

Ministério da Saúde
Fundação Oswaldo Cruz
Instituto Oswaldo Cruz
Mestrado em Medicina

INFECÇÃO PELO VÍRUS HIV EM CRIANÇAS.
EXPERIÊNCIA DE 14 ANOS DO INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA-
FIOCRUZ.

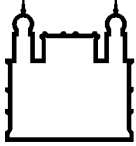
Autora: Liège Maria Abreu de Carvalho

Rio de Janeiro
2005

DISSERTAÇÃO MMT - IOC

L. M.A. CARVALHO

2005



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

INSTITUTO OSWALDO CRUZ
Pós-Graduação em Medicina Tropical

Liège Maria Abreu de Carvalho

INFECÇÃO PELO VÍRUS HIV EM CRIANÇAS. EXPERIÊNCIA DE 14 ANOS DO
INSTITUTO FERNANDES IGUEIRA-FIOCRUZ

Dissertação apresentada ao Instituto Oswaldo Cruz
como parte dos requisitos para obtenção do título de
Mestre em Medicina Tropical

Orientador (es): Profa. Dra. Susie Andries Nogueira
Prof. Dr. Márcio Neves Bóia

RIO DE JANEIRO
2005

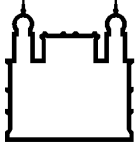
C331 Carvalho, Liège Maria Abreu de

Infecção pelo vírus HIV em crianças: experiência de 14 anos do IFF-FIOCRUZ / Liège Maria Abreu de Carvalho. – Rio de Janeiro, 2005. Vii, 113 p. : il.

Dissertação (Mestrado) – Instituto Oswaldo Cruz, Medicina Tropical, 2005.

1. Síndrome de Imunodeficiência Adquirida. 2. HIV.
2. Bem-Estar da Criança. I. Infecção pelo vírus HIV em crianças: experiência de 14 anos do IFF-FIOCRUZ.

CDD:618.92972



Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

INSTITUTO OSWALDO CRUZ
Pós-Graduação em Medicina Tropical

AUTORA: Liège Maria Abreu de Carvalho

**INFECÇÃO PELO VÍRUS HIV EM CRIANÇAS. EXPERIÊNCIA DE 14 ANOS DO
INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA – FIOCRUZ**

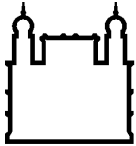
**ORIENTADOR (ES): Profa. Dra. Susie Andries Nogueira
Prof. Dr. Márcio Neves Bóia**

Aprovada em: 08/07/2005

EXAMINADORES:

**Prof. Dr. - Álvaro José Martins Oliveira Veiga
Prof. Dr. - Gesmar Volga Haddad Herdy
Prof. Dr. - Cristina Barroso Hofer**

Rio de Janeiro, 08 de julho de 2005



Ministério da Saúde

FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz

INSTITUTO OSWALDO CRUZ

INFECÇÃO PELO VÍRUS HIV EM CRIANÇAS. EXPERIÊNCIA DE 14 ANOS DO IFF - FIOCRUZ

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Liège Maria Abreu de Carvalho

RESUMO

A aids na infância se apresenta de forma mais grave se comparada a do adulto. Apresenta uma grande variedade de complicações órgão-específicas e infecções graves por germes comuns e oportunistas. A criança infectada apresenta, em geral, uma progressão mais rápida da doença e um alto coeficiente de letalidade. Estima-se que 20 a 40% das crianças infectadas estejam sob alto risco de progressão rápida da doença e que podem desenvolver aids e/ou morrer nos primeiros anos de vida (The European Collaborative Study, 2001; Abrams et al., 2003; Scott et al., 1989; Blanche et al., 1997; Galli et al., 2000; Diaz et al., 1998), crianças mais velhas apresentam na maioria das vezes uma progressão mais lenta da doença.

Trabalhos internacionais recentes têm demonstrado a eficácia do tratamento com regimes combinados na aids pediátrica. No Brasil, contamos com poucos estudos que possam demonstrar uma mudança significativa na evolução clínica da doença, a partir do emprego das diferentes terapias anti-retrovirais implementadas ao longo dessa história. Em nosso estudo foram analisados retrospectivamente, dados de 130 crianças entre 0 e 18 anos infectadas pelo HIV acompanhadas no IFF no Rio de Janeiro, de 1990 a 2004. Foram avaliados dados epidemiológicos, clínicos e laboratoriais. As crianças foram divididas em 2

grupos: grupo 1, crianças que iniciaram tratamento com monoterapia; grupo 2, crianças que iniciaram tratamento com terapia combinada (dupla ou tríplice).

Demonstramos o curso clínico da aids pediátrica e estimamos o impacto da terapia combinada na redução da mortalidade, morbidade nesta população.

Um total de 130 crianças e adolescentes com diagnóstico de infecção pelo vírus HIV foram incluídas neste estudo no período de 1990 a 2004. Destas, 43 vieram a falecer e 87 estiveram em acompanhamento no ambulatório de DIP/AIDS do IFF até dezembro de 2004. A idade média do diagnóstico foi de 35,78 meses (variando de 0,3 a 162,37 meses). Não houve diferença estatística em relação à distribuição por sexo e cor; 66 pacientes eram do sexo masculino (50,8%) e 65 de cor branca (50%). O tempo de acompanhamento variou entre 0,2 a 188,57 meses, tempo médio de acompanhamento no ambulatório de DIP/AIDS de 59,8 meses.

A categoria de exposição ao HIV predominante foi transmissão perinatal ou vertical, com 113 casos (86,9%). Quatorze crianças adquiriram o vírus HIV por transfusão sanguínea e em três casos não foi possível definir a forma de transmissão, sendo em um deles o aleitamento cruzado a causa mais provável, porém não confirmada.

No início do acompanhamento a maioria, 104 (80%) pacientes apresentou classificação de B a C, enquanto 26 apresentaram classificação de N a A. Dos 65 pacientes que apresentavam a porcentagem de linfócitos T CD4+ no início do acompanhamento, 49 pacientes apresentavam algum grau de imunodeficiência (categoria imunológica 2 ou 3).

Apenas cinco recém nascidos que utilizaram algum dos 3 componentes do protocolo PACTG 076(binômio mãe-rn) foram infectados.

Apenas 35 crianças (26,9% da amostra) não apresentaram calendário vacinal atualizado no início do acompanhamento no IFF.

Cento e quinze pacientes (88,4%) fizeram uso de terapia anti-retroviral por no mínimo 12 semanas, 13 foram a óbito antes de iniciarem o tratamento e 2 ainda permanecem sem indicação formal para seu início. Um pouco mais da metade dos pacientes, 73 pacientes (56,2%) iniciaram este tratamento com esquema de terapia combinada, e 42 (32,3%) iniciaram com monoterapia.

Quarenta pacientes fizeram uso de apenas 1 esquema anti-retroviral, 23 crianças de 2 esquemas, 15 de 3 esquemas, 13 de 4 esquemas, 8 de 5 esquemas, 9 de 6 esquemas e 7 crianças de 7 esquemas. Destas 40 crianças que utilizaram apenas 1 esquema anti-retroviral, 28 iniciaram com terapia dupla ou tríplice. Conforme foi aumentando o número de esquemas de terapia anti-retroviral, a variável terapia combinada foi diminuindo.

Quanto à profilaxia para PCP, do total de 130 crianças, 119 (91,5%) a utilizaram por tempo maior ou igual há um mês durante qualquer momento do seu acompanhamento, 8 não fizeram pois vieram a falecer antes de poderem iniciar esta profilaxia e 3 fizeram uso por um período menor do que 4 semanas. Quatorze crianças (10,8%) usaram isoniazida como profilaxia para tuberculose, 10 crianças (7,7%) usaram claritromicina para profilaxia para MAC, 6 pacientes (4,6%) utilizaram cetoconazol ou fluconazol para candidose oral recorrente, 3 pacientes (2,3%) apenas, utilizaram VZIG até 96 horas do contato com varicela ou herpes zoster e 2 indivíduos (1,5%) fizeram uso de ganciclovir para profilaxia secundária de CMV.

A manifestação clínica de maior frequência foi pneumonia bacteriana presente em 108 pacientes (83,1%). Após a pneumonia as manifestações clínicas da categoria clínica A (sintomas leves) foram as mais frequentes: linfadenopatia em 103 (79,1%), hepatomegalia em 77 (59,2%), esplenomegalia em 64 (49,2%) pacientes. IVAS recorrente foi responsável por 47,7% da amostra com 62 pacientes, sendo a otite média aguda a sua principal representante.

Houve uma tendência à diminuição da frequência da maioria das doenças indicativas de aids para as crianças que iniciaram o tratamento ARV com terapia dupla ou tríplice (terapia combinada). A maioria das crianças, 89 (71,2%) apresentou de uma a cinco internações. A média do número de internações foi de 6. A causa principal de internação foi pneumonia, 60 pacientes (46,2%).

Das 130 crianças, 105 progrediram para aids com idade variando entre 0,6 a 176,6 meses, idade média de 41 meses, mediana de 31,5 meses e desvio padrão de 37,17 meses. O tempo médio de progressão para aids após o diagnóstico de infecção pelo HIV foi de 10,18 meses, variando entre 0 a 72,3

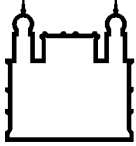
meses, mediana de 3,33 meses e desvio padrão de 16,02 meses. Dos 42 pacientes que iniciaram tratamento anti-retroviral com monoterapia, 39 (92,9%) progrediram para aids e dos 73 que iniciaram com terapia combinada (dupla ou tríplice), 54 pacientes (75%) progrediram. Um grupo de vinte e nove crianças (27,6%) progrediu para aids no seu primeiro ano de vida, a maioria com infecções bacterianas invasivas. No outro grupo 56 crianças (53,4%) apresentaram aids entre os 13 e 72 meses e um terceiro grupo com 20 crianças, (19%) manteve-se livre de sintomas da aids até os 73 meses de vida. Destes 105 pacientes que progrediram, a estimativa da sobrevida após o diagnóstico de aids pela curva de Kaplan- Meier nos 42 pacientes que iniciaram tratamento ARV com monoterapia foi de 83,4% no primeiro ano, 68,1% no segundo ano, 54,1% no quarto ano, 32,3% no sétimo ano e 12,9% no nono ano. Já nos 73 pacientes que iniciaram com terapia combinada, a estimativa de vida no primeiro ano é de 93,8%, 91,1% no 4º ano, 84,1% no sexto ano e no décimo quarto ano a sobrevida se mantém em torno de 42%. Analisando a curva dos 15 pacientes que não iniciaram o tratamento ARV, observa-se que apenas 50% dos pacientes ainda estarão vivos após o primeiro ano do diagnóstico de aids, 41,6% no segundo ano e no terceiro ano 16,6%.

A idade média do óbito nas 43 crianças que faleceram foi de 56,21 meses, variando de 2,87 meses a 239,53 meses, mediana de 35,5 meses e desvio padrão de 53,43 meses. Dos 42 pacientes que iniciaram o tratamento ARV com monoterapia, 24 (57,1%) foram a óbito, enquanto que dos 73 pacientes que iniciaram o tratamento com terapia combinada, apenas 6 (8,2%) faleceram (tabela 4). Houve uma redução estatisticamente significativa no número de óbitos ($p=0,0001$) para aqueles pacientes que iniciaram o tratamento anti-retroviral com terapia combinada. A causa principal do óbito nestas crianças foi sepse de foco pulmonar.

Observamos a tendência ao aumento da porcentagem de células T CD4+ e diminuição da contagem de carga viral, no final do acompanhamento das crianças.

Demonstramos em nosso estudo que os pacientes que iniciaram o tratamento anti-retroviral com terapia combinada, apresentaram uma tendência à

diminuição na frequência das doenças oportunistas e não oportunistas indicativas ou associadas à aids, e um declínio significativo na letalidade. A profilaxia para PCP em combinação com este esquema terapêutico apresentou grande impacto na morbidade da aids, especialmente em crianças menores de 2 anos. Observamos também, o aumento da expectativa de vida após o diagnóstico de aids. Estes fatos demonstram uma melhora na qualidade de vida destas crianças infectadas pelo vírus HIV após a implementação da terapia combinada, especialmente quando inclui inibidores de proteases.



Ministério da Saúde

FIOCRUZ
Fundação Oswaldo Cruz

INSTITUTO OSWALDO CRUZ

INFECÇÃO PELO VÍRUS HIV EM CRIANÇAS. EXPERIÊNCIA DE 14 ANOS DO IFF - FIOCRUZ DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Liège Maria Abreu de Carvalho

ABSTRACT

In children aids is more severe than in adults. It causes a large variety of complications due to infections, caused by common and oportunistics germs. In general the infected child shows faster progress of the disease and a high mortality rate. It is estimated that 20% – 40% of infected children are considered as having a higher probability of rapidly progressive disease, and develop aids and die in the early years of childhood. Older children show a slower progress of the disease.

Recent international trials have shown the efficacy of combined therapy in pediatric aids. In Brazil there are few studies that demonstrated a significant change in the clinical progress of the disease when combined antiretroviral therapies are utilized (HAART). In this research data on 130 infected children between the ages of 0 – 18 have been analyzed at the IFF, since 1990 until 2004. Laboratory, clinical and epidemiological data were evaluated. Children were separated in two groups: GROUP 1 – children who were submitted to mono therapy; GROUP 2 – children who were submitted to combined therapy (treatment involving two or three different types of antiretroviral therapy, HAART).

We demonstrated the clinical course of pediatric AIDS and were able to estimate the impact of combined therapy in reducing mortality rate and morbidity in this population.

A total of 130 children HIV infected were included in this study, during the period 1990-2004. Forty-three were died in the beginning of the study and 87 were follow-up in the DIP/AIDS department at IFF till December 2004. The average age at the time of diagnosis was 35.78 months old (with a variation between 0.3 – 162.37 months). There was no significant difference in the variables of sex and race. Sixty-six patients were male (50.8%) and 65 were white (50%). The average length of time of their follow up was 59.8 months with a variation between 0.2 – 188.57 months.

Perinatal or vertical transmission was predominant, in 113 cases (86.9%). Fourteen children were infected following an HIV-contaminated blood transfusion, in three children it was not possible to determine the real cause of infection, but in one it could have been caused by breast feeding.

In the beginning of children's follow-up, the majority, 104 (80%) received B and C classification, while 26 received N – A classification. Out of the 65 patients who had the lymphocytes count T CD4+ in the beginning, 49 had some degree of immunodeficiency (immunosuppression category 2 or 3).

Only 5 newborn babies who were given the protocol PACTG 076 were infected. Only 35 children (26.9% of the sample) did not follow the vaccine calendar at the IFF.

One hundred and fifteen patients (88.4%) were given antiretroviral therapy for at least 12 weeks, 13 died before treatment started and 2 still remain with no formal indication to start ARV. Seventy-three (56.2%) started treatment using combined therapy, and 42 (32.3) of them started with monotherapy.

Forty patients were given only one regime of antiretroviral therapy, 23 were given 2 regimens, 15 were given 3 regimens, 13 were given 4 regimens, 8 were given 5 regimens, 9 were given 6 and 7 were given 7 regimens. Out of these 40 children who were given only 1 regimens of antiretroviral therapy, 28

started combined (double or triple) therapy. With increasing number of antiretroviral therapy the use of combined was diminished.

Regarding the PCP prophylaxis, of the 130 children, 119 (91.5%) utilized it for a period equal or longer than one month, 8 died before it utilization and 3 were given for a period shorter than 4 weeks. Fourteen children (10.8%) were given isoniazida to prevent tuberculosis; 10 children (7.7%) were given claritromicina to MAC prophylaxis; 6 patients (4.6%) were given cetoconazol or fluconazol for recurrent oropharyngeal candidiasis; only 3 patients (2.3%) were given VZIG up to 96 hours following exposure to varicela or herpes zoster virus and 2 individuals (1.5%) were given ganciclovir as secondary CMV prophylaxis.

The most frequent clinical manifestation was bacterial pneumonia in 108 patients (83.1%). Following pneumonia, the A category clinical manifestation was more frequent: limphadenopatya in 103 (79.1%), hepatomegaly in 77 (59.2%) and splenomegaly in 64 (49.2%). Recurrent or persistent upper respiratory tract infection was responsible for 47.7% of the sample with 62 patients, and its main represented was otitis media.

Children who started ARV treatment with double or triple therapy showed lesser frequency in acquiring aids-related diseases. Most children, 89 (71.2%) had between one and five hospitalizations. The average number of hospitalizations was six. For 60 patients (46.2%) the main cause of hospitalization was pneumonia.

One hundred and five out of 130 children developed aids between the ages 0.6 – 176.6 months old; the average age was 41 months old, the median was 31.5 and standard deviation was 37.17.

After the HIV diagnosis the average time for developing aids was 10.18 months, with a variation between 0 – 72.3 months, median 3.33 months and standard deviation 16.02 months.

Of the 42 patients who started antiretroviral treatment with monotherapy, 39 (92.9%) developed aids. Of the 73 who started combined (double or triple) therapy, 54 patients (75%) developed aids. One group of 29 children (27.6%) developed aids before their first birthday, mostly with invasive bacteria-caused

infections. In another group, 56 children (53.4%) developed aids between the ages of 23 – 72 months, and a third group with 20 children (19%) kept free of any aids symptoms till the age of 73 months. Of the 105 patients who developed aids, the estimate survival after diagnosis by the Kaplan-Meier curve were: the first 42 patients who started ARV monotherapy treatment was 83.4% in the first year, 68.1% in the second year, and 54.1% in the fourth year, 32.3% in the seventh year and 12.9% in the ninth year. Of the 73 patients who started combined therapy, life expectancy in the first year was 93.8%, 91.1% in the fourth year, 84.1% in the sixth year and in the fourteenth year the estimate is around 42%. Of the 15 patients who did not start the ARV treatment, it is expected that 50% will be alive after the first year after aids diagnosis, 41.6% in the second year and 16.6% in the third year.

The average age of death for the 43 children was 56.21 months, with a variation between 2.87 – 239.53 months with a standard deviation 53.43 months. Of the 42 patients who started ARV monotherapy treatment 24 died (57.1%) while of the 73 patients who started combined therapy treatment, only 6 (8.2%) died. There was a statistically significant reduction in the mortality rate ($p=0.0001$) among patients who started anti-retroviral treatment with combined therapy. The main cause of death was pulmonary sepsis.

It was noted the increase of cell percentage T CD4+, and the decrease of viral count at the end of the children follow up.

In the present study we have demonstrated that the patients who started antiretroviral with HAART, showed a tendency to a lower manifestation of oportunistics diseases and aids-related diseases, and a lower mortality rate. The PCP prophylaxis combined with this therapeutic showed great impact in aids morbidity specially, among children younger than two years old. We also observed a higher life expectancy after aids diagnosis. These facts prove the increase in quality of life among children HIV-infected after the utilization of combined therapy specially, when it includes protease inhibitors.

“Eu sei de muito pouco. Mas tenho a meu favor tudo o que não sei e _ por ser um campo virgem_ está livre de pré-conceitos. Tudo o que não sei é minha parte maior e melhor: é a minha largueza! É com ela que eu compreenderia tudo. Tudo o que não sei é que constitui a minha verdade.”

Clarisse Lispector

AGRADECIMENTOS:

Ao meu pai, que confiando me fez acreditar que era possível...

À minha mãe, fiel companheira ao longo do caminho.

À minha avó, pelo seu amor eterno.

Aos meus tios Erik e Olian, pelo especial e incondicional apoio durante toda a trajetória.

À Susie, que soube ser uma mestra competente, paciente e generosa.

Ao professor Márcio, pelos valiosos ensinamentos e dedicação cuidadosa.

À grande amiga Lísia, pelo carinho e atenção dedicados durante todo o tempo.

Aos companheiros, Marli, Ângela, Marcos e Nelisa com os quais pude contar nesta importante tarefa.

Aos amigos eternos Adriana e Esteves, que juntos me proporcionam amizade, amor e confiança.

Aos meus amigos queridos, Lígia, Luciane, Betânia, Paulinha, Claudia, Julise, Sueli, Maria Lúcia, Heinz, Denise especialmente presentes em todos os momentos.

Aos colegas de mestrado, queridos parceiros que encontrei nesta jornada.

À equipe da DIP/AIDS do IFF, pela colaboração para a realização deste estudo.

À equipe do arquivo médico, pela cooperação, ao disponibilizar os prontuários para consulta.

Às crianças, que de algum modo especial me ensinaram tanto e são parte vital neste projeto.

LISTA DE QUADROS E TABELAS

Quadro 1 - Indicações para início de terapia anti-retroviral em crianças infectadas pelo HIV, de acordo com a classificação do CDC/1994 – Consenso do Ministério da Saúde, 2004.....	51
Quadro 2 – Medidas Descritivas : linfócitos T CD4+ e carga viral geral e por esquema inicial de anti-retroviral.....	101
Quadro 3 – Medidas Descritivas : idade do óbito, progressão para aids, progressão para aids após diagnóstico de infecção pelo HIV, óbito após diagnóstico de infecção pelo HIV, diagnóstico da infecção pelo HIV e tempo de acompanhamento, global e por esquema inicial de anti-retroviral.....	102
Tabela 1 - Distribuição por número de óbitos.....	72
Tabela 2 - Grau de escolaridade materna das 130 crianças acompanhadas no ambulatório de DIP/AIDS do IFF, 1990 a 2004.....	76
Tabela 3- Distribuição por categoria clínica e imunológica CDC-1994 das 130 crianças estudadas, no início do acompanhamento no IFF- 1990 a 2004.....	77
Tabela 4 - Distribuição por período de nascimento das 130 crianças estudadas, em relação a indicação de terapia ARV-1990 a 2004.....	78
Tabela 5 - Distribuição por criança caso índice em sua família para infecção pelo vírus HIV das 130 crianças estudadas no IFF, 1990 a 2004.....	78

Tabela 6 - Distribuição por utilização do protocolo PACTG 076 nas 130 crianças estudadas no IFF, 1990 a 2004.....	79
Tabela 7 – Distribuição por calendário vacinal completo ou incompleto das 130 crianças estudadas, no início do acompanhamento no IFF, 1990 a 2004.....	80
Tabela 8– Distribuição por utilização de profilaxias primárias e secundárias das 130 crianças estudadas, IFF-1990 a 2004.....	82
Tabela 9 - Distribuição por freqüência das manifestações clínicas associadas à infecção pelo HIV nas 130 crianças acompanhadas no ambulatório de DIP/AIDS do IFF, 1990 a 2004.....	84
Tabela 10 - Distribuição por número de internações de 125 crianças, durante o acompanhamento no ambulatório de DIP/AIDS do IFF, 1990 a 2004.....	85
Tabela 11 - Distribuição por principal causa principal de internação de 125 crianças estudadas, no IFF, 1990 a 2004.....	87
Tabela 12 - Distribuição por classificação da infecção pelo HIV CDC adaptado-1994 no final do acompanhamento das 130 crianças estudadas no IFF, 1990 a 2004.....	88
Tabela 13 - Distribuição por óbito segundo esquema inicial de ARV das 130 crianças estudadas no IFF, 1990 a 2004.....	91

Tabela 14 - Distribuição das doenças indicativas de aids segundo esquema inicial de ARV das 130 crianças estudadas no IFF, 1990 a 2004.....	92
Tabela 15 - Distribuição das doenças indicativas de aids por óbito nas 43 crianças que foram a óbito e nas 87 que não faleceram, estudadas no IFF, 1990 a 2004.....	94
Tabela 16 - Distribuição por esquema inicial de ARV das 130 crianças estudadas no IFF, 1990 a 2004.....	96
Tabela 17 - Distribuição por número de esquemas ARVs utilizados dos 115 pacientes estudados no IFF, 1990 a 2004.....	97

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1- Probabilidade de desenvolver aids em 12 meses em diversas idades por Percentual de linfócitos T CD4 em crianças infectadas pelo HIV sem receber tratamento anti-retroviral ou em monoterapia.....	38
Figura 2 – Distribuição por sexo das 130 crianças estudadas no IFF, 1990 a 2004.....	73
Figura 3 – Distribuição por cor das 130 crianças estudadas no IFF, 1990 a 2004.....	73
Figura 4 – Distribuição por categoria de exposição ao HIV das 130 crianças estudadas no IFF, 1990 a 2004.....	74
Figura 5 – Distribuição por local de residência das 130 crianças estudadas no IFF, 1990 a 2004.....	75
Figura 6 – Distribuição por grau de escolaridade materna das 130 crianças Estudadas no IFF, 1990 a 2004.....	76
Figura 7 – Distribuição por utilização de profilaxias primárias e secundárias das 130 crianças estudadas no IFF, 1990 a 2004.....	81
Figura 8 – Distribuição por número de internações segundo esquema inicial anti-retrovirais de 125 crianças estudadas no IFF, 1990 a 2004.....	86

Figura 9 – Distribuição por causa principal de internação de 125 crianças estudadas no IFF, 1990 a 2004.....	87
Figura 10 – Distribuição por progressão para aids segundo esquema inicial de anti-retroviral das 130 crianças estudadas no IFF, 1990 a 2004.....	89
Figura 11 – Tempo de progressão para aids após o diagnóstico de infecção pelo HIV e idade do óbito das 105 e 43 crianças estudadas no IFF, respectivamente	90
Figura 12 - Distribuição por óbito segundo esquema inicial de anti-retroviral das 130 crianças estudadas no IFF, 1990 a 2004.....	91
Figura 13 – Distribuição por doenças indicativas de aids segundo esquema anti-retroviral das 130 crianças estudadas no IFF, 1990 a 2004.....	93
Figura 14 – Distribuição das doenças indicativas de aids por óbito das 130 crianças estudadas no IFF, 1990 a 2004.....	95
Figura 15 – Distribuição por número de esquemas anti-retrovirais utilizados por paciente das 115 crianças estudadas no IFF, 1990 a 2004.....	97
Figura 16 – Distribuição do número de esquemas anti-retrovirais por paciente, segundo esquema inicial de ARVs, de 115 crianças estudadas no IFF, 1990 a 2004.....	99
Figura 17 – Curva de sobrevida após progressão para aids dos 130 pacientes estudados no IFF, 1990 a 2004.....	104

Figura 18 – Curva de sobrevida após progressão para aids por esquema inicial de anti-retroviral dos 130 pacientes estudados no IFF, 1990 a 2004.....105

Figura 19 – Curva de sobrevida após progressão para aids das 73 crianças estudadas no IFF, que iniciaram terapia anti-retroviral com esquema combinado (terapia dupla ou tríplice), 1990 a 2004.....105

Figura 20 - Curva de sobrevida após progressão para aids das 42 crianças estudadas no IFF, que iniciaram terapia anti-retroviral com monoterapia, 1990 a 2004.....106

Figura 21 - Curva de sobrevida após progressão para aids das 15 crianças que não utilizaram esquema anti-retroviral.....106

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

ABC - Abacavir

ACTG - AIDS *Clinical Trial Group*

Aids - Síndrome da imunodeficiência adquirida

ARV(s) - Anti-retroviral(is)

AZT - Zidovudina

CDC - *Centers for Disease Control and Prevention*

CD4+- Linfócitos T CD 4 helper

CMV- Citomegalovírus

d4T - Estavudina

ddC - Zalcitabina

ddl – Didanosina

DIP- Doenças Infecto-parasitárias

DLV - Delavirdina

EFV - Efavirenz

FDA - *Food and Drug Administration*

FIOCRUZ – Fundação Instituto Oswaldo Cruz

HAART – Highly Active AntiRetroviral Treatment

HIV - Vírus da imunodeficiência humana

IDV – Indinavir

IFF – Instituto Fernandes Figueira

IFI – Imunofluorescência Indireta

IP - Inibidor da protease

IPPMG - Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira

ITRN - Inibidor da transcriptase reversa análogo de nucleosídeo

ITRNN - Inibidor da transcriptase reversa não análogo nucleosídeo

IVAS – Infecções de vias aéreas superiores

LEMP – Leucoencefalopatia multifocal progressiva

LIP – Pneumonia intersticial linfocítica

MAC- *Micobacterium avium complex*

NCHS - *National Center for Health Statistics*

NFV - Nelfinavir

NVP - Nevirapina

OMS - Organização Mundial de Saúde

PACTG - *Pediatric AIDS Clinical Trial Group*

PCP – Pneumonia por *Pneumocisti carinii*

RTV - Ritonavir

SNC - Sistema nervoso central

SQV - Saquinavir

TAR - Terapia anti-retroviral

3TC – Lamivudina

WHO – *World Health Organization*

SUMÁRIO

Pensamento.....	iii
Agradecimentos.....	iv
Lista de quadros e tabelas.....	v
Lista de ilustrações.....	viii
Lista de siglas e abreviaturas.....	xi
1- Introdução.....	1
2-Revisão da literatura	
2.1- Aids no Mundo.....	6
2.2- A Epidemia no Brasil.....	10
2.3- Aids no Rio de Janeiro.....	13
2.4- Vias de Transmissão.....	15
2.5- A Epidemia em Crianças no Brasil.....	19
2.6- HIV na Infância.....	21
2.7- Marcadores	
2.7.1- Carga Viral.....	29
2.7.2 – Células T CD4+.....	31
2.8- Evolução	
2.8.1 – Progressão da Doença.....	33
2.8.2 – Progressores Rápidos.....	40
2.8.3 – Progressores Lentos.....	42

2.9- Diagnóstico da Infecção pelo HIV em crianças.....	45
2.10- Tratamento	
2.10.1 – Evolução do Tratamento.....	46
2.11- Impacto da Terapia Anti-retroviral Altamente Eficaz (HAART) em Crianças.....	53
3- Objetivos.....	60
4- Casuística e Métodos.....	58
5- Resultados.....	71
6- Discussão.....	107
7- Conclusões.....	132
8 - Referências bibliográficas.....	135
Anexo I.....	163
Anexo II.....	168
Anexo III.....	172
Anexo IV.....	175
Anexo V.....	178
Anexo VI.....	182
Anexo VII.....	184

1- INTRODUÇÃO

1.1- Aids Pediátrica no Brasil. A Experiência do IFF e a Reformulação Terapêutica

A Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (aids) constitui-se atualmente, em um dos grandes desafios da medicina. O mundo deparou-se com uma epidemia cujas dimensões foram equivocadamente subestimadas. A doença disseminou-se por todos os continentes e o número de casos aumentou rapidamente, atingindo de forma dramática principalmente países em desenvolvimento, entre estes, o Brasil.

A aids é uma doença devastadora, o acometimento das crianças traduz um dos seus aspectos mais comoventes. Essas se infectam e adoecem, além de sofrerem por vivenciar a doença dos pais, acabando na maioria das vezes tornando-se órfãs, sem ter quem as possa amparar. Estão sujeitas ainda a todo o estigma da doença que nós, pediatras e infectologistas, bem conhecemos.

No final da década de 80 e início da década de 90, observamos um aumento da proporção de casos em mulheres em idade fértil, através da categoria de exposição heterossexual (Guimarães MDC., 2004; UNAIDS. Boletim Epidemiológico. 2004).

Hoje, o número de mulheres com infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) / AIDS excede o de homens (World Health organization, UNAIDS 2004). Assim, quanto mais mulheres tornam-se infectadas, especialmente

aquelas em idade fértil, maior é a probabilidade de crianças infectadas e órfãs, se não forem adequadamente tratadas.

Cerca de 90% das crianças com aids adquirem o HIV por via vertical, o que pode ocorrer antes, durante e após o parto, pelo aleitamento materno (World Health Organization UNAIDS 1998; Programa Nacional de Doenças Sexualmente Transmissíveis/AIDS. AIDS-Boletim Epidemiológico Ministério da Saúde; 2004).

Desde o início da pandemia do HIV, aproximadamente 4 milhões de crianças abaixo dos 15 anos de idade foram infectadas pelo HIV no mundo. Apenas no ano de 2004 foram estimados 750.000 casos novos de infecção em crianças (World Health Organization UNAIDS. Epidemiological update December 2004. Geneva).

Todos os esforços foram direcionados para a prevenção da principal forma de transmissão da infecção pelo HIV na criança: a transmissão vertical. Em 1994, um estudo multicêntrico realizado nos Estados Unidos e França_ protocolo PACTG 076_ o uso de zidovudina (ZDV) em seus 3 componentes (na gestação, durante o parto e no recém-nascido em suas primeiras semanas de vida) demonstrou ser significativamente eficaz na redução da taxa de transmissão vertical (Connor EM, Sperling RS, Gelber R, et al; 1994). Após o protocolo PACTG 076, medidas mais efetivas como a terapia combinada em gestantes, implementada em 1999 (MCGowan JP, Crane M, Wiznia AA, et al., 1998), foram adicionadas a esse arsenal no controle da redução da transmissão perinatal. Embora as medidas para redução da transmissão perinatal do HIV tenham

alterado de forma significativa o número de novos casos da infecção em crianças em países desenvolvidos, ainda hoje o número estimado de crianças nascidas com infecção pelo HIV no mundo inteiro por transmissão vertical é de pelo menos 1800 casos por dia (World Health Organization UNAIDS, 2004). Os primeiros casos de aids na infância foram descritos em 1983 nos EUA (Oleske J, Minnetor A, Cooper R, et al., 1983; Rubistein A, Sicklick M, Gupta A, et al., 1983).

No Brasil, o primeiro caso foi descrito em 1985.

Na década de 80 aids significava óbito, e apenas 5 a 10% das crianças e adolescentes sobreviviam até o terceiro ano após o diagnóstico (Dunn DT, Gibb DM, Duong T, et al., 2003).

A partir de meados da década de 90, muitos avanços foram obtidos no conhecimento e manejo da infecção pelo HIV na população pediátrica. O desenvolvimento de novas classes de medicamentos propiciou a reformulação na terapêutica anti-retroviral, resultando no advento do tratamento combinado com duas ou mais drogas (Englund JA, Baker CJ, Raskino, et al., 1997; Ministério da Saúde, Guia de Tratamento Clínico, DST-AIDS, 2004), incluindo inibidores de proteases. Foi recomendado o uso de profilaxias primárias ou secundárias para infecções associadas à imunodeficiência. A vacinação rotineira das crianças infectadas pelo HIV, incluindo a vacina polivalente para pneumococos também foi implementada. Além disso, um melhor controle laboratorial da doença propiciou um acompanhamento mais eficiente dessas crianças, fundamental para avaliar prognóstico, orientar decisões terapêuticas ,

monitorar a eficácia do tratamento e reconhecer precocemente suas reações adversas.

Essas medidas resultaram em uma redução expressiva na morbidade, mortalidade e também na incidência de infecções oportunistas (Melvin AJ, Mohan KM, Arcuino LA, et al., 1997; Gortmaker SL, Hughes M, Cervia J, et al., 2001; Gibb DM, Newberry A, Klein N, et al., 2000; Granados JMS, Amador JTR, Miguel SF, et al., 2003), no adulto e na criança infectada pelo HIV, em diversos países, inclusive no Brasil.

No Brasil, a disponibilidade da nova terapia anti-retroviral, incluindo os inibidores de proteases, só foi implementada de forma efetiva na prática clínica a partir de 1997 quando esses medicamentos foram liberados na rede pública para a população (Teixeira PR, Vitória MA, Barcarolo J., 2004).

No Brasil contamos ainda com poucos estudos, especialmente na população pediátrica, que possam demonstrar uma mudança significativa no padrão clínico da doença, a partir principalmente do emprego das diferentes terapias anti-retrovirais implementadas ao longo dessa história.

Tivemos a grande oportunidade de trabalhar no serviço de aids do Instituto Fernandes Figueira (IFF) e de aprender com essas crianças e suas famílias, sobre infectologia pediátrica – além de um especial aprendizado sobre a vida.

Neste tempo, quando muito pouco podia ser feito, lidar com crianças infectadas pelo HIV foi realmente uma experiência ímpar. Particpei do Serviço de Doenças Infecciosas do Instituto Fernandes Figueira no período de 1994 a 1997, como bolsista dos programas de pós-graduação “*lato senso*” e de

aperfeiçoamento profissional. Nesta época o serviço de aids pediátrica funcionava apenas com ambulatório, aonde trabalhavam 1 médico e 2 residentes. Nossa prática consistia em acompanhar os pacientes clinicamente, na maioria das vezes já em estágio avançado da doença.

Atualmente o IFF é um dos hospitais de referência do município do Rio de Janeiro em aids pediátrica e possui um ambulatório de DIP/AIDS pediátrica com equipe multidisciplinar, além de uma enfermaria com 11 leitos, motivo pelo qual foi escolhido para realização do presente estudo.

O objetivo dessa dissertação é descrever a evolução da aids pediátrica nas crianças acompanhadas no Serviço de DIP/AIDS do IFF no período de 1990 a 2004, e demonstrar a diferença na freqüência destas manifestações clínicas associadas à aids de acordo com o tipo de terapia utilizada no início do seu acompanhamento. Esta tese pretende somar informações sobre a aids na infância, visando o melhor acompanhamento e tratamento das crianças.

Embora ainda não exista cura para aids ou vacina para o HIV, após duas décadas de epidemia muito já podemos fazer por essas crianças.

Gostaríamos de poder compartilhar com todos os interessados, nossa experiência ressaltando que toda a mudança na história natural da aids pediátrica propiciou uma radical mudança na vida destas crianças, possibilitando-as conviver maior tempo com suas famílias, sendo possível que, mesmo portando uma doença crônica e grave puderam ter acesso a uma significativa melhora em sua qualidade de vida.

Observar esta mudança foi uma grande satisfação profissional, e pessoal.

2-REVISÃO DA LITERATURA

2.1- AIDS NO MUNDO

A aids é o estágio mais avançado da infecção pelo vírus HIV e é definida como uma doença infecciosa que acarreta imunossupressão levando ao desenvolvimento de doenças oportunistas.

A Síndrome da Imunodeficiência Adquirida foi descrita em meados de 1981, nos EUA, a partir da identificação de cinco pacientes adultos, jovens do sexo masculino, homossexuais e moradores de São Francisco ou Nova Iorque, que apresentavam sarcoma de Kaposi, pneumonia por *Pneumocisti carinii* (PCP) e comprometimento do sistema imune (Gottlieb MS, Schroff R, Schanker HM, et al., 1981; Masur H, Michelis MA, Greene JB, et al., 1981; Durack DT., 1981). Inicialmente, a doença parecia restrita aos chamados “grupos de risco” (homossexuais, bissexuais, receptores de sangue e hemoderivados e seus parceiros sexuais) mas, rapidamente o vírus disseminou-se para toda população.

A identificação do agente causal ocorreu em 1983, com a descoberta de um retrovírus citopático denominado vírus da imunodeficiência humana HIV-1. Pouco mais de 20 anos depois do vírus ter sido isolado, a epidemia alcança um estágio jamais enfrentado pela Humanidade. Hoje, a aids deixou de ser exclusivamente um problema de Saúde Pública para se tornar uma ameaça à

estabilidade de países em desenvolvimento em razão de seus graves efeitos sociais, econômicos e políticos.

A epidemia se renova com bases nas desigualdades já existentes no mundo. Ao final de 2004, estimou-se que havia cerca de 39,4 milhões de pessoas vivendo com HIV/AIDS no mundo. Apesar de todos os esforços para conter a epidemia, cerca de 5 milhões de pessoas infectaram-se pelo HIV no ano de 2004, sendo 4,3 milhões de adultos e 640.000 crianças menores de 15 anos, ocorrendo ainda 3 milhões de óbitos em todo o mundo em decorrência da aids no mesmo ano, sendo 510.000 mortes em crianças (World Health Organization, UNAIDS, 2004).

