

Módulo 8

Patologia Digestiva Associada ao HIV

Introdução ao Módulo 8

Os problemas gastrointestinais (diarreia, parasitose intestinal, dor abdominal, hepatite e outros) são comuns tanto na população seropositivas como seronegativa. Porém, o diagnóstico diferencial destas patologias é diferente na presença do HIV/SIDA.

O doente HIV+ pode ter qualquer tipo de problema gastrointestinal, incluindo a diarreia causada por amebas ou vibrião colérico (cólera), dor abdominal causada por apendicite ou complicações obstétricas, bem como hemorragia causada por úlcera gástrica. Mas, para além dos problemas “correntes”, os doentes seropositivos podem contrair doenças gastrointestinais causadas por infecções oportunistas, reacções adversas a medicamentos (anti-retrovirais e outros), Síndrome de Imuno-reconstituição (SIR), ou pelo próprio HIV. De referir que, nos doentes com CD4 baixo (< 200 cels/mm³), as causas oportunistas mais frequentes podem incluir parasitas intestinais do estadio IV que são difíceis de diagnosticar em Moçambique.

O TMG deve fazer uma abordagem sistemática para avaliar os problemas gastrointestinais nas pessoas seropositivas, tendo em conta os factores acima mencionados para além dos problemas correntes que também ocorrem na população em geral.

O diagnóstico dos problemas gastrointestinais no doente com SIDA tem sido muito difícil em Moçambique devido à escassez de técnicos especializados e de meios apropriados para diagnóstico.

No presente módulo serão abordados alguns problemas gastrointestinais relacionados apenas à infecção pelo HIV e às complicações do tratamento do SIDA.

Este módulo está dividido em duas unidades, que serão apresentadas a seguir:

- 8.1 - Diarreia no doente HIV+
- 8.2 - Dor abdominal no doente HIV+

Unidade 8.1 – Diarreia no Doente HIV+

Introdução

A diarreia é um problema comum em Moçambique, que afecta tanto as pessoas seronegativas como as seropositivas. Contudo, nos doentes infectados pelo HIV, ocorre com mais frequência e é mais complicada.

O Técnico de Medicina, além de manejar correctamente a técnica de reidratação oral e endovenosa, deve saber quando suspeitar da diarreia oportunista ou da diarreia que pode indicar uma reacção adversa a medicamentos ou da diarreia como condição de estadio III ou IV.

Nesta unidade serão apresentados os seguintes conteúdos:

- Incidência da diarreia em pessoas HIV+
- Possíveis causas da diarreia no doente HIV+
- Abordagem da diarreia
- Medidas para a prevenção da diarreia

Incidência da Diarreia na Pessoa Seropositiva

Alguns estudos realizados em certos países africanos mostram que os episódios da diarreia afectam mais da metade dos doentes seropositivos por ano, por exemplo:

- a) Num estudo realizado em Nairobi (Quénia) em pessoas seropositivas, a incidência da diarreia foi de 529,5/1000 pessoas/ano, ou seja, mais ou menos 1 caso de diarreia em cada 2 pessoas por ano.¹
- b) Num estudo realizado em Uganda em pessoas seropositivas, a incidência da diarreia foi semelhante à incidência reportada em Quénia: 661/1000 pessoas/ano²

A incidência da diarreia pode ser ainda mais alta se não houver água potável, ou durante surtos de cólera ou outra doença contagiosa.

Muitas vezes a diarreia pode ser acompanhada de náuseas, vómitos, febre e/ou dor abdominal.

Possíveis Causas da Diarreia no Doente Seropositivo

As possíveis causas da diarreia (com ou sem náuseas ou vómitos ou dor abdominal) no doente seropositivo são múltiplas e de categorias distintas. As categorias importantes das causas da diarreia são:

- Diarreia causada por infecções oportunistas (*Cryptosporidium*, *microsporidium*, *Isospora*, etc);
- Diarreia causada por reacções adversas a medicamentos;
- Diarreia causada pelo Síndrome de Imuno-Restauração (SIR);
- Diarreia causada pelo próprio HIV;
- Diarreia causada por outras doenças que também afectam pessoas não infectadas pelo HIV.

