neclar dacă acest organism este cauza simptomelor. Ultimul scenariu îl reprezintă o situație clară cu tablou clinic de boală determinat de paraziți, cu simptome care pot fi ușoare sau severe sau chiar de natură a amenința viața.

Majoritatea medicamentelor anti-helmintice sunt prost absorbite. Acești agenți sunt contraindicați în sarcină, prin urmare tratamentul se bazează pe o decizie risc/beneficiu.

Helminții care produc frecvent infecții în țările în curs de dezvoltare sunt: *Ascaris lumbricoides*, *Trichuris trichiura*, *Ancylostoma duodenale*, *Necator americanus*, *Strongyloides stercoralis*, *Enterobius vermicularis*, *Schistosoma mansoni*, *Taenia solium*, *Taenia saginata*, *Hymenolepis nana*; infecțiile cu patogeni multipli sunt, de asemenea, frecvente. Diagnosticul trebuie pus prin cel puțin trei metode diferite: metoda directă de examinare a scaunului, sedimentare spontană (Lutz), Faust și Berman-Moraes (tabelul 6.10.1.). Când există posibilitatea prezenței oxiiurilor (*enterobius*), cea mai bună metodă de diagnostic este „Banda adezivă”, iar unde există suspiciunea de teniază, este recomandat examenul scaunului pentru proglote.

Transmiterea congenitală a paraziților intestinali este foarte rară, prin urmare parazitozele nu justifică tratamentul, care poate fi amânat până după naștere. Dintre toți paraziții intestinali, singurul care poate necesita tratament în sarcină, din cauza posibilității apariției unei boli severe asociate imunodepresiei din HIV este *Strongyloides stercoralis*; acesta trebuie tratat cu Tiabendazol. Toți ceilalți paraziți necesită tratament pe timpul sarcinii numai dacă medicamentul nu prezintă nici un risc pentru nou-născut sau dacă simptomele sunt atât de importante încât pacienta nu poate aștepta să fie tratată până după naștere.

Organismele comensuale, precum *Entamoeba coli*, *Endolimax nana*, *Iodamoeba butschlii* nu necesită tratament. Unii patogeni, cum ar fi *Schistosoma mansoni* nu trebuie tratați în timpul sarcinii.

1. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee Opinion, *Scheduled cesarean delivery and the prevention of vertical transmission of HIV infection*, Number 234, May 2000.
2. Anastos, K. & Palleja, SM., *Caring for Women at risk for HIV infection.*, J. of General. Int. Medicine, 6: 540-546, 1991.
3. Anderson, J., *Guidelines for Obstetrical and Gynecologic care for Women with HIV - Women's Health Program*, Johns Hopkins University, 1995.
4. Bartlett, J., *Medical Management of HIV Infection*, Physicians & Scientists Publishing Co. Inc., Glencrew, Illinois, 1996.
5. Bartlett, J., *Medical Management of HIV Infection*, Physicians & Scientists Publishing Co. Inc., Glencrew, Illinois, 1997 edition.
6. Bartlett, J., *Medical Management of HIV Infection*, Physicians & Scientists Publishing Co. Inc., Glencrew, Illinois, 1998 edition.
7. Bartlett, J., *2004 Medical Management of HIV Infection*, [hopkins-aids.Edu/mmhiv2004/order.html](http://hopkins-aids.Edu/mmhiv2004/order.html)
8. Benea E., Tica V., Cocu M., *Manual pentru îngrijirea femeii gravide HIV pozitive*, Ministerul Sănătății și Familiei, Comisia Națională de Luptă anti-SIDA.
9. Biggar et al., *Perinatal intervention trial in Africa: efect of birth canal cleansing intervention to prevent HIV transmission*, Lancet, 1996, 347: 1647-1650.
10. Brasil Ministerio da Saude, *Programa Nacional de DST/AIDS*, Boletim Epidemiologico VIII. (4), Set./Nov., 1995.
11. Brasil Ministerio da Saude, *Programa Nacional de DST/AIDS*, Ficha de notificacao/investigacao do AIDS (adulto).
12. Brasil Ministerio da Saude, Secretaria de Assistencia a Saude, *Programa Nacional de DST/AIDS: Consenso sobre terapia anti-retroviral para adultos e adolescentes infectados pelo HIV*, junho de 1997.