Dos 39,4 milhões de pessoas vivendo com hiv/aids, 25,4 milhões estão na região subsaariana da África, seguida do sul e sudeste da Ásia, América latina e Leste Europeu. A África abriga cerca de 60% das pessoas infectadas e, por se tratar de uma das regiões mais pobres do planeta, é o retrato mais pungente da vulnerabilidade do mundo diante desse novo estágio da epidemia. No Caribe, apesar do número de pacientes com HIV ser menor, o Haiti é o país com maior prevalência de infecção pelo HIV. A aids é a primeira causa de morte e estimam-se 280 mil infectados numa população de 8,2 milhões.

Nos países ricos a doença tem se expandido entre as minorias e as populações mais carentes, coincidindo com as áreas de pobreza e miséria, e com maior dificuldade de acesso aos serviços de saúde. As mulheres têm sido afetadas de maneira contundente, a velocidade de crescimento da epidemia entre elas tem sido maior do que nos homens. Segundo dados da

UNAIDS/OMS, em dezembro de 2004 havia 19,5 milhões de mulheres infectadas em todo o mundo, perfazendo quase a metade de todos os casos no mundo inteiro. Mulheres perfazem aproximadamente 57% de todas as pessoas infectadas com HIV na África subsaariana, aonde 76% de indivíduos entre 15 e 24 anos vivendo com HIV, são mulheres. No caribe representam a metade dos indivíduos vivendo com HIV (220.000). Elas representam hoje, 36% de adultos vivendo com HIV na América Latina e 34% na Ásia Central e leste europeu. O aumento de casos transmitidos por via heterossexual então, determinaram a maior participação da mulher (a grande maioria, jovens em idade fértil) e conseqüentemente o aumento progressivo da transmissão perinatal. Diferentes taxas de transmissão vertical do HIV tem sido descritas a partir de inúmeros estudos epidemiológicos de coorte prospectivos realizados em populações de todos os continentes. Os resultados obtidos variam entre 13 a 43% de risco de transmissão materno-fetal, com as maiores taxas descritas na região subsaariana da África (Newell M, Gray G, Bryson Y., 1997). Na ausência de qualquer intervenção profilática, a taxa de transmissão vertical nos Estados Unidos e Europa situam-se entre 16 a 20% (Duong T, Ades AE, Gibb DM, et al., 1999). Os países do continente Africano têm relatado taxas muito mais elevadas, entre 25 e 40% (Blanche S, Rouzioux C, Guihard M, et al., 1989; Ryder RW, Manzila T, Baende E, et al., 1991; Hutto C, Parks WP, Lai SH, et al., 1991; Gabiano C, Tovo PA, De Martino M., 1992).

O principal determinante para as altas taxas de transmissão vertical observada nos estudos realizados naquele continente foi à manutenção do

aleitamento materno pelas mães africanas (De Cock KM, Fowler MG, Mercier E, et al., 2000). Noventa por cento dos casos de infecção pelo HIV na população pediátrica são relacionados à transmissão vertical (Ministério da Saúde, Boletim Epidemiológico, 2004). Segundo a OMS estima-se que 2,6 milhões de crianças menores de 15 anos estejam vivendo com HIV/AIDS, sendo a grande maioria infectada através da transmissão vertical ou perinatal.

A partir de 1994, com a utilização da zidovudina (ZDV) para o manejo da profilaxia em gestantes com HIV, houve uma redução da taxa de transmissão vertical de aproximadamente 25,5% para 8,3% (Connor EM, Sperling RS, Gelber R, et al., 1994). Desde a publicação deste estudo, outros ensaios clínicos têm demonstrado eficácia com regimes mais curtos: zidovudina e lamivudina (3TC) e nevirapina/ zidovudina (Guay LA, Musoke P, Fleming T, et al., 1999; Marseille E, Kahn JG, Mmiro F, et al., 1999; Pone MVS., 2002; Wiktor SZ, Ekpini E, Karon JM, et al., 1999; Shapiro DE, Sperlina R, Manderbrot L., 1999; Cooper ER, Charurat M, Mofenson L, et al., 2002; McGowan JP, Crane M, Wiznia AA, et al., 1999). A prevalência mais baixa de transmissão vertical é observada em gestantes com carga viral maximamente suprimida no momento do parto e esta diminuição máxima ocorre principalmente em mulheres em uso de terapia tríplice (Cooper ER, Charurat M, Mofenson L, et al., 2002; McGowan JP, Crane M, Wiznia AA, et al., 1999).

Apesar da terapia combinada em gestantes diminuir de forma importante as taxas de transmissão vertical, dúvidas ainda permanecem quanto à toxicidade para o feto, alteração da história natural da infecção pelo HIV na

gestante, desenvolvimento de resistência viral, eventual transmissão de cepas resistentes para o feto e limitação de futuras opções terapêuticas para a mulher e para a criança infectada (Guia tratamento clínico, Ministério da Saúde, 2004).

2.2- A EPIDEMIA NO BRASIL

O primeiro caso de aids no Brasil foi identificado em 1982. A epidemia tem demonstrado sinais de mudanças em sua distribuição, com uma tendência a: interiorização, pauperização, feminização e o envelhecimento da população infectada (Guimarães., 2004; Ministério da Saúde, Boletim Epidemiológico 2004). A epidemia parece estar num processo de estabilização, embora em patamares elevados. Atingido, em 2003, 18,2 casos /100.000 habitantes. Esta estabilização é observada apenas entre os homens. Observa-se ainda o crescimento da epidemia em mulheres, já que a maior taxa de incidência foi observada em 2003: 14,0 casos por 100.000 mulheres.

Hoje, a transmissão heterossexual é responsável por uma parte crescente da infecção pelo HIV, sendo as mulheres mais afetadas.

O Brasil é responsável por mais de 1/3 das pessoas vivendo com HIV na América Latina. É o maior país e o mais afetado pela epidemia HIV/AIDS neste continente, com taxa de prevalência de aproximadamente 0,6% da população (Ministério da saúde, <http://www.aids.gov.br>).

Ao fim de 2004, havia cerca de 362.364 casos de infecção pelo HIV, 111.314 mulheres. A aids foi responsável por cerca de 160.834 casos de óbitos em

nosso país. A prevalência de gestantes infectadas pelo HIV tem permanecido estável em níveis abaixo de 1% nos últimos 5 anos, mas variações entre os estados podem ser observados: no Rio Grande do Sul a prevalência varia de 3 a 6% entre as gestantes (Ministério da Saúde Brasil. DST/AIDS, 2001). Isto pode ser explicado pelo reflexo dos programas preventivos organizados desde o início da década de 1999, incluindo distribuição de preservativos entre os grupos vulneráveis onde houve aumento do uso em mais de quinze vezes em dez anos, campanhas de prevenção em massa nos meios de comunicação e distribuição gratuita das drogas anti-retrovirais (Brasil, Ministério da Saúde. Sumário. Aids: a magnitude do problema., novembro 2003).

O Brasil é o único país do terceiro mundo onde as medicações anti-retrovirais são distribuídas gratuitamente em grande escala, sendo possível o tratamento adequado dos pacientes com infecção pelo HIV em qualquer faixa etária (Ministério da Saúde. Ministry of Health National STD/AIDS Programme-Brasília: Ministry of Health 2001; Teixeira et al., 2001).

A taxa de transmissão vertical do HIV no Brasil variou de 16 a 39,8%, sendo fatores responsáveis pela variação: estágio da doença materna, aleitamento materno, área geográfica entre outros (Tess BH., 1998; Pone MVS, 2002).

A freqüência de infecção pelo HIV em crianças vem aumentando ano a ano, chegando a perfazer 4% do total de casos notificados nos anos de 1996 e 1997. Em 2004, 10.917 em crianças menores de 13 anos estavam vivendo com HIV/AIDS no Brasil (Ministério da Saúde, Boletim Epidemiológico, 2004).

Além da tendência a feminização da epidemia, há um crescimento da epidemia em todas as regiões geográficas, com exceção da região sudeste, que apresentou, em 2003, taxa de incidência menor do que a observada em 1998. Nas demais regiões, o crescimento da epidemia ainda é pronunciado, mesmo na região Centro-Oeste, que já apresentava sinais de estabilização. Os casos masculinos devido à transmissão pelo uso de drogas injetáveis continuam a decrescer, mantiveram-se estabilizados os casos na transmissão homo/bissexual em cerca de 26%, e a transmissão heterossexual continua a crescer.

A epidemia vem atingindo, de maneira importante, os indivíduos com menor escolaridade. Nota-se também a tendência de interiorização da epidemia: as capitais sinalizam queda das taxas de incidência em cerca de 50%, enquanto em outras cidades a tendência é de estabilização ou até mesmo aumento da incidência.

Nos últimos anos observamos uma redução de mortalidade secundária a aids em diversas regiões do nosso país, da ordem de 40-50%.

A mortalidade por aids foi 2% maior em 2003 do que em 2002, com 11.276 óbitos. A taxa de mortalidade permaneceu estável em 6,4 óbitos por 100.000 habitantes e em 8,8 por 100.000 homens, mas manteve a tendência crescente entre mulheres (Ministério da Saúde Boletim Epidemiológico, 2004).

2.3- AIDS NO RIO DE JANEIRO

O Município do Rio de Janeiro responde a aproximadamente 10% do total de casos de aids notificados no país , perdendo apenas para o Município de São Paulo com cerca de 19% dos casos notificados. (Ministério da Saúde Boletim epidemiológico , 2004).

Do início da epidemia até 30 de dezembro de 2003, foram notificados 41.474 casos de aids no estado do Rio de Janeiro. O número de casos de aids notificados anualmente, no período de 1991 a 1997, cresceu de 1.717 para 3.931. Desde então, o número de notificações vem decrescendo lentamente, sendo que, os anos de 2002 e 2003 apresentam maior redução devido principalmente, ao atraso nas notificações. As taxas de incidência no estado apresentam o mesmo comportamento: cresceram de 13,4 casos por 100.000 habitantes em 1991 para 29,0 por 100.000 habitantes em 1997, passando para 22,5 em 2001.

Quanto à distribuição por sexo, manteve-se a tendência ao aumento proporcional dos casos em mulheres: observa-se 39,2% em 2001. A análise da distribuição dos casos notificados segundo grupo etário evidencia discreto e contínuo aumento proporcional em idades mais avançadas: o grupo de 40 a 49 anos que passou de 18,7% dos casos em 1991 para 24,2% em 2001; o grupo de 50 a 59 anos passou de 7,6% em 1991 para 8,9% em 2001.

Os casos de aids em menores de 13 anos cresceram de 51 em 1991 para 133 em 1997, sofrendo redução a partir de 1998. Esta redução deve-se principalmente ao grupo de menores de cinco anos, o que sugere que as

medidas de prevenção da transmissão materno-infantil estão apresentando resultados positivos.

A análise da escolaridade revela que, no estado do Rio de Janeiro, no período de 1991 a 1997, os casos notificados evidenciam um progressivo processo de “pauperização”, principalmente entre as mulheres. A partir de 1998, há uma estabilização nesta tendência até o ano de 2000 para as mulheres e 2001 para os homens, quando se evidencia um discreto aumento proporcional do grupo com oito ou mais anos de estudo.

A distribuição dos casos segundo categoria de exposição mostra que, entre os adultos (indivíduos com 13 anos de idade ou mais), a categoria de exposição heterossexual cresceu e manteve-se como a mais importante em ambos os sexos. Entre as mulheres, a proporção de casos com categoria de exposição heterossexual tem apresentado um crescimento constante, passando de 78,9% em 1991, para 98% em 2001. Entre os homens, entretanto, a categoria heterossexual passou de 15,8% em 1991 para 36,7% em 1998 (quando ultrapassou a categoria homossexual) chegando a 46,1% em 2001. Desde então, os dados mostram uma tendência ao aumento proporcional dos casos em homo e bissexuais masculinos. Entre os menores de 13 anos de idade, a transmissão materno-infantil representa a via de infecção da quase totalidade dos casos notificados desde 1998 (Ministério da Saúde Boletim epidemiológico DST/AIDS, 2004).

2.4- VIAS DE TRANSMISSÃO

As crianças podem adquirir a infecção pelo HIV através de transfusão de sangue e derivados, transmissão perinatal ou vertical, e em casos de crianças maiores, contato sexual (abuso sexual) e uso de drogas. A transmissão relacionada à transfusão tornou-se rara desde o advento da triagem rotineira do HIV feita nos produtos sanguíneos a partir de 1985 (Gutman LT, St. Claire KK, Weedy C., 1990).

Na transmissão vertical, a passagem do vírus para criança pode ocorrer durante a gestação (intra-uterina) em cerca de 25 a 35%, no momento do parto (intraparto) em 65% ou no período pós-natal através do leite materno (risco adicional de 3 a 14%) (Mofenson LM, 1994). Várias evidências como a presença de testes virológicos como cultura, PCR e pesquisa de Antígeno P24 positivos em 20 a 40% das crianças infectadas, ao nascimento ou até 48 horas após , demonstram que a infecção pode ocorrer via transplacentária, em geral tardia, intra-útero (Hussey RE, Richardson NE, Kowalski M., 1988; Roger MF, Ou CY, Rayfield M, et al., 1989; Bryson YJ., 1992; Luzuriaga K, McQuillen P, Aliment A, et al., 1993; Dunn DT, Brandt CD, Krivine A, et al., 1995; Kalish LA, Pitt J, Lew J, et al., 1997; Lyall., 2002). Noventa e cinco por cento (95%) das infecções intra-útero ocorrem nos 2 últimos meses da gestação (Ehrnst A, Lindgren S, Dictor M, et al., 1991; Rouzioux C, Costagliola D, Burgard M, et al., 1995).

A transmissão intraparto é responsável por cerca de 65% dos casos de infecção vertical e suas evidências são: baixa infecção intra-uterina como

crescimento intra-uterino retardado (Tovo PA, De Martino M, Gabiano, et al., 1996); surgimento bimodal dos sintomas na criança infectada, com início tardio após o 1º ano de vida_ em 70% dos casos (Blanche S, Tardieu M, Du Liege AM, et al., 1990; Mayaux MJ, Burgard M, Teglas JP, et al., 1996); aumento do risco de transmissão relacionada à presença do antígeno P24 nas secreções cervico-vaginais (Mofenson, LM, Korelitz J, Meyer WA, et al., 1997; Goedert JJ, DuLieve AM, Amos CI., 1991; Dulieve AM, Amos CI, Felton S, et al., 1995); tempo e padrão da produção de anticorpos contra proteínas virais nas crianças infectadas (De Rossi A, Giaquinto C, Ometto L, et al., 1993); associação entre a duração do tempo de ruptura das membranas ovulares e o risco de infecção (Minkoff H, Burns DN, Landesman S, et al., 1995; Landesman SH, Kalish LA, Burns DN, et al., 1996), efeito protetor do parto cesáreo (The International Perinatal HIV group, 1999) e exposição intraparto a sangue materno (Mandelbrot L, Mayaux MJ, Bongain A, et al., 1996).

Vários estudos multicêntricos relatam índices de transmissão vertical sem intervenção profilática entre 13 a 40% (Ammann, AJ., 2003), estudos mais amplos indicam que essa porcentagem é de 25 a 30% (European Collaborative Study., 1991; Johnson JP, Nair P, Hines SE, et al., 1989). O risco de transmissão do HIV da mãe para o feto está em torno de 15-25% para crianças não amamentadas ao seio materno, mas este risco duplica para 25-45% em crianças que são amamentadas (European Collaborative Study., 1992). A transmissão vertical do HIV é em sua essência multifatorial e inúmeros estudos têm avaliado a importância de determinados fatores de risco, para o

estabelecimento de estratégias para diminuição da mesma (The European Collaborative Study, 1991; Mayaux MJ, Blanche S, Rouzioux C, et al., 1995; Burns DN., 1997). Entre os fatores responsáveis por essa grande variação encontramos: fatores maternos, virais e fetais. São vários os fatores maternos e obstétricos que se destacam como maiores preditores de transmissão. A taxa de transmissão vertical é diretamente proporcional à carga viral da mãe (Weiser B, Nachman S, Tropper P, et al., 1994; Mofenson LM, Harris DR, Rich K, et al., 1999; Garcia PM, Kalish LA, Pitt J, et al., 1999; Nielsen K., 1999; Ioannidis JPA, Abrams EJ, Ammann A, et al., 2001), entretanto, não há um nível absoluto de PCR-RNA abaixo do qual a transmissão não ocorra, podendo ocorrer mesmo em gestantes com carga viral indetectável embora o risco seja acentuadamente menor (Sperling RS, Shapiro DE, Coombs RW, et al., 1996; Mayaux MJ, Dussaix E, Isopet J, et al., 1997) _ entre mulheres grávidas usando AZT, o aumento de cada log cópias/ml no momento do parto, esta associado com OR de 3,4 (Mofenson LM, Korelitz J, Meyer WA, et al., 1997). A carga viral em fluidos como secreção cérvico-vaginal e leite materno, correlaciona-se com a carga viral no plasma, portanto são também determinantes do risco de transmissão do HIV respectivamente no período intraparto e pós-natal (John GC, Kreiss J., 1996; Loussert-Ajaka I., 1997; Van De Perre P., 2000)

Há uma relação linear entre o decréscimo da contagem de linfócitos T CD4+ e o risco de transmissão, embora também não exista um valor acima do qual não ocorra a transmissão (The European Collaborative Study, 1996; Mayaux MJ, Blanche S, Rouzioux C, et al., 1995; Burns DN, Landesman S,

Muenz LR, et al., 1994). Ainda como fatores preditores da transmissão vertical, citamos: tempo prolongado de ruptura de membrana _transmissão em cerca de 8% e 32% com tempo de ruptura de membrana de 2 h e 24 h, respectivamente (Goldenberg RL, Vermunt SH, Goepfert AR., 1998; Kuhn L, Steketee RW, Weedon J, et al., 1999; Mofenson LM, Harris DR, Rich K, et al., 1999b) ; infecção materna aguda ou avançada (Ehrnst A, Lindgren S, Dictor M, et al., 1991; Ryder RW, Manzila T, Baende E, et al., 1991); parto prematuro; amnionite (Nair et al., 1993); hemorragia materna; doenças sexualmente transmissíveis, deficiência de vitamina A (John GC, Nduati RW, Mbori-Ngacha D, et al., 1997; Mostad SB, Overbaugh J, De Vange DM, et al., 1997; Fawzi W, Msamanga GI, Spegelman D., 1998), manutenção de relações sexuais com múltiplos parceiros, sem o uso de preservativos, antes ou durante a gestação (Burns., 1997) e procedimentos invasivos realizados durante a gestação e parto como: biópsia placentária, uso de fórcepe, coleta de sangue do cordão umbilical, coleta de amostras de vilosidade coriônica, amniocentese e amnioscopia (Landesman SH, Kalish LA, Burns DN, et al., 1996; Goldenberg RL, Vermunt SH, Goepfert AR., 1998).

Dentre os fatores virais, variações genótípicas possuem diferentes capacidades de transmissão vertical. O subtipo E está relacionado com maior risco de transmissão (Mofenson LM., 1998). Variantes indutores de sincício (tropismo por linfócitos) são mais facilmente transmitidos do que as variantes virais sincício não indutores (De Rossi A, Gianquinto C, Ometto L, et al., 1993b).

Entre os fatores fetais relatados como possíveis moduladores do risco de transmissão vertical pelo HIV, encontram-se : fatores genéticos como mutações do co-receptor ccr5 e a associação de certos haplótipos HLA (Just JJ, Abrams E, Louie LG, et al., 1995; McDonald KS., 1998), prematuridade com gestação menor que 35 semanas e peso de nascimento menor que 2.500 g, co-infecção com outros patógenos (Steihm ER, 1996) e a imunidade fetal (Dunn D, Newell A, Ades AE, et al., 1992)

2.5- A EPIDEMIA EM CRIANÇAS NO BRASIL

No Brasil a primeira notificação ao Ministério da Saúde em criança ocorreu em 1985 e a primeira ocorrência registrada de transmissão perinatal data do mesmo ano. Segundo dados da Coordenação Nacional DST/AIDS do Ministério da Saúde, as crianças até 13 anos, representam 3,4% dos casos notificados até dezembro de 2003, com 10.577 casos.

No início da epidemia havia um predomínio do sexo masculino, pela alta prevalência da doença em crianças hemofílicas. Hoje, com a adoção de medidas de controle da qualidade do sangue transfundido, esta prevalência se modificou.

Conforme o esperado, a distribuição geográfica da epidemia na população pediátrica segue o padrão geral, com predominância absoluta dos casos na

região Sudeste. Ao longo da década de 90 observou-se uma progressão da doença para a região Sul.

A expansão da aids no grupo pediátrico observado na década de 90 ocorreu em virtude da aceleração da epidemia materna. Durante os primeiros 15 anos da doença, a curva de incidência em crianças foi paralela à curva de incidência em mulheres (Vermelho LL, Silva LP., 1999). A transmissão vertical foi parcialmente contida após a instituição do protocolo PACTG 076 com a disponibilidade da zidovudina venosa na rede pública, que ocorreu a partir de 1996 . Com a profilaxia para transmissão vertical, o país conseguiu redução da taxa de transmissão vertical para índices progressivamente menores. Nogueira e cols 2001 observaram uma taxa de transmissão vertical de 2,75% (IC: 0,1-5,4%) em 145 pares avaliados no Rio de Janeiro entre 1995 e 2000. Dal Fabro, 2001 observou uma taxa de transmissão vertical de 2,53 (IC: 2,13-2,93%) em 79 crianças avaliadas entre 1996 e 2001 em Campo Grande-Mato Grosso do Sul. Botti, 2001 avaliando 24 crianças, entre 1996 e 2001, em Minas Gerais, constatou uma taxa de transmissão de 4,2%. Pone, 2002 demonstrou uma taxa de transmissão vertical de 3,1% em 128 crianças expostas ao HIV acompanhadas no Rio de Janeiro. Estes estudos comprovam que é possível atingir taxas de transmissão vertical do HIV semelhantes às obtidas em países desenvolvidos (Cooper ER, Nugent RP, Diaz C, et al., 1996; Mayaux MJ, Dussaix E, Isopet J, et al., 1997; Fiscus AS., 1999) e taxas ainda menores em gestantes com carga viral indetectável e submetidas à cesárea eletiva (Garcia

PM, Kalish LA, Pitt J, et al., 1999; Nogueira AS, Abreu T, Pinheiro TC, et al., 2001).

Entre os problemas encontrados para a redução da transmissão vertical do HIV citamos: a dificuldade da universalização da testagem das gestantes, maior ocorrência da aids em famílias menos favorecidas, baixo acompanhamento pré-natal das gestantes e a demora dos resultados dos exames no pré-natal, o que compromete todo o programa. O objetivo desejado é que se consiga ampliar a cobertura dos programas para que este benefício possa se estender para um número maior de famílias. Neste sentido encontra-se o Programa de Vigilância de gestantes HIV positivas e Crianças Expostas. Este permite desde o rastreamento da infecção no pré-natal, condição primordial para o desencadeamento das ações profiláticas, até a mensuração da prevalência da infecção nas crianças, produto final e indicador do impacto das ações desenvolvidas (Pone MVS., 2002).

2.6- HIV NA INFÂNCIA

Até 1982, a aids não havia sido descrita em crianças. O reconhecimento da aids pediátrica foi lento devido à dificuldade em diferenciar essa patologia de outras imunodeficiências congênitas.

O reconhecimento e o tratamento precoces da infecção pediátrica pelo HIV têm afetado seu curso clínico. Dados sugerem que o período de latência clínica após a infecção adquirida por meio de transfusão é significativamente menor em crianças do que em adultos (24 versus; 54 meses) (Rabkin CS, Testa

MA, Huang J, et al., 1999). A duração do período de latência clínica parece estar inversamente relacionada com a idade da soroconversão. Estudos recentes sugerem que o período de latência para a infecção pelo HIV adquirida no período perinatal pode ser freqüentemente de 3 anos e, talvez, tão longo quanto 8 anos (Hogg RS, Yip B, Kully C, et al., 1999).

A história natural da infecção pelo HIV na infância se apresenta de forma mais grave se comparada a do adulto, sendo a apresentação clínica da infecção em crianças bem distintas daquela encontrada em adultos (Ammann A J, 2003; The French Pediatric HIV Infection Study and European Collaborative Study, 1997). A criança infectada apresenta, em geral, uma progressão mais rápida da doença e um alto coeficiente de letalidade (Byers B, Caldwell B, Oxtoby M., 1993; Tovo pa, De Martino M, Gabiano C, et al., 1992). Estima-se que 20 a 40% das crianças infectadas com HIV estejam sob alto risco de progressão rápida da doença e que podem desenvolver aids e/ou morrer nos primeiros anos de vida (The European Collaborative Study, 2001; Abrams EJ, Wiener J, Carter R, et al., 2003; Scott GB, Hutto C, Makuch RW, et al., 1989; Blanche S., 1997; Galli L, De Martino M, Tovo PA, et al., 2000; Diaz C, Hanson C, Cooper ER, et al., 1998). O tempo médio de sobrevivência de crianças nas quais os sintomas da doença clínica apareceram antes de seu primeiro aniversário foi de 24,8 meses, ao passo que a sobrevivência média de crianças assintomáticas foi de 6 anos. Um estudo mais recente, que incluiu crianças assintomáticas infectadas pelo HIV, descobriu uma sobrevivência média de 8 anos (Lee LM, Karon JM, Selik R, et al., 2001).

Em uma análise prévia em que os autores combinaram dados de dois estudos de coorte europeus e no qual zidovudina foi o único tratamento utilizado por uma minoria de crianças, a progressão para imunodeficiência ocorreu cedo. Com 1 ano de vida a metade (50%) das crianças infectadas apresentava imunodepressão moderada. Aos 6 anos de vida, os autores estimaram que 99% das crianças teriam progredido para imunodepressão moderada, e que destes, 3/4 apresentariam imunodepressão grave.

Ao nascimento e nos primeiros meses de vida a grande parte das crianças que adquiriram a infecção pelo HIV por via vertical, são assintomáticas, raramente apresentam sinais e sintomas da infecção pelo HIV (Barnhart HX, Caldwell MB, Thomas P, et al., 1996). Estima-se que a média de idade do início dos sintomas seja de aproximadamente um ano. Apesar das crianças infectadas pelo HIV correrem um alto risco de desenvolver algumas manifestações da infecção no início da vida, sintomas graves tornam-se menos frequentes com a idade (The European Collaborative Study, 1994). Mais de 80% das crianças infectadas pelo HIV apresentam sintomas e sinais da doença antes de 24-36 meses de vida; aproximadamente 10% permanecem assintomáticas por um período que pode chegar a 4-10 anos. Frequentemente, as manifestações clínicas iniciais da doença pelo HIV em crianças não são específicas.

Entre o primeiro e o quinto ano de vida há uma diminuição da progressão da doença, diminuição que se acentua entre o quinto e o décimo ano de vida. Pouco mais de 10% das crianças infectadas irão permanecer assintomáticos durante os primeiros 5 anos de vida (The European Collaborative Study, 2001).

No final do 1º ano de vida 70-80% das crianças infectadas irão apresentar pelo menos dois sintomas não específicos, (A e B) (Bamji M, Thea DM, Weedon J, et al., 1996; The European Collaborative Study., 1994), mas a maioria delas não irá apresentar-se continuamente sintomáticas; muitas melhoram durante o segundo e terceiro ano de vida. As manifestações clínicas irão variar com o tempo. Estas variações nos sintomas estão principalmente relacionadas com infecções graves intermitentes.

As crianças que recebem o diagnóstico de certas doenças indicativas, como a encefalopatia pelo HIV, na maioria das vezes, permanecem gravemente doentes ou morrem (The European Collaborative Study., 2001).

Crianças apresentam uma grande variedade de sinais e sintomas clínicos. Diferentes manifestações clínicas acontecem dentro de um mesmo país e também diferem entre países. Por esta grande variedade de manifestações clínicas o *Centers for Diseases Control and Prevention* (CDC), 1994, elaborou uma classificação para crianças infectadas pelo HIV baseado na evidência de infecção pelo vírus, função imunológica e manifestações clínicas (Anexo 2).

Essa classificação irá refletir o estado da doença na criança infectada pelo HIV e poderá inferir o prognóstico e parâmetros para indicação do início da terapia anti-retroviral (anexo 3).

As manifestações clínicas podem ser indicativas de aids e associadas à aids. Dentre as não específicas encontramos sinais e sintomas clínicos leves e moderados (categoria A e B). Embora a maioria dos sinais e sintomas clínicos não específicos possa também ocorrer em crianças não infectadas pelo HIV, a

sua freqüência é significativamente maior em crianças com infecção pelo HIV. Em particular, otite média aguda e sinusite de repetição, candidose oral persistente (um dos sintomas mais comuns) (Bamji M, Thea DM, Weedon J, et al., 1996; Scott GB, Hutto C, Makuch RW, et al., 1989; Tovo PA, De Martino M, Gabiano C, et al., 1992; Newell ML., 1991), esplenomegalia, atraso do desenvolvimento psicomotor, hepatomegalia, linfadenopatia, hepatite e dermatite, ocorrendo com mais freqüência em lactentes menores de 6 meses de vida; e hipertrofia de parótidas, herpes zoster e diarréia crônica ocorrendo em crianças maiores (The European Collaborative Study, 1994).

As manifestações clínicas indicativas da infecção pelo HIV em crianças, são divididas em dois grupos principais: infecções (por germes oportunistas ou não) e manifestações órgão-específicas. Dentre as infecções podemos observar infecções bacterianas graves e/ou recorrentes, por micobactérias, vírus, protozoários e fungos. As crianças infectadas pelo HIV são muito suscetíveis a infecções bacterianas invasivas. Infecções bacterianas graves e recorrentes são sinais de defeitos nas células B, que pode ocorrer antes mesmo de qualquer evidência de deficiência de células T. Deficiência de anticorpos não é o único fator que justifica essa suscetibilidade, assim defeitos funcionais dos neutrófilos, asplenia funcional, alterações no complemento e disfunção dos macrófagos são fatores contribuintes (Krasinski K, Borowsky W, Bonk S, et al., 1988).

Os patógenos bacterianos mais comuns são os microorganismos encapsulados (*S. pneumoniae*, *Haemophilus influenza b*, *Neisseria meningitidis*).

Excluindo otite média, as síndromes infecciosas mais comuns resultantes de infecções bacterianas são: pneumonia, bacteremia, sinusite e infecções do trato urinário. Com menor frequência encontramos: a osteomielite, meningite, abscessos e artrite séptica. Adenite, mastoidite e abscessos de órgãos internos ocorrem com frequência menor do que 2% (Ammann AJ., 2003).

As manifestações órgão-específicas estão na maioria das vezes relacionadas à infecção pelo próprio vírus HIV e dentre elas destacam-se pneumonia intersticial linfocítica (LIP), encefalopatia, anormalidades nutricionais, endócrinas e hematológicas, miocardiopatia e neoplasias.

Em crianças não encontramos a Síndrome mononucleósica, com tanta frequência como na primo-infecção dos adultos. O acometimento de órgãos como o cérebro (encefalite pelo HIV) e o coração têm incidência bem mais elevada na faixa etária pediátrica, estando presente em 30 a 90% das crianças com doença avançada (European Collaborative Study, 1990; Ammann AJ., 2003). Toxoplasmose e criptococose são menos comuns em crianças. LIP e hipertrofia de parótidas são mais vistas na população pediátrica. Neoplasias são menos comuns em crianças e o Sarcoma de Kaposi é raro. Atraso do desenvolvimento psicomotor, e em particular a deficiência do crescimento, é considerada como manifestação da aids na infância (McKinney RE, Robertson WR, and the Ducke Pediatric Aids Clinical Trials Unit., 1993; Working Group on Antiretroviral Therapy, 1993).

A história natural de infecções oportunistas entre crianças difere daquelas observadas em adultos. Em adultos, muitas destas infecções são

secundárias à reativação de microorganismos oportunistas adquiridos previamente, em geral antes da infecção pelo HIV, quando seu sistema imune estava intacto. Entretanto, infecções oportunistas entre crianças infectadas pelo HIV, refletem, na maioria das vezes infecção primária (The French Pediatric HIV Infection Study Group and European Collaborative Study., 1997). Além disso, em crianças com infecção vertical pelo HIV, a infecção com microorganismos oportunistas ocorre após a infecção pelo HIV, ou seja, quando o sistema imune, além de imaturo, já está comprometido. A pneumonia causada pelo *Pneumocystis carinii* (PCP) é a infecção oportunística mais freqüente no primeiro ano de vida especialmente entre os 3 e 6 meses de vida, manifestando-se rapidamente, podendo causar insuficiência respiratória aguda com alta letalidade. Destacamos ainda como infecções deste tipo: criptosporidiose intestinal, *Micobacterium avium complex* (MAC) disseminado, pneumonia e esofagite por fungos, leucoencefalopatia multifocal progressiva (LEMP), dentre outras.

Os pacientes mais jovens são mais suscetíveis a infecções pulmonares graves como: PCP, pneumonias bacterianas recorrentes e manifestações órgão-específicas como encefalopatia ou miocardiopatia. Já em crianças maiores observamos com mais freqüência: doenças por fungos, neoplasias ou micobacteriose atípica (Johann-Liang R, Cervia JS, Noel GJ., 1997). A freqüência dos diferentes patógenos oportunistas entre crianças infectadas pelo HIV varia de acordo com a idade, patógeno, infecção oportunista prévia e status imunológico. O tipo de patógeno oportunista infectante também vai depender de

diferenças geográficas (diferentes países e até estados). Supõe-se então, que a frequência das diferentes manifestações clínicas tende a mudar com o avançar da idade (The French Pediatric HIV Infection Study Group and European Collaborative Study., 1997).

A progressão da doença tem uma distribuição bimodal e o período de latência clínica é reduzido, se comparado com a do adulto (Simpson BJ, Shapiro ED, Andiman WA, et al., 2000; Bamji M, Thea DM, Weedon J, et al., 1996; Abrams EJ, Weedon J, Bertolli J, et al., 2000). Duas apresentações da infecção pelo HIV têm sido demonstradas com base no período de incubação e aparecimento de sintomas clínicos: os progressores rápidos e os lentos.

A classificação imunológica não está necessariamente associada com a progressão clínica_ em geral a classificação clínica parece ter um valor preditivo maior da morbidade e mortalidade do que a classificação imunológica, especialmente em lactentes (Lyll., 2002). Blanche e cols, 1997 demonstraram em seu estudo com 392 crianças infectadas pelo HIV, que 51% dos seus pacientes com diagnóstico da categoria clínica C tinham status imunológico normal, outro achado similar foi demonstrado por Galli e cols, 2000. A maioria das crianças aos 6 anos apresenta imunodeficiência moderada com poucas ou nenhuma manifestação clínica (The French Pediatric HIV Infection Study Group and European Collaborative Study., 1997).

2.7- MARCADORES

2.7.1- CARGA VIRAL

Em crianças infectadas pelo HIV por via vertical é possível fazer estimativas precisas do momento da infecção. Foi proposto que detecção positiva ou negativa do HIV-1 ao nascimento, refletia transmissão intra-útero ou durante período intraparto, respectivamente (De Rossi A, Masiero S, Gianquito C et al., 1996). Crianças que adquirem infecção intra-útero apresentam culturas positivas para HIV em até 48 horas após o nascimento e tem valores de carga viral plasmática bem mais elevadas nos primeiros dias de vida do que aqueles com culturas negativas (infecção intraparto).

As diferenças entre infecção precoce e tardia desaparecem logo após a primeira semana de nascimento, e a resposta subsequente do vírus é similar em ambos os grupos. O padrão da infecção primária em crianças infectadas por via vertical demonstra um aumento no índice de atividade de replicação viral nas primeiras 4-8 semanas de vida, independentemente da detecção do HIV ao nascimento (De Rossi A, Masiero S, Gianquito C, et al., 1996), isto é refletido por valores até milhões de cópias/ml encontrados nos 2 primeiros meses de vida, refletindo uma replicação extremamente rápida em um curto período de tempo (Sheare WT, Quinn TC, LaRussa P, et al., 1997; De Rossi A, Masiero S, Gianquito C, et al., 1996; Dickover RE, Dillon M, Leung KM, et al., 1998). Aponta-se como um dos principais fatores responsáveis para o aumento da taxa de progressão para aids na população pediátrica, o nível de carga viral

extremamente elevado na infância, com declínio gradativo e lento nos 2 primeiros anos de vida (Dickover RE, Dillon M, Leung KM, et al., 1998; De Rossi A, Masiero S, Gianquito C, et al., 1996).

O nível da carga viral é extremamente mais elevado na criança do que no adulto (Abrams EJ, Weedon J, Steketee RW, et al., 1998; Palumbo et PE, Raskino C, Fiscus S, al., 1998; De Rossi A, Masiero S, Gianquito C, et al., 1996; Shearer WT, Quinn TC, LaRussa P, et al., 1997; Palumbo PE, Kwok S, Waters S, et al., 1995; Kalish LA, McIntosh K, Read JS, et al., 1999). Na maioria das vezes a carga viral ao nascimento é de menos de 10.000 cópias/ml, aumentando para valores mais altos em torno do segundo mês para mais de 100.000 cópias/ml, podendo ser tão alta quanto 10 milhões de cópias /ml. A média da carga viral no primeiro ano de vida é de 185.000 cópias/ml. Adicionalmente, em contraste com o padrão visto em adultos, após o segundo ano de vida, a carga viral declina vagarosamente durante os anos seguintes. O declínio da carga viral é mais rápido durante os primeiros 12 a 24 meses de vida, com redução média de 0,6 log por ano e mais lento até 4 a 5 anos de idade, em média de 0,3 log por ano (Guia de tratamento clínico Ministério da Saúde, 2004). Mesmo com o uso da terapia tríplice é difícil atingir carga viral indetectável nas crianças, tal insucesso pode ser explicado pela dificuldade na obtenção de concentrações séricas adequadas dos medicamentos, o que gera mais precocemente quasi espécies resistentes às drogas (Rutstein RM, Feingold A, Meislich D, et al., 1997). A razão para esse nível alto e sustentado de carga viral em crianças é determinada pela combinação de um sistema

imune imaturo, número aumentado de células T CD4 + (em crianças a contagem de células CD4 é bem mais alta nos primeiros 2 anos de vida, caindo para valores iguais as do adulto no 6ºano de vida), onde a replicação viral ocorre, e/ou pelo rápido potencial de restabelecimento das células alvo na criança em desenvolvimento (Abrams EJ, Weedon J, Steketee RW, et al., 1998).

2.7.2- CÉLULAS T CD4+

O evento central no curso da doença é o desenvolvimento de anormalidades funcionais e a progressiva destruição da população de células T CD4+. Existe um declínio progressivo no número de células T CD4+ e sua porcentagem, a perda no volume do timo e sua atividade (Douek DC, Koup RA, McFarland RD, et al., 2000; Vigano A, Espósito S, Arienti D, et al., 1999). Várias teorias já foram propostas, e parece haver mecanismos diretos e indiretos (Garry R., 1989; Lifson J, Reyes G, McGrath M., 1986). A progressão da doença pelo HIV causa portanto uma depleção profunda da contagem de células T CD4+ que expressam CD28. A ausência de expressão de CD28 nos linfócitos T tem conseqüências funcionais importantes, pois este marcador é uma molécula co-estimuladora de células T virgens que por sua vez induzem à sobrevivência duradoura dos linfócitos T e previnem a indução da anergia (Ostrowski SR, Gerstoft J, Pedersen BK, et al., 2003). Assim, com o avanço da infecção pelo HIV há um aumento da anergia, depleção das células T virgens e queda do

número de linfócitos T de memória. Há um aumento do número de células B, mas que produzem anticorpos não funcionantes e hipergamaglobulinemia, além de anormalidades na quimiotaxia e fagocitose.