Por exemplo, num estudo realizado na cidade de Lima no Peru sobre as causas da diarreia em doentes seropositivos, foi constatado que existe uma variedade de causas infecciosas, nomeadamente, oportunistas, não oportunistas, parasitas, vírus, bactérias, vermes, etc.³:

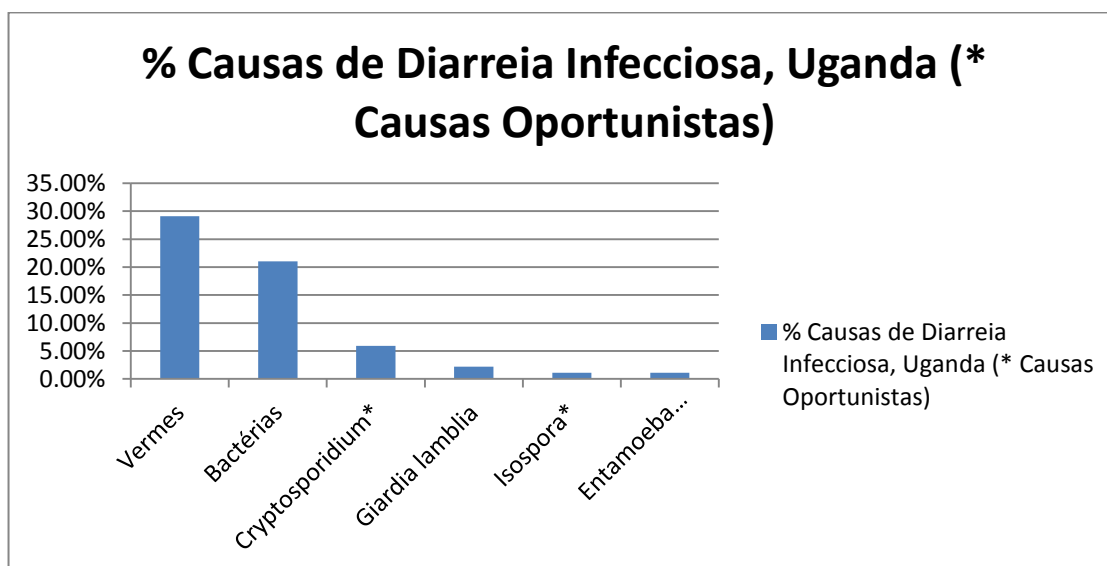
¹ Mwachari *et al.* Nairobi, Quénia

² Brink A-K *et al.* Diarrhoea, CD4 Counts and Enteric Infections in a Community-Based Cohort of HIV-Infected Adults in Uganda. *Journal of Infection* 2002;45:99-106.

³ Carcamo C *et al.* Etiologies and Manifestations of Persistent Diarrhea in Adults with HIV-1 Infection: A Case-Control Study in Lima, Peru. *Journal of Infectious Diseases* 2005;191:11-19.



Numa pesquisa realizada em Uganda, também encontrou-se uma mistura de causas infecciosas oportunistas e não oportunistas em doentes seropositivos com diarreia⁴:



Além da classificação etiológica das causas acima descritas, nos locais com poucos meios diagnósticos como em Moçambique, existe a possibilidade de classificar a diarreia segundo a forma de apresentação clínica. As categorias mais comuns são:

- Diarreia com febre ou com sangue;
- Diarreia sem febre e sem sangue.

A tabela abaixo mostra as possíveis causas da diarreia em relação à sua apresentação clínica.

⁴ Brink A-K, Mahe C, Watera C, Lugada E, Gilks C, Whitworth J, French N. Diarrhoea, CD4 Counts, and Enteric Infections in a Community-Based Cohort of HIV-Infected Adults in Uganda. *Journal of Infection* 2002;45:99-106.