13. Bryson Y., *Perinatal HIV-1 transmission: recent advances and therapeutic interventions*. AIDS, 1996, 126: 2632S-2636S.
14. CDC, *Surveillance for sexually transmitted diseases*, MMWR 42 (SS-3): 1, 1993
15. CDC, *Zidovudine for the prevention of HIV transmission from mother to infant*, MMWR 43 (16): 285-287, 1994.
16. CDC, *USPHS/IDSA - Guidelines for the prevention of opportunistic infections in persons infected with HIV*, MMWR 46, N.RR12, June 27, 1997.
17. CDC, *Guidelines for treatment of sexually transmitted diseases*, MMWR 47, RR-1, January 23, 1998.
18. CDC, *Public Health Service Task Force Recommendations for the use of antiretroviral drugs in pregnant women infected with HIV-1 for maternal health and for reducing perinatal HIV-1 transmission in the U.S.*, MMWR 47, N.RR-2, Jan. 30, 1998.
19. Connor, E. M., Sperling, R. S., Gelber, R., et al., *Reduction of maternal infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment*, The New Engl. J. Med., 331 (18): 1173-1180, 1994.
20. Daltel, B. J, *Antiretroviral therapy for pregnant women*, HIV Newline, 3 (4): 86-91, 1997.
21. DHHS, *Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents*, March 23, 2004.
22. Dunn D T et al., *Mode of delivery and vertical transmission of HIV-1: a review of prospective studies.*, J Acquir Immune Defic Syndr, 1994, 7: 1064-1066.
23. *Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in pediatric HIV Infection*, January 20, 2004. Working Group on Antiretroviral Therapy and Management of HIV-Infected Children.
24. Gerberding, J. L., *Management of Occupational Exposure to Blood - Born Viruses*, The New Engl. J. Med., 332 (7): 444-451, 1995.
25. Henderson, D. K., *HIV-1 in the health care setting in Mandell, G. L., Douglas, R. & Bennett, J. E, Principles and Practice of Infectious Diseases*, Churchill & Linvinstone, Inc., 4th edition, 1995.

26. Holgsberg, B. et al, *Sexually transmitted diseases and HIV among women with pelvic inflammatory diseases*, Am. J. Obst. Gynecol., 163: 1135-1139, 1190.

27. Jean R. Anderson, MD, *A Guide to the Clinical Care of Women with HIV*, 2001 Edition;

28. Korn, P.A. & Landers, D., *Gynecologic disease in women infected with HIV type 1*, J. of AIDS and Human Retrovirology, 9 (4), 1995.

29. Lalwani, A.K. & Sooy, D.C., *Otologic and neurologic manifestations of AIDS*, The Otolaryngologic Clinics of North America, 25 (6): 1183-98, 1192.

30. Lambert, J. S., *AIDS in women*, In Leppert, P. & Howard, F. R.: Primary Care for Women. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1997.

31. Lambert J.S., Nogueira A.S., Anderson E.H, *Manual for the clinical care of HIV infected pregnant women*

32. Lebech, M., et al., *Classification system and case definition of Toxoplasma gondii infection in Immunocompetent pregnant women and their congenitally infected offspring*, Eur. J. Clin. Microbiol, Infect. Dis., 15: 799-805, 1996.

33. Lee, R.V., *Sexually transmitted Infections in Medical Complications during Pregnancy*, edited by G. Burrow&T. Ferris, 4th edition, W. B. Saunders Company, 1995.

34. Levine, G. N., *Pocket Guide to Commonly Prescribed Drugs*, 2nd edition, Appleton & Lange, 1996.

35. Lindsay, S., *Toxoplasmosis and parvovirus B 19. Infections in Obstetrics*, 1997, 11 (1): 55-71.

36. Mandelbrot L et al., *Perinatal HIV-1 transmission: intreaction between zidovuline prophylaxis and mode of delivery in the Freanch Perinatal Cohort*, JAMA, 1 July 1998, 280 (1): 55-60.

37. McIntre J A., *Transmission of HIV from mother to child: strategies for prevention*, Maternal & Child Health, 1996, 21 (5): 116-118.

38. Merle Sande, David Gilbert, Robert Moellering, *The Sanford Guide to HIV/SIDA Therapy*, 2000.

39. Minkoff, H. L., *Pregnancy and HIV in HIV Infection in Women*, edited by H. L. Minkoff; J.A. Dehovitz&A. Duevi, Raven Press, New York, 1995.