A progressão para imunodeficiência moderada e grave é comum e rápida.

Em estudo europeu, os autores demonstraram que cerca de 50% das crianças infectadas irão progredir para categoria 2 (linfócitos T CD4+ < 25% no primeiro ano de vida e maior que 90% aos 5 anos). Após um ano de acompanhamento demonstraram que, aproximadamente 20% das crianças terão evidências de imunodepressão grave, chegando a 50% aos 5 anos e 75% até os 10 anos e que o estágio imunológico geralmente não reflete a condição clínica (The European Collaborative Study, 2001). Em crianças uma alteração na porcentagem de células T CD4+ é considerada melhor preditor de progressão de doença do que a sua contagem absoluta. O estágio imunológico é um preditor de risco independente precoce, isto é, reflete o risco da doença “atual” e não prediz doença futura.

Nas crianças com idade superior a 24 meses, dados da literatura indicam que a porcentagem de células T CD4+ menor do que 15% é preditor independente de risco aumentado para progressão clínica ou morte. Com os avanços terapêuticos ocorridos, estes testes tornam-se necessários para um melhor monitoramento da infecção pelo HIV em crianças. Considera-se atualmente a porcentagem de linfócitos T CD4+ como o marcador para início da terapia anti-retroviral e profilaxia de infecções oportunistas, a contagem de

linfócitos T CD4+ indica a extensão dos danos ao sistema imunológico (Enger C, Graham N, Peng Y, et al., 1996).

Métodos mais sensíveis de dosagem de carga viral plasmática demonstram um alto poder preditivo de risco de progressão da infecção pelo HIV, bem como grande utilidade no acompanhamento da atividade antiretroviral dos agentes terapêuticos. Os níveis de carga viral plasmática indicam a magnitude da replicação pelo HIV (Dickover RE, Dillon M, Gillette SG, et al., 1994; Mellors JW, Kingsley LA, Rinaldo CR, et al., 1995; O'Brien TR, Blattner WA, Waters D, et al., 1996).

2.8- EVOLUÇÃO

2.8.1-PROGRESSÃO DA DOENÇA

Vários estudos já foram realizados para explicar o padrão bimodal da infecção pelo HIV em crianças, mesmo sem o uso de anti-retrovirais. Vários fatores influenciam a taxa de progressão da doença, dentre eles podemos citar fatores maternos, da própria criança e fatores virais. Entre os primeiros são fatores responsáveis pela progressão rápida da doença na criança: transmissão vertical intra-útero, (Kuhn L, Steketee RW, Weedon J, et al., 1999) doença materna avançada, baixa contagem de linfócitos T CD4+, carga viral elevada (Blanche S, Mayaux MJ, Rouzioux C, et al., 1994; Lambert G, Thea DM, Pliner V, et al., 1997; Chearksul S, Chotpitayasunondh T, Simonds RJ, et al., 2002). Abrams e cols em 2003, demonstraram que crianças nascidas de mães com

PCR-RNA > 100.000 cópias/ml apresentavam um risco 2,4 vezes maior de progredirem para aids no primeiro ano de vida do que crianças que nasceram de mães com PCR-RNA < 25.000 cópias/ml (Abrams EJ, Wiener J, Carter R, et al., 2003). Isto se explica pelo fato de mães com doença avançada, apresentarem maior número de mutações virais que podem escapar da resposta imunológica, causando um inadequado controle da replicação viral. As cepas virais mutantes poderão ser transmitidas para os recém-natos que possuem os mesmos genes da imunidade de sua mãe. Além disso, recém-natos que nascem de mães recebendo terapia ARV podem herdar vírus genotipicamente resistentes (Goulder PJ, Brander C, Tang Y, et al., 2001). A transmissão vertical precoce, isto é, intra-útero também favorece a progressão – a relação entre o momento da infecção e o grau de desenvolvimento do sistema imune parece ser importante no estabelecimento de imunidade protetora, tanto no feto como no recém-nato. São fatores relacionados à criança: carga viral persistentemente elevada nos 3 primeiros meses de vida (Abrams EJ, Weedon J, Steketee RW, et al., 1998; Shearer WT, Quinn TC, LaRussa P, et al., 1997; Abrams EJ, Wiener J, Carter R, et al., 2003), baixa contagem de células T CD4+ nos primeiros 6 meses de vida, progressão clínica para categoria B do CDC-1994 nos primeiros 6 meses de vida, presença de linfadenopatia generalizada, hepatoesplenomegalia nos primeiros 3 meses de vida, co-infecção perinatal, pouco ganho ponderal até o quarto mês de vida e crianças homozigotas que compartilham mais de um locus HLA classe I com suas mães (Kuhn L, Abrams EJ, Palumbo P, et al., 2004; Ioannidis JPA, Contopoulos-Ioannidis DG,

Rosenberg OS, et al., 2003; De Rossi A, Masiero S, Gianquito C, et al 1996; Mayaux MJ, Burgard M, Teglas JP, et al., 1996; Shearer WT, Quinn TC, LaRussa P, et al., 1997; Abrams EJ, Weedon J, Steketee RW, et al., 1998; Rich KC, Fowler MG, Mofenson LM, et al., 2000).

Dentre as características virais podemos citar: fenótipo viral indutor de sincício_tropismo por linfócitos (De Rossi A, Gianquito C, Ometto L, et al., 1993b; Abrams EJ, Wiener J, Carter R, et al., 2003) e apoptose (Mayaux MJ, Burgard M, Teglas JP, et al., 1996; Abrams EJ, Weedon J, Steketee RW, et al., 1998).

Em estudo norte americano os autores analisaram 2.148 crianças nascidas entre 1982-1993 com infecção vertical pelo HIV. Foram consideradas para análises 5 estágios de progressão da doença utilizando as categorias do CDC de 1994 para a classificação : N, sem sinais e sintomas; A, sinais e sintomas leves; B, sinais e sintomas moderados; C, sinais e sintomas graves e D, morte. A média de tempo estimada para cada estágio foi a seguinte: N: 10 meses, A: quatro meses, B: 65 meses e C: 34 meses. Também se estimou que crianças infectadas por via perinatal têm 50% de chances de desenvolver aids aos 5 anos de vida e 75% de chances de viver até esta idade. Para a criança no estágio B, há 60% de chance de os sinais e sintomas graves terem início nos próximos 5 anos e 65% de chance de sobreviver mais de 5 anos. A média estimada do nascimento para o estágio C foi de 6,6 anos e a sobrevida média foi de 9,4 anos (Barnhart HX, Caldwell MB, Thomas P, et al., 1996).

A pneumonia intersticial linfocítica (LIP) foi considerada um fator preditivo da doença de progressão lenta (Spira R, Lepage P, Msellati P, et al., 1999).

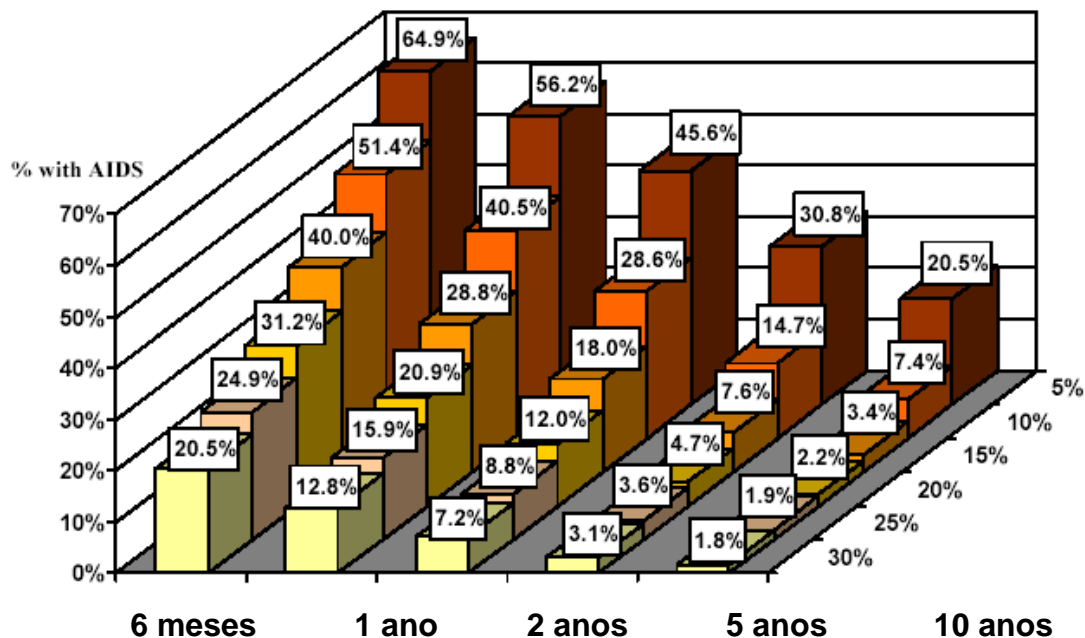
Vários estudos demonstram que a definição do prognóstico não deve ser baseada apenas na carga viral, mas na contagem de células T CD4+ e na evolução clínica de cada paciente, especialmente quando se trata de crianças menores de 30 meses de idade (O'Brien WA, Hartigan PM, Daar ES, et al., 1997; Palumbo PE, Raskino C, Fiscus S, et al., 1998). Nas crianças com idade superior a 30 meses, os dados de literatura indicam que níveis de viremia superiores a 100.000 cópias/ml e contagem de linfócitos T CD4+ inferior a 15% são preditores independentes de risco aumentado para progressão clínica (categoria C) ou morte (Palumbo PE, Raskino C, Fiscus S, et al., 1998).

Recente metanálise com mais de 3.000 crianças sem uso de terapia ARV, demonstrou que para crianças acima de 6 meses de vida a progressão para aids ou morte aumenta com carga viral acima de 10 elevado a 5 cópias/ml, e aos 2 anos o risco de progressão para aids foi de 5% com carga viral menor 10 elevado a 5 cópias/ml, 24% com 10 elevado a 6 cópias/ml, e de 66% com 10 elevado a 7 cópias/ml (Duong T, McGee M, Sharland M., 2002).

Para valores extremamente baixos da porcentagem de células T CD4+, o prognóstico é ruim para todas as idades. No caso de valores elevados, o risco de progressão para aids ou morte para um determinado valor é muito mais alto em crianças até 2 anos de idade (HIV Paediatric Prognostic Markers Collaborative Study Group., 2003). Em lactentes, portanto, a taxa de progressão da doença é substancial mesmo para valores altos de porcentagem de linfócitos

T CD4+ (HIV Paediatric Prognostic Markers Collaborative Study Group., 2003). O risco de progressão para doença tem aumento inversamente proporcional ao aumento da idade, para valores de carga viral acima de 100.000 cópias/ml; para valores baixos é melhor para discriminação para o risco em crianças maiores. Como preditor independente de progressão para aids , idade é menos importante que a análise de porcentagem de linfócitos T CD4+, especialmente para a morte.

Em uma grande metanálise que incorporou dados clínicos e laboratoriais de 17 estudos pediátricos envolvendo 3.941 crianças infectadas pelo HIV que recebiam tratamento com zidovudina em monoterapia ou virgens de tratamento, os autores observaram o valor prognóstico do percentual de linfócitos T CD4+ apresentado (HIV Paediatric Prognostic Markers Collaborative Study., 2003). A metanálise avaliou o risco de uma criança desenvolver aids ou morrer em 12 meses baseado na idade do paciente e em diferentes valores iniciais relativos de linfócitos T CD4+. Demonstrou que o risco de uma criança desenvolver aids ou morrer é menor que 10% e 2% para crianças de um ano de idade com CD4 maior ou igual a 25 % respectivamente. No entanto, crianças menores de um ano correm quatro vezes mais riscos, por exemplo, comparado a outra criança com cinco anos caso ambas apresentem 25% de linfócitos T CD4+.



Modificado de HIV Paediatric Prognostic Markers Collaborative Study Group 2003.

Figura 1- Probabilidade estimada de desenvolver aids em 12 meses em diversas idades por percentual de linfócitos T CD4 em crianças infectadas pelo HIV sem receber tratamento anti-retroviral ou em monoterapia com zidovudina. Lancet, Guideped

Embora a contagem de linfócitos T CD4+ não seja de muita ajuda em lactentes, em geral a contagem de base destas células com ou sem o nível de carga viral, é preditivo de progressão da doença em criança maiores (Mofenson LM, Korelitz J, Meyer WA, et al., 1997; Duong T, McGee M, Sharland M., 2002).

A contagem de linfócitos T CD4+ é usada em conjunto com outras variáveis para guiar o tratamento anti-retroviral e a quimioprofilaxia de doenças oportunistas. No entanto, a aferição dos linfócitos T CD4+ pode estar associada a grandes variações no mesmo paciente, mesmo intercorrências virais leves ou vacinação podem interferir diminuindo os seus valores, portanto, a contagem de

linfócitos T CD4+ mais fidedigna é aquela aferida com o paciente clinicamente estável. Quando os marcadores (Carga viral e % CD4) são acessados separadamente, porcentagem de linfócitos T CD4+ mostra-se como melhor preditor individual (HIV Paediatric Prognostic Markers Collaborative Study., 2003).

Vários fatores estão associados ao risco de morte (independente da carga viral ou contagem de células T CD4+) como co-infecções por CMV, micobactérias atípicas, Síndrome da emaciação, candidose esofagiana e deficiência de crescimento. A criança que apresentar a infecção por PC ou encefalopatia pelo HIV como seu primeiro sintoma de aids e em idade precoce, terá uma probabilidade de sobrevida menor do que a criança que apresentar outro sintoma da categoria C (Bamji M, Thea DM, Weedon J, et al., 1996).

HSU e cols, ano 2000, relacionaram tempo de sobrevida em crianças com contagem de células T CD4+ <100/mm³ e acharam uma mediana em torno de 36 meses após a primeira contagem. Além disso, demonstraram alguns fatores para risco elevado de morte independentes da contagem de células T CD4+: baixa idade, peso para idade menor que 2 desvios padrões abaixo da média e aids previamente diagnosticada, doenças associadas como CMV, MAC, Síndrome de emaciação e candidose esofagiana (HSU W, Pelton S, Williamson JM, et al; 2000). No entanto, um dos maiores fatores prognósticos no curso da epidemia pelo HIV é o diagnóstico precoce. No início da epidemia, crianças sintomáticas, especialmente aquelas consideradas progressores rápidos, constituíam a maior clientela das clínicas especializadas. Durante os últimos

sete anos, o aumento da testagem das gestantes e a disponibilidade da reação de cadeia de polimerase (PCR-RNA) para o diagnóstico precoce das crianças expostas ao HIV facilitou a identificação de crianças com um espectro mais amplo de manifestações clínicas promovendo o tratamento precoce e assim influenciando positivamente o prognóstico.

2.8.2- Progressores Rápidos

Em uma população sem uso de anti-retrovirais aproximadamente 20 a 40% das crianças infectadas por via vertical progridem para a aids ou morrem até o primeiro ano de vida (French Pediatric HIV Study Group., 1997; Abrams EJ, Wiener J, Carter R, et al., 2003). A média de idade para progressão para aids é de 4 meses.

Estas crianças normalmente nascem de mães com doença avançada (Blanche S, Tardieu M, DuLieu AM, et al., 1990; Mayaux MJ, Burgard M, Teglas JP, et al., 1996).

Neste tipo de progressão , tanto a carga viral como níveis de DNA pró-viral aumentam rapidamente durante os primeiros 3 meses de vida, chegando a 1.000.000 a 4.000.000 HIV-1 RNA moléculas/ml (Krivine A, Firtion G, Cão L, et al., 1992). O número de células T CD4+ cai dramaticamente em concordância ao rápido aumento na carga viral (queda significativa ou mantida do linfócito T CD4+ menor que 1500/mm³ ou menor que 25%, no primeiro ano de vida) (Granados JMS, Amador JTR, Miguel SF, et al., 2003; The French Pediatric HIV Infection Study Group and European Collaborative Study., 1997).

Spira e cols em 1999, realizaram um trabalho em Ruanda e estudaram a história natural da infecção pelo HIV em 218 crianças expostas ao vírus durante período de 5 anos. Os autores demonstraram que 54 destas, infectaram-se e tiveram uma média de sobrevivência de 12,4 meses (Spira R, Lepage P, Msellati P, et al., 1999). Progressores rápidos normalmente apresentam nos primeiros 2 anos de vida, atraso importante do desenvolvimento psicomotor, desnutrição, síndrome de emaciação, encefalopatia e infecções respiratórias. Infecções respiratórias graves nos primeiros 6 meses de vida, é uma clássica apresentação destas crianças. O *pneumocystis carinii* é o agente etiológico mais comum, com alta taxa de mortalidade, 20 a 30%. Outros microorganismos podem estar envolvidos como: CMV, adenovirus (Willians et al., 2001). Estudos demonstram que crianças com este tipo de progressão, são mais propensas a morrer por doenças pulmonares, especialmente por PCP (Langston C, Cooper ER, Goldfarb J, et al., 2001).

2.8.3- Progressores Lentos

Os progressores lentos são definidos como aqueles que sobrevivem por 5 anos ou mais mesmo sem terapia anti-retroviral e sem apresentar nenhum sintoma da categoria C (Abrams EJ, Weedon J, Steketee RW, et al., 1998; Kline MW, Van Dyke RB, Lindsey JC, et al; 1995; Nielsen K, McSherry G, Petru A, et al, 1997; Simpson BJ, Shapiro ED, Andiman WA., 2000).

Nestas crianças a média de idade para progressão para aids é de 6,1 anos (European Collaborative Study, 1994; Barnhart HX, Caldwell MB, Thomas P, et al., 1996).

. Em estudo Europeu pesquisando crianças, os autores demonstraram que cerca de 40% das crianças infectadas pelo HIV evoluíram para aids aos 6 anos de vida e que um terço das crianças que sobreviveram até esta idade eram assintomáticas ou apresentavam apenas sintomas leves, sem imunodeficiência grave. A maioria das crianças experimentou sintomas leves e moderados com deficiência imunológica moderada em idade precoce. (French Pediatric HIV Infection Study, 1997). Nos progressores lentos podemos observar 2 padrões distintos: progressores intermediários e os ditos propriamente lentos.

Nos progressores intermediários, há um aumento rápido nos índices de atividade de replicação do HIV que é acompanhado por uma diminuição no número de células T CD4+ durante as primeiras semanas de vida. Após essa fase, níveis virais declinam de 2,5 a 50 vezes, e depois flutuam a níveis de 10-100 vezes mais baixos que os níveis dos progressores rápidos. Uma restauração parcial no número de células T CD4+ no sangue é observada em paralelo ao declínio da carga viral (De Rossi A, Masiero S, Gianquito C et al., 1996). Cerca de 50 a 70% dessas crianças apresentam sintomas leves e moderados, como infecções bacterianas de repetição pouco graves (otite média aguda, sinusite e outras) nos primeiros 5 a 7 anos de vida e imunodeficiência moderada nos primeiros 6 meses de vida, mas apresentam resposta aparentemente coincidente com o tratamento ARV com resolução dos sintomas

iniciais e aumento dos linfócitos T CD4+ para valores maiores que 1500/mm³ no primeiro ano de vida, mantendo o critério de estadiamento da doença proposto pelo CDC nos primeiros anos de vida, falecendo entre um e cinco anos de idade (Chearksul S, Chotpitayasunondh T, Simonds RJ, et al., 2002; Howland LC, Gortmaker SL, Mofenson LM, et al., 2000).

Nos progressores lentos, a atividade da replicação viral nas primeiras semanas de vida é bem mais baixa da observada nos dois tipos acima citados. Após o aumento inicial da carga viral durante 4-6 semanas, a carga viral chega a níveis extremamente mais baixos que dos progressores rápidos, e permanecem estáveis ou aumentam vagarosamente no primeiro ano de vida. Em um estudo realizado por Chearksul na Tailândia, 40% dos 68 pacientes acompanhados não desenvolveu sintomas da categoria C até o quinto ano de vida. Cerca de 10 a 15% dos progressores lentos apresentar-se-ão livres de sinais e sintomas aos oito anos de idade ou até mais (Chearksul S, Chotpitayasunondh T, Simonds RJ, et al., 2002; The European Collaborative Study, 2001).

Linfadenopatia generalizada, infecções bacterianas recorrentes sem gravidade e LIP são as condições clínicas mais freqüentes nos pacientes com progressão lenta da doença (Nielsen K, McSherry G, Petru A, et al., 1997; Kline MW, Van Dyke RB, Lindsey JC, et al., 1995). Em 1997, Nielsen e cols demonstraram que 20% da sua casuística que sobreviveu até a adolescência, permanecia assintomática ou apresentava linfócitos T CD4+ maior que

500cel/ml. Os progressores lentos que não desenvolvem PCP têm uma sobrevida de 8,4 anos. Estes pacientes também têm sido relacionados com LIP.

O papel das infecções pulmonares na mortalidade decresce substancialmente com a idade. Como estas crianças sobrevivem por um tempo maior, têm maior chance de morrerem por síndrome de emaciação na maioria das vezes associada a micobacteriose atípica, à encefalopatia pelo HIV ou ambos (Langston C, Cooper ER, Goldfarb J, et al., 2001; Simpson BJ, Shapiro ED, Andiman WA, et al.,2000). A micobacteriose atípica se torna responsável por 50% dos óbitos em crianças maiores de 10 anos (Johann-Liang R, Cervia JS, Noel GJ., 1997). Causas cardíacas também se relacionam com a idade, tornando-se mais freqüentes em idades mais avançadas. As cardiopatias crônicas aumentam consideravelmente de incidência passando a ocupar 25% das causas de óbito em crianças maiores de 10 anos (Langston C, Cooper ER, Goldfarb J, et al., 2001; Johann-Liang R, Cervia JS, Noel GJ., 1997).

2.9- DIAGNÓSTICO DA INFECÇÃO PELO HIV EM CRIANÇAS

O diagnóstico da infecção pelo HIV em crianças segue as recomendações do Programa Nacional de DST e AIDS do Ministério da Saúde. Considera-se infectada a criança que apresentar resultado positivo em duas amostras testadas pelos seguintes métodos:

- 1) Cultivo de vírus;
- 2) Quantificação de PCR-RNA viral plasmático;
- 3) Detecção do PCR-DNA pró-viral ou

4) Antigenemia p24 após dissociação ácida de imunocomplexos.

Esses testes deverão ser realizados após duas semanas de vida. A antigenemia p24 com acidificação, somente poderá ser utilizada como critério de diagnóstico quando associada a um dos demais métodos citados.

Em crianças com idade igual ou maior que 18 meses, o diagnóstico será confirmado por meio de dois resultados reagentes em duas amostras de sangue coletadas em momentos diferentes, para realização de testes sorológicos de triagem para detecção de HIV-1 e HIV-2 e pelo menos um teste confirmatório.

São testes de triagem o ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay), EIA (Enzyme Immuno Assay), MEIA (Microparticle Enzyme Assay) e confirmatório o W.Blot e Imunofluorescência indireta, Immunoblot, testes de amplificação de ácidos nucleicos e amplificação seqüencial de ácidos nucleicos.

A amamentação, em qualquer período, é considerada como nova exposição ao HIV e, se ela acontecer, a criança deve ser submetida à nova rotina diagnóstica.

2.10- TRATAMENTO

2.10.1- EVOLUÇÃO DO TRATAMENTO

No início da epidemia não havia tratamento para prevenir a transmissão vertical do HIV, ou para doenças indicativas de aids e muito menos regimes profiláticos.

No final da década de 80 e início da de 90, disponibilizou-se a monoterapia com AZT para pacientes com progressão rápida da doença. Nesta época a recomendação para início de tratamento anti-retroviral baseava-se em experiências clínicas. A terapia estava indicada para todas as crianças com diagnóstico definitivo de infecção pelo HIV com evidência de imunodeficiência substancial ($CD4 < 15\%$) e /ou que tivesse sintomas relacionados à infecção pelo HIV (Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection., 2004). A monoterapia com zidovudina era recomendada como terapia inicial. Mais tarde, outros inibidores da transcriptase reversa análogo nucleosídeo foram adicionados a essa terapêutica (De Martino M, Tovo PA, Balducci MB, et al., 2000). A monoterapia com ZDV, DDI, 3TC e d4T demonstrou melhora importante no desenvolvimento neurológico, crescimento e status imunológico e/ou virológicos. No entanto, sua eficácia não era prolongada (The French Pediatric HIV Infection Study Group and European Collaborative Study, 1997; Wintergerst U, Hoffman F, Solder B, et al., 1998). A utilização da monoterapia aumentou até 1993, e as drogas mais utilizadas eram o DDI e AZT. Ensaio clínico subsequente demonstraram que a terapia combinada com

ZDV e 3TC ou ZDV e DDI era superior que a monoterapia nos aspectos clínicos, imunológicos e virológicos (Englund JÁ, Baker CJ, Raskino C, et al., 1997). Em 1993, a terapia dupla foi instituída e amplamente utilizada até 1996.

Desde então, avanços dramáticos em pesquisas clínicas e laboratoriais têm sido feitos na infecção pelo HIV. A constatação de que a rápida magnitude da replicação do vírus HIV acontece durante todos os estágios da infecção e sendo bem maior do que se pensava, e o fato de que havia o aparecimento de variantes resistentes com a monoterapia quando o tratamento não conseguia suprimir sua replicação totalmente, forçavam a busca de novas classes de anti-retrovirais.

Assim, em meados da década de 90 novas classes de anti-retrovirais como os inibidores de protease foram avaliados para o tratamento de crianças infectadas pelo HIV. Em 1996 instituíram a terapia tríplice, e seu uso foi bem mais difundida a partir de 1997 (de Martino M, Tovo PA, Balducci MB, et al., 2000). O tratamento combinado com 2 ou mais drogas de classes diferentes, foram baseados inicialmente em estudos nacionais e internacionais em adultos que evidenciaram uma maior eficácia na redução do ciclo de replicação viral. Essas drogas em terapia combinada eram capazes de reduzir a carga viral para níveis indetectáveis (Dore GL, Li Y, McDonald A, et al., 2002).

Além de evolução das drogas anti-retrovirais, em 1994 foram instituídos o protocolo PACTG 076 e regimes profiláticos para PCP, Toxoplasmose e Citomegalovirus (Simpson BJ, Shapiro ED, Andiman WA, et al., 2000). Em

adição foi implementada a vacinação das crianças infectadas, incluindo a vacina polivalente para pneumococos.

A quimioprofilaxia passou a ser considerada terapêutica tão importante, quanto o tratamento anti-retroviral (Resino S, Bellón JM, Sánchez-Rámon S, et al., 2002) uma vez que o surgimento de algumas doenças graves como candidose esofágica e outras patologias definidoras de aids como encefalopatia pelo HIV, pneumonia pelo *Pneumocystis carinii* e “wasting syndrome” ainda estão associadas a óbito (Simpson BJ, Shapiro ED, Andiman WA, et al., 2000). No Brasil, a quimioprofilaxia contra as doenças oportunistas contribuiu para queda de 60 a 80% dos casos de infecções oportunistas e da taxa de letalidade de 1995 até 2000 de 73 e 54% respectivamente (Ministério da Saúde Brasil, Boletim Epidemiológico.,2001).

O tratamento ARV na criança tem como principais objetivos: preservar ou restaurar a integridade imunológica; impedir, atrasar ou diminuir as conseqüências da infecção proporcionando uma maior sobrevida e melhor qualidade de vida, minimizar efeitos colaterais das drogas e retardar o aparecimento de resistência do HIV aos anti-retrovirais.

A escolha do momento ideal para se iniciar a terapia anti-retroviral ainda é motivo de discussão pelos especialistas em aids pediátrica. Alguns são a favor de que se inicie a terapia precoce e agressivamente, na esperança de controlar a replicação viral antes do início das mutações e a evolução em múltiplas quasi espécies. Isso poderia resultar na preservação da função imune, diminuição da disseminação viral, e deste modo melhorar o curso da doença e reduzir o

número de cepas mutantes e resistentes às drogas. Por outro lado, se adiarmos a terapia até o início dos sintomas clínicos e imunológicos de aids, podemos diminuir a resistência às drogas e proporcionar uma melhor aderência ao tratamento (pela diminuição dos efeitos adversos) e assim, não comprometer a qualidade de vida desses pacientes e também não reduzir as opções de medicamentos para tratamentos subseqüentes.

Vários estudos têm demonstrado que a adesão ao tratamento anti-retroviral é de grande importância para sua eficácia (diminuição da replicação viral), bem como para recuperação imunológica (Watson DC, Farley JJ., 1999; Singh N, Berman SM, Swindells S, et al., 1999). Paterson e cols, 2000 observaram que para alcançar a carga viral em níveis indetectáveis por tempo prolongado, os pacientes necessitam de ter adesão ao tratamento maior que 95% (Paterson DL, Swindells S, Mohr J, et al., 2000).

A adesão estrita ao tratamento anti-retroviral na população pediátrica é complexa e apresenta várias peculiaridades: crianças dependem de um responsável para lhe administrar os medicamentos, medicamentos devem ser utilizados em apresentação líquida (muitos anti-retrovirais ainda não tem esta apresentação), a palatabilidade normalmente é desagradável, além de um grande número de medicamentos terem que ser oferecidos diariamente.

Vanhove e cols, 1996 observaram que a seleção de resistência genotípica foi associada a altos níveis de carga viral ou à ocorrência de baixa adesão (Vanhove GF, Shapiro JM, Winters MA, et al., 1996). Adicionalmente, há poucos dados de farmacocinética nesta faixa etária e ausência de marcadores

prognósticos que permitam identificar crianças que se beneficiariam de terapia precoce.

Assim, vários fatores devem ser considerados para o início da terapia ARV em crianças:

- Gravidade da doença e o risco de progressão que é determinada pela presença ou história de doenças graves ou definidoras de AIDS, contagem de células T CD4+ e carga viral.

- Avaliação do potencial de adesão ao tratamento pelos pais e criança
- Avaliação de formulações de droga apropriada para criança
- Farmacocinética e potencial efeitos colaterais dos ARV nesta faixa

etária

- Efeitos da escolha da terapia inicial com opções para tratamentos futuros
- Interações dos anti-retrovirais com outras medicações (co-morbidades).

A justificativa para a conduta proposta pelo Ministério da Saúde (Brasília 2004) fundamenta-se na ausência de estudos conclusivos que demonstrem benefícios de terapia anti-retroviral precoce, na ausência de sintomas clínicos e alterações laboratoriais.




Os parâmetros para indicação do início da terapêutica anti-retroviral baseiam-se na classificação da infecção pelo HIV em crianças conforme critério do CDC (quadro 1). A terapia anti-retroviral deve ser iniciada imediatamente em todas as crianças com alteração imunológica grave e em todas as crianças com sinais e sintomas, que apresentem também alteração imunológica moderada (categorias N3, A2, A3, B2, B3, C1, C2, C3). A indicação em crianças menores

de 12 meses deve seguir os mesmos critérios utilizados em outras faixas etárias (Ministério da Saúde – DST/AIDS, 2004). Nas categorias N1 e A1, a recomendação é de acompanhamento clínico e laboratorial regular sem tratamento. Nas categorias N2 e B1 deve-se considerar a introdução da terapia ARV, de forma individualizada, dando ênfase ao potencial de adesão ao tratamento.

Quadro 1 - Indicações para início de terapia anti-retroviral em crianças infectadas pelo HIV, de acordo com a classificação do CDC/1994.

Alteração Imunológica	N	A	B	C
Ausente (1)	N1	A1	B1	C1
Moderada (2)	N2	A2	B2	C2
Grave (3)	N3	A3	B3	C3

Legenda

	Não tratar, observar
	Considerar tratamento
	Tratar

Podemos utilizar 3 classes de drogas anti-retrovirais liberadas pelo FDA para uso clínico em crianças: os inibidores de transcriptase reversa (ITRNs) como a zidovudina (ZDV), abacavir (ABC), Didanosina (ddl), estavudina (d4T), tenofovir (TDF) e lamivudina (3TC); os inibidores de transcriptase reversa não nucleosídeos (ITRNNs): efavirenz (EFV), nevirapina (NVP) e os inibidores de

protease amprenavir (APV), atazanavir (ATV), indinavir (IDV), lopinavir/ritonavir (LPV/r), nelfinavir (NFV), ritonavir (RTV).

Uma vez que o HIV entra no linfócito T CD4+, através da enzima transcriptase reversa, o RNA viral irá ser transcrito para produzir DNA de dupla hélice. Esta etapa é inibida pelos análogos nucleosídeos e os não análogos.

O DNA transcrito (viral), é então integrado ao genoma do hospedeiro, e eventualmente é transcrito por enzimas celulares para produzir grandes polipeptídeos não funcionais. A partir dessas proteínas precursoras, formam-se partículas virais imaturas não infectantes (os pró-vírus) que são liberados na circulação. Nesta etapa as proteases agem clivando estas poliproteínas em proteínas menores e funcionais, amadurecendo os pró-vírus, que se tornam infectantes. Os inibidores de proteases, inibem competitivamente esta reação: pró-vírus é incapaz de amadurecer e é rapidamente destruído por células de defesa.

Devido à alta taxa de replicação viral e a frequência de mutações que ocorrem durante cada ciclo replicativo, não é de se surpreender que variantes virais resistentes às drogas apareçam com a pressão seletiva dos anti-retrovirais. A habilidade do HIV em desenvolver cepas resistentes às drogas, como vistos com o uso dos inibidores nucleosídeos da transcriptase reversa, representou uma das maiores mudanças na terapia anti-retroviral (Sáez-Llorens X, Ramilo O., 1998). Evidências clínicas indicam que há uma relação temporal entre o aparecimento de isolados de vírus resistentes (Mellors JW, Kingsley LA, Rinaldo CR, et al., 1995).

Como a resistência aos análogos de nucleosídeos, hoje, também já é documentada a resistência aos inibidores de proteases (Sáez-Llorens X, Ramilo O., 1998). O mecanismo primário na qual o HIV desenvolve suscetibilidade diminuída aos IPs envolve a substituição de aminoácidos em várias posições na enzima protease. Em adição, após a iniciação da terapia, muitas mutações existem como polimorfismos naturais, isto é, estas cepas estão presentes em baixas frequências em pacientes não tratados. Assim, é essencial, que os IPs sejam usados em sua dosagem máxima tolerada _para alcançar a máxima supressão da replicação, e a aderência acompanhada bem de perto (Llorens-Sáez X, Ramilo O.,1998).

2.11- IMPACTO DO TRATAMENTO ALTAMENTE EFICAZ (HAART) EM CRIANÇAS

A partir do início da utilização da terapia altamente eficaz ou HAART (do inglês: Highly Active AntiRetroviral Treatment), não é mais apropriado e nem ético se falar em história natural da aids na infância.

Atualmente, já se tem estabelecido que o uso da terapia combinada, incluindo os inibidores de protease, tem diminuído drasticamente a progressão da doença, a mortalidade (Gortmaker SL, Hughes M, Cervia J, et al., 2001) e a incidência de doenças oportunistas em adultos. Além do declínio nas incidências destas doenças, a terapia altamente eficaz ainda é responsável por um aumento considerável na sobrevivência desta população após a progressão para aids (Dore GJ, Li Y, McDonald A, et al., 2002).

A eficácia destes regimes na diminuição da morbidade e mortalidade também tem sido descrita na população pediátrica (Melvin AJ, Mohan KM, Arcuino LA, et al., 1997; Gortmaker SL, Hughes M, Cervia J, et al., 2001).

A doença na criança, principalmente em países desenvolvidos, passou de uma doença rapidamente fatal para uma doença crônica. Assim, o objetivo de tratamento na América do Norte, Europa e Brasil deixou de ser o de retardo na progressão da doença para transformar-se na supressão viral por tempo indefinido (Gortmaker SL, Hughes M, Cervia J, et al., 2001).

Destacam-se como benefícios da terapia combinada (incluindo inibidor de protease em crianças e adolescentes com HIV): diminuição do risco de morte; retardo da progressão clínica e da deterioração imunológica; diminuindo a mortalidade; produção de resposta virológica mais intensa e prolongada e retardo do desenvolvimento de resistência do HIV às drogas utilizadas (Mueller BU, Sleasman J, Nelson RP, et al., 1998; Sáez-Llorens X, Ramilo O., 1998; Gortmaker SL, Hughes M, Cervia J, et al., 2001).

Gortmaker e cols, 2001 em estudo prospectivo, demonstraram que em 1.028 crianças infectadas pelo vírus HIV usando terapia altamente eficaz, incluindo inibidor de protease, estes pacientes apresentaram uma redução no risco de morte em aproximadamente 67% comparado a crianças que usaram esquemas sem inibidor de protease (IP). Uma redução similar, de 70% foi encontrada em um estudo Italiano (De Martino M, Tovo PA, Balducci MD, et al., 2000).

Granados e cols, 2003, observaram em seu trabalho que terapia altamente eficaz combinada prolonga o tempo de progressão para aids; com redução de 43% no risco de desenvolver aids após o quinto ano de vida. Comprovaram também uma diminuição significativa em infecções oportunistas (quatro vezes menor nos anos após a introdução desta terapia), e um declínio na taxa de incidência de hospitalizações (Granados JMS, Amador JTR, Miguel SF, et al., 2003).

Uma coorte retrospectiva recente solicitada pela Coordenação de DST/AIDS do Ministério da Saúde para análise de sobrevida de aids em menores de 13 anos no Brasil de 01/01/83 a 31/12/98 e com seguimento até 31/12/2000, revelou que os óbitos relativos ao período de 1988 a 1992 correspondiam a 73,5% dos casos diagnosticados neste período, já no período de 1997 a 1998, este percentual caiu para 24,8%.

Alguns estudos têm revelado também um aumento no crescimento, uma importante diminuição na incidência de infecções oportunistas e complicações órgão-específicas (Ammann AJ., 2003; Resino S, Bellón JM, Sánchez-Ramon S, et al., 2001). Antes da terapia HAART, a maioria dos progressores rápidos apresentava infecções oportunistas ou doenças órgão-específicas no primeiro ano de vida. Hoje, com o aumento da sobrevida das crianças infectadas pelo HIV, há um aumento na taxa de prevalência das doenças indicadoras de aids (encefalopatia, MAC, neoplasias e Síndrome da emaciação) em crianças mais velhas e em estágio final da doença (De Rossi A, Masiero S, Gianquinto C, et al.,

1996). Essas doenças indicadoras são atualmente uma das causas principais de morte nestas crianças (Langston C, Cooper ER, Goldfarb J, et al., 2001).

Antes da terapia combinada, a LIP era uma das doenças mais prevalentes em crianças infectadas pelo HIV. Hoje, alguns estudos observacionais têm sugerido que LIP é uma complicação excepcional em crianças tratadas inicialmente com terapia altamente eficaz (Granados JMS, Amador JTR, Miguel SF, et al., 2003., Simpson BJ, Shapiro ED, Andiman WA, et al., 2000).

Frederick e cols, 2000 realizaram um estudo, e demonstraram que a média de idade para o diagnóstico de uma infecção oportunística primária foi de 11,4 anos, indicando um padrão de doença mais similar a do adulto (Frederick T, Thomas P, Mascola L, et al., 2000).

Na avaliação da mortalidade pós-terapêutica anti-retroviral, a mortalidade das crianças com HIV está mais relacionada ao maior acometimento multi-orgânico e maior imunossupressão, e já não mais se observa o grande número de infecções oportunistas (Johann-Liang R, Cervia JS, Noel GJ., 1997).