Tabela 1: Classificação Clínica da Diarreia e Possíveis Causas

Características mais comuns da diarreia	Exemplos de possíveis causas		
	Doenças e infecções oportunistas; ou causadas pelo próprio HIV	Reacções adversas a medicamentos	Outras causas (por exemplo, causas que também afectam as pessoas seronegativas)
Diarreia com febre ou com sangue	<i>Oportunistas:</i> CMV* Cryptosporidium* Isospora* MAC* TB* <i>Causada pelo próprio HIV:</i> Síndrome de caquexia de SIDA*	Infecção com <i>C. difficile</i> causada pelo tratamento com antibióticos*.	<i>Campylobacter, Clostridium difficile*</i> Shigella, Salmonella <i>E. histolytica*</i> , Malária Schistosomíase <i>Strongyloides stercoralis</i>
Diarreia sem sangue e sem febre	<i>Oportunistas:</i> Cryptosporidium*, Isospora*, Microsporidia*, Cyclospora*; <i>Causada pelo próprio HIV:</i> Síndrome de caquexia*, Diarreia de estágio III*	Antibióticos (muitos) Anti-retrovirais: nelfinavir*, outros IP, abacavir (com outros sinais de hipersensibilidade).	Cólera <i>Giardia lamblia*</i> , Schistosomíase, vírus intestinal (adenovírus, astrovírus, rotavírus etc); <i>E. Coli, Clostridium difficile</i>

*Pode ser crónica.

** Qualquer causa da diarreia pode apresentar-se com ou sem febre ou com ou sem sangue; a tabela aqui só descreve as características típicas.

Diarreia Causada pelo HIV

Alguns doentes HIV+ têm diarreia sem causa identificável além da própria infecção pelo HIV, havendo melhoria com o tratamento anti-retroviral.

Antes de chegar ao diagnóstico da diarreia causada pelo HIV, o TMG deve investigar outras possíveis causas. As definições da diarreia de estadio III ou IV são:

- Diarreia como condição de **estadio III** tem de reunir todos os critérios abaixo:
 - ✓ Diarreia > ou = 3x por dia por mais de um mês;
 - ✓ Não há outra causa aparente (estudo de fezes normais, se disponível);
 - ✓ Não responde aos antibióticos (veja algoritmo).
- Diarreia como condição de **estadio IV (Síndrome de caquexia de SIDA)**. Tem que reunir todos os critérios abaixo:
 - ✓ Perda >10% de peso **com** emagrecimento visível, **ou** IMC <18,5 kg/m²;
 - ✓ Diarreia > ou = 3 x por dia por mais de um mês;
 - ✓ Não há outra causa aparente (estudo de fezes normais, se disponível);
 - ✓ Não responde aos antibióticos (veja algoritmo).

Além dos critérios acima mencionados, o doente com Síndrome da caquexia de SIDA pode ter febre ou suores nocturnos (veja unidades de estadiamento e perda de peso).

Diarreia Causada por Infecções Oportunistas

São muitas as infecções oportunistas do estadió IV que podem causar diarreia (geralmente crónica) na pessoa seropositiva. No entanto, ainda não é possível fazer testes específicos para diagnosticá-la na maioria das Unidades Sanitárias da rede nacional. O TMG que suspeitar a diarreia causada por uma infecção do estadió IV deverá referir o doente se a mesma não responder aos tratamentos com os antibióticos recomendados (veja algoritmo de diarreia).

Os parasitas oportunistas que podem causar diarreia de estadió IV pertencem às famílias de *Cryptosporidium*, *Isospora*, *Cyclospora*, e *Microsporidia*.

A tuberculose extrapulmonar e as infecções causadas por micobactéria atípica podem causar diarreia. Estas são infecções de estadió IV e não respondem ao tratamento com antibióticos comuns nem a albendazol em dose única. Às vezes, os parasitas intestinais oportunistas respondem ao TARV, ou ao tratamento de longo prazo com outros antibióticos ou com albendazol em dose alta. A tuberculose intestinal só responde ao tratamento para TB (veja na secção abaixo).