40. Minkoff, H. & Augerbraum, M., *Antiretroviral therapy for pregnant women*, Am. J. Obstet. Gynecol., 176: 478-89, 1997.
41. King C et al., *Prevention of vertical HIV transmission: additive protective effect of elective Cesarean section and zidovudine prophylaxis*, Swiss Neonatal HIV Study Group. AIDS, 1998, 12 (2): 205-210.
42. Moodley, J., Pillay, K., Saba, J., Goodwin, C., Johnson, M., Steel, H. Stone, C., Larder, B., Harrigan, P. R., *Antiretroviral effect of lamivudine alone and in combination with zidovudine in HIV infected pregnant women*, Abstract of the 4th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Washington, DC, January 22-26, 1997.
43. Moore, K. H. P., et al., *Oral administration of ZDV with lamivudine (3TC) to HIV-1 infected women, pre-partum, during labor, post partum and their offspring-pharmacokinetic results*, 31 th., ICAAC, A-5, p. 267, 1997.
44. Patterson, T. F. & Andriole, V. T., *Detection, significance and therapy of bacteriuria in pregnancy: Update in the managed care era*, Inf. Dis. Of N. America, 11(3): 1593-108, 1997.
45. Peckham C., *Human immunodeficiency virus and mode of delivery*, Acta Pediatr, 1997, Suppl 421: 104-106.
46. *Practice Guidelines for the management of HIV infection (2000-2002)* Gesida Consensus Conferences, Madrid 2002; Marie-Louise Newell, Martha Rogers: *Pregnancy and HIV infection: a European Consensus on management*; AIDS, volume 16 supplement 2 June 2002;
47. *Prise en charge des personnes infectees par la VIH*, Rapport 2002 sous la direction du Professeur J.F. Delfraissy;
48. *Prise en charge des personnes infectees par la VIH*, Rapport 2003 sous la direction du Professeur J.F. Delfraissy;
49. P. M. Girard, Ch. Katlama, G. Pialoux: VIH Edition 2001
50. P. M. Girard, Ch. Katlama, G. Pialoux: VIH Edition 2004
51. Public Health Service Task Force, *Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1- Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV-1 Transmission in the United States*. Perinatal HIV Guidelines Working Group, June 23, 2004.

52. *Recomandări privind măsurile de prevenire a transmiterii infecției HIV în practica obstetricală*, Secretariatul municipal din Rio de Janeiro - *Reguli de siguranță pe timpul nașterii*, 1997.

53. Tami, T. A. & Wawrose, S. F., *Diseases of the Nose and Paranasal Sinuses in the HIV infected population*, *The Otolaryngologic Clinics of North America* 725 (6): 1199-210, 1992.

54. The European Mode of delivery Collaboration, *Elective cesarean-section versus vaginal delivery in prevention of vertical HIV-1 transmission: a randomised clinical trial*, *Lancet*, 1999, 353: 1035-1039.

55. The International Perinatal HIV Group, *The mode of delivery and the risk of vertical transmission of Human Immunodeficiency Virus Type 1 - a meta-analysis of 15 prospective cohort studies*, *N. Engl. J. Med.*, 1999, 340 (13): 977-987.

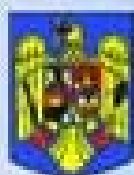


Acest manual a fost realizat prin colaborarea:

- Ministerului Sănătății: Direcției Generale de Sănătate Publică și Inspecție Sanitară de Stat
- Institutului de Boli Infecțioase „Profesor Dr. Matei Balș” București
- Comisiei Naționale de Luptă Anti-SIDA a Ministerului Sănătății
- Fundației Romanian Angel Appeal

**Lucrare tipărită în 2.500 de exemplare**

**Finanțator**



**MINISTERUL SĂNĂTĂȚII**

Unitatea de Management a  
Proiectului Fondului Global și a  
Băncii Mondiale

*Program Finanțat de Fondul Global de  
Combatere a HIV/SIDA, TBC și Malariei*

**Romanian  
Angel Appeal**

Romanian Angel Appeal  
Str. Rodiei nr. 52, sector 3 – București, 030956, România  
Tel: 323 68 68, Fax: 323 24 90  
E-mail: [emc@hivability.ro](mailto:emc@hivability.ro), [raa@raa.ro](mailto:raa@raa.ro)  
[www.hivability.ro](http://www.hivability.ro); [www.raa.ro](http://www.raa.ro)