A terapia combinada controla a replicação viral resultando, assim, importante recuperação no estado imunológico (Gibb A, Duong T, Mc Gee L., 2002; Blanche S, Tardieu M, DuLiege AM, et al., 1990). A recuperação imunológica é causada por um aumento no número de linfócitos T CD4 e T CD8, sendo até maior, mais homogêneo e precoce do que em adultos (Melvin TL, Mawn BE, Orav EJ, et al., 1998; Franco JM, Leon-Leal JÁ, Cano-Rodrigues A, et al., 2000). O aumento parece ser maior na subclasse CD45RA+ (75%) do que

na subclasse CD45RO (células de memória). Esse padrão pode ser explicado pela presença de um timo funcional em crianças e que se mantém mesmo em crianças mais velhas (Gibb A, Duong T, Mc Gee L., et al., 2000; Franco JM, Leon-Leal JÁ, Cano-Rodrigues A, et al., 2000). Essa reconstituição acontece tanto em crianças que respondem bem ao tratamento anti-retroviral com diminuição importante da carga viral, como naqueles em que a redução não é tão efetiva. A redistribuição após a redução da carga viral é causada principalmente pelo aumento do número de células de memória.

A carga viral diminui cerca de 2 log cópias/ml durante as quatro primeiras semanas de tratamento (De Martino M, Tovo PA, Balducci MD, et al., 2000; Moore RD, Chaisson RE.,1999). Esta diminuição permanece até décima segunda semana e depois tem um platô até 48 semanas de terapia HAART. Embora haja uma diminuição da carga viral, esta terapia não parece ser eficaz para supressão total em crianças que apresentam carga viral de base muito elevada. A carga viral elevada na quarta semana de vida é preditor para o risco de falência virológica (Granados JMS, Amador JTR, Miguel SF, et al., 2003; Dore GJ, Li Y, McDonald A, et al., 2002; Paediatric European Network for Treatment of Aids (Penta 7)., 2004).

Spector e cols, em 2000 estudaram 57 crianças em uso de HAART (efavirenz, nelfinavir, e 1 ou 2 IRTN) de 3-16 anos no período de outubro de 1997 a fevereiro de 1998 e examinaram a taxa de declínio de níveis de RNA para menos de 400 e 50 cópias/ml . Demonstraram que as crianças em uso de Haart atingem níveis de carga viral < 400 cópias/ml em uma média de 4

semanas após o início da terapia e diminui para < 50 cópias/ml em 20 semanas. A carga viral de base afeta a probabilidade de atingir supressão viral de forma potente e sustentada, crianças que aumentam células CD4 > 70 células/ mm³ na 20ª semana de terapia têm mais chance de atingirem benefícios imunológicos e por um tempo mais longo com a diminuição da carga viral (Spector SA, Hsia K, Yong FH, et al., 2000).

Teoricamente, vários fatores podem influenciar negativamente na eficácia da terapia ARV em crianças. A história natural da infecção perinatal é caracterizada por início precoce de sintomas, rápida progressão para doença, rápida perda de células T CD4+ e curso clínico grave (De Martino M, Tovo PA, Balducci M, et al., 2000). Supressão prolongada da carga viral é difícil de se alcançar e a regeneração dos linfócitos T CD4+ pode ser diminuída, causada pela infecção pelo HIV do timo em idade precoce. Finalmente, a aderência ao tratamento ARV pode ser reduzido em crianças, particularmente com terapia combinada (Italian Register for HIV Infection in Children, 1999). Um alto nível de adesão ao tratamento é necessário para o sucesso terapêutico. A supressão da replicação viral parece ser durável enquanto a adesão é mantida (Sáez-Llorens X, Ramilo O., 1998; Watson DC, Farley JJ., 1999) A falta de formulações pediátricas dos ARVs e sua palatabilidade causam dificuldades no tratamento nesta faixa etária (De Martino M, Tovo PA, Balducci M, et al., 2000; Italian Register for HIV Infection in Children, 1999).

A potência do regime HAART depende da inibição da transcriptase reversa, assim uma resistência prévia aos inibidores de transcriptase pode contribuir para falha no tratamento, mesmo em pacientes com boa adesão.

3- OBJETIVOS

3.1-Objetivo Geral

Descrever os aspectos epidemiológicos, clínicos e laboratoriais das crianças com HIV/AIDS acompanhados no IFF, FiOCRUZ de 1990 a 2004.

3.2- Objetivos Específicos

3.2.1- Descrever as diferentes freqüências das manifestações clínicas associadas à aids de acordo com tipo de esquema anti-retroviral inicial.

3.2.2-Analisar o tempo de acompanhamento no IFF, tempo entre o diagnóstico e o óbito, tempo do óbito após diagnóstico de infecção pelo HIV, idade do óbito, tempo de progressão para aids após diagnóstico e idade de progressão, comparando com regimes anti-retrovirais de baixa e alta eficácia.

3.2.3-Estimar a sobrevida global após o diagnóstico de aids (categoria clínica C e categoria imunológica 3, da classificação do CDC-1994) e estratificar de acordo com as diferentes terapêuticas anti-retrovirais iniciais (monoterapia e terapia dupla ou tríplice).

4- CASUÍSTICA E MÉTODOS

4.1- Local de Estudo

O estudo foi realizado no Instituto Fernandes Figueira (IFF), unidade Materno-Infantil da Fundação Oswaldo Cruz que realiza pesquisa, ensino e assistência em nível terciário no âmbito da saúde da criança, da mulher e adolescente.

O hospital possui ambulatório de DIP/AIDS pediátrica que é referência para o atendimento de crianças expostas ou infectadas pelo HIV desde 1994. A equipe do ambulatório de DIP/AIDS pediátrico é constituída por equipe multidisciplinar: quatro médicos, uma assistente social, uma nutricionista, uma dentista, uma psicóloga e duas técnicas de enfermagem. Todos os médicos são pediatras com especialização em doenças infecciosas em pediatria. A unidade tem um programa de residência médica em doenças infecciosas e parasitárias em pediatria de dois anos, com quatro residentes. As crianças atendidas no serviço têm apoio de outras especialidades quando necessário. O IFF possui também uma estrutura de suporte diagnóstico bem desenvolvida, com laboratórios de hematologia, bacteriologia, virologia, imunologia, entre outros, e um setor de radiologia equipado com modernos aparelhos de Raio X, ultrasonografia e tomografia computadorizada.

Os testes sorológicos para o HIV são realizados no laboratório de Virologia

do Departamento de Patologia clínica do Instituto Fernandes Figueira.

Atualmente, os exames para acompanhamento de carga viral (PCR-RNA) e contagem de linfócitos T CD4/ CD8 (por citometria de fluxo) são realizados no laboratório de Imunologia Molecular e Aids do Departamento de Imunologia do IOC, Fundação Oswaldo Cruz. De setembro de 1994 a maio de 1998 estes testes foram realizados pelo laboratório de Retrovirologia do Departamento de Virologia do Instituto Oswaldo Cruz. Todos os outros exames são realizados no Laboratório de Patologia Clínica do IFF.

4.2- Desenho do Estudo

É um estudo descritivo retrospectivo de uma série de casos, realizado através de busca de dados em prontuários e em fichas de anotações médicas dos casos de crianças infectadas pelo vírus HIV acompanhadas no ambulatório de DIP/AIDS do IFF no período de 1990 a 2004.

4.3- Fonte dos casos

Os números dos prontuários foram cedidos pelos responsáveis pelo setor DIP/AIDS do IFF e profissionais do arquivo médico. Os dados foram coletados em ficha elaborada pela autora (anexo 1).

4.4- Definição de Infecção pelo vírus HIV

Consideramos infectadas pelo HIV, crianças menores de 18 meses que apresentem resultado positivo em duas amostras testadas pelos seguintes métodos: quantificação de RNA viral plasmático pelo método NASBA (“Nucleic acid sequence-based amplification assay”) produzido pela Organon Technika, Kurham, North Carolina. Em crianças com idade igual ou maior que 18 meses, o diagnóstico foi confirmado por meio de dois resultados reagentes em duas amostras de sangue coletado em momentos diferentes, para realização de testes sorológicos de triagem para detecção de HIV-1 e HIV-2 (“Enzyme-Linked Immunosorbent Assay”) e pelo menos um teste confirmatório (Western Blott ou Imunofluorescência Indireta), de acordo com a portaria número 59/03, do Ministério da Saúde e/ou que preencha os critérios para diagnóstico de aids pela definição de caso do Ministério da Saúde do Brasil, 2004.

e/ou

Nos casos que antecederam a publicação acima, as definições de casos de aids utilizadas no Brasil, baseavam-se nos critérios CDC, cuja primeira publicação data de setembro de 1982, posteriormente revisada em 1987 e em 1993, para adultos e maiores de 13 anos e em 1994 para menores de 13 anos. Esta definição fundamenta-se na evidência laboratorial de infecção pelo HIV (exames sorológicos positivos) e na presença de doenças indicativas de imunodeficiência ou na evidência laboratorial de infecção pelo

HIV e da imunodeficiência (diagnóstico de aids baseado na definição de caso de AIDS de 1987).

4.5- Análise Estatística

Foi feita inicialmente uma análise univariada e para estudar possíveis relações entre as variáveis bivariadas, foi utilizado o teste do qui-quadrado de Pearson, quando as suposições básicas do teste se encontravam satisfeitas. Adotou-se o nível de 5% de significância ($p < 0,05$).

Para a análise da curva de sobrevida após progressão para aids em função do esquema ARV inicial, utilizou-se o estimador de Kaplan-Meier.

O programa Epi-Info 3.2.2 - 2004 foi adotado para entrada dos dados e a análise foi realizada nos pacotes estatísticos SPSS 8.0 e Stata 6.0

4.6- População de Estudo

Pacientes com diagnóstico de infecção pelo HIV segundo critérios do Ministério da Saúde, de 0 a 18 anos, acompanhadas no ambulatório de DIP/AIDS do IFF no período de 1990-2004.

4.6.1- Critérios de inclusão

Crianças de 0 aos 18 anos, infectadas pelo vírus HIV acompanhadas neste ambulatório no período de 1990 a 2004.

4.6.2- Critérios de exclusão

Crianças expostas ao HIV sem diagnóstico confirmado. Define-se como expostas ao HIV, as crianças filhas de mães infectadas pelo HIV.

Crianças com dados incompletos no prontuário e/ou prontuários extraviados.

4.7- Descrição das variáveis que constam na ficha para coleta de dados:

4.7.1- Avaliação epidemiológica:

a) Data de nascimento

b) Sexo: feminino/ masculino/ Ignorado

c) Cor: Branca/não branca/ignorado

d) Local de residência: Município do RJ/Outros municípios do estado do Rio de Janeiro/ Ignorado. Entre outros municípios estão incluídos: Nova Iguaçu, Caxias, Friburgo, Teresópolis, Belford Roxo, Itaboraí, Araruama, São Gonçalo, Carmo, Rio das Ostras.

e) Instrução da mãe: 1º grau/2º grau/3º grau/analfabeta/ Ignorado

1º grau – completo ou incompleto

2º grau- completo ou incompleto

3º grau- completo ou incompleto

f) Período de nascimento: 1980 a 1990/1991 a 1995/1996 a 2003

4.7.2- Avaliação de dados referentes à infecção pelo HIV

a) Categoria de exposição ao HIV:

Perinatal ou vertical: mãe com diagnóstico de infecção pelo HIV.

Transfusional: criança com história de transfusão sanguínea e/ou derivados e mãe com sorologia negativa para HIV.

Outros: presença de situações de risco para infecção pelo HIV (abuso Sexual, uso de drogas endovenosas) e mãe com sorologia negativa para HIV.

Ignorada: criança que não pode ser incluída em nenhuma das situações acima, ausência de sorologia materna positiva para HIV e/ou ausência de dados no prontuário.

b) Data do diagnóstico da infecção pelo vírus HIV

c) Classificação da infecção pelo vírus HIV no início do acompanhamento no ambulatório de DIP/AIDS do IFF : Definida como a classificação da infecção pelo HIV em crianças menores de 13 anos, estabelecida pelo Ministério da Saúde, CDC adaptada-1994 na primeira consulta no ambulatório de DIP/AIDS do IFF (anexo 2).

d) Outras classificações no início do acompanhamento no ambulatório de DIP/AIDS do IFF: Baseadas apenas em categoria clínica (N, A, B ou C) já que algumas crianças iniciaram o acompanhamento em período anterior à disponibilidade do exame de contagem de linfócitos T CD4+ e mesmo quando

já se encontrava disponível, em parte das crianças não houve tempo ou não puderam comparecer para realização do mesmo.

e) Calendário vacinal completo no início do acompanhamento no ambulatório DIP/AIDS do IFF: Sim/ não/ Ignorado.

f) Criança caso índice da infecção pelo vírus HIV: Sim/ não/ Ignorado.

Definida como caso índice da infecção pelo HIV em sua família.

g) Profilaxia da Transmissão perinatal da infecção pelo vírus HIV:

Sim- quando realizado 1, 2 ou os 3 componentes desta profilaxia

Não- Sem realização de nenhum dos componentes

Ignorada- sem dados no prontuário sobre a realização desta profilaxia.

h) Idade no diagnóstico: definida em meses. Refere-se à idade da criança no diagnóstico, independente de qual unidade de saúde tenha sido feito o diagnóstico.

4.7.3- Avaliação de dados do acompanhamento no ambulatório de DIP/AIDS do IFF:

a) Início de acompanhamento: Definida como data inicial de acompanhamento no setor DIP/AIDS pediátrica do IFF.

b) Data final de acompanhamento: Definida como última data do comparecimento no setor de DIP/AIDS do IFF ou a data do óbito.

c) Tempo de acompanhamento: Definida em meses como o período compreendido entre a primeira consulta no ambulatório de DIP/AIDS do IFF e a última consulta ou data do óbito.

4.7.4- Avaliação clínica e laboratorial:

a) Linfócito TCD4+ inicial: foi considerada a contagem de linfócitos T CD4+ em números percentuais mais próximos ao início do acompanhamento no ambulatório de DIP/AIDS pediátrica do IFF (até 6 meses).

b) Carga viral inicial: Definida como a carga viral (PCR-RNA) em números absolutos ou log na base 10, que as crianças apresentaram por ocasião do início de acompanhamento no ambulatório de DIP/AIDS do IFF.

c) Manifestações clínicas: definidas como sinais e sintomas clínicos relacionados à infecção pelo vírus HIV de acordo com a classificação do CDC (1994).

d) Doenças indicativas de infecção pelo HIV: Definidas como algumas doenças da categoria C (sinais e sintomas graves) da classificação do CDC mais freqüentes em nosso meio, se diagnosticada por método definitivo ou presuntivo Sepsis / pneumonia grave, múltipla ou recorrente, Criptococose extrapulmonar, encefalopatia pelo HIV, tuberculose disseminada (ganglionar e miliar), infecções por *Micobacterium avium complex*, *Pneumocystis carinii*, toxoplasmose cerebral e Síndrome da emaciação, candidose esofágica e Pneumonia Intersticial Linfocítica (LIP), esta classificada como categoria clínica B.

e) Número de internações: Quantificamos o número de internações que cada criança apresentou durante seu período de acompanhamento no IFF da seguinte forma: nenhuma/1 a 5/ 6 a 10 e maior que 10, com o objetivo de

verificar quantas internações a criança foi submetida até sua última consulta ou óbito.

f) Causas principais de internações: Definida como as manifestações clínicas que possuem as maiores frequências como causa de internações : Pneumonia / Zoster / Sepses pulmonar / Anemia e ou trombocitopenia e ou neutropenia.

g) Outras causas de internações: Dentre elas : miocardiopatia/ encefalopatia/ sind. Emaciação/ tuberculose pulmonar e disseminada / herpes simples recorrente e infecções bacterianas graves.

h) Óbito: Sim/não

i) Causa do óbito: definida como a lesão responsável pelos eventos patológicos diretamente responsáveis pelo óbito.

j) Data do óbito

k) Tempo do óbito após o diagnóstico de infecção pelo HIV: meses

l) Progressão para aids: Sim/não . Definida como apresentando quaisquer dos sinais e sintomas da categoria C da classificação do CDC- 1994 e/ou imunodeficiência grave (categoria imunológica 3) .

m) Tempo de progressão para aids após o diagnóstico de infecção pelo HIV: meses.

n) Idade de progressão para aids: meses

o) Linfócitos T CD4+ na progressão para aids: Refere-se à quantidade de linfócitos TCD4+ em números percentuais das crianças obtidas mais próximo da data de progressão para aids (6 meses).

p) Carga viral na progressão para aids: Refere-se à quantidade em números absolutos ou log na base 10 do PCR-RNA das crianças obtida mais próximo da data de sua progressão para aids (6 meses).

q) Última contagem de linfócitos T CD4+: percentual de linfócitos TCD4+ obtido na última coleta do seu acompanhamento no IFF.

r) Última Carga viral: contagem em números absolutos ou log na base 10 de PCR-RNA obtido na última coleta do seu acompanhamento no IFF.

s) Progressão na Classificação: Definida como última classificação (se houve progressão) da infecção pelo HIV em crianças menores de 13 anos, estabelecida pelo Ministério da Saúde , CDC-1994 adaptado.

4.7.5- Avaliação de dados do tratamento ARV e profilaxias:

a) Tratamento com ARV: 1-Sim/2-não/9-Ignorado. Só foram consideradas tratadas as crianças que utilizaram as drogas ARVs por pelo menos 12 semanas, baseado em trabalhos publicados de redução de carga viral a partir de 8 semanas de tratamento (De Martino M, Tovo P-A, Balducci L, et al., 2000).

b) Tipo de esquema inicial de tratamento com ARVs: Monoterapia/ terapia dupla ou tripla/ sem uso/ Ignorado. Referente ao primeiro esquema utilizado independente das classes de drogas utilizadas.

c) Número de esquemas: Quantificamos em número absoluto de esquemas anti-retrovirais que cada criança recebeu durante o período de seu acompanhamento no IFF.

d) Data de início do tratamento ARV (independente de quando e aonde tenha sido iniciado o tratamento ARV).

e) Esquemas de ARVs utilizados: Para facilitar as análises, consideramos monoterapia (sim/não), terapia dupla ou tripla (sim/não), independente das drogas e associações utilizadas.

f) Profilaxias: Também para facilitar a análise, consideramos profilaxia para PCP, CMV, Varicela, MAC, candidose, tuberculose e Imunoglobulinas (sim/não/Ignorado) e definimos utilização de profilaxias para as condições citadas acima apenas para as crianças que utilizaram as medicações por pelo menos 4 semanas.

5- Resultados

O estudo foi realizado a partir de 130 crianças com diagnóstico de infecção pelo vírus HIV no período de 1990 a 2004. Destas, 43 vieram a falecer e 87 estiveram em acompanhamento no ambulatório de DIP/AIDS do IFF até dezembro de 2004. As demais crianças acompanhadas (19 pacientes), tiveram que ser excluídas pelo fato de não apresentarem diagnóstico definitivo de infecção pelo vírus HIV (expostos ao HIV) ou por que seus prontuários não foram encontrados.

Tabela 1 - Distribuição por número de óbitos

Óbitos	No. de pacientes	%
Não	87	66,9
Sim	43	33,1
Total	130	100,0

A idade média ao diagnóstico foi de 35,78 meses, mediana de 25,5 meses, desvio padrão de 33,1 meses, mínima de 3 meses e máxima de 162,37 meses (quadro 3).

Em relação à distribuição por sexo, 66 pacientes eram do sexo masculino (51%) e 64 pacientes (49%) do sexo feminino. Figura 2

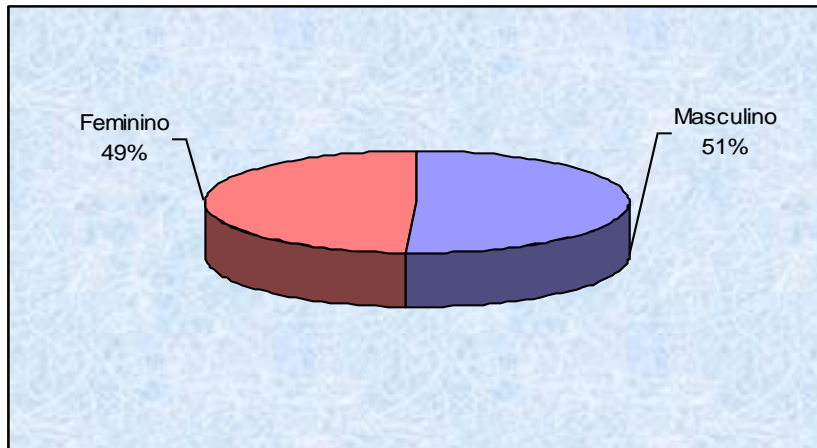


Figura 2 – Distribuição por sexo das 130 crianças estudadas no IFF, 1990 a 2004.

Em relação à cor, 65 pacientes (50%) eram de cor branca, 64 não branca (49%), e uma criança não apresentava esta informação no prontuário (Figura 3).

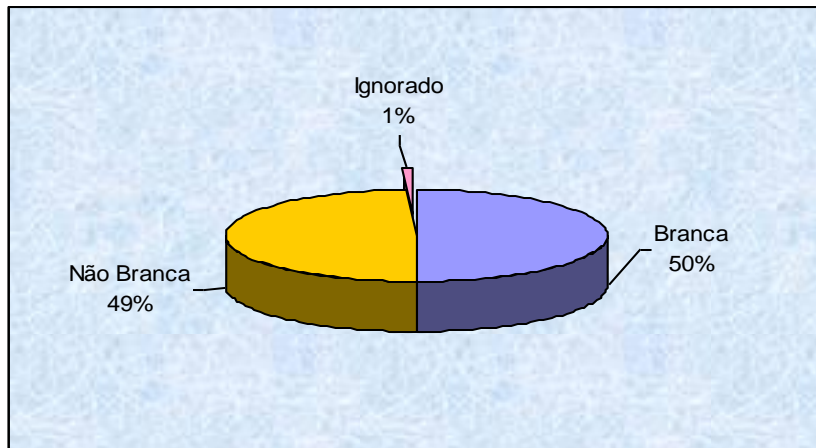


Figura 3 – Distribuição por cor das 130 crianças acompanhadas no ambulatório de DIP/AIDS do IFF no período de 1990 a 2004.

O tempo de acompanhamento variou entre 0,2 e 188,57 meses, com tempo médio de acompanhamento no ambulatório de DIP/AIDS de 59,8 meses, mediana de 49,68 meses e desvio padrão de 46,89 meses (quadro 3).

Quanto à categoria de exposição ao HIV, a transmissão perinatal ou vertical predominou em 113 casos (86,9%), e em 14 casos (10,8%) foi devido à transmissão por transfusão de sangue ou derivados (figura 4). Esse último número elevado se justifica pelo fato do estudo ter incluído crianças que foram infectadas na década de 80. Em três casos não foi possível definir a forma de transmissão, sendo em um deles o aleitamento cruzado, a causa mais provável, porém não confirmada.

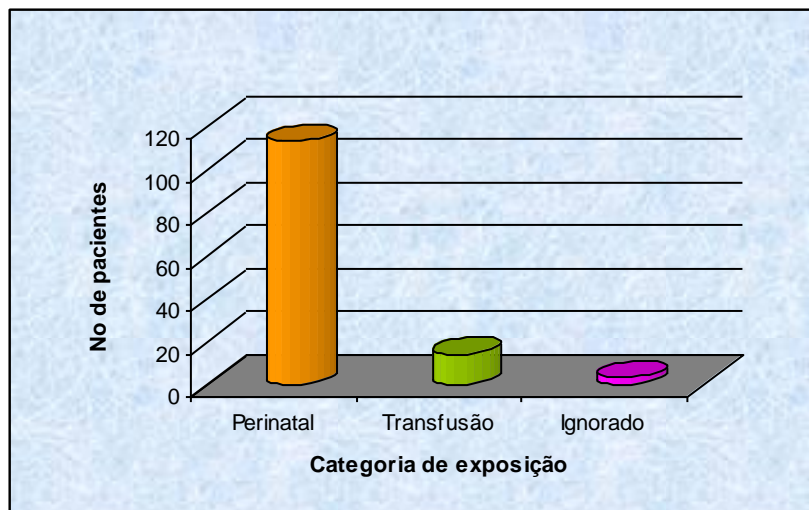


Figura 4 – Distribuição por categoria de exposição ao HIV das 130 crianças estudadas no IFF, período 1990 a 2004.

Em relação ao local de residência, 75 pacientes (57,7%) moravam no município do Rio de Janeiro, enquanto 54 indivíduos (41,5%) residiam em outros municípios do Estado do Rio de Janeiro (Nova Iguaçu, Caxias e etc).

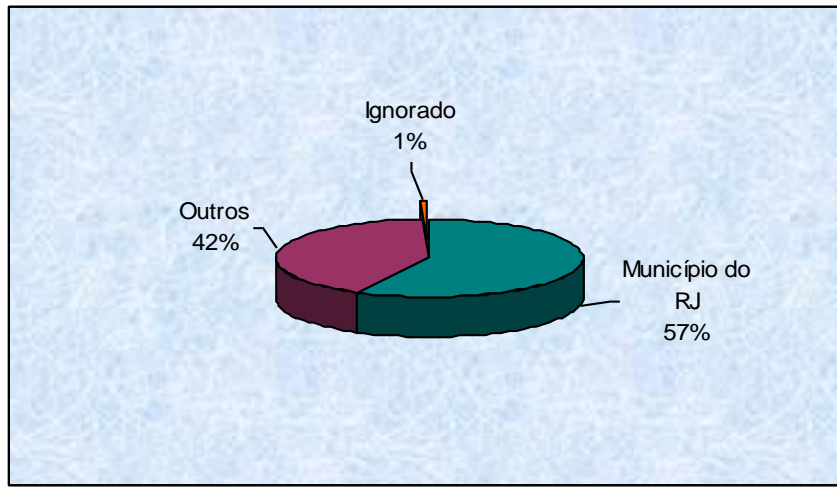


Figura 5 – Distribuição por local de residência das 130 crianças acompanhadas no ambulatório de DIP/AIDS do IFF, 1990 a 2004.

O grau de instrução da mãe, só pode ser obtido em 43 prontuários, e destes, 8 eram analfabetas (18,6%), 28 (65,1%) tinham apenas primeiro grau completo ou incompleto e apenas 7 (16,3%) o segundo grau completo ou incompleto. Figura 6/tabela 2

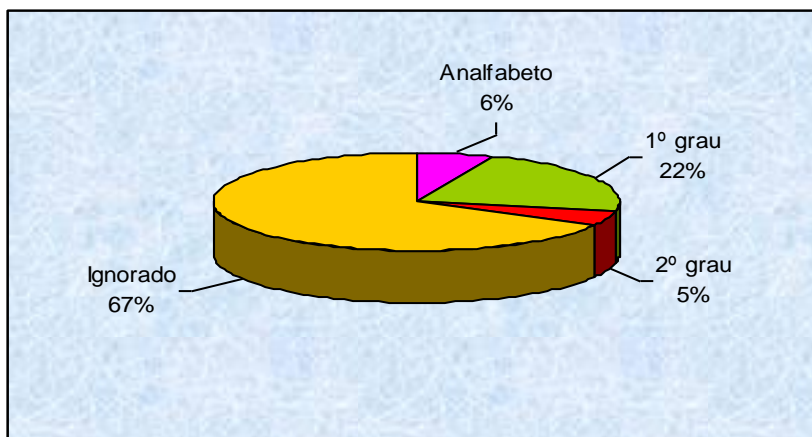


Figura 6- Distribuição por grau de escolaridade materna das 130 crianças estudadas no IFF, 1990 a 2004.

Tabela 2 - Distribuição por Grau de escolaridade Materna de 43 crianças acompanhadas no ambulatório de DIP/AIDS do IFF, 1990 a 2004.

Grau de instrução Materna	No. de pacientes	%
Analfabeto	8	18,6
1º grau	28	65,1
2º grau	7	16,3
Total	43	100,0

No início do acompanhamento 65 crianças (50%) tinham a classificação completa estabelecida pelo CDC-1994, isto é, apresentavam categoria clínica e imunológica. Destes, a maioria, 49 (37,7%) pacientes apresentaram

classificação de B1 a C3 (B1, B2, B3, C1, C2 e C3), enquanto 16 apresentaram classificação de N1 a A3 (N1, N2, N3, A1, A2 e A3). Tabela 3

Tabela 3 - Distribuição por categoria clínica e imunológica CDC-1994 das 130 crianças estudadas, no IFF, 1990 a 2004.

Classificações	No. de pacientes	%
B ₁ – C ₃	49	37,7
N ₁ – A ₃	16	12,3
	65	50,0
Outras classificações		
B – C	55	42,3
N – A	10	7,7
	65	50,0
Total	130	100,0

Nos pacientes em que não havia a classificação completa, predominaram também pacientes com classificação clínica mais avançada no início do seu acompanhamento, de B a C 55 pacientes (42,3%) e 10 (7,7%) de N a A.

Quarenta e dois pacientes (32,3%) nasceram no período de 1980 a 1990 (quando ainda não havia terapia anti-retroviral disponível para crianças), 43 (33,1%) de 1991 a 1995 (quando a recomendação para início de terapia anti-retroviral era monoterapia e em pacientes sintomáticos) e 45 (34,6%) de 1996 a 2003 (recomendação para iniciar tratamento com terapia combinada). Tabela 4

Tabela 4 - Distribuição por período de nascimento das 130 crianças estudadas, em relação a indicação de terapia ARV-1990 a 2004.

Período	No. de pacientes	%
1980 – 1990	42	32,3
1991 – 1995	43	33,1
1996 – 2003	45	34,6
Total	130	100,0

Em relação ao caso índice da família para infecção pelo vírus HIV, em 75 crianças, 57,7% dos casos a mãe foi a responsável e em 20 (15,3%) a criança.

Tabela 5

Tabela 5 - Distribuição por criança caso índice em sua família para infecção pelo vírus HIV das 130 crianças estudadas, IFF-1990 a 2004.

Criança índice	No. de pacientes	%
Não	75	57,7
Sim	20	15,3
Ignorado+	35	26,9
Transfusão		
Total	130	100,0

Em relação à distribuição da realização de profilaxia para transmissão vertical com zidovudina em seus três componentes (protocolo PACTG 076), a

grande maioria, 121 binômio mãe-criança (93,1%) não a utilizou. Cinco pacientes utilizaram o protocolo PACTG 076 sendo que destas, 2 utilizaram os 3 componentes do protocolo, 2 fizeram a profilaxia em seus 2 componentes (intraparto e no pós-parto), e 1 criança utilizou a zidovudina nas primeiras 6 semanas de vida. Um grande número de crianças que não utilizou a profilaxia, nasceu no período em que esta profilaxia ainda não tinha sido implementada em nossa prática clínica (85 pacientes). Isto nos mostra que as poucas gestantes que fizeram a profilaxia completa transmitiram a infecção para seus bebês. As demais tiveram o resultado dos testes para HIV-1 e HIV-2 somente após o parto e outras não tiveram acesso ao o pré-natal. Tabela 6

Tabela 6 - Distribuição por utilização do protocolo PACTG 076 nas 130 crianças estudadas no IFF, 1990 a 2004.

Resposta	No. de pacientes	%
Não	121	93,1
Sim	5	3,8
Ignorado	4	3,1
Total	130	100,0

Apenas 35 crianças (26,9% da amostra) não apresentaram calendário vacinal atualizado no início do acompanhamento no IFF, 80 (61,5%)

apresentaram seus calendários atualizados no início do acompanhamento e em 15 prontuários não obtivemos esta informação. Tabela 7

Tabela 7 – Distribuição por calendário vacinal completo ou incompleto de 115 crianças estudadas, no início do acompanhamento no IFF, 1990 a 2004.

Calendário vacinal	No. de pacientes	%
1-Completo	80	69,6
2-Incompleto	35	30,4
Total	115	100,0

Quanto à profilaxia para PCP, do total de 130 crianças, 119 (91,5%) a utilizaram por tempo maior ou igual a um mês durante qualquer momento do seu acompanhamento, 8 não fizeram pois vieram a falecer antes de iniciar e 3 fizeram uso por um período menor do que 4 semanas.

Das 130 crianças, 14 (10,8%) usaram isoniazida como profilaxia para tuberculose, 12 apresentavam um dos pais com história para tuberculose pulmonar ativa. Das 14 crianças, 2 fizeram profilaxia secundária. Destas, uma havia apresentado tuberculose ganglionar e a outra tuberculose pulmonar, ambas com linfócitos T CD4+ < 15%.

Quanto ao uso de claritromicina para profilaxia para MAC, 10 crianças (7,7%) a utilizaram, de acordo com a porcentagem de linfócitos T CD4+ para a idade. Nenhuma fez uso de profilaxia secundária. Nove crianças (6,9%) fizeram

uso de imunoglobulina para infecções bacterianas recorrentes. Seis pacientes (4,6%) utilizaram cetoconazol ou fluconazol para candidose oral recorrente. Três pacientes (2,3%) apenas, utilizaram VZIG até 96 horas do contato com varicela ou herpes zoster. Duas crianças (1,5%) fizeram uso de ganciclovir para profilaxia secundária de CMV. Os dois pacientes haviam apresentado retinite por CMV. Além do uso da profilaxia eram acompanhadas rotineiramente por oftalmologista. Figura 7/ tabela 8

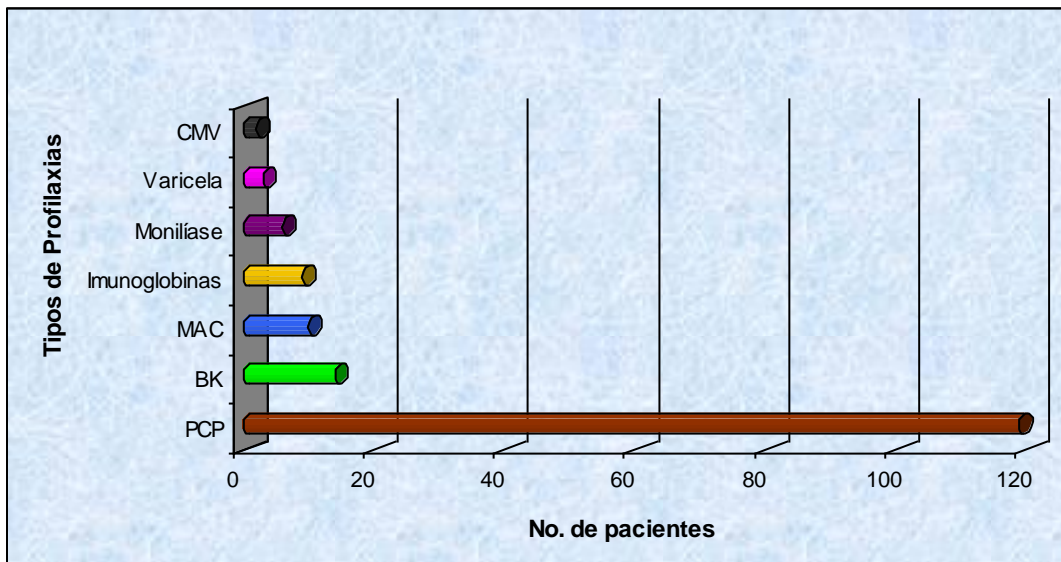


Figura 7– Distribuição por uso de profilaxias primárias e secundárias das 130 crianças estudadas, IFF-1990 a 2004.

Tabela 8 - Distribuição por uso de profilaxias primárias e secundárias nas 130 crianças estudadas, IFF-1990 a 2004.

Tipos de Profilaxias	No. de pacientes	%
PCP	119	91,5
BK	14	10,8
MAC	10	7,7
Imunoglobulinas	9	6,9
Monilíase	6	4,6
Varicela	3	2,3
CMV	2	1,5

Quanto às manifestações clínicas associadas à infecção pelo vírus HIV em crianças de acordo com o CDC- 1994, a maior freqüência foi de pneumonia bacteriana, presente em 108 pacientes (83,1%). Após a pneumonia as manifestações clínicas da categoria clínica A (sintomas leves) foram as mais freqüentes: linfadenopatia em 103 (79,1%), hepatomegalia em 77 (59,2%) e esplenomegalia em 64 (49,2%) pacientes. As infecções de vias aéreas superiores recorrente foi responsável por 47,7% (62/130) pacientes, sendo a otite média aguda a principal responsável.

Quanto às manifestações clínicas da categoria B (sinais e sintomas moderados) a anemia foi a mais freqüente em 40,8% (53/130) dos pacientes; a diarréia crônica ou recorrente em 29,2% (38/130); e a pneumonia intersticial linfocítica (LIP) em 18,5% (24/130). Destes, 16 pacientes iniciaram tratamento com monoterapia, 6 com terapia dupla e dois com terapia tríplice. Quanto à febre mais longa que 1 mês, 21 pacientes (16,2%) a apresentaram. Quanto à

tuberculose, 26 pacientes (20%) apresentaram esta doença, sendo que 7 apresentaram a forma disseminada e 19 (14,6%) tiveram a forma pulmonar . Das 19 crianças com tuberculose pulmonar, 12 possuíam história da doença em pelo menos um dos pais. Cinco foram diagnosticados pelo lavado gástrico, duas por broncoscopia, oito com PPD forte reator associada à radiografia de tórax sugestiva, uma com escarro positivo para *Micobacterium tuberculosis* e três com história epidemiológica forte e com resposta à prova terapêutica.

Dezoito pacientes apresentaram herpes zoster 13,8% (18/130) e 15/130 cardiomiopatia (11,5%); sendo que destas, 11 iniciaram tratamento anti-retroviral com monoterapia e 4 com terapia dupla.

Entre as manifestações clínicas da categoria C (sinais e sintomas graves), das 130 crianças, 68 (52,4%) apresentaram infecções bacterianas graves, múltiplas ou recorrentes sendo a pneumonia sua representante principal com 59 pacientes (45,4%). Sepses grave, múltipla ou recorrente esteve presente em 4 pacientes (3,1%) e abscessos de órgãos internos por 3 pacientes, meningite e infecções osteoarticulares em um paciente (0,8%).

Após as infecções graves, a encefalopatia pelo HIV foi a doença mais freqüente com o acometimento de 31 pacientes (23,8%). Destes, 19 iniciaram esquema ARV com monoterapia, 7 com terapia dupla e 5 com terapia tríplice.

Vinte e sete crianças (20,8%) apresentaram síndrome de emaciação. Destas 21 iniciaram o esquema anti-retroviral com monoterapia, 3 com terapia dupla e 3 com terapia tríplice (Tabela 9).

Tabela 9 - Distribuição por frequência das manifestações clínicas associadas à infecção pelo HIV nas 130 crianças acompanhadas no ambulatório do IFF, 1990 a 2004.

Manifestações clínicas	Frequências	%
Leves		
Linfadenopatia	103	79,2
Hepatomegalia	77	59,2
Esplenomegalia	64	49,2
IVAS recorrentes	62	47,7
Moderadas		
PN Bact (1 episódio)	108	83,1
Candidose oral recorrente	66	50,8
Anemia maior que 1mês	53	40,8
Diarreia crônica ou recorrente	38	29,2
LIP	24	18,5
Febre persistente maior que 1mês	21	16,2
Tuberculose	19	14,6
Zoster	18	13,8
Cardiomiopatia	15	11,5
Estomatite herpes recorrente	14	10,8
Trombocitopenia	10	7,7
Graves		
PNs graves, múltiplas ou recorrentes	59	45,4
Encefalopatia HIV	31	23,8
Sind. Emaciação	27	20,8
Candidose esofágica ou pulmonar	12	9,2
PCP	12	9,2

*os percentuais foram calculados em relação ao total de pacientes n=130

Quanto à distribuição do número de internações, a maioria das crianças, 89 (71,2%) apresentou de uma a cinco internações, 16 crianças (12,8%) entre 6 e 10 vezes e 20 (16%), mais de 10 vezes. A média do número de internações foi 6. Cinco crianças nunca foram internadas (tabela 10).