Diarreia Causada por Medicamentos

Alguns medicamentos anti-retrovirais frequentemente causam diarreia mais do que os outros. Os anti-retrovirais mais usados e as percentagens aproximadas de doentes afectados são:

- ✓ Abacavir (7%),
- ✓ Didanosina (28%),
- ✓ Lamivudina (18%),
- ✓ Estavudina, Indinavir (5%),
- ✓ Lopinavir/Ritonavir (14-24%),
- ✓ Nelfinavir (20%).

A diarreia causada por anti-retrovirais pode ser ligeira ou grave, transitória ou crónica. Se o doente tiver diarreia que possa ter sido causada por anti-retrovirais, o técnico deve tratar os sintomas (reidratação, etc.), investigar outras possíveis causas (veja o algoritmo da diarreia e as tabelas de reacções adversas) e determinar o grau da reacção adversa. (Veja o quadro abaixo)⁵.

Na presença de uma possível reacção de grau I ou II, o doente deve receber reidratação oral, nutrição adequada e seguimento clínico. O doente deve ser reavaliado uma semana depois ou antes, caso não registre melhoria ou piore. Na presença de uma possível reacção de grau III ou IV, o doente deve ser reidratado e encaminhado, ou em caso de sinais de perigo, deve ser internado urgentemente.

QUADRO XI. Sinais e sintomas clínicos dos efeitos adversos no adolescente e adulto

ITEM	GRAU 1	GRAU 2	GRAU 3	GRAU 4
GASTROINTESTINAL				
NÁUSEA	Ligeira ou transitória; Razoável ingestão mantida	Mal estar moderado ou Ingestão ↓ por 3 dias	Mal estar severo ou ingestão mínima por 3 dias	Hospitalização necessária
VÓMITOS	Ligeira ou transitória; 2-3 episódios por dia ou vômitos ligeiros há < 1 semana	Moderado ou persistente; 4-5 episódios por dia ou vômitos há > 1 semana	Vômitos de todos alimentos/ fluidos em 24 h ou hipotensão ortostática ou necessitando tttº IV	Shock hipotensivo ou hospitalização necessária para tttº IV
DIARREIA	Ligeira ou transitória; 3-4 de- jecções/dia ou ligeira diarreia há < 1 semana	Moderada ou persistente; 5-7 dejecções/dia ou diarreia > 1 semana	Diarreia c/sangue; ou hipotensão ortostática ou > 7 dejecções/dia ou necessitando tttº IV	Shock hipotensivo ou hospitalização necessária

Antibióticos – Quase todos podem originar diarreia. Muitas vezes, a diarreia causada por antibióticos resolve-se quando o doente suspende o medicamento implicado. Porém, se a diarreia continuar após a suspensão do antibiótico e/ou se for acompanhada de febre, sangue, e/ou dor abdominal pode ser causada por *Clostridium difficile*.

⁵ Guia de Bolso: TARV e IOS em Adultos e Adolescentes, p.30, MISAU

O *C. difficile* é uma bactéria anaeróbica que muitas vezes multiplica-se no intestino quando o doente toma antibióticos que matam a flora (bactérias comensais) do tracto gastrointestinal. Neste caso, é preciso suspender o antibiótico que está a causar o problema e dar metronidazol para tratar o *C. difficile*.

O Cotrimoxazol (CTZ) também pode causar diarreia. Existe um esquema diferente de classificação do grau da reacção adversa à CTZ.