Tabela 10 - Distribuição por número de internações das 125 crianças, durante o acompanhamento no ambulatório de DIP/AIDS do IFF, 1990 a 2004.

Número de Internações	No. de pacientes	%
1 – 5	89	71,2
6 – 10	16	12,8
> 10	20	16,0
Total	125	100,0

* Cinco crianças nunca foram internadas

Quando comparamos o número de internações com início de terapia anti-retroviral, destacamos que as crianças que iniciaram tratamento com terapia tríplice apresentam número maior de internações em relação àquelas que iniciaram com monoterapia (Figura 8).

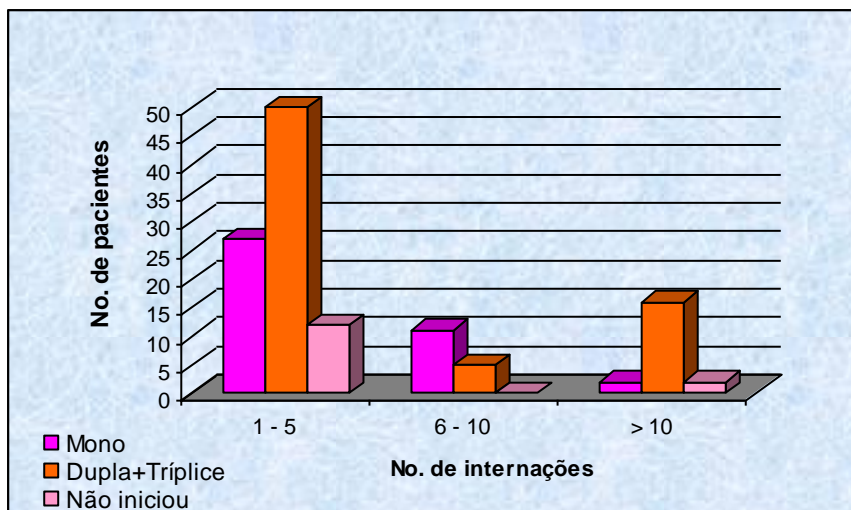


Figura 8 – Distribuição por número de internações segundo esquema inicial de ARV das 130 crianças estudadas no IFF, 1990 a 2004.

Quanto à distribuição da causa principal das internações, 46,2% (60/130) pacientes, foram devido à pneumonia. Entre outras causas estão incluídas internações por tuberculose pulmonar, miocardiopatia, tuberculose disseminada, encefalopatia, síndrome de Emaciação e infecções bacterianas graves, sendo estas responsáveis por 31 pacientes com 23,9% dos casos. Cinco pacientes (3,8%), internaram-se por herpes zoster, 5 por sepse e 4 por anemia e/ou, neutropenia e/ou trombocitopenia (Tabela 11/Figura 9).

Tabela 11 - Distribuição por causa principal de internação em 125 crianças estudadas, no IFF, 1990 a 2004.

Causa principal	No. de pacientes	%
PN	60	48
Outros*	31	24,8
Zoster	5	4
Sepse	5	4
Anemia/tromb/neutro	4	3,2
Ignorado	2	1,6

* Miocardiopatia, Encefalopatia, S. Emaciação, Tuberculose Pulmonar e Disseminada, Herpes simples recorrente e infecções bacterianas graves.

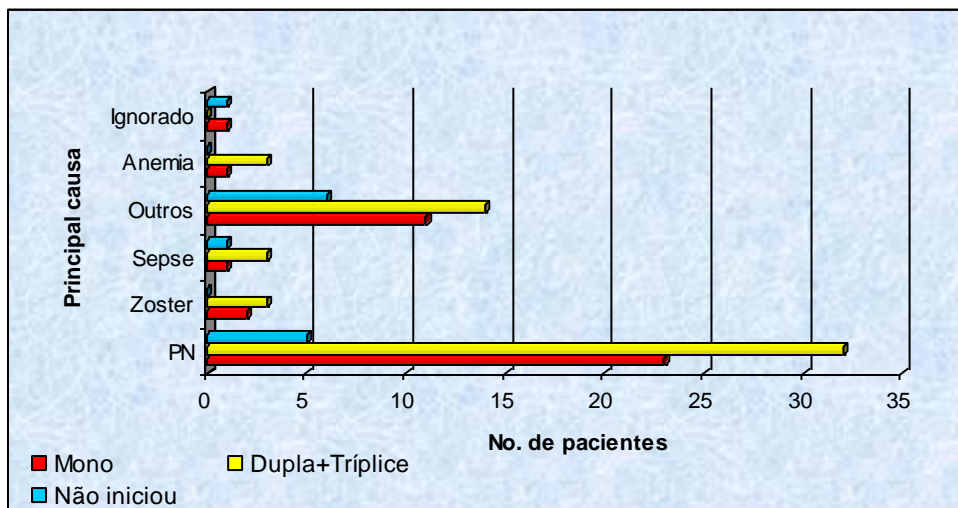


Figura 9 – Distribuição por causa principal de internação das 125 crianças estudadas, no IFF, 1990 a 2004.

Quanto à distribuição da classificação final (quando houve progressão) das crianças infectadas pelo HIV-CDC- adaptado 1994, 87 crianças (67%) apresentavam classificação de B1 a C3, 8 crianças de N1 a A3 (6,3%) e 34 a categoria C da classificação (26,2%). Estas crianças foram a óbito antes que se pudesse coletar a contagem de linfócitos T CD4+, ter sido diagnosticado e tratado em época anterior à disponibilização deste exame em nosso hospital (Tabela 12).

Tabela 12 - Distribuição por classificação da infecção pelo HIV CDC adaptado- 1994 no final do acompanhamento das 130 crianças estudadas no IFF, 1990 a 2004.

Classificação	No. de pacientes	%
B ₁ – C ₃	87	67,0
C	34	26,2
N ₁ – A ₃	8	6,3
Ignorado	1	0,8
Total	130	100,0

Das 130 crianças, 105 progrediram para aids com idade variando entre 0,6 a 176,6 meses, idade média de 41 meses, mediana de 31,5 meses e desvio padrão de 37,17 meses (quadro 3).

Quando estratificamos o número de pacientes que progrediram para aids ou não, de acordo com o tipo de terapia anti-retroviral iniciada, esta comparação nos mostra que dos 42 pacientes que iniciaram com monoterapia, 39 pacientes (92,9%) progrediram para aids e dos 73 que iniciaram com terapia combinada,

54 pacientes (75%) progrediram (Figura 10). Doze pacientes progrediram mas não utilizaram os ARVs.

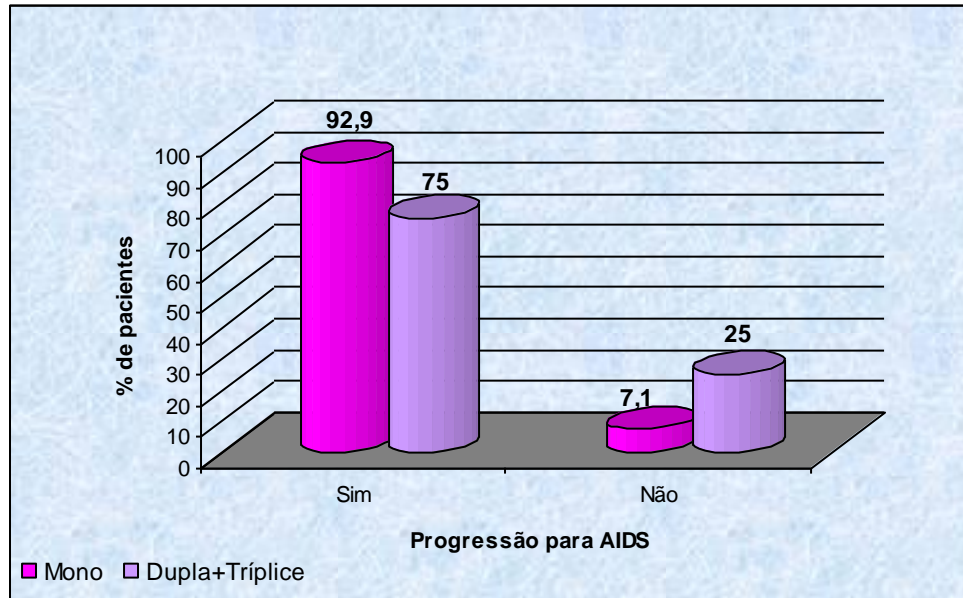


Figura 10 – Distribuição por progressão para aids segundo esquema inicial de ARV dos 130 pacientes estudados no IFF, 1990 a 2004.

O tempo de progressão para aids após o diagnóstico de infecção pelo HIV variou entre 0 a 72,3 meses, tempo médio de 10,18 meses, mediana de 3,33 meses e desvio padrão de 16,02 meses.

A variação da idade do óbito foi de 2,87 meses a 239,53 meses, idade média de 56,21 meses, mediana de 35,5 meses e desvio padrão de 53,43 meses (Figura 11).

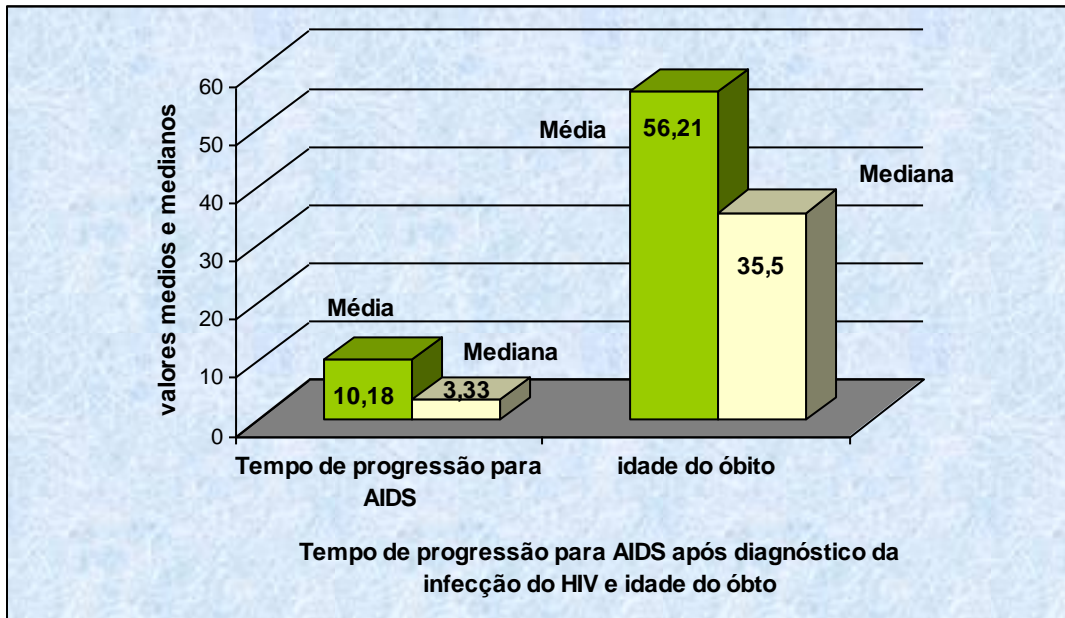


Figura 11 – Tempo de progressão para aids após diagnóstico da infecção pelo HIV e idade do óbito das 105 e 43 crianças estudadas no IFF, 1990-2004, respectivamente.

A tabela 13, evidencia a estratificação da variável óbito com o esquema inicial de terapia ARV. A comparação nos mostra que houve uma redução estatisticamente significativa ($p= 0,0001$) na variável óbito para aqueles que iniciaram o tratamento ARV com terapia dupla ou tríplice. Dos 42 pacientes que iniciaram o tratamento ARV com monoterapia 24 (57,1%) foram a óbito, enquanto que dos 73 pacientes que iniciaram o tratamento com terapia dupla ou tríplice, apenas 6 (8,2%) faleceram (Tabela 13/ Figura 12).

Tabela 13 - Distribuição por óbito segundo esquema inicial de ARV de 115 crianças estudadas no IFF, 1990 a 2004.

bito	Início do ARV		Total
	Mono	Dupla+tríplice	
Sim	24(57,1%)	6(8,2%)	30(26,0%)
Não	18(42,9%)	67(91,8%)	85(74,0%)
Total	42(100,0%)	73(100,0%)	115(100,0%)

* teste do Qui-quadrado de Pearson significativo, $p = 0,0001$

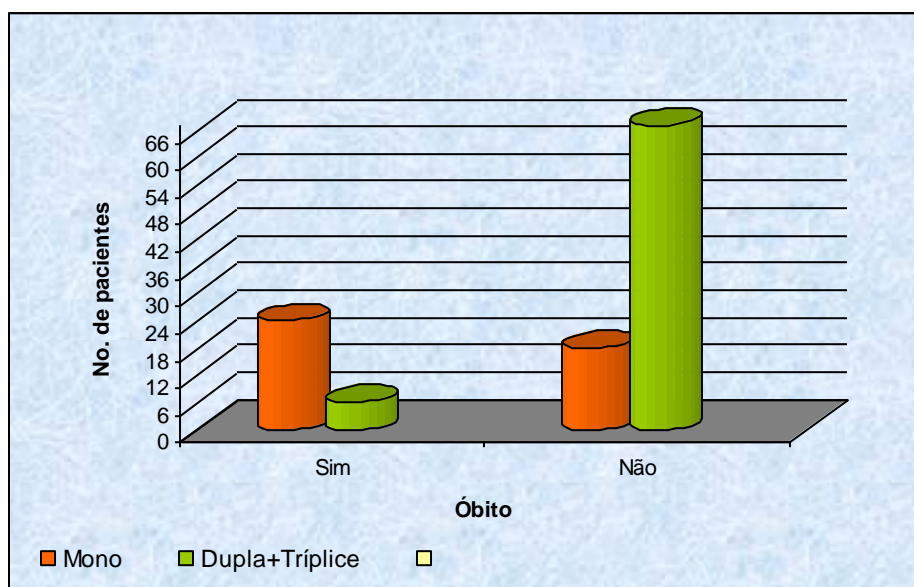


Figura 12 - Distribuição por óbito segundo esquema inicial de ARV de 115 crianças estudadas no IFF, 1990 a 2004.

Quanto à distribuição das doenças indicativas de aids segundo início de tratamento ARV, a tabela 14 demonstra uma redução da maioria das doenças

indicativas para quem iniciou o tratamento ARV com terapia dupla ou tríplice. Toxoplasmose após 1 mês apenas uma criança apresentou esta infecção, já em estágio avançado da doença (C3), oito crianças apresentaram tuberculose disseminada (ganglionar e miliar), sendo que uma delas apresentou tuberculose miliar e ganglionar. Apesar de não ter sido estatisticamente significativa, a figura 13 demonstra claramente o descrito acima (Tabela 14).

Tabela 14 - Distribuição das doenças indicativas de aids segundo esquema inicial de ARV de 105 crianças estudadas no IFF, 1990 a 2004.

Doenças indicadoras	Início do ARV		
	Mono n = 42	Dupla+tríplice n = 73	Não iniciou n = 15
PN grave	28(66,7%)	23(31,5%)	8(53,3%)
Sind. emaciação	18(42,9%)	6(8,2%)	3(20,0%)
LIP	16(38,1%)	6(8,2%)	2(13,3%)
Encefalopatia pelo HIV	16(38,1%)	12(16,4%)	3(20,0%)
Candidose esofagiana	9(21,4%)	1(1,4%)	2(13,3%)
PCP	4(9,5%)	2(2,7%)	6(40,0%)
Criptococose	2(4,8%)	1(1,4%)	-
Tuberculose generalizada	2(4,8%)	7(9,6%)	-
MAC	2(4,8%)	1(1,4%)	-
Toxo cerebral	-	1(1,4%)	-
Sepse grave	2(4,8%)	1(1,4%)	1(6,7%)

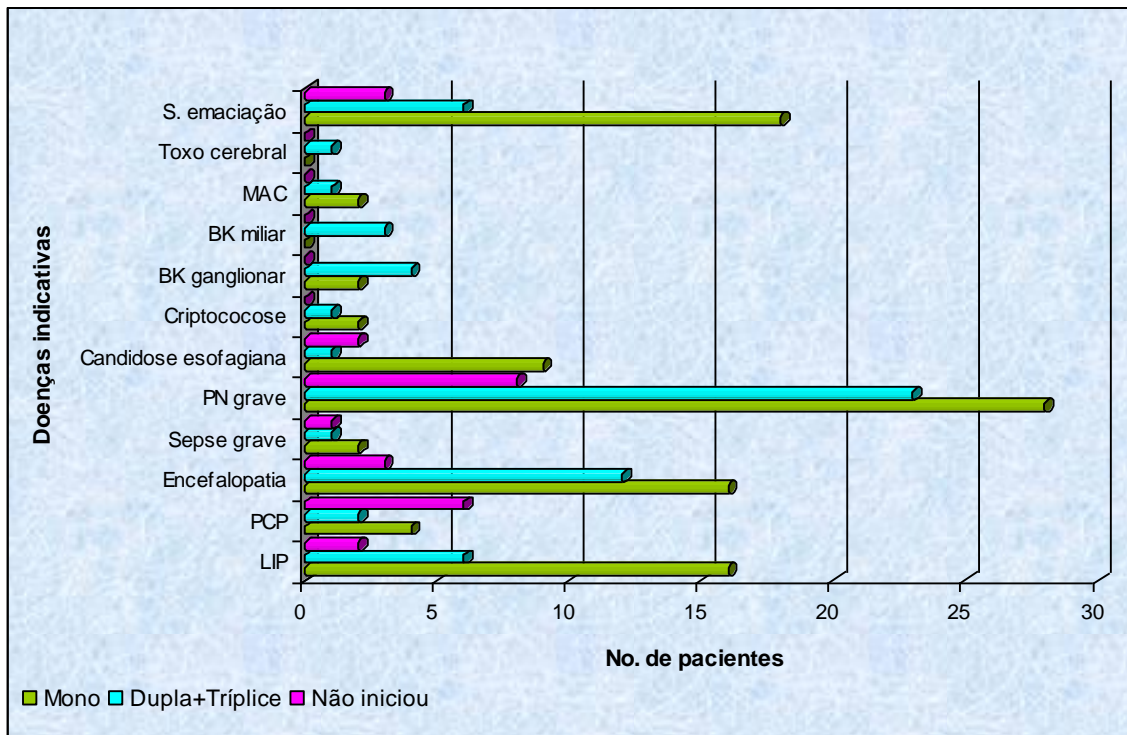


Figura 13 – Distribuição por doenças indicativas de aids segundo esquema inicial de ARV de 105 crianças estudadas no IFF, 1990 a 2004.

A tabela 15 nos mostra a distribuição das doenças indicativas de aids estratificada por crianças que evoluíram para óbito ou não. Observamos que a maioria das crianças que apresentaram algumas doenças indadoras como PCP, Síndrome de Emaciação e candidose esofagiana foram a óbito. De 12 crianças que apresentaram PCP, dez faleceram. Das 12 crianças com candidose esofagiana 10 faleceram e das 27 com Síndrome de Emaciação 21 faleceram.

Podemos observar que das 24 crianças que apresentaram LIP nasceram no período de 80 a 90, a maioria ainda está viva (Tabela 15).

Tabela 15 - Distribuição das doenças indicativas de aids nas 43 crianças que foram a óbito e nas 87 que não faleceram, estudadas no IFF, 1990 a 2004.

Doenças indicativas	Óbito	
	Sim (43)	Não (87)
LIP	10(23,3%)	14(16,1%)
PCP	10(23,3%)	2(2,3%)
Encefalopatia pelo HIV	18(41,9%)	13(14,9%)
Sepse grave	2(4,7%)	2(2,3%)
PN grave	30(69,8%)	29(33,3%)
Candidose esofagiana	10(23,3%)	2(2,3%)
Criptococose	3(7,0%)	-
Tuberculose ganglionar	2(4,7%)	4(4,6%)
Tuberculose miliar	-	3(3,4%)
MAC	2(4,7%)	1(1,1%)
Toxo cerebral	-	1(1,1%)
S. emaciação	21(48,8%)	6(6,9%)

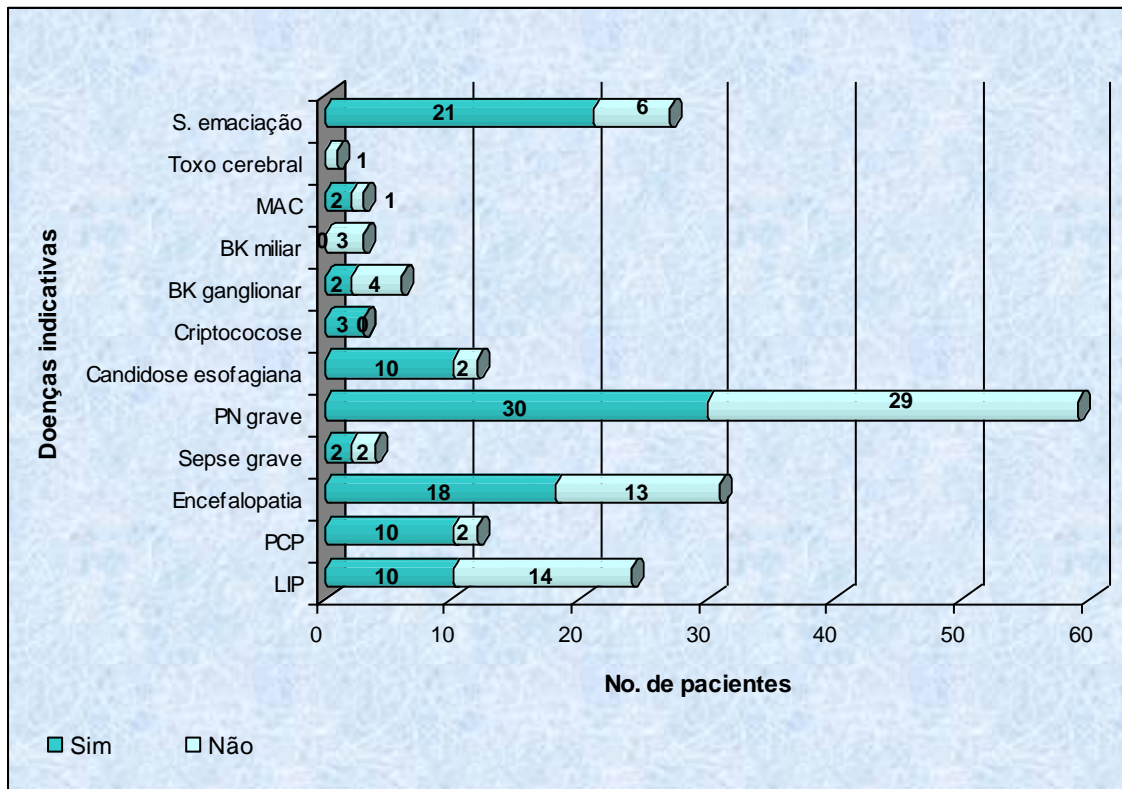


Figura 14 – Distribuição das doenças indicativas de aids por óbito das 130 crianças estudadas no IFF, 1990 a 2004.

Das 130 crianças, 15 não utilizaram quaisquer esquemas de terapia anti-retroviral (Tabela 15 / gráfico 18). Cento e quinze pacientes (88,4%) fizeram uso de anti-retroviral por no mínimo 12 semanas, 13 foram a óbito antes de iniciarem o tratamento e 2 estão sem tratamento. Destes, 1 apresentava a classificação N2 e o outro A1. Um pouco mais da metade dos pacientes, 73 pacientes (56,2%) iniciaram este tratamento com esquema de terapia combinada com duas ou três drogas, e 42 (32,3%) iniciaram com monoterapia (Tabela 16).

Tabela 16 - Distribuição por esquema inicial de ARV das 130 crianças estudadas no IFF, 1990 a 2004.

Esquema	No. de pacientes	%
Dupla + tríplice	73	56,2
Mono	42	32,3
Não iniciou	15	11,5
Total	130	100,0

Quanto ao número de esquemas utilizados pelas 115 crianças, observamos que a maioria, 40 pacientes (34,7%) fez uso de apenas 1 esquema anti-retroviral, 23 crianças de 2 esquemas, 15 de 3 esquemas, 13 de 4 esquemas, 8 de 5 esquemas, 9 de 6 esquemas e 7 crianças de 7 esquemas.

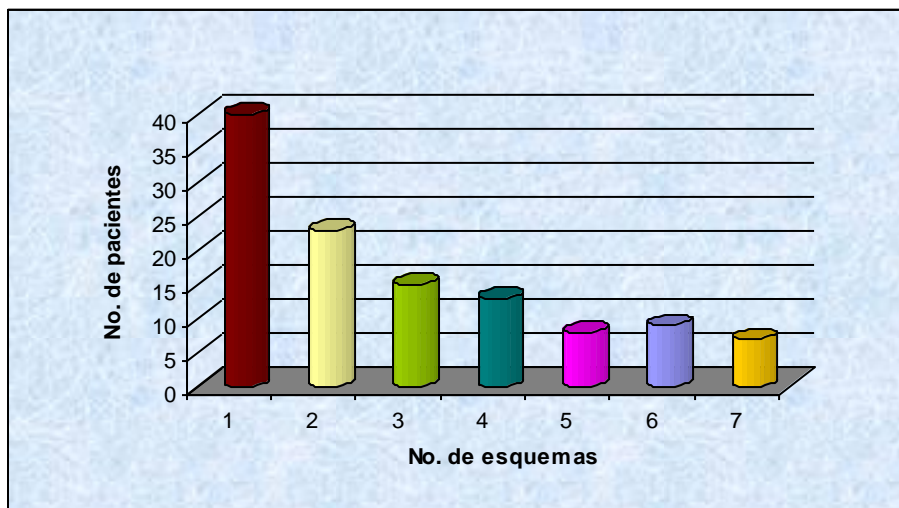


Figura 15 – Distribuição por número de esquemas ARVs utilizados por 115 pacientes estudados no IFF, 1990 a 2004.

Tabela 17 - Distribuição por número de esquemas de ARVs utilizados por 115 pacientes estudados no IFF, 1990 a 2004.

No. de esquemas	No. de pacientes	%
1	40	34,8
2	23	20,0
3	15	13,0
4	13	11,3
5	8	7,0
6	9	7,9
7	7	6,0
Total	115	100,0

Das 40 crianças que fizeram apenas 1 esquema de terapia anti-retroviral, 12 iniciaram com monoterapia e destas, todas já foram a óbito. Duas iniciaram com dupla terapia, sendo que um deles apesar de ter progredido para sintomas graves mantém categoria imunológica com imunodeficiência moderada com porcentagem de linfócitos T CD4+ 24,5%. O outro se mantém com sintomas moderados e imunodeficiência leve (provavelmente progressor lento).

A figura 16 mostra a distribuição do número de esquemas anti-retrovirais segundo esquema de terapia anti-retroviral inicial, isto é, monoterapia, terapia dupla ou triplice. Observamos que conforme foi aumentando número de esquemas, a variável terapia combinada (como terapêutica inicial) diminui, indicando que a terapia combinada (dupla ou triplice) possa ser mais eficaz, já que um menor número de crianças comparadas as com monoterapia, tiveram que utilizar um número maior de esquemas.

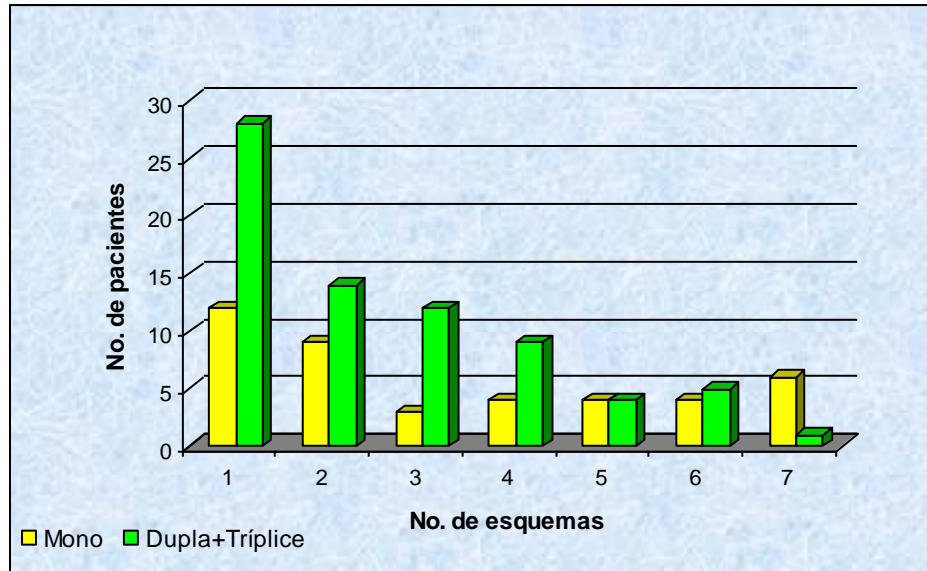


Figura 16 – Distribuição por número de esquemas ARVS por paciente segundo esquema inicial de ARV, de 115 crianças estudadas no IFF, 1990 a 2004.

Quanto às medidas descritivas, a porcentagem de linfócitos T CD4+ no início do acompanhamento variou de 1% a 46,6%, com média de 17,91%, mediana de 16,7% e desvio padrão de 11,06% (variância de 122,38). A medida de PCR-RNA inicial (carga viral) oscilou entre 180 cópias/ml e 5.000.000 cópias/ml, média de 1.817.713 cópias/ml, mediana de 1.100.000 e desvio padrão de 7.301437.

A porcentagem de linfócitos T CD4+ na progressão para aids variou entre 0,7% e 46,6%, média de 13,8%, mediana de 11,5% e desvio padrão de 10,25%. A carga viral na progressão entre 160 e 12.000.000, média de 801.916, mediana de 119.000 e desvio padrão de 2.106.233.

O valor da última porcentagem de linfócitos T CD4+ variou entre 0,7% e 54,8%, média de 25,34%, mediana de 27,49% e desvio padrão de 12,16%. A

última carga viral variou de indetectável (79) a 12.000.000, média de 239.742, mediana de 10.000 e desvio padrão de 1.320.086 (quadro 2).

Quadro 2 – Medidas Descritivas : linfócitos T CD4+ e carga viral geral e por esquema inicial de anti-retroviral

Variáveis	Medidas descritivas						
	n	Mín	Máx	Média	Md	DP	Variância
CD4 inicial	67	1	46,6	17,91	16,7	11,06	122,38
Mono	7	5	25	15,57	15	6,32	39,95
Dupla+Tríplice	58	1	46,6	18,19	16,85	11,47	131,69
C. viral inicial	49	180	5000000	1817713	1100000	7301437	5,3x10 ⁻³
Mono	-	-	-	-	-	-	-
Dupla+Tríplice	47	180	5000000	1894391	120000	7448609	5,55x10 ¹³
Log inicial	49	2,2	7,08	4,87	5,04	1,25	1,56
Mono	-	-	-	-	-	-	-
Dupla+Tríplice	47	2,2	7,08	4,89	5,07	1,27	1,60
CD4 prog AIDS	56	0,7	46,6	13,8	11,5	10,25	105,5
Mono	12	4	32	15,7	14	8,9	77,2
Dupla+Tríplice	44	0,7	46,6	13,8	11,4	10,7	114,4
C. viral prog AIDS	42	160	12000000	801916	119000	2106233	4,4x10 ⁻²
Mono	3	1200	648000	222733	19000	28945	1,36x10 ¹¹
Dupla+Tríplice	39	160	12000000	846648	140000	2179628	6,19x10 ¹²
Log prog AIDS	42	2,2	7,08	4,67	5,07	1,31	1,72
Mono	3	3,07	5,81	4,39	4,28	1,37	1,88
Dupla+Tríplice	39	2,2	7,08	4,69	5,15	1,32	1,75
Último CD4	95	0,7	54,8	25,34	27,49	12,16	147,82
Mono	22	3	52	23,6	26,1	15,1	228,7
Dupla+Tríplice	71	0,7	54,8	25,9	27,5	11,3	128,0
Última c. viral	91	79	12000000	239742	10000	1320086	1,7x10 ¹²
Mono	20	79	1600000	111578	10250	353910	1,25x10 ¹¹
Dupla+Tríplice	69	79	12000000	283601	10000	1504347	2,26x10 ¹²
Ultimo Log	91	1,9	7,08	3,91	4	1,20	1,43
Mono	20	1,9	6,2	3,76	4	1,28	1,65
Dupla+Tríplice	69	1,9	7,08	3,95	4	1,19	1,42

Quadro 3 – Variáveis Descritivas : idade do óbito, progressão para aids, progressão para aids após diagnóstico de infecção pelo HIV, óbito após diagnóstico de infecção pelo HIV, diagnóstico da infecção pelo HIV e tempo de acompanhamento, global e por esquema inicial de anti-retroviral.

Tempo (meses)	Variáveis descritivas						
	n	Mín	Máx	Média	Md	DP	Variância
Idade do óbito	43	2,87	239,53	56,21	35,5	52,43	2748,86
Mono	24	9,67	239,53	71,49	51,1	54,88	3011,96
Dupla+Tríplice	6	7,27	185,1	57,73	28,53	66,95	4482,65
Não iniciou	13	2,87	89,0	27,29	23,0	24,62	606,1
Progr. AIDS diagn HIV	105	0	72,3	10,18	3,33	16,02	256,78
Mono	39	0	51,3	10,1	3,4	13,9	193,36
Dupla+Tríplice	55	0	72,3	11,48	3,07	18,61	346,20
Não iniciou	11	0	10,5	3,97	2,43	3,81	14,5
Idade progr AIDS	105	0,6	176,6	41,0	31,5	37,17	1382,0
Mono	39	0,6	142,67	41,48	31,5	36,5	1332,1
Dupla+Tríplice	55	2,03	176,6	44,3	36,17	39,38	1550,52
Não iniciou	11	2,87	76,3	22,71	21,33	22,57	509,26
Óbito após diagn	41	0,3	83,03	19,37	12,07	21,19	449,03
Mono	23	1,7	83,03	26,35	19,73	22,97	527,71
Dupla+Tríplice	6	2,13	60,17	21,28	13,0	20,69	428,03
Não iniciou	12	0,3	22,37	5,04	1,80	7,41	54,97
Tempo de acompn	130	0,2	188,57	59,80	49,68	46,89	2108,61
Mono	42	0,2	188,57	72,37	44,67	60,32	3639,12

Dupla+Tríplice	73	0,5	169,5	62,14	60,40	34,33	1178,37
Não iniciou	15	0,3	106,0	13,27	4,10	26,81	718,83
Idade das crianças	128	0,2	163,1	36,95	25,33	35,34	1249,33
Mono	42	0,8	163,1	37,12	21,98	38,52	1483,61
Dupla+Tríplice	72	0,2	152,53	39,25	30,78	34,96	1221,99
Não iniciou	14	1,9	88,73	24,64	19,22	25,68	659,39
Idade do diagnóstico	130	0,3	162,37	35,78	25,50	33,10	1095,83
Mono	42	0,6	162,37	35,9	22,63	37,14	1379,41
Dupla+Tríplice	73	0,3	139,97	37,95	28,97	32,49	1055,80
Não iniciou	15	2,87	66,63	24,91	22,20	20,46	418,78

A curva de sobrevivência (Kaplan Meier), revela que, dos 105 pacientes que progrediram para aids, no 1º ano, 15 pacientes foram a óbito, 84,7% dos pacientes ainda estão vivos. A partir do 2º ano da data de progressão para aids, a sobrevivência foi de 77,7%, 4º ano 64,4%, 6º ano 54,2%, no 9º ano a sobrevivência dos pacientes foi de 30,9% e a partir do 12º ano a chance de sobrevivência foi de 16,0% (figura 17).

O gráfico das curvas está representado de duas formas, o primeiro é a representação geral dos 105 pacientes que progrediram para a AIDS (figura 17), no segundo (figura 18), a análise está estratificada por início de ARV (mono, dupla+tríplice e quem não iniciou).

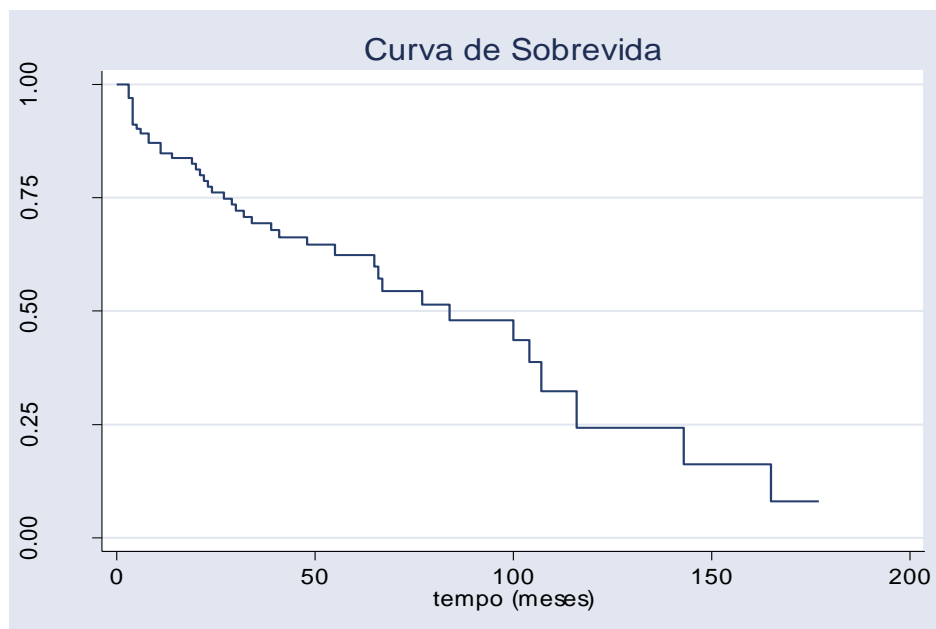


Figura 17 – Curva de sobrevivência após progressão para aids dos 105 pacientes estudados no IFF, 1990 a 2004.

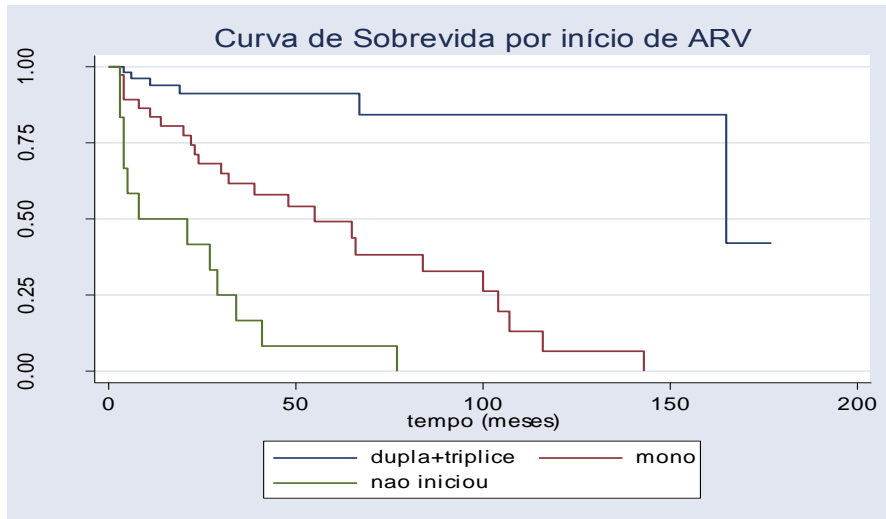


Figura 18 – Curva de sobrevivência após progressão para aids em função do esquema ARV utilizado, das 105 crianças estudadas no IFF, 1990 a 2004.