Esquema de classificação da diarreia causada por reacções adversas a CTZ			
Grau 1	Grau 2	Grau 3	Grau 4
Dejecções moles	Dejecções líquidas	Dejecções líquidas com desidratação ligeira; diarreia com sangue	Shock hipotensivo ou hospitalização necessária para o tratamento endovenoso (EV)

Outras Possíveis causas da Diarreia:

- *Giardia lamblia*
- *Entamoeba histolytica*
- Schistosomíase
- Cólera
- Rotavírus, norovírus
- *E. coli*
- Malária
- *Shigella*
- *Salmonella*
- *Campylobacter*
- *Estrongyloides stercoralis*

Abordagem da Diarreia: Uso do Algoritmo da Diarreia

1. Identificar sinais de perigo (caixa 2) - Desidratação severa e shock:

- Taquicardia (FC>120b/m), hipotensão (T/A<90/60mmHg), coma, letargia, fraqueza, oligúria/anúria, hemorragia gastrointestinal.
- Na presença de sinais de perigo, comece com a reidratação endovenosa e o tratamento endovenoso com antibióticos conforme as normas nacionais e encaminhe o doente.

2. Na ausência de sinais de perigo, faça avaliação completa (caixa 3):

- Procure a causa da diarreia. Se a diarreia for aguda com suspeita de malária, faça despiste para plasmódio.
- Se identificar a causa da diarreia na avaliação inicial (por exemplo, cólera ou malária confirmada com teste rápido e/ou hematozoário positivo), trate a causa e faça o seguimento indicado pelo diagnóstico (caixa 4).
- Todo doente com diarreia deve receber: reidratação, dose única de Albendazol (se não tomou nos últimos 6 meses), reabilitação ou apoio nutricional, se indicado.

3. Na ausência de outra causa confirmada, classificar (caixas 5, 8, 9, 11 e 12):

- Diarreia com febre ou com sangue
- Diarreia sem febre e sem sangue
 - ✓ **Aguda**
 - ✓ **Crónica**

Diarreia com febre ou com sangue, sem sinais de perigo (caixa 8):

- Tratar com Cotrimoxazol ou Ciprofloxacina. (No doente que está a tomar Cotrimoxazol diário, de preferência tratar com Ciprofloxacina se disponível e na mulher não grávida) (caixa 10)
- Se o doente não responder ao CTZ ou Ciprofloxacina + Abendazol + reidratação oral, trate com Metronidazol (caixa 15)
- Se o doente não responder a CTZ/Ciprofloxacina, Metronidazol, Albendazol, e reidratação (caixa 18):
 - Avalie a reacção adversa se estiver a fazer o TARV;
 - Se a diarreia tiver um mês ou mais de duração, e o doente ainda não estiver a fazer o TARV, avalie indicações para começar o TARV. (Doente com critérios para diarreia de estadio III ou síndrome de caquexia de estadio IV);
 - Considere Loperamida e/ou Codeína para controlar sintomas;
 - Se possível, realize estudo de fezes para procurar parasitas;
 - Encaminhar ou referir se indicado.

Diarreia sem febre e sem sangue, sem sinais de perigo (caixa 9)

Na ausência de febre e de sangue, e na ausência de outra causa confirmada, é importante classificar a diarreia como crónica ou aguda. Normalmente, a diarreia crónica é diarreia com cinco dias ou mais de duração, mas as definições variam:

1. Aguda (normalmente, cinco dias ou menos) (caixa 11):

- Reidratação oral, dose única de Albendazol (se não tiver tomado recentemente – nos últimos 6 meses)
- Se não houver melhoria em cinco dias: (Ciprofloxacina ou Cotrimoxazol) + Metronidazol – ou seja, dois antibióticos: Metronidazol+Ciprofloxacina, ou Metronidazol+Cotrimoxazol. Na mulher grávida, deve-se evitar o uso da Ciprofloxacina. Para as pessoas que estão a tomar o Cotrimoxazol diariamente, é mais aconselhável o uso de Ciprofloxacina, se estiver disponível.

2. Crónica (normalmente, cinco dias ou mais) (caixa 12):

Reidratação oral, dose única de Albendazol (se não tiver tomado nos últimos 6 meses), e dois antibióticos: Metronidazol + Ciprofloxacina (evitar na mulher grávida) ou Cotrimoxazol (evitar na pessoa que está a tomar CTZ profilático, se a Ciprofloxacina estiver disponível). Em ambos casos, se o doente não responder a CTZ/Ciprofloxacina, Metronidazol, Albendazol, e reidratação (caixa 14):

- Avalie a reacção adversa se estiver a fazer o TARV;
- Se a diarreia tiver um mês ou mais de duração, e o doente ainda não estiver a fazer o TARV, avalie indicações para começar o TARV. (Doente com critérios para diarreia de estadio III, ou síndrome de caquexia de estadio IV) (caixa 18);
- Considere Loperamida e/ou codeína para controlar sintomas;
- Se possível, realize estudo de fezes para procurar parasitas;
- Encaminhar ou referir, se indicado.

Indicações para o TARV no doente com diarreia - No doente preparado para a adesão, na ausência de contra-indicações

- Diarreia crónica com outra indicação para o TARV ($CD4 < 350 \text{ cel/mm}^3$, Estádios III ou IV, etc);
- Diarreia crónica por mais de um mês de duração sem causa aparente, sem critérios para síndrome de caquexia, sem resposta a reidratação oral, CTZ ou Ciprofloxacina, Metronidazol, Albendazol
- Síndrome de caquexia (veja os capítulos de estadiamento e perda de peso).

Posologia de medicamentos usados no tratamento da diarreia:

- ✓ Cotrimoxazol 480mg 2/0/2 x 10 dias
- ✓ Ciprofloxacina 500mg 1/0/1 x 10 dias
- ✓ Eritromicina 500mg 1/1/1/1 x 5 dias

- ✓ Metronidazol 250mg 2/2/2 x 10 dias
- ✓ Albendazol 400mg dose única

Outras medidas de tratamento sintomático da diarreia (não tratam a causa, só aliviam o desconforto):

- ✓ Loperamida 2 mg: 2/1/1/1(max 16mg/dia)
- ✓ Difenoxilato de atropina 5 mg 1/1/1/1^{6*}
- ✓ Codeína 30 mg 1/1/1/1 (max 240 mg)*

Diarreia e nutrição:

Lembre-se que o doente com diarreia crónica está a perder nutrientes. Estes doentes precisam de mais aporte alimentar, para além da reidratação. O aconselhamento sobre nutrição é recomendável.

O técnico deve avaliar a indicação para apoio nutricional, se disponível, ou reabilitação nutricional se o doente reunir critérios de elegibilidade. (Veja mais informação na unidade sobre malnutrição).

Medidas para a Prevenção da Diarreia

Os princípios da prevenção da diarreia (e também da parasitose intestinal) são idênticos nas pessoas seropositivas como nas seronegativas. Contudo, na pessoa com CD4 baixo e no estadio avançado da doença, a profilaxia com Cotrimoxazol também ajuda a prevenir a diarreia causada por parasitas oportunistas. As medidas a seguir mencionadas podem ajudar na prevenção da diarreia:

1. Medidas de higiene
2. Lavagem das mãos
3. Isolamento das fezes dos doentes
4. Água potável
5. Profilaxia com Cotrimoxazol no doente com critérios

Parasitas Intestinais no Doente HIV+

Os parasitas intestinais (oportunistas e não oportunistas) são comuns nas pessoas seropositivas. Por exemplo, um estudo realizado na Tanzânia revelou que 59% dos doentes seropositivos avaliados tinham algum tipo de parasita intestinal comum, no mesmo estudo foram detectados 15 parasitas diferentes.¹

Este estudo também mostrou que mais da metade destes doentes tinham algum tipo de parasita oportunista (principalmente *Cryptosporidium*). Portanto, podemos observar que a parasitose oportunista comum na população seronegativa é também frequente nos doentes HIV+, mas o seu diagnóstico em países com recursos limitados, como é o caso de Moçambique, é difícil.