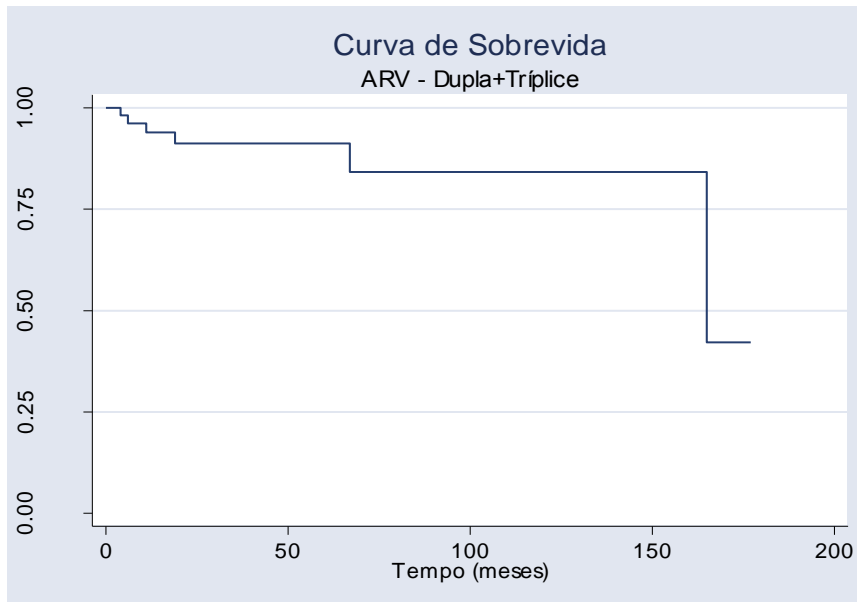


Figura 19 – Curva de sobrevivência após progressão para aids das 73 crianças estudadas no IFF, que iniciaram terapia anti-retroviral com esquema combinado (terapia dupla ou tríplice), 1990 a 2004.

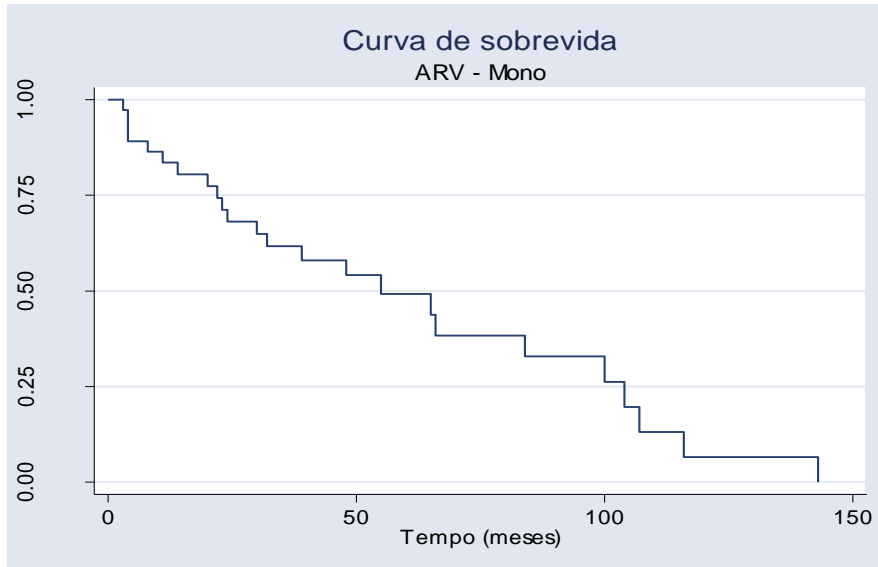


Figura 20 - Curva de sobrevivência após progressão para aids das 42 crianças estudadas no IFF, que iniciaram terapia anti-retroviral com monoterapia, 1990 a 2004.

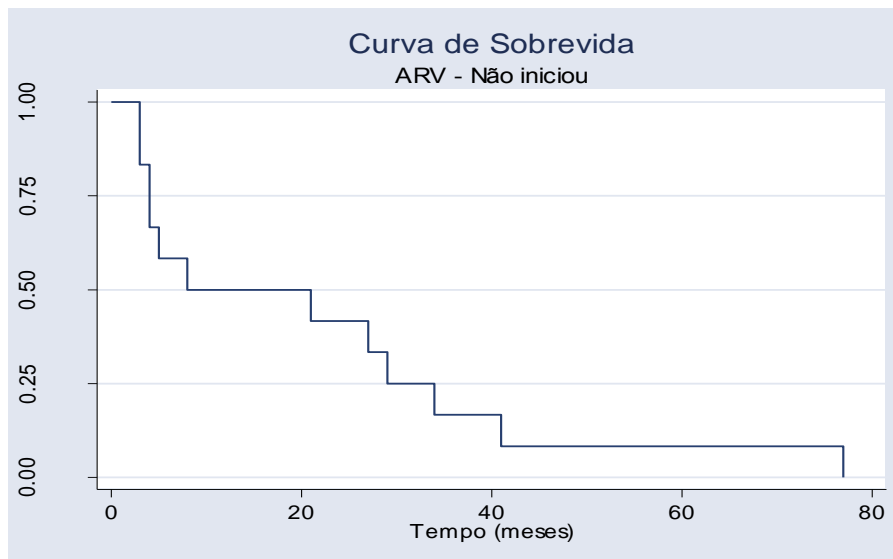


Figura 21 - Curva de sobrevivência após progressão para aids das 15 crianças que não utilizaram esquema anti-retroviral

ANÁLISE POR GRUPO – INÍCIO DE ARV

Mono

Analisando a curva dos 42 pacientes que iniciaram com Monoterapia (Figura 20), observa-se que no 1º ano, 83,4% dos pacientes ainda estão vivos, no 2º ano é de 68,1%, no 4º ano 54,1%, no 7º ano 32,3% e no 9º ano a sobrevida é de 12,9%.

Dupla+Tríplice

Analisando a curva dos 73 pacientes que iniciaram terapia anti-retroviral com esquema Duplo ou Tríplice (Figura 19), observa-se que no 1º ano, 93,8% dos pacientes ainda estão vivos, no 4º ano é de 91,1%, no 6º ano 84,1% e, no 14º ano, a sobrevida se mantêm em torno de 42,0%.

Não Iniciou

Analisando a curva dos 15 pacientes que não iniciaram a terapia ARV (Figura 21), observa-se que no 1º ano após a progressão para aids, 50,0% dos pacientes ainda estão vivos, no 2º ano é de 41,6% e, no 3º a sobrevida é de 16,6%.

***“Desejo que você plante uma semente,
por mais minúscula que seja.
E acompanhe o seu crescimento.
Para que você saiba de quantas
muitas vidas é feita uma árvore”***

Victor Hugo

6-Discussão:

No Brasil, são poucos os trabalhos que tratam da evolução clínica da criança com aids e também do impacto na saúde das crianças com essas novas terapias anti-retrovirais. Para abordar tema tão abrangente como a aids na infância, seria necessário que nos estendêssemos muito além do descrito acima, no entanto não é este o objetivo deste trabalho e por isso, não pude me aprofundar em todos os temas, e algumas limitações do presente estudo devem ser mencionadas.

O estudo foi descritivo retrospectivo do tipo série de casos, baseado em anotações feitas nos prontuários pelos médicos assistentes do serviço. Por isso algumas dificuldades foram encontradas, tais como: prontuários contendo dados incompletos a respeito de variáveis de interesse, como: a adesão à terapia anti-retroviral e efeitos adversos das drogas; dificuldade em encontrar todos os prontuários dos pacientes falecidos (19 prontuários do total de 149). A fim de minimizar erros sistemáticos, os dados foram coletados apenas pela autora. Em função do estudo envolver somente um hospital de referência para aids pediátrica no Rio de Janeiro, o número de crianças pesquisadas foi relativamente pequeno, podendo este número ser pouco representativo dos pacientes infectados. Como estratificamos a população por tipo de esquema inicial de anti-retrovirais, o número de pacientes foi ainda menor e por isso somamos terapia dupla e tripla; já que o tempo entre o início do esquema duplo

e a implementação da terapia tríplice foi curto e ainda hoje, a terapia dupla tem sua indicação (Guia de Tratamento Clínico da Infecção pelo HIV em Crianças, Ministério da Saúde., 2004). Isto talvez tenha influenciado o poder estatístico dos resultados. Assim, pudemos apenas indicar a tendência em cada subgrupo. Além do número limitado de pacientes em nosso estudo, o número grande de diferentes combinações de medicações utilizadas, não nos possibilitou formular quaisquer hipóteses em relação a combinações específicas de anti-retrovirais.

Cento e trinta pacientes foram incluídos neste estudo. Destes 43 pacientes (33,1%) faleceram antes do início do estudo (Tabela 1).

Não houve diferença na distribuição por sexo e cor entre as crianças estudadas (Figuras 2 e 3), o que também é observado em literatura nacional e internacional (De Martino M, Tovo P-A, Balducci M, et al., 2000).

Diferentemente de outros trabalhos em que apenas crianças infectadas por transmissão vertical foram incluídas, por se tratar de um estudo descritivo de uma amostra de crianças acompanhadas no Rio de Janeiro, achamos que seria importante incluir todas as formas através das quais a transmissão do vírus HIV ocorreu. Os pacientes incluídos no estudo adquiriram a infecção pelo HIV basicamente através de duas vias: transmissão vertical ou perinatal (86,9%) e transfusional (10,8%) (Figura 4). No presente estudo, não pudemos avaliar a diferença no tempo de latência clínica entre pacientes expostos ao HIV por transfusão de sangue e/ou derivados e aqueles expostos por via perinatal ou vertical já que não foi um estudo prospectivo a partir do início da soropositividade desta população. Além disso, não foi possível obtermos

informações sobre o momento da transmissão (Dickover RE, Dillon M, Gillette SG, et al., 1994; Mayaux MJ, Burgard M, Teglas JP, et al., 1996); fase da doença materna (Blanche S, Mayaux MJ, Rouzioux C., 1994), carga viral e contagem de células CD 4+ maternas no momento do parto (Lambert G, Thea DM, Pliner V, et al., 1997; Mock PA, Shaffer N, Bhadrakom C., 1998), e medicamentos utilizados pelas mães; suscetibilidade genética e características intrínsecas do vírus (Just JJ, Abrams E, Louie LG, et al., 1995; Spencer LT, Ogino MT, Dankner WM, et al., 1994), dados tão importantes para o prognóstico das crianças expostas ao HIV através da via perinatal. Abrams e cols, em 2003, demonstraram através de um estudo de Coorte que crianças nascidas de mães com doença avançada, medida pela carga viral elevada (>100.000 cópis/ml), CD4+ baixo e categoria clínica C, tinham maior probabilidade de desenvolver aids ou morrer nos primeiros 2 anos de vida, comparadas com crianças nascidas de mães ainda sem aids (Abrams EJ, Wiener J, Carter R., 2003). Em 2,3% não foi possível identificar a via de transmissão. Uma das crianças com exposição ao HIV ignorada, apresentou como único fator de risco, o aleitamento cruzado por mulher soropositiva para o HIV. No entanto, como não foi possível a testagem de seus pais, já falecidos, não pudemos descartar a hipótese de serem infectados. A transmissão sanguínea do vírus HIV na população pediátrica ocorreu prioritariamente do final da década de 80 até a metade da década de 90, quando declinou rapidamente até níveis extremamente baixos _próximos a 0,5% - hoje observados. Com exceção de dois pacientes, um nascido em 1996 e outro em 1994, os 14

pacientes que adquiriram a infecção pelo HIV por transmissão sanguínea e derivados, foram transfundidos até 1992, demonstrando toda a mudança nas campanhas de banco de sangue e sua maior efetividade na testagem do vírus HIV. Dos 14 pacientes com exposição ao HIV por transfusão sanguínea e/ou hemoderivados, 10 foram a óbito. Destes, apenas 2 pacientes utilizaram esquemas combinados (terapia dupla e tríplice), e um deles sobreviveu até 15 anos e o outro até os 20 anos. A maioria dos pacientes que foram transfundidos em período neonatal, apresentou sinais e sintomas de infecção pelo HIV antes do seu quarto ano de vida. Já os pacientes que foram expostos ao HIV após o primeiro ano de vida, apresentaram seus sintomas após o sexto ano de vida. Sabemos que pacientes expostos ao HIV por transfusão de sangue e/ou derivados podem apresentar uma progressão para a doença mais similar a do adulto (mais lenta), dependendo da fase de vida que a transfusão de sangue e/ou derivados tenha ocorrido (a evolução será mais grave quanto mais cedo tiver ocorrido a transfusão) (Italian Multicenter Study, 1988; Krasinski K, Borkowsky W, Holzman RS., 1989). Assim, a tendência a um tempo maior de sobrevivência nas crianças expostas ao HIV através da via transfusional, está mais relacionada com a idade da infecção do que o modo de transmissão. Essa observação sugere que a imunidade adquirida contra agentes infecciosos nos dois primeiros anos de vida, período em que o sistema imune está ainda em desenvolvimento, influencia o curso clínico da aids de forma negativa. O número de crianças infectadas pelo HIV por transmissão vertical ou perinatal tem aumentado em todo o mundo (Unaid's –WHO 2004). Atualmente, a prevalência

de crianças infectadas pelo HIV através da transmissão vertical chega a 90% (World Health Organization, UNAIDS; 2004). Este fato demonstra a eficácia na testagem do HIV em bancos de sangue e uma maior participação da mulher, principalmente em idade fértil na epidemia, devido ao aumento da exposição heterossexual (World Health organization, UNAIDS.1998; Ministério da Saúde (Brasil) Programa Nacional de Doenças Sexualmente Transmissíveis/AIDS. AIDS - Boletim Epidemiológico. Brasília: Ministério da Saúde; 2004).

Em nosso estudo um pouco mais da metade das crianças, 75 (57,7%) apresentaram como local de residência o município do Rio de Janeiro. Atualmente, a epidemia no Brasil apresenta uma tendência a interiorização (Figura 5).

Seguindo a tendência da epidemia no Brasil em adultos, a maioria das mães destas crianças com dados sobre o grau de instrução nos prontuários 43 (100%), 36 mães (83,7%) apresentavam como grau de escolaridade o analfabetismo ou apenas o primeiro grau, completo ou incompleto (Tabela 2/Figura 6). O grau de instrução (escolaridade) é considerado um marcador importante de condição sócioeconômica. Desde 1980 observamos uma expressiva mudança no perfil da escolaridade dos casos notificados em adultos, há uma tendência ao aumento da proporção de indivíduos analfabetos e com o 1º grau, indicando a pauperização da epidemia (Guimarães MDC., 2000; Ministério da Saúde (Brasil) Programa Nacional de Doenças Sexualmente Transmissíveis/AIDS. AIDS - Boletim Epidemiológico. Brasília: Ministério da Saúde; 2004).

A maioria dos pacientes já estava em fase avançada da doença no início do seu acompanhamento no IFF, com carga viral elevada e com alguma imunodeficiência. A carga viral média no início do acompanhamento foi de 4,87 log, mediana de 5,0 log na base 10 (quadro 2). A idade média das crianças no diagnóstico da infecção pelo HIV, foi de 36 meses (3 anos), variando de 0,3 a 162 meses, mediana de 26 meses (quadro 3). Se estratificarmos por esquema inicial de ARV, observamos que ambas as médias foram altas (quadro 3). As crianças envolvidas no estudo já eram muito comprometidas no início de seu acompanhamento no IFF e que isto provavelmente é consequência do diagnóstico tardio; o que observamos também em outros estudos (Souza EP., 1997; Persaud D, Chanwani S, Rigaud M, et al; 1992; Frederick T, Mascola L, Eller A, et al., 1994; Barret G, Victor CR., 1995). Sabe-se, hoje, que dentre os fatores prognósticos da aids na infância um dos mais importantes é a idade do diagnóstico, pois quanto mais tardio, mais se retarda o acesso destas crianças às intervenções profiláticas e terapêuticas. O diagnóstico precoce é de suma importância, uma vez que crianças apresentam uma progressão mais rápida, e apresentam com maior frequência doenças indicativas da aids nos primeiros 2 anos de vida, tendo assim um maior risco de morte até esta idade (Krasinski K, Borkowsky W, Holzman RS., 1989; Scott GB, Hutto C, Makuch R W., 1989), caso não seja instituída a terapia anti-retroviral e profilaxias. Além disso, nossos resultados estão de acordo com dados da literatura que relatam que crianças infectadas pelo HIV, especialmente aquelas infectadas por transmissão vertical, apresentam um padrão diferente da doença e da resposta à infecção primária

em relação aos adultos. Possuem um controle menor da replicação viral, e por isso apresentam carga viral muito elevada, presumidamente por base imunológica- a infecção ocorre em um sistema imune imaturo e com alta taxa de crescimento (Abrams EL, Weedon J, Steketee RW et al., 1998; De Rossi A, Masiero S, Gianquinto C et al., 1996; Palumbo PE, Fiscus S, Fowler MG, et al., 1998; Shearer WT, Quinn TC, LaRussa P, et al., 1997; Mofenson LM, Korelitz J, Meyer III WA, et al.; 1997; Palumbo PE, Kwok S, Waters S, et al., 1995). Por isso, intervenção com esquemas anti-retrovirais potentes, talvez com 4 drogas, em fase precoce, quando o vírus ainda é mais homogêneo, pode ter um impacto ainda maior (Dickover RE, Dillon M, Leung K-M, et al., 1998; Dunn DT, Gibb DM, Duong T, et al., 2003). Morris e cols, 1996 demonstraram nos Estados Unidos uma mediana de 13 meses de idade ao diagnóstico nas crianças com infecção por via perinatal e de 101,5 meses de idade ao diagnóstico em crianças infectadas por outras vias de transmissão. O diagnóstico tardio se torna ainda mais grave em países em desenvolvimento, responsáveis pela maior concentração de casos de aids do mundo _ 90% (Wiktor SZ, Ekpini E, Karon JM., 1999; World Health Organization, UNAIDS, 1998; World Health Organization, UNAIDS., 2001). Adicionalmente nestes países, o diagnóstico da infecção materna também é tardio pelo baixo índice de cobertura pré-natal nas mulheres com nível de instrução reduzido, pelo elevado número de mulheres que iniciam tardiamente o pré-natal e a baixa qualidade do pré-natal oferecido. Além disso, há acesso restrito da população aos serviços de saúde, dificuldade para realização de exames laboratoriais e falta de treinamento da equipe de

saúde, que não considera essa possibilidade diagnóstica na infância (Sampson JH, Neaton J., 1994; Acurcio FA, Guimarães MDC., 1996). Em relação ao diagnóstico materno no Brasil, apesar de todo esforço empreendido desde a divulgação do protocolo PACTG 076, a capacidade de detecção dos casos ainda é muito inferior ao desejado. Segundo Veloso e cols, 1999 dos 12.898 partos de gestantes HIV positivos ocorridos no Brasil em 1998, apenas 2.512 utilizaram zidovudina injetável, ou seja 19,5%. Considerando-se que quase todas as gestantes aceitam realizar a testagem para o HIV e que a a disponibilidade da zidovudina injetável foi contínua neste período, conclui-se que o diagnóstico das gestantes soropositivas para o HIV foi muito inferior ao necessário (Veloso VG, Vasconcelos AL, Grinsztejn B., 1999).

Neste estudo, a grande maioria não fez o protocolo PACTG 076 pois nasceram em data anterior à disponibilização deste protocolo no Brasil, instituído em 1996. O protocolo PACTG 076 foi utilizado em apenas 3,8% das crianças infectadas (Tabela 6), sendo assim, a grande maioria das crianças que fizeram em conjunto ou não com suas mães este protocolo no IFF, não foram infectadas (Pone MVS., 2002). As mães foram caso índice da infecção pelo HIV na família em 57,7% dos casos (Tabela 5). Isto demonstra que houve alguma melhora em nosso sistema para a detecção da infecção pelo HIV nas gestantes (no início da epidemia as crianças eram na maioria das vezes o caso índice da infecção pelo HIV em sua família). Além disso, demonstra também a importância da testagem do HIV no pré-natal, sua eficácia, e de alguma forma, podendo então melhorar a abordagem adequada com esquemas profiláticos e terapêuticos no lactente

exposto. A média do tempo de acompanhamento global das crianças foi de 59,80 meses (aproximadamente 5 anos), mediana de 49,68 meses, variando entre 0,3 a 188,57 meses (quadro 3). Grubman e cols em 1995, relataram um período de acompanhamento de 48 meses entre o diagnóstico até a última consulta em crianças infectadas por via vertical. Achado similar ao nosso estudo foi encontrado por Gray e cols, 2001 (European collaborative Study, 2001).

Dos 130 pacientes estudados, 115 pacientes utilizaram algum esquema ARV durante seu acompanhamento, independente das drogas e associações utilizadas (Tabela 16). Destes, quarenta e dois (36,5%) iniciaram com monoterapia e setenta e três pacientes (63,5%) com terapia combinada (Tabela 16). Dos 15 pacientes que não utilizaram ARVs, 13 não a utilizaram porque morreram antes de poder instituí-las e 2 por ainda não haver indicação formal para iniciar esta terapêutica. Em relação ao número de esquemas ARV, podemos observar neste estudo, que a maioria que fez uso de apenas um esquema, iniciou sua terapia com esquema de drogas combinadas (Tabela 17/Figura 15). Um maior número de esquemas foi utilizado em pacientes que iniciaram sua terapia com uma droga (Figura 16). Isto pode ser explicado pela maior eficácia da terapia combinada, com ou sem inibidor de protease, em diminuir a carga viral, promovendo assim um maior restabelecimento do sistema imune por um tempo mais prolongado e assim, necessitando de um número menor de esquemas ARVs. As crianças que nasceram após 1996, quando foi instituída no Brasil recomendação para início da terapêutica do HIV com esquema combinado (tabela 4) em fase precoce da infecção pelo HIV (antes de

apresentar qualquer sintoma da categoria clínica C), tiveram uma progressão mais lenta para aids. Quanto mais saudável a criança é no início do tratamento ARV, mais elas sobrevivem: 90% das crianças que são assintomáticas no início do tratamento estarão vivas aos 5 anos, enquanto apenas 25% das crianças com manifestações clínicas da categoria C (The European Collaborative Study., 2001).

Ao analisarmos as freqüências das manifestações clínicas associadas à infecção pelo HIV, observamos que a pneumonia bacteriana teve a maior freqüência (tabela 9) e foi a responsável pelo maior número de internações (tabela 11). Mesmo iniciando o esquema ARV com terapia combinada, esta infecção se mantém com maior freqüência e como a principal causa de internação. Estes resultados são compatíveis com vários estudos nacionais e internacionais (Chearskul S, Chotpitayasunondh T, Simonds RJ, et al., 2002;). Doença pulmonar, especialmente infecções bacterianas, é considerada a manifestação clínica mais relevante da aids tanto em crianças como em adultos (Langston C, Cooper ER, Goldfarb J, et al., 2001), podendo, com freqüência, ser uma das primeiras manifestações da doença na faixa etária pediátrica (Oleske J, Minnetor A, Cooper R, et al., 1983; Rubinstein A, Sicklick M, Gupta A, et al., 1983; Scott Buck BE., 1984). Após a pneumonia, e excetuando a candidose oral recorrente, os sinais e sintomas da categoria A foram os mais frequentes (Tabela 9). Souza em 1997, estudando 68 crianças com infecção pelo HIV, relatou que uma proporção significativa de crianças apresentava linfadenopatia (91,2%), hepatomegalia (61,8%), esplenomegalia (50%) e aumento de parótidas

(39,7%), sendo esses achados incluídos entre os mais freqüentemente encontrados (Souza EP., 1997; Chearskul S, Chotpitayasunondh T, Simonds RJ, et al., 2002). Outros autores já haviam chamado atenção para o diagnóstico diferencial entre infecção pelo HIV e síndrome de mononucleose, principalmente se essas manifestações eram persistentes (European Collaborative Study., 1991; Tovo PA, de Martino M, Gabiano C, et al., 1992; Galli L, de Martino M, Tovo P-A, et al., 1995). Tovo e cols, 1992, em trabalho realizado na Itália, relataram que os achados clínicos mais freqüentes em crianças com infecção vertical pelo HIV no primeiro ano de vida, foram hepatomegalia (86,8%), linfadenopatia (78,8%), esplenomegalia (75,3%). Apesar destas crianças apresentarem sinais e sintomas leves precocemente, as crianças infectadas por transmissão vertical, vivem sem sinais e sintomas graves durante a maior parte de suas vidas (The European collaborative Study, 2001). Anemia, diarréia crônica ou recorrente, e tuberculose pulmonar também foram frequentes em nosso estudo (Tabela 9). Outros estudos têm demonstrado que anemia e diarréia (Chearskul S, Chotpitayasunondh T, Simonds RJ, et al., 2002) são manifestações comuns em crianças infectadas pelo HIV em idade precoce. O fígado e o trato gastrintestinal são alvos precoces do vírus e que a probabilidade de manifestar anemia antes do tratamento com AZT sugere que o HIV, mais do que a droga, pode ser responsável pela maioria dos casos de anemia (Galli L, de Martino M, Tovo P-A, et al., 1995). Diferentemente de estudos internacionais, a tuberculose teve uma freqüência elevada em nosso estudo. Vinte seis pacientes foram acometidos pela doença, sendo que sete apresentaram a forma

disseminada (anexo 7). Diferentemente dos países desenvolvidos, a tuberculose ainda tem uma alta prevalência no Brasil, e as crianças são infectadas provavelmente pelos seus pais, que muitas vezes apresentam co-infecção pelo *Mycobacterium tuberculosis*. Assim, quando mais de um membro da família se apresenta com tuberculose devemos sempre considerar a infecção pelo HIV.

Alguns estudos demonstravam que LIP ocorria em aproximadamente 25 a 40% das crianças sintomáticas que adquiriram a infecção pelo HIV por via vertical. Era uma das doenças indicativas de aids mais freqüentes, mas a partir do uso da terapia combinada, hoje seu diagnóstico é bem menos freqüente (The European Collaborative Study, 2001; Granados JMS, Amador JTR, Miguel SR, et al., 2003). Neste estudo, 24 pacientes (18,5%) apresentaram LIP (tabela 8). Das 24 crianças, 16 iniciaram tratamento anti-retroviral com monoterapia, 6 com terapia dupla e 2 com terapia tríplice (anexo 5). Os dois que iniciaram esquema anti-retroviral com terapia tríplice eram progressores lentos e fizeram diagnóstico muito tardio. LIP apesar de ser uma doença indicativa de aids, está substancialmente associada a um melhor prognóstico. A sobrevida entre crianças no qual a LIP é o primeiro indicador de aids é semelhante à sobrevida entre crianças que nunca tenham apresentado uma doença indicativa de aids (Simpson BJ, Shapiro ED, Andiman WA., 2000).

A cardiomiopatia ocorreu em 15 crianças (11,5%) (tabela 9). Esta doença parece ter um curso crônico nas crianças infectadas pelo HIV e por isso é mais comum em crianças mais velhas e está associada à alta letalidade (Langston C, Cooper ER, Goldfarb J, et al., 2001; Ammann AJ., 2003). Em estudo italiano, os

autores estratificaram os pacientes em progressores lentos e rápidos e demonstraram uma freqüência de miocardiopatia de 7% e 21% respectivamente (Italian Register for HIV Infection in Children, 1994). Hoje, com a terapia HAART, observamos que a miocardiopatia tem sido importante causa de morte em crianças tratadas com esse esquema, já que sobrevivem por um tempo maior e é mais comum nas formas avançadas de aids (Langston C, Cooper ER, Goldfarb J, et al., 2001).

Dentre as doenças indicativas de aids da categoria C (sinais e sintomas graves), as infecções bacterianas graves foram as mais freqüentes (Tabela 9). Infecções bacterianas graves ocorrem com uma freqüência aumentada em crianças infectadas pelo HIV. Aproximadamente 25% destas terão pelo menos uma infecção bacteriana invasiva. A infecção pelo HIV acarreta na criança alterações importantes na sua imunidade celular e humoral. A destruição dos linfócitos T CD4+ pelo HIV é o ponto inicial da disfunção imune. Ocorre, portanto, linfopenia, com diminuição do número e alterações funcionais de linfócito T CD4+, e inversão da relação CD4/CD8. As anormalidades dos linfócitos B têm grande impacto e grande relevância clínica na aids pediátrica. Há um aumento do número de células B circulantes, com produção de anticorpos não funcionantes e hipergamaglobulinemia, além de anormalidades na quimiotaxia e fagocitose. Como conseqüência de todos esses achados, a criança infectada pelo HIV é, alvo freqüente de infecções, que podem se manifestar com maior gravidade e altas taxas de letalidade (Bernstein LJ, Ochs HD, Wedgewood RJ, et al., 1985; Borkowsky W, Rigaud M, Krasinski K et al.,

1992). Sua resposta imune frente a um patógeno pode estar muito prejudicada, afetando portanto, a evolução de muitas infecções, a resposta aos diferentes tratamentos e às medidas preventivas existentes (Rosenberg ZF, Fauci AS., 1991; Amman AJ., 2003). Não são raras a otite média, sinusite e infecções cutâneas. Em nosso estudo, 62 pacientes (47,7%) apresentaram IVAS recorrentes e 59 pacientes (45,4%) infecções graves, múltiplas ou recorrentes (tabela 9). Krasinski e cols reviram retrospectivamente 71 crianças infectadas pelo HIV no período de julho de 1983 a janeiro de 1987 (Krasinski K, Borkowsky W, Holzman RS., 1989). Foi observado que em 63% dos casos foi necessária a realização de cultura bacteriana em algum momento de sua evolução e que 37% tinham infecção bacteriologicamente documentada. Houve 125 episódios de infecção bacteriana em 27 crianças, sendo mais frequente a pneumonia (19%), infecções de trato respiratório superior (19%), infecções de vias urinárias (19%) e infecções em feridas cirúrgicas (10%). Bacteremias ocorreram em 28% dos episódios de infecção bacteriana, sendo em 14% dos casos sem foco aparente (bacteremia primária). Pneumococo foi o germe mais isolado em hemocultura (31%). O pneumococo é o agente principal das infecções bacterianas graves na infância, sendo este o microrganismo mais isolado nas pneumonias e bacteremias. Foi também observado que crianças com menos de dois anos de idade e com níveis baixos de linfócitos T CD4+ (menor que 200 células/mm³) têm risco maior de adquirir infecções bacterianas graves. Carvalho e cols em 1997, também descreveram o achado de pneumonia de repetição em 52,4% das crianças acompanhadas em Santa Catarina com infecção

sintomática pelo HIV. Monfenson e cols em 1998 chamam a atenção para a ocorrência freqüente de pneumonia entre crianças infectadas pelo HIV e sugerem que episódios múltiplos de pneumonia aguda representam um marcador de progressão da doença e de disfunção imunológica (Mofenson LM., 1998). Os agentes etiológicos são os mesmos encontrados em crianças sem infecção pelo HIV. Em virtude da importância das infecções em crianças com infecção pelo HIV, o CDC incluiu as infecções bacterianas graves recorrentes como doença indicativa de aids e como manifestação grave da infecção pelo HIV na nova classificação .

Na primeira década da epidemia de aids, foi estimado que 31 a 90% das crianças infectadas pelo HIV desenvolveram encefalopatia (European Collaborative Study, 1990). Atualmente, já se tem estimativas bem mais baixas da sua prevalência. Encefalopatia pelo HIV é uma manifestação comum em crianças sintomáticas infectadas pelo HIV, particularmente no primeiro ano de vida. No primeiro ano de vida, 10% das crianças infectadas desenvolvem encefalopatia comparado a 0,3% em adultos. Após dois anos de vida 1% das crianças desenvolverão encefalopatia; similar aos adultos. O vírus HIV parece invadir o SNC através de macrófagos, em uma fase precoce durante o curso da infecção pelo HIV (Ammann AJ., 2003). Baixa porcentagem de linfócitos T CD4+, carga viral elevada e Ag p24 positivo estão significativamente associados à ocorrência de encefalopatia (Lindsey JC, Hughes MD, McKinney RE, et al., 2000;). Em nosso estudo, 31 pacientes (23,8%) dos 130 pacientes apresentaram alterações do sistema nervoso central como anormalidades

motoras progressivas, microcefalia, atrofia cortical, calcificação de gânglios da base, dentre outras (tabela 9). Outros estudos têm achado resultados semelhantes. Lobato e cols em 1995 demonstraram em estudo com 1.811 crianças, que 23% destas apresentaram encefalopatia. Uma porcentagem similar, 21% foi encontrada por Cooper e cols em 1998.

O centro de Controle de Doenças Infecciosas (CDC) estabeleceu, em 1997, a denominação “wasting syndrome” (Síndrome de Emaciação) para os indivíduos infectados pelo HIV com perda involuntária de 10% do peso com diarreia crônica ou fraqueza, associada com febre prolongada ou não. A depleção intensa de massa corporal parece ser multifatorial e dentre os conhecidos estão ingestão oral diminuída, por anorexia, lesão bucal, alterações neurológicas; má absorção, principal consequência da doença diarreica, infecções oportunistas, enteropatia relacionada ao HIV; alteração do metabolismo, como o hipermetabolismo e a maior oxidação de proteínas e carboidratos; efeito de citocina___ o TNF, IL-1 induz anorexia, maior catabolismo de proteínas e menor metabolismo de lipídios. Vinte e sete crianças (20,8%) das 130 apresentaram síndrome de emaciação neste estudo (Tabela 9). Em países em desenvolvimento, onde as condições socioeconômicas são menos favoráveis, a desnutrição é bem mais freqüente e o diagnóstico de infecção pelo HIV e simplesmente desnutrição se confundem. Assim o grau de suspeição para o diagnóstico de infecção pelo HIV em crianças com desnutrição e atraso do desenvolvimento psicomotor por carência alimentar deve ser elevado.

Após o advento da terapia combinada, particularmente incluindo inibidor de protease, e de profilaxias para germes oportunistas, especialmente SMX-TMP para PCP, a frequência destas infecções caiu significativamente, conseqüente à diminuição de morbidade da aids. Das 130 crianças do nosso estudo, apenas 11 pacientes (8,5%) não utilizaram profilaxia para PCP (Tabela 8). Destas, 10 apresentaram PCP, 5 vindo a falecer por esta causa, no seu primeiro ano de vida. A grande parte destas crianças, era o caso índice da sua família para infecção pelo HIV, e por isso não utilizavam esta profilaxia. Dados da literatura têm demonstrado que este tipo de infecção tem uma forma rapidamente progressiva, abrindo muitas vezes o quadro de imunodeficiência, principalmente em crianças menores de 12 meses (Langston C, Cooper EL, Goldfarb J, et al., 2001; Chearskul S, Chotpitayasunondh T, Simonds RJ, et al., 2002). Apenas 2 crianças que tiveram PCP ainda estão em acompanhamento no IFF. Os lactentes que sobrevivem a um episódio inicial infecção oportunística grave, têm maior chance de se tornarem assintomáticos ou ter apenas manifestações clínicas de caráter leve por períodos prolongados, mesmo sem terapia ARV potente. A infecção por CMV se manifesta de modo semelhante. Em nosso estudo duas crianças fizeram uso de profilaxia secundária para CMV; ambas tiveram retinite por este germe em idade avançada, mas apresentavam imunodeficiência grave e estavam em estágio final da aids (Tabela 8/figura 7).

Ao compararmos as frequências das manifestações clínicas indicativas de aids por início de terapia ARV, verificamos que, apesar de não encontrarmos diferenças estatisticamente significativas, observamos, na grande maioria das

doenças uma tendência à queda em suas freqüências quando iniciada terapêutica com esquema ARV com terapia combinada (Tabela 14). Essa mesma tendência não foi observada com toxoplasmose cerebral, criptococose e candidose esofagiana. A terapia combinada prolongou a sobrevivência das crianças infectadas pelo HIV, sugerindo assim, um risco cumulativo de adquirir infecções durante os anos de vida. Há uma tendência ao aumento do número de casos dessas infecções com a elevação da faixa etária. Encontramos uma maior freqüência de infecções por fungo em crianças maiores de 5 anos, provavelmente devido a fatores semelhantes.

No que se refere ao número de internações, a maioria das crianças apresentou de uma a cinco internações (tabela 10). Ao compararmos os dois subgrupos, podemos verificar que as crianças que iniciaram o esquema ARV com monoterapia tiveram um número menor de internações do que as crianças que iniciaram com terapia dupla ou tríplice (Figura 8). Podemos levantar aqui algumas hipóteses: primeira - as crianças do subgrupo com terapia dupla ou tríplice estão vivendo mais tempo e assim podem apresentar um maior número de internações; segunda - nem todas as crianças do subgrupo de monoterapia fizeram seu diagnóstico no IFF e poderiam já ter apresentado internações anteriores que não foram computadas neste estudo; terceira - neste subgrupo (monoterapia) também estão incluídos as crianças que adquiriram a infecção pelo HIV através de transfusão sanguínea, tendo portanto, na maioria das vezes, uma evolução mais similar à do adulto (Krasinski K, Borkowsky W, Holzman RS., 1989).

Um grupo de vinte e nove crianças (27,6%) progrediu para aids no seu primeiro ano de vida, a maioria delas com infecções invasivas (anexo 5). No outro grupo 56 crianças (53,4%) apresentaram a definição de aids entre os 13 e 72 meses e o terceiro grupo com 20 crianças (19%), se mantiveram livre de sintomas da aids até os 73 meses de vida (anexo 5). A taxa de progressão para aids ou morte no primeiro ano de vida, varia de 15% a 40% nos diferentes estudos (Bamji M, Thea DM, Weedon J, et al., 1996; The European Collaborative Study, 1994; The European Collaborative Study, 1997; Diaz C, Hanson C, Cooper ER, et al., 1998; European Collaborative Study, 2001). Quarenta e uma crianças (39%) tiveram como diagnóstico de progressão para aids pneumonia invasiva grave ou recorrente; 14 crianças (14,3%), síndrome de emaciação; 12 (11,4%), encefalopatia pelo HIV; 5 (4,9%), PCP; 3 (2,8%), tuberculose disseminada; abscesso pulmonar, esofagite por HSV, esofagite por CMV e sepse grave, uma cada uma (0,9%) (anexo 5). A porcentagem de linfócitos T CD4+ < 15% foi responsável por 24% da definição de aids em 26 crianças. A comparação entre os subgrupos nos mostra uma tendência à diminuição do número de pacientes que progrediram para aids, nos que iniciaram esquema de terapia ARV com terapia dupla ou tríplice (Figura 10). Como em muitos pacientes a data do diagnóstico da infecção pelo HIV coincidiu com a data de progressão para aids, este resultado pode estar subestimado. A porcentagem de linfócitos T CD4+ na progressão para aids variou entre 0,7% a 46,6%, com média de 13,8% e mediana de 11,5% (quadro 2). Isto confirma a descrição encontrada na literatura: o grau de imunodeficiência não está

necessariamente associado às manifestações clínicas, principalmente em crianças abaixo dos 30 meses. Simpson e cols, em 2000, estudando 44 crianças infectadas pelo HIV, relataram que em 14 crianças que progrediram para aids com LIP, 5 casos; PCP, 3 casos; encefalopatia pelo HIV, 2 casos; e infecção bacteriana invasiva, candidose esofagiana, infecção disseminada por HSV e síndrome de emaciação com 1 caso cada, ocorreram em crianças com porcentagem de linfócitos T CD4+ $\geq 25\%$ (Simpson BJ, Shapiro ED, Andiman WA., 2000). Pacientes mais jovens (até 2 anos de vida) têm 3 vezes mais chance de apresentarem doenças indicativas de aids e morte do que pacientes mais velhos com a mesma porcentagem de células T CD4+ (Chearskul S, Chotpitayasunondh T, Simonds RJ, et al., 2002; Krasinski K, Borkowsky W, Holzman R., 1989).