⁶ * Ref. British National Formulary, September 2006

Tabela 2: Causas da parasitose intestinal no doente HIV+ na Tanzânia (adaptado de Atzori *et al*)

Parasita Detectado	Parasita oportunista	% doentes HIV+ com parasitose intestinal	Detectável no exame usual das fezes
<i>Cryptosporidium parvum</i>	Oportunista (de estadio IV, normalmente com CD4 < 200 cels/mm ³)	55,3%	Não (precisa de técnicas especiais)
<i>Isospora belli</i>	Oportunista (de estadio IV, normalmente com CD4 < 200 cels/mm ³)	27,7%	Não (precisa de técnicas especiais)
<i>Strongyloides stercoralis</i>	Não oportunista, mas mais comum nas pessoas seropositivas	14,9%	Sim
<i>Entamoeba coli</i>	Não oportunista	40,4%	Sim
<i>Blastocystis hominis</i>	Não oportunista	36,2%	Sim
<i>Entamoeba histolytica</i>	Não oportunista	19,1%	Sim
<i>Ancylostoma</i>	Não oportunista	17,0%	Sim
<i>Iodameba butschlii</i>	Não oportunista	12,8%	Sim
<i>Giardia</i>	Não oportunista	6,4%	Sim
<i>Schistosoma mansoni</i>	Não oportunista	4,3%	Sim
<i>Ascaris lumbricoides</i>	Não oportunista	2,1%	Sim
<i>Trichuris trichiura</i>	Não oportunista	2,1%	Sim
<i>Enterobius vermicularis</i>	Não oportunista	2,1%	Sim
<i>Taenia</i>	Não oportunista	2,1%	Sim

É possível que a presença de parasitas intestinais afecte o nível dos CD4, carga viral, ou sintomas de SIDA. Numa pesquisa realizada em Quênia, o CD4 subiu para 109 cels/mm³ e a carga viral baixou em doentes seropositivos infectados com *Ascaris* e tratados com Albendazol.²

Como já foi referido acima, o diagnóstico e o tratamento dos parasitas intestinais oportunistas (*Cryptosporidium*, *Isospora*, *Cyclospora*, etc) ainda é complicado no país, porque os testes laboratoriais relevantes não estão disponíveis na maioria das unidades sanitárias. O Técnico de Medicina que suspeita de alguma parasitose oportunista no doente que não responde ao tratamento com antibióticos ou antiparasitários indicados para cada caso deve encaminhar o doente.

A higiene e o uso de água potável são importantes como medida profiláctica.

Pontos-Chave

- A diarreia é frequente e pode ser oportunista ou não no doente HIV+.
- É preciso ter uma abordagem sistemática para avaliar a diarreia nas pessoas seropositivas. A abordagem sistemática deve ter em conta com a possibilidade de infecções oportunistas, reacções adversas a medicamentos, SIR, e condições causadas pelo HIV (condições de estadio III e IV), além de problemas comuns da população geral.
- No doente com CD4 baixo ($<200 \text{ cel/mm}^3$), as causas oportunistas da diarreia e outras condições gastrointestinais são mais frequentes, e podem incluir parasitas intestinais oportunistas do estadio IV que são difíceis de diagnosticar em Moçambique.
- A diarreia crónica que não responde ao tratamento pode ser uma condição de estadio III ou IV mas nem todo caso de diarreia indica que o doente já está no estadio III.
- É preciso incentivar o uso da água potável e a aplicação de medidas higiénicas para prevenir a diarreia e os parasitas intestinais no doente seropositivo.