Neste estudo 43 crianças (33%) faleceram (tabela 1). Comparando o número de pacientes que foram a óbito com o esquema inicial de ARV, verificamos uma redução estatisticamente significativa naqueles que iniciaram com terapia combinada (tabela 13/Figura 12). Estes dados estão de acordo com a literatura, demonstrando o impacto da terapia combinada, especialmente esquemas incluindo IPs, na diminuição na taxa de mortalidade da população pediátrica (Gortmaker SL, Hughes M, Cervia J, et al., 2001).

Observamos tendência a aumento da porcentagem de células T CD4+ e diminuição da contagem de carga viral, no final do acompanhamento das crianças (quadro 2). Entretanto, sabemos que apesar da maior eficácia dos esquemas terapêuticos atuais, a dinâmica da replicação viral na criança,

especialmente aquelas que adquiriram a infecção pelo HIV por exposição vertical, é muito mais elevada do que a do adulto e que mesmo as crianças que iniciaram o tratamento ARV com esquema tríplice, em muitas delas, não se alcança carga viral indetectável (Resino S, Bellón J M, Sánchez-Ramon S., et al; 2002).referencia Neste estudo isto se explica, pelo fato de muitas crianças terem utilizado vários esquemas de tratamentos prévios. Em adição, o fato de algumas crianças terem sido expostas ao AZT durante a gestação, pode sugerir que tenha ocorrido maior resistência viral aos esquemas anti-retrovirais administrados. Algumas doses podem resultar em concentrações insuficientes para inibir a replicação viral completamente; causando precocemente a ocorrência de quasiespécies resistentes às drogas administradas.

Em relação à análise das curvas de sobrevida após a data de progressão para aids, podemos observar que a proporção de óbitos em crianças nos primeiros anos de vida é bem maior do que em crianças mais velhas (Figura 17). Vários estudos demonstram resultados similares (Krasinski et al 1989). A progressão da doença é mais lenta após o 1º ano de vida, e aos 6 anos, aproximadamente 40% das crianças infectadas terão progredido para aids ou morte (Krasinski K, Borkowsky W, Holzman R., 1989; European Collaborative Study, 2001). Esta observação sugere que a maturidade do sistema imune alcançado em crianças mais velhas, pode influenciar o curso da doença. Podemos observar pela curva de sobrevida das crianças que não iniciaram terapia ARV (figura 21), que o período entre o início dos sintomas graves e o óbito é muito mais curto do que as crianças que iniciaram esquema ARV com

terapia combinada (figura 19) e também com monoterapia (figura 20) (apesar da monoterapia não alterar a morbimortalidade da aids na infância). Sabemos que em crianças infectadas por transmissão vertical, o momento da infecção, o padrão e a magnitude da replicação viral durante a fase inicial da infecção primária tem um grande valor prognóstico e identificamos dois grupos de pacientes: os progressores rápidos e lentos. Em nosso estudo 26 crianças (20%) faleceram nos primeiros 4 anos de vida (progressores rápidos), 94 (72%) sobreviveram acima dos 4 anos (progressores intermediários ou lento) e 10 (7,6%) ainda estão vivos em idades inferiores a 4 anos (Anexo 7). Deste modo podemos identificar um viés em nosso trabalho, o estudo não foi prospectivo pela soropositividade das crianças e sim através da identificação dos sintomas clínicos. Além disso, não avaliamos os fatores da gestação e maternos que poderiam influenciar a expressão precoce de sintomas (Abrams EJ, Weedon J, Steketee RW, et al., 1998).

Dos 15 pacientes que não utilizaram ARV, 13 (86%) evoluíram para óbito, 12 até o 3ºano de vida e apenas 1 faleceu aos 5 anos. Cinco deles a causa do óbito foi PCP; 2, MAC; 2, tuberculose disseminada; 2, sepse foco pulmonar; 1, sepse por CMV e 1, sepse gastrointestinal (Anexo 7). Podemos observar que nossos dados estão de acordo com a literatura: as crianças que apresentavam manifestações clínicas graves, tinham um forte preditor independente de risco de morte (Tabela 15/Figura 13). Antes da instituição da terapia combinada, especialmente a terapia tríplice, crianças com diferentes síndromes clínicas, apresentavam diferentes prognósticos. Além disso, as

características demográficas e familiares estavam associadas a diferentes tipos de infecção. Assim, na toxoplasmose, tem que haver exposição a animais ou alimentos mal cozidos, na tuberculose uma história epidemiológica positiva e assim por diante.

A infecção pelo HIV por si, não é na maioria das vezes a causa do óbito. Assim tratamentos efetivos e as profilaxias para germes oportunistas, particularmente para PC também tiveram um grande impacto na sobrevivência, principalmente em crianças menores de 2 anos de idade (Chearskul S, Chotpitayasunondh T, Simonds RJ, et al., 2002).

Se compararmos as 3 curvas de sobrevivência (figura 18), poderemos observar que os pacientes que iniciaram terapia ARV com esquema combinado (terapia dupla ou tríplice), têm uma expectativa de sobrevivência após o diagnóstico de aids bem maior do que os outros 2 grupos. Estes resultados estão de acordo com a literatura e mostram o caráter agressivo da história natural da aids na criança: uma progressão mais rápida da doença, demonstrando uma melhora importante com o uso de monoterapia, e melhora ainda maior, após a introdução da terapia combinada, especialmente a terapia HAART (De Martino M, Tovo P-A, Baducci MD, et al., 2000; Gortmaker SL, Hughes M, Cervia J, et al., 2001). Blanche e cols, em 1990 estimaram em seu estudo, em crianças francesas infectadas por via vertical, que 48% destas, morreram dentro de 3 anos após a progressão para aids (Blanche S, Tardieu M, Duliege A-M, et al., 1990). Barnhart e cols obtiveram resultado semelhante (Barnhart HX, Cadwell MB, Thomas P, et al., 1996).

A recomendação de início da terapêutica em fase precoce da infecção pelo HIV (antes de sinais e sintomas graves) com esquemas com drogas combinadas, retardou a progressão clínica e a deterioração imunológica; diminuindo o número de infecções oportunistas, a morbidade da doença e também a mortalidade. Favoreceu a produção de resposta virológica mais intensa e prolongada, retardando assim o desenvolvimento de resistência do HIV às drogas (Mueller BU, Sleasman J, Nelson RP, et al., 1998; Gulick RM, Mellors JW, Havlir D, et al., 1998).

Demonstramos em nosso estudo que os pacientes que iniciaram o tratamento anti-retroviral com terapia combinada, apresentaram uma tendência à diminuição na frequência das doenças oportunistas e não oportunistas indicativas ou associadas à aids, e um declínio significativo na letalidade. A profilaxia para PCP em combinação com este esquema terapêutico apresentou grande impacto na morbidade da aids, especialmente em crianças menores de 2 anos. Observamos também, o aumento da expectativa de vida após o diagnóstico de aids. Estes fatos demonstram uma melhora na qualidade de vida destas crianças infectadas pelo vírus HIV após a implementação da terapia combinada, especialmente quando inclui inibidores de proteases.

CONCLUSÕES

- Houve uma tendência à diminuição das manifestações clínicas associadas à aids para as crianças que iniciaram terapia anti-retroviral com esquema combinado.
- O diagnóstico da infecção pelo HIV foi tardio nesta população, com a maioria das crianças já em estágio avançado da doença no início do seu acompanhamento no IFF, o que levou provavelmente a um pior prognóstico.
- A profilaxia para PCP com SMX-TMP foi altamente eficaz, diminuindo significativamente a letalidade.
- A letalidade diminuiu com o uso de esquema inicial combinado (terapia dupla ou tríplice) de anti-retrovirais.
- A média do tempo de evolução para a aids após o diagnóstico da infecção pelo HIV foi mais longo nas crianças que iniciaram o tratamento ARV com esquemas combinados.
- Houve um aumento na expectativa de vida após o diagnóstico de aids para as crianças que iniciaram esquemas anti-retrovirais combinado.
- A tuberculose em suas variadas formas, teve freqüência elevada em nossas crianças, especialmente a forma pulmonar.
- As manifestações da categoria A como o aumento do tecido linfóide: hepatomegalia, esplenomegalia e linfadenopatia foram as manifestações clínicas mais freqüentes após a pneumonia e candidose oral.
- As infecções de vias aéreas superiores recorrente, infecções graves, múltiplas ou recorrentes tiveram em nosso estudo uma freqüência extremamente elevada, sendo a pneumonia, a infecção associada ao HIV mais freqüente e a principal causa de internação, mesmo em pacientes que iniciaram esquema anti-

retroviral com terapia combinada, seguida da candidose oral recorrente.

- Outra manifestação clínica comum associada ao HIV em nosso estudo foi a síndrome de emaciação, que confundida com desnutrição isolada, provavelmente retarda o diagnóstico da aids.
- As crianças que apresentaram LIP tiveram uma evolução mais lenta.
- Alterações do Sistema Nervoso Central, a encefalopatia pelo HIV, foi manifestação clínica importante em nossa casuística.
- Crianças com infecção pelo vírus HIV apresentaram maior propensão ao óbito nos primeiros anos de vida, provavelmente devido a um sistema imune imaturo.
- A anemia, diarreia crônica ou recorrente também foram manifestações clínicas associadas ao HIV frequentes em nossa casuística.
- Não houve variação em relação ao sexo e a cor.
- A transmissão vertical foi a principal forma de transmissão do vírus HIV nestas crianças.
- O grau de escolaridade das mães mais frequente foi o analfabetismo e o primeiro grau completo ou incompleto.
- Houve uma melhora em nosso Sistema de Saúde para a detecção da infecção pelo HIV nas gestantes e a grande maioria das crianças expostas ao HIV por via vertical que utilizou profilaxia com AZT, não foi infectada.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Abrams EJ, Weedon J, Steketee RW, Lambert G, Bamji M, Brown T, Kalish ML, Schoenbaum EE, Thomas PA, Thea DM, New York City Perinatal HIV Transmission Collaborative Study Group. Association of human immunodeficiency virus (HIV) load early in life with disease progression among HIV-infected infants. *J infect dis* 1998; 78:101-8.

Abrams EJ, Weedon J, Bertolli J, Bornschlegel K, Cervia J, Mendez H, Lambert G, Singh T, Thomas P. Aging cohort of perinatally human immunodeficiency virus-infected children in New York City. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20:511-17.

Abrams EJ, Wiener J, Carter R, Kuhn L, Palumbo P, Nesheim S, Lee F, Vink P, Bulterys M for PACTS. Maternal health factors and early pediatric antiretroviral therapy influence the rate of perinatal HIV-1 disease progression in children. *Aids* 2003; 17:867-77.

Abreu TF, Souza EP, Evangelista LA. Aspectos sociais de crianças infectadas pelo HIV: implicações no Tratamento. Programa do X Congresso Brasileiro de Infectologia Pediátrica; 20-24 de abril de 1996; Belém, Pará, Brasil.

Acurcio FA, Guimarães MDC. Acessibilidade de indivíduos infectados pelo HIV aos serviços de saúde: uma revisão de literatura. *Cad Saúde Públ* 1996; 12:233-42.

Alastair JJ, Wood MD. HIV-protease inhibitors. *Drug Ther* 1998; 338:1281-92.

Ammann AJ. Pediatric human immunodeficiency virus infection; 29: 878-951.

American Academy of Pediatrics. Provisional Committee on Pediatric AIDS. Perinatal human immunodeficiency virus testing. *Pediatrics* 1995; 95:303-07.

Arts EJ, Wainberg MA. Mechanisms of nucleoside analog antiretroviral activity and resistance during human immunodeficiency virus reverse transcription. *Antimicrob Agents Chemother* 1996; 40:527-40.

Bamji M, Thea DM, Weedon J, Krasinski K, Matheson PB, Thomas P, Lambert G, Abrams EJ, Steketee R, Heagarity M, for New York City Perinatal HIV Transmission Collaborative Study Group. Prospective study of human immunodeficiency virus-related disease among 512 infants born to infected women in New York City. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15:891-8.

Barnhart HX, Caldwell MB, Thomas P, Mascola L, Ortiz I, Hsu H, Schulte J, Parrott R, Maldonado Y, Byers R, Pediatric Spectrum of Disease Clinical Consortium. Natural history human immunodeficiency virus disease in perinatally infected children: An analysis from pediatric spectrum of disease Project. *Pediatrics* 1996; 97:710-16.

Barret G, Victor CR. Late diagnosis of HIV infection in children is common and devastating. *BMJ* 1995; 311:747.

Battles HB, Wiener LS. From adolescence through young adulthood: psychosocial adjustment associated with long-term survival of HIV. *Journal of adolescent health* 2002; 30:161-68.

Bertolli J, Hu DJ, Nieburg P, Macalalad, Simonds RJ. Decision analysis to guide choice of interventions to reduce mother-to-child transmission of HIV. *Aids* 2003; 17:2089-98.

Bernstein LJ, Ochs HD, Wedgwood RJ, Rubinstein A. Defective humoral immunity in pediatric acquired immune deficiency syndrome. *J Pediatr* 1985;107(3):352-7.

Bitnun A, Sochett E, Babyn P, Holowka S, Stephens D, Read S, King SM. Serum lipids, glucose homeostasis and abdominal adipose tissue distribution protease inhibitor-treated and naïve HIV-infected children. *Aids* 2003; 17:1319-27.

Blanche S, Tardieu M, Duliege AM, Rouzioux C, Le DF, Fukunaga K, Caniglia M, Jacomet C, Messiah A, Griscelli C. Longitudinal study of 94 symptomatic infants with perinatally acquired human immunodeficiency virus infection. Evidence for a bimodal expression of clinical and biological symptoms. *AM J Dis Child* 1990; 144:1210-15.

Blanche S, Mayaux MJ, Rouzioux C, Teglas J P, Firtion G, Monpoux F, Ciraru V N, Meier F, Tricoire J, Courpotin C, Vilmer E, Griscelli C, Delfraissy J-F, French Pediatric HIV Infection Study Group. Relation of the course of HIV disease in children to the severity of the disease in their mothers at delivery. *N Engl J Med* 1994; 330:308-12.

Blanche S, Rouzioux C, Guihard Moscavo ML, Veber S, Mayaux MJ, Jacomet C, Tricoire J, De Ville A, Vial M, Firtion G, De Crepy A, Douard D, Robin M, Courpotin C, Ciraru-Vigneron N, Le Deist F, Griscelli C. A prospective study of infants born to woman seropositive for HIV-1. *N Engl J Med* 1989; 320:1643-48.

Blanche S. Acceptability and impact of zidovudine prevention on mother-to-child transmission in France. In: Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Washington D.C., 1997.

Borkowsky W, Rigaud M, Krasinski K, Moore T, Lawrence R, Pollack H. Cell-mediated and humoral immune responses in children infected with human immunodeficiency virus in the first four years of life. *J Pediatr* 1992; 120:371-5.

Botti SHO. Implementação do Programa de Prevenção da Transmissão Vertical do HIV em Juiz de Fora – Minas Gerais. Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-graduação em Doenças Infecto-parasitárias, Universidade Federal do Rio de Janeiro, 2001 .

Buchbinder SP, Holmberg SD, Scheer S, Colfax G, O'Malley P, Vittinghoff E. Combination antiretroviral therapy and incidence of aids-related malignancies. *J AIDS* 1999; 21:S23-S26.

British HIV Association. Guidelines for the management of HIV infection in pregnant women and the prevention of mother-to-child transmission. *HIV Med* 2001; 2: 314-334.

Bryson YJ. Proposed definition for in-utero versus intrapartum transmission of HIV-1. *N Engl J Med* 1992; 327:1246-7.

Byers B, Caldwell B, Oxtoby M. Pediatric Spectrum of Disease Project. Survival of children with perinatal HIV-infection: evidence for two distinct populations. Presented at the Ninth International Conference on Aids, Berlin, 1993.

Bucher HC, Griffith LE, Guyatt GH, Sudre P, Naef M, Sendi P, Battegay M. Isoniazid prophylaxis for tuberculosis in HIV infection: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Aids* 1999; 13:501-07.

Burns DN. Influence of other maternal variables on the relationship between maternal virus load and mother-to-child transmission of HIV-1. *J Infect Dis* 1997; 175:1206-10.

Burns DN, Landesman S, Muenz LR, Nugent RP, Goedert JJ, Minkoff H, et al. Cigarette smoking, premature rupture of membranes, and vertical transmission of HIV-1 among women with low CD4+ levels. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1994;7(7):718-26.

Cameron WD, Japour AJ, Xu Y, Hsu A, Mellors J, Farthing, Cohen C, Poretz D, Markowitz M, Follansbee S, Angel JB, McMahon D, Ho D, Devanarayan V, Rode R, Salgo MP, Kempf DJ, Granneman R, Leonard JM & Sun E. Ritonavir and saquinavir combination therapy for the treatment of HIV infection. *Aids* 1999; 13:213-24.

Casartelli N, Di Matteo GB, Argentini CC, Cancrini CB, Bernardi SA, Castelli GA, Scarlatti GD, Plebani AE, Rossi PAB & Doria MA. Structural defects and

variations in the HIV-1 nef gene from rapid, slow and non-progressor children. *Aids* 2003; 17:1291-1301.

CDC (Centers for Disease Control and Prevention). Treating opportunistic infections among HIV-exposed and infected children. *MMWR* 2004; 53:1-63.

CDC (Centers for Disease Control and prevention). Revised classification system for immunodeficiency virus infection in children less than 13 years of age. *MMWR* 1994; 43(RR-12): 1-10.

CDC (Centers for Disease Control). Selected behaviors that increase risk for HIV infection among high school students-United States, 1990. *MMWR* 41:231-240, 1992.

Chandwani S, Kaul A, Bebenroth D, Kim M, Di John D, Fidelia A, Hassel A, Borskowsky W, Krasinski K. Cytomegalovirus infection in human immunodeficiency virus type 1-infected children. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15:310-14.

Chearksul S, Chotpitayasunondh T, Simonds RJ, Wanprapar N, Waranawat N, Punpanich W, Chokephaibulkit K, Mock PA, Neeyapun K, Jetawang B, Teeraratkul A, Supapol W, Mastro TD, Shaffer N. Survival, disease manifestations, and early predictors of disease progression among children with perinatal human immunodeficiency virus infection in Thailand. *Pediatrics* 2002; 110(2)

Chiasson MA, Berenson L, Li W, Schwartz S, Singh T, Schwartz S, Singh T, Forlenza S, Mojica BA, Hamburg MA. Declining HIV/AIDS Mortality in New York City. *J Aids Acquir Immune Defic Syndr* 1999; 21: 59-64.

Chougnet C, Fowke K R, Mueller BU, Smith S, Zuckerman J, Jankelevitch S, Steinberg SM, Luban N, Pizzo PA, Shearer M. Protease inhibitor and triple-drug therapy: cellular immune parameters are not restored in pediatric Aids patients after 6 months of treatment. *Aids* 1998; 12:2397-2406.

Cohan D. Perinatal HIV: special considerations. *International Aids Society- USA* 2003; 11:200-213.

Connor EM, Sperling RS, Gelber R, Kiselev P, Scott G, O'Sullivan MJ, VanDyke R, Bey M, Shearer W, Jacobson RL, Jimenez E, O'Neil E, Bazin B, Delfraissy J F, Culname M, Coombs R, Elkins M, Moye J, Stratton P, Balsley J, for the Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group. Reduction of maternal infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with

zidovudine treatment. *N Engl J Med* 1994;331:1173-1180.

Cooper ER, Charurat M, Mofenson L, Hanson IC, Pitt J, Diaz C, Hayani K, Handelsman E, Smeriglio V, Hoff R, Blattner W. Combination antiretroviral strategies for the treatment of pregnant HIV-1-infected women and prevention of perinatal HIV-1 transmission. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 29:484-494.

Cooper ER, Nugent RP, Diaz C, Pitt J, Hanson C, Kalish LA. After AIDS clinical trial 076: the changing pattern of zidovudine use during pregnancy, and the subsequent reduction in the vertical transmission of human immunodeficiency virus in a cohort of infected women and their infants. Women and Infants Transmission Study Group. *J Infect Dis* 1996;174(6):1207-11.

De Cock KM, Fowler MG, Mercier E, de Vincenzi I, Saba J, Hoff E. Prevention of mother-to-child HIV transmission in resource-poor countries: translating research into policy and practice. *Jama* 2000;283(9):1175-82.

De Martino M, Tovo P-A, Balducci M D, Galli L, Gabiano C, Rezza G, Pezzotti P for the Italian Register for HIV Infection in Children and the Italian National AIDS Registry. Reduction in mortality with availability of antiretroviral therapy for children with perinatal HIV-1 infection. *Jama* 2000; 284:190-97.

De Rossi A, Masiero S, Gianquinto C, Ruga E, Comar M, Giacca M, Chieco-Bianchi L. Dynamics of viral replication in infants with vertically acquired human immunodeficiency virus type 1 infection. *J Clin Invest* 1996; 97:323-30.

De Rossi A, Ometto L, Mammano F, Zanotto C, del Mistro A, Giaquinto C. Time course of antigenaemia and seroconversion in infants with vertically acquired HIV-1 infection. *Aids* 1993;7(11):1528-9.

De Rossi A, Giaquinto C, Ometto L, Mammano F, Zanotto C, Dunn D. Replication and tropism of human immunodeficiency virus type 1 as predictors of disease outcome in infants with vertically acquired infection. *J Pediatr* 1993;123(6):929-36.

Diaz C, Hanson C, Cooper ER, Read JS, Watson J, Mendez HA. Disease progression in a cohort of infants with vertically acquired HIV infection observed from birth: the Women and Infants Transmission Study (WITS). *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1998;18(3):221-8.

Dickover RE, Dillon M, Leung KM, Krogstad P, Plaeger S, Kwok S, Christopherson C, Deveikis A, Keller M, Stiehm ER, Bryson YJ. Early prognostic

indicators on primary perinatal human immunodeficiency virus type 1 infection: Importance of viral RNA and the timing of transmission on long-term outcome. *J Infect Dis* 1998; 178:375-87.

Dickover RE, Dillon M, Gillette SG, Deveikis A, Keller M, Plaeger-Marshall S, et al. Rapid increases in load of human immunodeficiency virus correlate with early disease progression and loss of CD4 cells in vertically infected infants. *J Infect Dis* 1994;170(5):1279-84.

Dore GJ, Li Y, McDonald A, Ree H, Kaldo JM. For the National HIV Surveillance Committee. Impact of highly active antiretroviral therapy on individual AIDS-Defining illness incidence and survival in Australia. *J Aids* 2002; 29:388-39

Douek DC, Koup RA, McFarland RD, Sullivan JL, Luzuriaga K. Effect of HIV on thymic function before and after antiretroviral therapy in children. *J Infect Dis* 2000;181(4):1479-82.

Doyle M, Atkins JT, Rivera-Matos IR. Congenital cytomegalovirus infection in infants infected with human immunodeficiency virus type 1. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15:1102-6.

DuLieu AM, Amos CI, Felton S, Biggar RJ, Goedert JJ. Birth order, delivery route, and concordance in the transmission of HIV-1 from mothers to twins. *J Pediatr* 1995; 126:625-32.

Dunn DT, Gibb DM, Duong T, Hughes M. For HIV Paediatric Markers Collaborative Study Group. Short-term risk of disease progression in HIV-1 infected children receiving no antiretroviral therapy or zidovudine monotherapy: a meta-analysis. *The Lancet* 2003; 362: 1605-11.

Dunn D, Newell A, Ades AE, Peckham CS. Risk of human immunodeficiency virus type I transmission through breastfeeding. *Lancet* 1992; 340:585-88

Dunn DT, Brandt CD, Krivine A, Cassol SA, Roques P, Borkowsky W, De Rossi A, Danamur E, Ehrnst A, Loveday C. The sensitivity of HIV-1 DNA polymerase chain reaction in the neonatal period and the relative contributions of intra-uterine and intrapartum transmission. *AIDS* 1995; 9:F7-11.

Duong T, Ades AE, Gibb DM, Tookey PA & Masters J. Vertical transmission rates for HIV in British Isles: estimates based on surveillance data. *BMJ* 1999; 319:1227-29.

Duong T, McGee M, Sharland M. Effects of antiretroviral therapy (ART) on morbidity and mortality of UK and Irish HIV infected children. *Arch Dis Child* 2002; 86(supl.1):A69.

Durak DT. Opportunistic infections and Kaposi's sarcoma in homosexual men. *N Engl J Med* 1981; 305:1465-7.

Easterbrook P J, Emami J, Moyle G, Gazzard B G. Progressive CD4 Cell depletion and death in zidovudine-treated patients. *J Acquir Immune Deficienc Syndr* 1993; 6: 927- 929.

Ehrnst A, Lindgren S, Dictor M, Johansson B, Sonnerborg A, Czajkowski J. HIV in pregnant women and their offspring: evidence for late transmission. *Lancet* 1991;338(8761):203-7.

Enger C, Graham N, Peng Y, Chmiel JS, Kingsley LA, Detels R. Survival from early, intermediate, and late stages of HIV infection. *Jama* 1996;275(17):1329-34.

Englund JA, Baker CJ, Raskino C, Mckinney RE, Petrie B, Fowler MG, Pearson D, Gershon A, McSherry GD, Abrams EJ, Schliozberg J, Sullivan JL. Zidovudine, didanosine, or both as the initial treatment for symptomatic HIV-infected children. *N Engl J Med* 1997; 336:1704-12.

European Collaborative Study – Children born to women with HIV-1 infection: natural history and risk of transmission. *Lancet* 1991; 337:253-60.

European Paediatric Lipodystrophy Group. Antiretroviral therapy, fat redistribution and hyperlipidaemia in HIV-infected children in Europe. *Aids* 2004; 18:1443-51.

Fawzi W, Msamanga GI, Splegelman D. Randomised trial of effects of vitamin supplements on pregnancy outcome and T cell counts in HIV-infected women in Tanzania. *Lancet* 1998; 351:1477-82.

Fiscus AS. Trends in HIV counseling testing and antiretroviral treatment of HIV-infected woman and perinatal transmission in North Carolina. *J Infect Dis* 1999; 180:99-105.

Franco JM, León-Leal JA, Cano-Rodrigues A, Pineda JA, Macias J, Rubio A, Rey C, Sanchez B, Lissen E. CD4+ and CD8+ T lymphocyte regeneration after anti-retroviral therapy in HIV-1-infected children and adult patients. *Clin Exp Immunol* 2000; 119:493-98.

Frederick T, Mascola L, Eller A, O'Neil L, Byers B. Progression of human immunodeficiency virus disease among infants and children infected perinatally

with human immunodeficiency virus or through neonatal blood transfusion. Los Angeles County Pediatric AIDS Consortium and the Los Angeles County-University of Southern California Medical Center and the University of Southern California School of Medicine. *Pediatr Infect Dis J* 1994;13(12):1091-7.

Frederick T, Thomas P, Mascola L, Hsu H-W, Rakusan T, Mapson C, Weedon J, Bertolli J. Human immunodeficiency virus-infected adolescents: a descriptive study of older children in New York City, Los Angeles County, Massachusetts and Washington, DC. *Pediatr Infect Dis* 2000; 19:551-5.

French collaborative study- European Collaborative Study, 1997. Blanche et al. *J Acquired Immune Def Synd and Human Retro*; 14:442-50

Gabiano C, Tovo PA, de Martino M. Mother-to-child transmission of HIV-1. Risk of infection and correlates of transmission. *Pediatrics* 1992; 90:369-74.

Galán I, Jiménez J L, González-Rivera M, De José M I, Navarro M L, Ramos J T, Mellado M J, Gurbindo M D, Bellón J M, Resino S, Cabrero E, Muñoz-Fernández. Virological phenotype switches under salvage therapy with lopinavir-ritonavir in heavily pretreated HIV-1 vertically infected children. *Aids* 2004; 18:247-55.

Galli L, de Martino M, Tovo PA, Gabiano C, Zappa M, Giaquinto C. Onset of clinical signs in children with HIV-1 perinatal infection. *Italian Register for HIV Infection in Children. Aids* 1995;9(5):455-61.

Galli L, de Martino M, Tovo PA, Gabiano C, Zappa M. Predictive value of the HIV paediatric classification system for the long-term course of perinatally infected children. *Int J Epidemiol* 2000;29(3):573-8.

Garcia PM, Kalish LA, Pitt J, Minkoff H, Quinn TC, Burchett SK, Kornegay J, Jackson B, Moye J, Hanson C, Zorrilla C, Lew JF. Maternal levels of plasma human immunodeficiency virus type 1 RNA and the risk of perinatal transmission. *N Engl J Med* 1999; 341:394-402

Garry R. Potential mechanisms for the cytopathic properties of HIV. *AIDS* 1989; 3:683-694.

Gesner M, Di John D, Krasinski K. Increased soluble CD8 (sCD8) in human immunodeficiency virus 1-infected children in the first month and year of life. *Pediatr infect Dis J* 1994; 13:986-8.

Gifford AL, Bormann JE, Shively MJ, Wright BC, Richman DD, Bozzette SA. Predictors of self-reported adherence and plasma HIV concentrations in patients

on multidrug antiretroviral regimens. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000;23(5):386-95.

Gibb DM, Newberry A, Klein N, de Rossi A, Grosch-Woerner I & Babiker A. Immune repopulation after HAART in previously untreated HIV-1- infected children. *Lancet* 2000; 355:1331-36.

Gibb A, Duong T, Mc Gee L. Effects of ART on morbidity and mortality of UK and Irish HIV infected children. In: XIV International AIDS Conference, Barcelona, 2002.

Giorgi JV, Lyles RH, Matud JL, Yamashita TE, Mellors JW, Hultin LE, Jamieson BD, Margolick JB, Rinaldo CR, Phair J P, Detels R. The Multicenter Aids Cohort Study. Predictive value of immunologic and virologic markers after long or short duration of HIV-infection. *J AIDS* 2002; 29:346-355.

Goedert JJ, DuLiege AM, Amos CI. High risk of HIV-1 for first-born twings. The International Registry of HIV-Exposed Twings. *Lancet* 1991; 338:1471-75.

Goldenberg RL, Vermund SH, Goepfert AR. Choriodecidual inflammation: A potentially preventable cause of perinatal HIV transmissions? *Lancet* 1998; 352:1927-30.

Gortmaker SL, Hughes M, Cervia J, Brady M, Johnson GM, Seage GR, Song L Y, Dankner WM, Oleske JM. Effect of combination therapy including protease inhibitors on mortality among children and adolescents infected with HIV-1. *N Engl J Med* 2001; 345:1522-28.

Gottlieb MS, Schroff R, Schanker HM, Weisman JD, Fan PT, Wolf RA, Saxon A. *Pneumocystis carinii* pneumonia and mucosal candidiasis in previously homosexual men: Evidence of a new acquired cellular immunodeficiency. *N Engl J Med* 1981; 305:1425-31.

Goulder PJ, Brander C, Tang Y, Tremblay C, Colbert RA, Addo MM, Rosenberg ES, Nguyen T, Allen R, Trocha A, Altfeld M, He S, Bunce M, Funkhouser R, Pelton SI, Burchett SK, McIntosh K, Korber BT, Walker BD. Evolution and transmission of stable CTL escape mutations in HIV infection. *Nature* 2001; 412:334-38

Granados JMS, Amador JTR, Miguel SF, Tomé MIG, Conejo PR, Vivas PF, Pollán JC, Contreras JR, Espert AN. Impact of highly active antiretroviral therapy on the morbidity and mortality in spanish human immunodeficiency virus-infected children. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22:863-7.

Grub S, Schwarzwald HL, Kline MW, Jorga K. Pharmacokinetics of zidovudine in children during long term treatment. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21(7):712-3.

Grubman S, Gross E, Lerner-Weiss N, Hernandez M, McSherry GD, Hoyt LG. Older children and adolescents living with perinatally acquired man immunodeficiency virus infection. *Pediatrics* 1995;95(5):657-63.

Guia de Tratamento DST/AIDS. Ministério da Saúde, 2004.

Guay LA, Musoke P, Fleming T, Bagenda D, Allen M, Nakabiito C, Sherman J, Bakaki P, Ducar C, Deseyve M, Emel L, Mirochnick M, Fowler MG, Mofenson L, Miotti P, Dransfield K, Bray D, Mmiro F, Jackson JB. Intra-partum and neonatal single-dose nevirapine compared with zidovudine for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 in Kampala, Uganda. *Lancet* 1999; 354:795-802.

Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection antiretroviral therapy on the morbidity and mortality in spanish human immunodeficiency virus-infected children. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22:863-7.

Guimarães MDC. Estudo temporal das doenças associadas à aids no Brasil, 1980-1999. *Cadernos de Saúde Pública* 2000;

Gulick RM, Mellors JW, Havlir D, Eron JJ, Gonzalez C, McMahon D, Jonas L, Meibohm A, Holder D, Schleif WA, Condra JH, Emini EA, Isaacs R, Chodakewitz JA, Richman DD. Simultaneous vs sequential initiation of therapy with indinavir, zidovudine, and lamivudine for HIV-1 infection. *JAMA* 1998; 280: 35-41.

Gutman LT, St. Claire KK, Weedy C. The epidemiologic intersection in children of sexual abuse and AIDS. In the American Pediatric Society and the Society for Pediatric Research Abstracts. Anaheim, CA: 1990. P 172A.

Hogg RS, Yip B, Kully C, Craib KJP, O'Shaugnessy MV, Schechter MT, Montaner JSG. Improved survival among HIV-infected patients after initiation of triple-drug antiretroviral regimens. *C M A J* 1999; 160:659-65.

Horsburgh CRJ, Caldwell MB, Simonds RJ. Epidemiology of disseminated nontuberculous mycobacterial disease in children with acquired immunodeficiency syndrome. *Pediatr Infect Dis J* 1993; 12:219-22.

Howland LC, Gortmaker SL, Mofenson LM, Spino C, Gardner JD, Gorski H, Fowler MG, Oleske J. Effects of negative life events on immune suppression in children and youth infected with human immunodeficiency virus type 1. *Pediatrics* 2000; 106: 540-46.

Hsu HW, Pelton S, Williamson JM, Thomas P, Mascola L, Ortiz I. Survival in children with perinatal HIV infection and very low CD4 lymphocyte counts. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000;25(3):269-75.

Hussey RE, Richardsdson NE, Kowalski M. A soluble CD4 protein selectively inhibits HIV replication and syncytium formation. *Nature* 1988; 331:78-81.

Hutto C, Parks WP, Lai SH, Mastrucci MT, Mitchell C, Munoz J, et al. A Hospital-based prospective study of perinatal infection with human immunodeficiency virus type 1. *J Pediatr* 1991;118(3):347-53.

Italian Multicenter Study. Epidemiology, clinical features, and prognostic factors of paediatric HIV infection. *Lancet* 1988;: 1043-45.

Ionnadis JPA, Abrams EJ, Ammann A, Bulterys M, Goedert JJ, Gray L, Korber B T, Mayaux MJ, Mofenson LM, Newell M-L, Shapiro DE, Teglas JP, Wilfert CM. Perinatal Transmission of human immunodeficiency virus type 1 by pregnant women with RNA virus load <1000 copies/mL. *J Infect Dis* 2001; 183:539-45.

Ioannidis JPA, Contopoulos-Ioannidis DG, Rosenberg PS, Goedert JJ, De Rossi A, Espanol T, Frenkel L, Mayaux MJ, Newell M-L, Pahwa SG, Rousseau C, Scarlatti G, Sei S, Sen L, O'Brien TR. Effects of CCR- Δ 32 and CCR2-64I alleles on disease progression of perinatally HIV-1 infected children: an international meta-analysis. *Aids* 2003;17:1631-38.

Italian Multicenter Study. Epidemiology, clinical features, and prognostic factors of paediatric HIV infection. *Lancet* 1988; 1043-45.

Italian Register for HIV Infection in Children. Features of children perinatally infected with HIV-1 surviving longer than 5 years. *Lancet* 1994; 343:191-95.

Jacobson LP, Yamashita TE, Detels R, Margolick JB, Chmiel JS, Kingsley LA, Melnick S, Muñoz A. For the Multicenter Aids Cohort Study. Impact of potent antiretroviral therapy on the incidence of kaposi's sarcoma and non-hodgkin's lymphomas among HIV-1-infected individuals. *J AIDS* 21:S34-S41.

Johnson JP, Nair P, Hines SE, Seiden SW, Alger L, Revie DR. Natural history and serologic diagnosis of infants born to human immunodeficiency virus-infected women. *Am J Dis Child* 1989;143(10):1147-53.

Johnson BT, Carey MP, Marsh KL, Levin KD, Scott-Sheldon LAJ. Interventions to reduce sexual risk for the immunodeficiency virus in adolescents, 1985-2000. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003; 157:381-88.

Johan-Liang R, Cervia JS, Noel GJ. Characteristics of human immunodeficiency virus-infected children at time of death: na experience in the 1990s. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16:1145-50.

John GC, Kreiss J. Mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1. *Epidemiol Rev* 1996; 18:149-57.

John GC, Nduati RW, Mbori-Ngacha D, Overbaugh J, Welch M, Richardson BA. Genital shedding of human immunodeficiency virus type 1 DNA during pregnancy: association with immunosuppression, abnormal cervical or vaginal discharge, and severe vitamin A deficiency. *J Infect Dis* 1997;175(1):57-62.

Jones G, Steketee RW, Black RE, Bhutta ZA, Morris SS, and the Bellagio Child Survival Study Group. How many child deaths can we prevent this year? *Lancet* 2003; 362:65-71.

Just JJ, Abrams E, Louie LG, Urbano R, Wara D, Nicholas SW. Influence of host genotype on progression to acquired immunodeficiency syndrome among children infected with human immunodeficiency virus type 1. *J Pediatr* 1995;127(4):544-9.

Kalish LA, McIntosh K, Read JS, Diaz C, Landesman SH, Pitt J, Rich KC, Shearer WT, Davenny K, Lew JF. Evaluation of human immunodeficiency virus (HIV) type 1 load, CD4 cell level, and clinical class as time-fixed and time-varying markers of disease progression in HIV-1-infected children. *J Infect Dis* 1999; 180:1514-20.

Kalish LA, Pitt J, Lew J, Landesman S, Diaz C, Hershow R. Defining the time of fetal or perinatal acquisition of human immunodeficiency virus type 1 infection on the basis of age at first positive culture. Women and Infants Transmission Study (WITS). *J Infect Dis* 1997;175(3):712-5.

King SM, Edwards V, Blaser S, Smith ML, Rieder M, Read SE. Evaluation of the role of routine serial cranial computed tomography in the management of children with human immunodeficiency virus infection. *Pediatric Aids and HIV infection: Fetus to Adolescent* 1997; 8:15-22.