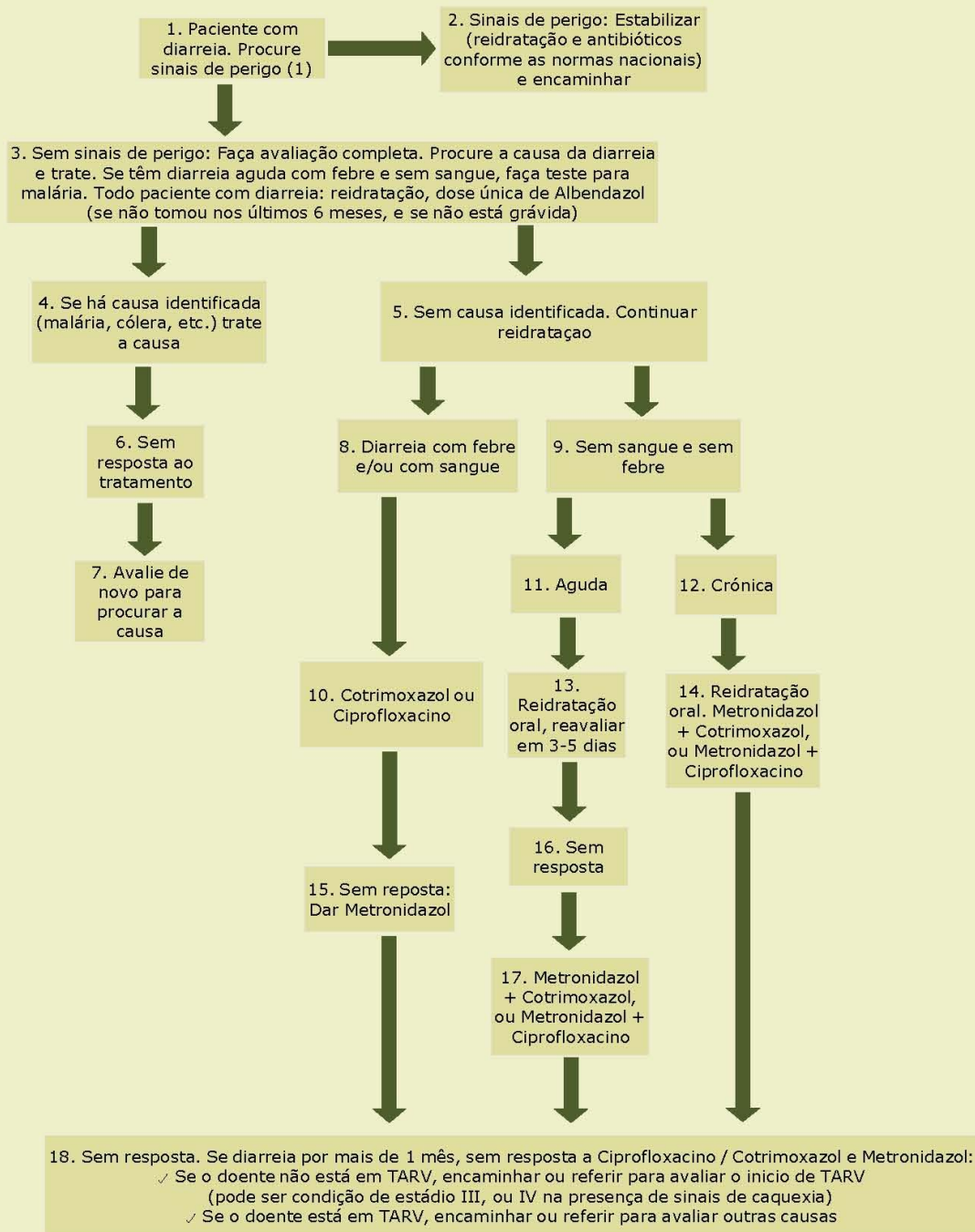
Anexos

Em anexo a esta unidade encontra-se o seguinte documento:

1. Algoritmo da Diarreia

Avaliação e Tratamento da Diarreia no Paciente HIV+

V. Março_2010



(1) SINAIS DE PERIGO: Taquicardia (FC >120b/min.), hipotensão (TA 90/60 mmHg), letargia, fraqueza, oligúria/anúria, hemorragia gastrointestinal

Referências Bibliográficas

¹ Atzori C *et al.* HIV-1 and Parasitic Infections in Rural Tanzania. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology* 1993;87:585-593.

² Walson JL *et al.* Albendazole Treatment of HIV-1 and Helminth Co-infection: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *AIDS* 2008;22:1601-9.