Kline MW, Van Dyke RB, Lindsey JC, Gwynne M, Culname M, McKinney RE, Nichols S, Mitchell WG, Yogev R, Hutcheon N, and the AIDS Clinical Trials Group 240 Team. A randomized comparative trial of stavudine (d4T) versus

zidovudine (ZDV, AZT) in children with human immunodeficiency virus infection. *Pediatrics* 1998; 101:214-20.

Krasinski K, Borkowsky W, Holzman R. Prognosis of human immunodeficiency virus infection in children and adolescents. *Pediatr Infect Dis J*. 1989; 8:216-220.

Krasinski K, Borkowsky W, Bonk S, Lawrence R, Chandwani S. Bacterial infections in human immunodeficiency virus-infected children. *Pediatr Infect Dis J* 1988; 7:323-8.

Krivine A, Firtion G, Cao L, Francoual C, Henrion R, Lebon P. HIV replication during first weeks of life. *Lancet* 1992; 339:1187-9.

Krogstad P, Lee S, Johnson G, McNamara J, Moye J, Jackson JB, Aguayo R, Dieudonne A, Khoury M, Mendez H, Nachman S, Wiznia A. Nucleoside-analogue reverse-transcriptase inhibitors plus nevirapine, zidovudine, or zalcitabine for pretreated children infected with human immunodeficiency virus type 1. *Clin Infect Dis* 2002; 34:991-1001.

Kuhn L, Abrams EJ, Palumbo P, Bulterys M, Aga R, Louie L, Hodge T. Maternal versus paternal inheritance of HLA class I alleles among HIV-infected children: consequences for clinical disease progression. *Aids* 2004; 18:1281- 89.

Kuhn L, Steketee RW, Weedon J, Abrams EJ, Lambert G, Bamji M, Schoenbaum E, Farley J, Steve RN, Palumbo P, Simonds RJ, Thea DM. Distinct risk factors for intrauterine and intrapartum human immunodeficiency virus transmission and consequences for disease progression in infected children. *J Infect Dis* 1999; 179:52-8.

Lambert G, Thea DM, Pliner V, Steketee RW, Abrams EJ, Matheson P. Effect of maternal CD4+ cell count, acquired immunodeficiency syndrome, and viral load on disease progression in infants with perinatally acquired human immunodeficiency virus type 1 infection. New York City Perinatal HIV Transmission Collaborative Study Group. *J Pediatr* 1997;130(6):890-7.

Langston C, Cooper ER, Goldfarb J, Easley KA, Husak S, Sunkle S, Stare TJ, Colin AA. For the P2C2 HIV Study Group. Human immunodeficiency virus-related mortality in infants and children: Data from the pediatric pulmonary and cardiovascular complications of vertically transmitted HIV (P²C²) HIV Study Group. *Pediatrics* 2001; 107:328-38.

Landesman SH, Kalish LA, Burns DN, Minkoff H, Fox HE, Zorilla C, Garcia Fowler MG, Mofenson L, Tuomala R. Obstetrical factors and the transmission of

HIV-1 from mother-to-child. *N Engl J Med* 1996; 334:1617-23.

Lee LM, Karon JM, Selik R, Neağ JJ, Fleming PL. Survival after diagnosis in adolescents and adults during the treatment era, United States, 1984-1997. *JAMA* 2001; 285:1308-15.

Leonard E, McComsey GA. Metabolic complications of antiretroviral therapy in children. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22:77-84.

Lifson JD, Reyes GR, McGrath MS, Stein BS, Engleman EG. AIDS retrovirus induced cytopathology: giant cell formation and involvement of CD4 antigen. *Science* 1986;232(4754):1123-7.

Lindsey JC, Hughes MD, McKinney RE, Cowles MK, Englund JA, Baker CJ, Burchett SK, Kline MW, Kovacs A, Moyer J. Treatment-mediated changes in human immunodeficiency virus (HIV) type 1 RNA and CD4 cell counts as predictors of weight growth failure, cognitive decline, survival in HIV-Infected children. *The journal infectious diseases* 2000; 182:1385-93.

Lifson J, Reyes G, McGrath M. AIDS retrovirus induced cytopathology: giant cell formation and involvement of CD4 antigen. *Science* 1986; 232:1123-27.

Loussert-Ajaka I. HIV-1 detection in cervicovaginal secretions during pregnancy. *AIDS* 1997; 11:1575-81.

Luzuriaga K, McQuillen P, Aliment A, Somasundaran M, Hesselton R, Sullivan J L. Early viremia and immune response in virus type 1 infection. *J Infect Dis* 1993; 167:1008-1013.

Lyll EGH. Paediatric HIV in 2002 _ a treatable and preventable infection. *J Clin Vir* 2002; 25:107-19.

Madhi SA, Ramasamy N, Bessellar TG, Saloojee H, Klugman K. Lower respiratory tract infections associated with influenza A and B viruses in area with a high prevalence of pediatric human immunodeficiency type 1 infection. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21:291-97.

Mandelbrot L, Mayaux MJ, Bongain A, Berrebi A, Moudoub-Jeanpetit Y, Benifla JL. Obstetric factors and mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1: the French perinatal cohorts. SEROGEST French Pediatric HIV Infection Study Group. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175(3 Pt 1):661-7.

Martin A, Smith DE, Carr A, Ringland C, Amin J, Emery S, Hoy J, Workman C, Duong N, Freund J, Cooper DA, for the Mitochondrial Toxicity (MITOX) Study Group. Reversibility of lipoatrophy in HIV-infected patients 2 years after switching from a thymidine analogue to abacavir: the MITOX Extension Study. *Aids* 2004; 18:1029-36.

Martino M, Tovo PA, Balducci M, Galli L, Gabiano C, Rezza G, Pezzotti P. For the Italian Register for HIV Infection in Children and the Italian National AIDS Registry. Reduction in mortality with availability of antiretroviral therapy for children with perinatal HIV-1 infection. *JAMA* 2000; 284:190-97

Marseille E, Kahn JG, Mmiro F, Guay L, Musoke P, Fowler MG, Jackson JB. Cost effectiveness of single-dose nevirapine regimen for mothers and babies to decrease vertical HIV-1 transmission in sub-Saharan Africa. *Lancet* 1999; 354:803-09.

Masur H, Michelis MA, Greene JB, Onorato I, Stouwe RA, Holzman RS. An outbreak of community-acquired *Pneumocystis carinii* pneumonia: initial manifestation of cellular immune dysfunction. *N Engl J Med* 1981;305(24):1431-8.

Mayaux MJ, Blanche S, Rouzioux C, Le Chenadec J, Chambrin V, Firtion G. Maternal factors associated with perinatal HIV-1 transmission: the French Cohort Study: 7 years of follow-up observation. The French Pediatric HIV Infection Study Group. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1995;8(2):188-94.

Mayaux MJ, Burgard M, Teglas JP, Cottalorda J, Krivine A, Simon F, et al. Neonatal characteristics in rapidly progressive perinatally acquired HIV-1 disease. The French Pediatric HIV Infection Study Group. *Jama* 1996;275(8):606-10.

Mayaux MJ, Dussaix E, Isopet J, Rekacewicz C, Mandelbrot L, Ciraru-Vigneron N. Maternal virus load during pregnancy and mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1: the French perinatal cohort studies. SEROGEST Cohort Group. *J Infect Dis* 1997;175(1):172-5.

McDonald K S. Mother-to-child class I HLA concordance increases perinatal HIV-1 transmission. *J Infect Dis* 1998; 77:551-56.

McGowan JP, Crane M, Wiznia AA, Blum S. Combination antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus-infected pregnant women. *Obstet Gynecol* 1999;94(5 Pt 1):641-6.

McKinney RE, Jr., Johnson GM, Stanley K, Yong FH, Keller A, O'Donnell KJ. A randomized study of combined zidovudine-lamivudine versus didanosine monotherapy in children with symptomatic therapy-naive HIV-1 infection. The Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 300 Study Team. *J Pediatr* 1998;133(4):500-8.

McKinney RE, Robertson WR, and the Ducke Pediatric Aids Clinical Trials Unit. Effect of human immunodeficiency virus infection on the growth of young children. *J Pediatr* 1993; 123:579-82.

Mellors JW, Kingsley LA, Rinaldo CR Jr, Todd JA, Hoo BS, Kokka RP, Gupta P. Quantitation of HIV-1 RNA in plasma predicts outcome after seroconversion. *Ann Intern Med* 1995; 122:S73-79.

Melvin AJ, Mohan KM, Arcuino LA, Edelstein RE, Frenkel LM. Clinical, virologic and immunologic responses of children with advanced human immunodeficiency virus type 1 disease treated with protease inhibitors. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16:968-74.

Miller TL, Mawn BE, Orav EJ, Wilk D, Weinberg GA, Nicchitta J, Furuta L, Cutroni R, McIntosh K, Burchett S and Corbach S. The effect of protease inhibitor therapy on growth and body composition in human immunodeficiency virus type 1-infected children. *Pediatrics* 2000; 107

Miller TL. Nutritional aspects of HIV-infected children receiving highly active antiretroviral therapy. *Aids* 2003; 17:S130-140.

Ministério da Saúde. Programa Nacional de DST/AIDS. Boletim Epidemiológico. Brasília: Ministério da Saúde; 2003.

Ministério da Saúde (Brasil). Programa Nacional de Doenças Sexualmente Transmissíveis/AIDS. AIDS - Boletim Epidemiológico. Brasília: Ministério da Saúde; julho 2004).

Ministério da Saúde (Brasil). Programa Nacional de DST/Aids. Guia de tratamento clínico da infecção pelo HIV em crianças. Brasília : Ministério da Saúde; 2004.

Minkoff H, Burns DN, Landesman S, Youchah J, Goedert JJ, Nugent RP. The relationship of the duration of ruptured membranes to vertical transmission of human immunodeficiency virus. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173(2):585-9.

Miotti PG, Taha TET, Kumwenda NI, Broadhead R, Mtimavalye LAR, Chipangwi JD, Liomba G, Biggar RJ. HIV transmission through breastfeeding. A Study in Malawi. *Jama* 1999; 282:744-49.

Mock PA, Shaffer N, Bhadrakom C, Siriwasin W, Chopitayasunondh T, Chearskul S, Young NL, Roongpisuthipong A, Chinayon P, Kalish ML, Parekh B, Mastro TD for the Bangkok Collaborative Perinatal HIV Transmission Study Group. Maternal viral load and timing of mother-to-child HIV transmission, Bangkok, Thailand. *Aids* 1999; 13:407-14.

Mofenson LM. Epidemiology and determinants of vertical HIV transmission. *Semin Pediatr Dis* 1994; 5:525-65.

Mofenson LM, Korelitz J, Meyer WA, Bethel J, Rich K, Pahwa S, Moyer JJr, Nugent R, Read J. The relationship between serum human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) RNA level, CD4 lymphocyte percent, and long-term mortality risk in HIV-1-infected children. *J Infect Dis* 1997; 175: 1029-38.

Mofenson LM. Human retroviruses. In: Feigin R D, Cherry J D. *Textbook of Pediatric Infectious Diseases*. 4 ed. Philadelphia: Wb Saunders, 1998; p. 2169-226.

Mofenson LM, Fowler M G. Interruption of materno-fetal transmission. *Aids* 1999; 13:S205-S14.

Mofenson LM, Harris DR, Rich K, Meyer WA, Read JS, Moyer JJr, Nugent RP, Korelitz J, Bethel J, Pahwa S. Serum HIV-1 p24 antibody, HIV-1 RNA copynumber and CD4 lymphocyte percentage are independently associated with risk of mortality in HIV-1-infected children. *Aids* 1999; 13:31-9.

Mofenson LM, Harris DR, Moyer J, Bethel J, Korelitz J, Read JS, Nugent R, Meyer W. Alternatives to HIV-1 RNA concentration and CD4 count to predict mortality in HIV-1 infected children in resource-poor settings. *Lancet* 2003; 362:1625-27.

Montaner JSG, Reiss P, Cooper D, Vella S, Harris M, Conway B, Wainberg MA, Smith D, Robinson P, Hall D, Myers M, Lange JMA. For the INCAS studygroup.

A Randomized, Double-blind Trial Comparing Combinations of Nevirapine, Didanosine, and Zidovudine for HIV-Infected Patients. *JAMA* 1998;279: 930-937.

Moore RD, Chaisson RE. Natural history of HIV infection in the era of combination antiretroviral therapy. *Aids* 1999; 13:1933-42.

Mostad SB, Overbaugh J, de Vange DM, Welch MJ, Chohan B, Mandaliya K, Nyange P, Martin HL, Ndinya-Achola J, Bwayo JJ & Kreiss JK. Hormonal contraception, vitamin A deficiency, and other risk factors for shedding of HIV-1 infected cells from the cervix and vagina. *Lancet* 1997; 350:922-27.

Mueller BU, Sleasman J, Nelson RP, Sleasman J, Zuckerman J, Heath-Chiozzi M, Steinberg SM, Balis FM, Browers P, Hsu A, Saulis R, Sei S, Wood LV, Zeichner S, Katz TK, Higham C, Aker D, Edgerly M, Jarosinski P, Serchuck L, Whitcup SM, Pizzuti D, Pizzo PA. A phase I/II study of the protease inhibitor indinavir in children with HIV infection. *Pediatrics* 1998; 101: 101-9.

Nair P, Alger L, Hines S, Seiden S, Hebel R, Johnson JP. Maternal and neonatal characteristics associated with HIV infection in infants of seropositive women. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1993;6(3):298-302.

Newell ML. The European Collaborative Study. The natural history of vertically acquired HIV infection. *J Perinat Med* 1991; 1:257-62.

Newell M, Gray G & Bryson Y. Prevention of mother-to-child transmission of HIV1 infection. *AIDS* 1997; 11:S165-S172.

Nielsen K, McSherry G, Petru A, Frederick T, Wara D, Bryson Y, Martin N, Hutto C, Ammann AJ, Grubman S, Oleske J, Scott GB. A descriptive Survey of Pediatric human immunodeficiency virus-infected long-term survivors. *Pediatrics* 1997; 99E(4).

Nielsen K. Mother-to-child transmission of HIV: The state of the art. In: *Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1999; 39.

Nogueira SA, Abreu T, Pinheiro TC, Oliveira RH, Andrade MP, Bondarowski M, Fernandes I, Mercadante RT, Machado E, Garcia MFL, Sapia MCC & Lambert JS. Successful prevention of HIV transmission from mother to infant in Brazil using a multidisciplinary team approach. *The Brazilian J Infect Dis* 2001; 5:78-86.
Notermans DW, Jurriaans S, de Wolf F, Foudraire NA, de Jong JJ, Cavert W. Decrease of HIV-1 RNA levels in lymphoid tissue and peripheral blood during treatment with ritonavir, lamivudine and zidovudine. *Ritonavir/3TC/ZDV Study Group. Aids* 1998;12(2):167-73.

Notermans DW, Pakker NG, Hamann D, Foudraine NA, Kauffman RH, Meenhorst PL, Goudsmit J, Ross MTL, Schellekens PTA, Miedema F, Danner S A. Immune reconstitution after 2 years of successful potent antiretroviral therapy in previously untreated human immunodeficiency virus type 1-infected adults. *J Infect Dis* 1999; 180:1050-6.

O'Brien TR, Blattner WA, Waters D, Eyster E, Hilgartner MW, Cohen AR, et al. Serum HIV-1 RNA levels and time to development of AIDS in the Multicenter Hemophilia Cohort Study. *Jama* 1996;276(2):105-10.

O'Brien WA, Hartigan PM, Daar ES, Simberkoff MS, Hamilton JD. Changes in plasma HIV RNA levels and CD4+ lymphocyte counts predict both response to antiretroviral therapy and therapeutic failure. VA Cooperative Study Group on AIDS. *Ann Intern Med* 1997;126(12):939-45.

Oleske J, Minnetor A, Cooper R, Thomas K, dela Cruz A, Ahdieh H, Guerrero I, Joshi V V, Desposito F. Immune deficiency syndrome in children. *JAMA* 1983; 249:2345-9.

Ostrowski SR, Gerstoft J, Pedersen BK, Ullum H. A low level of CD4+CD28+ T cells is an independent predictor of high mortality in human immunodeficiency virus type 1-infected patients. *J Infect Dis* 2003;187(11):1726-34.

Paediatric European Network for Treatment of Aids (Penta). Highly active antiretroviral therapy started in infants under 3 months of age: 72-week follow-up for CD4 cell count, viral load and drug resistance outcome. *Aids* 2004; 18:237-45.

Palella FJ, Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, Aschman DJ, Holmberg SD. Declining Morbidity and Mortality Among Patients with Advanced Human Immunodeficiency Virus Infection. *The N Eng J Med* 1998; 338: 853-60.

Palumbo PE, Kwok S, Waters S, Wesley Y, Lewis D, McKinney N. Viral measurement by polymerase chain reaction-based assays in human immunodeficiency virus-infected infants. *J Pediatr* 1995;126(4):592-5.

Palumbo PE, Raskino C, Fiscus S, Pahwa S, Fowler MG, Spector SA, Englund J A, Baker CJ. Predictive value of quantitative plasma HIV RNA and CD4+ lymphocyte count in HIV-infected infants and children. *Jama* 1998; 279:756-761.

Palumbo PE, Raskino C, Fiscus S, Pahwa S. Virologic and immunologic response to nucleoside reverse-transcriptase inhibitor therapy among human

immunodeficiency virus-infected infants and children. *J Infect Dis* 1999; 179:576-83.

Paterson DL, Swindells S, Mohr J, Brester M, Vergis EN, Squier C. Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. *Ann Intern Med* 2000;133(1):21-30.

Perman SR, Moss WJ, Ryon J J, Monze M, Felicity C, Quinn TC, Griffin DE. Prolonged measles virus shedding in human immunodeficiency virus-infected children, detected by reverse transcriptase-polymerase chain reaction. *J Infect Dis* 2001; 183:532-8.

Perno C-F, Newcomb FM, Davis DA, Aquaro S, Humphrey RW, Caliò RH, and YarchoanR. Relative potency of protease inhibitors in monocytes/macrophages acutely and chronically infected with Human Immunodeficiency Virus. *J Infect Dis* 1998; 178: 413-22.

Persaud D, Chandwani S, Rigaud M, Leibovitz E, Kaul A, Lawrence R. Delayed recognition of human immunodeficiency virus infection in preadolescent children. *Pediatrics* 1992;90(5):688-91.

Pitt J, Brambilla D, Reichelderfer P, Landay A, McIntosh K, Burns D. Maternal immunologic and virologic risk factors for infant human immunodeficiency virus type 1 infection: findings from the Women and Infants Transmission Study. *J Infect Dis* 1997;175(3):567-75.

Pizzo PA, Wilfert CM. Antiretroviral therapy and medical management of the human immunodeficiency virus-infected child. *Pediatr Infect Dis J* 1993; 12:513-22.

Pone MVS, Redução da Transmissão Vertical do HIV. Experiencia do IFF de 1994 a 2004., 2002.

Rabkin CS, Testa MA, Huang J and Von Roenn JH. Kaposi's sarcoma and Non-Hodgkin's lymphoma incidence trends in Aids Clinical Trial Group Study Participants. *J AIDS* 1999; 21:S31-S33.

Resino S, Bellón JM, Sánchez-Ramón S , Gurbindo D, León JA, Ramos JT, Muñoz-Fernández MA. Impact of antiretroviral protocols on dynamics of Aids progression markers. *Arch Dis Child* 2002; 86:119-124.

Rich KC, Fowler MG, Mofenson LM, Abboud R, Pitt J, Diaz C. Maternal and infant factors predicting disease progression in human immunodeficiency virus type 1-infected infants. Women and Infants Transmission Study Group. *Pediatrics* 2000;105(1):e8.

Rogers MF, Ou CY, Rayfield M, Thomas PA, Schoenbaum EE, Abrams E. Use of the polymerase chain reaction for early detection of the proviral sequences of human immunodeficiency virus in infants born to seropositive mothers. New York City Collaborative Study of Maternal HIV Transmission and Montefiore Medical Center HIV Perinatal Transmission Study Group. *N Engl J Med* 1989;320(25):1649-54.

Rosenberg ZF, Fauci AS. Immunopathology and pathogenesis of human immunodeficiency virus infection. *Pediatr Infect Dis J* 1991; 10:230-8.

Rouzioux C, Costagliola D, Burgard M, Blanche S, Mayaux MJ, Griscelli C. Estimated timing of mother-to-child human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) transmission by use of a Markov model. The HIV Infection in Newborns French Collaborative Study Group. *Am J Epidemiol* 1995;142(12):1330-7.

Rubinstein A, Sicklick M, Gupta A, Bernstein L, Klein N, Rubinstein E, Spigland I, Fruchter L, Litman N, Lee H, Hollander M. Acquired immunodeficiency with reverse T4/T8 ratios in infants born to promiscuous and drug-addicted mothers. *JAMA* 1983; 249:2350-6.

Rutstein RM, Feingold A, Meislich D, Word B, Rudy B. Protease inhibitor therapy in children with perinatally acquired HIV infection. *Aids* 1997;11(12):F107-11.

Scott GB, Buck BE, Leterman JG, Bloom FL, Parks WP. Acquired immunodeficiency syndrome in infants. *N Engl J Med* 1984;310(2):76-81.

Rubini NPM. HIV vertical transmission in Rio de Janeiro: rate and risk factors. In: Conference on Aids, 11, 1996, Vancouver.

Ryder RW, Manzila T, Baende E, Kabagabo U, Behets F, Batter V, Paquot E, Byningo E, Heyward WL. Evidence from Zaire that breastfeeding by HIV-1 seropositive mothers is not a major route for perinatal HIV-1 transmission but does decrease morbidity. *AIDS* 1991; 4:709-14.

Sáez-Llorens X, Ramilo O. Early experience with protease inhibitors in human immunodeficiency virus-infected children. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17:728-38.

Sampson JH, Neaton J. On being poor with HIV. *Lancet* 1994; 344:1100-01.

Schaaf SH, Geldenduyts A, Gie RP, Cotton MF. Culture-positive tuberculosis in human immunodeficiency virus type 1-infected children. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17:599-604.

Schuurman R, Nijhuis M, van Leeuwen R, Schipper P, de Jong D, Collis P, Danner SA, Mulder J, Loveday C, Christopherson C, Kwok S, Boucher CAB. Rapid changes in human immunodeficiency virus type 1 RNA load and appearance of drug-resistant virus populations in persons treated with lamivudine (3TC). *J Infect Dis* 1995; 171:1411-9.

Scott GB, Buck BE, Letterman JB. Acquired immunodeficiency syndrome in infants. *N Engl J Med* 1984; 310:76-81.

Scott GB, Hutto C, Makuch RW, Mastrucci MT, O'Connor T, Mitchell CD, Trapido EJ, Parks WP. Survival in children with perinatally acquired human immunodeficiency virus type 1 infection. *N Engl J Med* 1989; 321:1791-96.

Sever JL, Rakusan TA, Ellaurie M, Frenkel N, Wyatt LS, Campos JM, O'Donnel RM, Price MV. Coinfection with herpesviruses in young children of HIV-infected women. *Pediatr Aids and Infect: Fetus to Adolescent* 1995; 6:75-82.

Shapiro DE, Sperlina R, Manderbrot L. Risk factors for perinatal human immunodeficiency virus transmission in patients receiving zidovudine prophylaxis. *Obstetrics and Gynecology* 1999; 94:897-908.

Shearer WT, Quinn TC, LaRussa P, Lew JF, Mofenson L, Almy S, Rich K, Handelsman E, Diaz C, Pagano M, Smeriglio V, Kalish LA. Viral load and disease progression in infants infected with human immunodeficiency virus type 1. *N Engl J Med* 1997; 336:1337-42.

Silverman NS, Watts DH, Hitti J, Money DM, Livingston E, Axelrod J, et al. Initial multicenter experience with double nucleoside therapy for human immunodeficiency virus infection during pregnancy. *Infect Dis Obstet Gynecol* 1998;6(6):237-43.

Simpson BJ, Shapiro ED, Andiman WA. Prospective cohort study of children born to human immunodeficiency virus-infected mothers, 1985 through 1997: trends in the risk of vertical transmission, mortality and acquired immunodeficiency syndrome indicator diseases in the era before highly active antiretroviral therapy. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19:618-24.

Simonetti SRR, Schatzmayr HG, Simonetti JP. Human immunodeficiency virus type 1: drug resistance in treated and untreated brazilian children. Mem Inst Oswaldo Cruz 2003; 98:831-37.

Singh N, Berman SM, Swindells S, Justis JC, Mohr JA, Squier C. Adherence of human immunodeficiency virus-infected patients to antiretroviral therapy. Clin Infect Dis 1999;29(4):824-30.

Soares MA, De Oliveira T, Brindeiro RM, Diaz RS, Sabino EC, Brigido L. A specific subtype C of human immunodeficiency virus type 1 circulates in Brazil. Aids 2003;17(1):11-21.

Souza EP. Aspectos epidemiológicos e clínicos da infecção pelo HIV em crianças atendidas no Instituto de Puericultura e Pediatria Martagão Gesteira da Universidade Federal do Rio de Janeiro em 1995 (dissertação de Mestrado). Rio de Janeiro (RJ): Universidade Federal do Rio de Janeiro; 1997.

Spector SA, Hsia K, Yong FH, Cabral S, Fenton T, Fletcher CV, McNamara J, Mofenson LM, Starr SE. Patterns of plasma human immunodeficiency virus type 1 RNA response to highly active antiretroviral therapy in infected children. J Infect Dis 2000; 182:1769-73.

Spencer LT, Ogino MT, Dankner WM, Spector SA. Clinical significance of human immunodeficiency virus type 1 phenotypes in infected children. J Infect Dis 1994;169(3):491-5.

Sperling RS, Shapiro DE, Coombs RW, Todd JA, Herman SA, McSherry GD. Maternal viral load, zidovudine treatment, and the risk of transmission of human immunodeficiency virus type 1 from mother to infant. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group. N Engl J Med 1996;335(22):1621-9.

Spira R, Lepage P, Msellati P, Van De Perre P, Leroy V, Simonon A. Natural history of human immunodeficiency virus type 1 infection in children: a five-year prospective study in Rwanda. Mother-to-Child HIV-1 Transmission Study Group. Pediatrics 1999;104(5):e56.

Starr SE, Fletcher CV, Spector SA, Yong FH, Fenton T, Brundage RC, Manion D, Ruiz NM, Gersten M, Becker M, McNamara J, Mofenson L. Combination Therapy With Efavirenz, Nelfinavir, and nucleoside reverse-transcriptase inhibitors in children infected with human immunodeficiency virus type 1. N Engl J Med 1999; 341:1874-81.

Starr SE, McFarland EJ, Muresan P, Fenton T, Pitt J, Douglas SD, Deveikis A, Levin MJ, Rathore MH and PACTG 299 Study Team. Phase I/II trial of intravenous recombinant interleukin-2 in HIV-infected children. *Aids* 2003; 17: 2181-2189.

Staszewski S, Ramirez JM, Tashima KT, Rachlis A, Skiest D, Stanford J, Stryker R, Johnson P, Labriola DF, Farina D, Manion DJ, Ruiz NM. Efavirenz Plus Zidovudine and Indinavir Plus Zidovudine and Lamivudine in the Treatment of HIV-1 Infection in Adults. *N Eng J Med* 1999; 341:1865-73.

Stiehm ER. Newborn factors in maternal-infant transmission of pediatric HIV infection. *J Nut* 1996; 126:S2632-S36.

Stoto M. Reducing The Odds – Preventing perinatal transmission of HIV in the United States. National Academy Press, 1999.

Stringer JSA, Sinkala M, Chapman V, Acosta EP, Aldrovandi GM, Mundenda V, Stout JP, Goldenberg RL, Kumwenda R, Vermund SH. Timing of the maternal drug dose and risk of perinatal HIV transmission in the setting of intrapartum and neonatal single-dose nevirapine. *Aids* 2003; 17:1659-65.

Süttmann U, Ocknega J, Selberg O, Hoogestraat L, Deicher H, Muller MJ. Incidence and prognostic value of malnutrition and wasting in human immunodeficiency virus-infected outpatients. *J AIDS and Human retrovirology* 1995; 8:239-246.

Teixeira PR, Vitória MA, Barcarolo J. Antiretroviral treatment in resource-poor settings: the Brazilian experience. *Aids* 2004; 18:S5-7.

Tess BH. Breastfeeding, genetic, obstetric and other risk factors associated with mother-to-child transmission of HIV-1 in São Paulo State, Brazil. *AIDS* 1998; 12:513-20.

The European Collaborative Study. Neurologic signs in young children with human immunodeficiency virus infection. *Pediatr Infect Dis J* 1990; 9:402-06.

The European Collaborative Study. Natural history of vertically acquired human immunodeficiency virus-1 infection. *Pediatrics* 1994; 94: 815-19.

The European Collaborative study. Weight, height and human immunodeficiency virus infection in young children of infected mothers. *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14:685-90.

The European Collaborative Study. Characteristics of pregnant HIV-1 infected women in Europe. *Aids Care* 1996; 8:33-42.

The European Collaborative Study. Fluctuations in Symptoms in human immunodeficiency virus-infected children. *Pediatrics* 2001; 108:116-22.

The Italian Register for HIV Infection in Children. Rapid disease progression in HIV-1 perinatally infected children born to mothers receiving zidovudine monotherapy during pregnancy. *Aids* 1999; 13:927-33.

The French Pediatric HIV Infection Study Group and European Collaborative Study. Morbidity and Mortality in European children vertically infected by HIV-1. *Aids J and Hum Retrov* 1997; 14:442-50.

The International Perinatal HIV Group. The mode of delivery and the risk of vertical transmission of HIV-1 a metanalysis of 15 prospective cohort studies. *N Engl J Med* 1999; 340:977-87.

The Italian Register for HIV Infection in Children. Combined antiretroviral reduces hyperimmunoglobulinemia in HIV-1 infected children. *Aids* 2004; 18:1423-1428.

Thorne C, Newell ML, Botet FA, Bohlin A-B, Ferrazin A, Gianquinto C, Gomez IJ, Mok JYQ, Mur A, Peltier A. The European Collaborative Study. Older children and adolescents surviving with vertically acquired HIV infection. *J AIDS* 2002; 29:396-401.

Thuret I, Michel G, Chambost H, Tamalet C, Giraud P, Brunet C, Perrimond H. Combination antiretroviral therapy including ritonavir in children infected with human immunodeficiency. *Aids* 1999, 13:81-7.

Tovo PA, de Martino M, Gabiano C, Galli L, Cappello N, Ruga E, Tullisso S, Vierucci A, Loy A, Zuccotti GV, Bucceri AM, Plebani A, Marchisio P, Caselli D, Liviadotti S, Dallacasa P, and the Italian Register for HIV Infection in Children. Mode of delivery and gestational age influence perinatal HIV-1 transmission. *Aids J Hum Retrov* 1996; 11:88-94.

Tovo PA, de Martino M, Gabiano C, Cappello N, D'Elia R, Loy A, Plebani A, Zuccotti GV, Dallacasa P, Ferraris G, Caselli D, Fundaro C, D'Argenio P, Galli L, Principi N, Stegagno M, Ruga E, Palomba E, and the Italian Register for HIV

Infection in Children. Prognostic factors and survival in children with perinatal HIV-1 infection. *Lancet* 1992; 339:1249-53.

Turner BJ, Eppes S, McKee LJ, Cosler L, Markson LE. A population-based comparison of the clinical course of children and adults with aids. *Aids* 1995; 9:65-72.

Van De Perre P. Breast milk transmission of HIV-1. Laboratorial and Clinical Studies. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2000; 918:122-27.

Vanhove GF, Schapiro JM, Winters MA, Merigan TC, Blaschke TF. Patient compliance and drug failure in protease inhibitor monotherapy. *Jama* 1996;276(24):1955-6.

Veloso VG, Vasconcelos AL, Grinsztejn B. Prevenção da transmissão vertical no Brasil. In: *Aids – Boletim Epidemiológico*. Ano XII, n. 3, Semana epidemiológica 22 – 34, jun a ago 1999. Brasília – DF, Brasil, 1999.

Vermelho LL, Silva LP. Epidemiologia da transmissão vertical do Brasil. In: *Aids – Boletim Epidemiológico*. Ano XII, n. 3, Semana Epidemiológica 22 – 34, jun a ago. 1999. Brasília – DF, Brasil, 1999.

Verweel G, Sharland M, Lyall H, Novelli V, Gibb DM, Dumont G, Ball C, Wilkins ED, Walters S, Tudor-Williams G. Nevirapine use in HIV-1-infected children. *Aids* 2003; 17:1639-47.

Viganó A, Principi N, Villa ML, Riva C, Crupi L, Trabattoni D, Shearer GM, Clerici M. Immunologic characterization of children vertically infected with human immunodeficiency virus, with slow or rapid disease progression. *J Pediatr* 1995; 126:368-74.

Vigano A, Esposito S, Arienti D, Zagliani A, Massironi E, Principi N, Clerici M. Differential development of type 1 and type 2 cytokines and beta-chemokines in the ontogeny of healthy newborns. *Biol Neonate* 1999; 75:1-8.

Viganò A, Mora S, Brambilla P, Schneider L, Merlo M, Monti L D, Manzoni P. Impaired growth hormone secretion correlates with visceral adiposity in highly active antiretroviral treated HIV-infected adolescents. *Aids* 2003; 17:1435-41.

Watson DC, Farley JJ. Efficacy of and adherence to highly active antiretroviral therapy in children infected human immunodeficiency virus type 1. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18:682-88.

Weiser B, Nachman S, Tropper P, Viscosi KH, Grimson R, Baxter G. Quantitation of human immunodeficiency virus type 1 during pregnancy: relationship of viral titer to mother-to-child transmission and stability of viral load. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994;91(17):8037-41.

Wiener LS, Battles HB, Heilman N. Public disclosure of a child's HIV infection: impact on children and families. *Aids Patient Care and STDs* 2000; 14:485-97.

Wiktor SZ, Ekpini E, Karon JM. Short-course oral zidovudine for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 in Abidjan. *Lancet* 1999; 333:781-85.

Williams AJ, Duong T, McNally LM, Tookey PA, Master J, Miller R, Lyall H, Gibb DM. *Pneumocystis carinii* pneumonia and cytomegalovirus infection in children with vertically acquired HIV infection. *Aids* 2001; 15:335-39.

Wintergerst U, Hoffman F, Solder B, Notheis G, Petropoulou T, Eberle J, Gurtler L, Belohradsky BH. Comparison of two antiretroviral triple combinations including the protease inhibitor indinavir in children infected with human immunodeficiency virus. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17:495-9.

Wit FWNM, van Leeuwen R, Weverling GJ. Outcome and predictors of failure of highly active antiretroviral therapy: one-year follow-up of a cohort of human immunodeficiency virus type 1-infected persons. *J Infect Dis* 1999; 179:790-8.

World Health Organization, UNAIDS. *Aids Epidemic Update: December 2004*. Geneva: WHO; December 2004.

World Health Organization, UNAIDS. *Aids Epidemic update: December 1998*.

Zaba B, Whiteside A, Boerma JT. Demographic and socioeconomic impact of aids: taking stock of the empirical evidence. *Aids* 2004; 18:S1-7.

Zijenah LS, Moulton LH, Iliff P, Nathoo K, Munjoma MW, Mutasa K, Malaba L, Zvandasara P, Ward BJ, Humphrey J and ZVITAMBO Study Group. Timing of mother-to-child transmission of HIV-1 and infant mortality in the first 6 months of life in Harare, Zimbabwe. *Aids* 2004; 18:273-80.

Zink WE, Zheng J, Persidsky Y, Poluektova L, Gendelman HE. The neuropathogenesis of HIV-1 infection. *Immun Med Microb* 1999; 26: 233-41.

ANEXOS

ANEXO 1: Ficha de avaliação de dados epidemiológicos, clínicos e imunológicos

1-Identificação:

- 1.1-Nome: _____
1.2- Reg: _____ 1.3- DN: _____
1.4- Sexo: 1-F 2-M ()
1.5- Cor: 1-B 2-PD 3-N 4-Outros 9-Ig ()
1.6- Nome da mãe: _____
1.7 - Endereço: _____
1.8- Bairro: _____ Tel: _____ Cel: _____
1.9- Nível de escolaridade da mãe: 1-1° 2-2° 3-3° 4- analfabeto
9-Ig ()

2- Transmissão:

- 1-Perinatal 2-Transfusional 3-Sexual 4-Outros 9-Ig ()

3. Classificação no início do acompanhamento no IFF:

Data:

- 1-N1 2-N2 3-N3 4-A1 5-A2 6-A3 7-B1 8-B2 9-B3 10-C1 11-C2
12-C3 13- Ignorada ()

4. Início de Acompanhamento no IFF: ___/___/___

5. Vacinação em dia no início do acompanhamento no IFF:

- 1-sim 2-não 3- Ig ()

6. Terapia ARV:

- Esquema 1- _____ de ___/___/___ a ___/___/___
Esquema 2- _____ de ___/___/___ a ___/___/___
Esquema 3- _____ de ___/___/___ a ___/___/___
Esquema 4- _____ de ___/___/___ a ___/___/___
Esquema 5- _____ de ___/___/___ a ___/___/___
Esquema 6- _____ de ___/___/___ a ___/___/___
Esquema 7- _____ de ___/___/___ a ___/___/___
Esquema 8- _____ de ___/___/___ a ___/___/___

7. Profilaxias:

PCP: _____

Drogas: _____

Data:

___/___/___ a ___/___/___

13.Carga Viral

Log:

Data:

____/____/____
____/____/____
____/____/____
____/____/____
____/____/____
____/____/____
____/____/____
____/____/____
____/____/____
____/____/____
____/____/____
____/____/____
____/____/____
____/____/____
____/____/____

14. Número de cels CD4

%:

Data:

____/____/____
____/____/____
____/____/____
____/____/____
____/____/____
____/____/____
____/____/____
____/____/____
____/____/____
____/____/____
____/____/____
____/____/____
____/____/____
____/____/____
____/____/____
____/____/____
____/____/____
____/____/____
____/____/____

15. Internações:

Data: ____/____/____ a ____/____/____
____/____/____ a ____/____/____
____/____/____ a ____/____/____
____/____/____ a ____/____/____
____/____/____ a ____/____/____

Causa:

/ / a / /
/ / a / /
/ / a / /
/ / a / /
/ / a / /
/ / a / /
/ / a / /
/ / a / /
/ / a / /
/ / a / /

16. Classificação Final:

ANEXO 2: CLASSIFICAÇÃO DA INFECÇÃO PELO HIV EM CRIANÇAS

A classificação da infecção pelo HIV utiliza sistema alfanumérico, baseando-se em parâmetros clínicos e imunológicos, respectivamente, propostos pelo *Centers for Disease Control and Prevention (CDC)*, em 1994, conforme os quadros abaixo.

Classificação da infecção pelo HIV em crianças e adolescentes menores de 13 anos.

Alteração imunológica	N = Ausência de sinais e/ou sintomas clínicos	A = Sinais e/ou sintomas clínicos leves	B = Sinais e/ou sintomas clínicos Moderados	C = Sinais e/ou sintomas clínicos graves
Ausente (1)	N1	A1	B1	C1
Moderado (2)	N2	A2	B2	C2
Grave (3)	N3	A3	B3	C3

Categorias Clínicas

Categoria N – Assintomática:

Ausência de sinais e/ou sintomas; ou com apenas uma das condições da categoria A.

Categoria A – Sinais e/ou sintomas leves:

Presença de 2 ou mais das condições abaixo, porém sem nenhuma das condições das categorias B e C:

- linfadenopatia (maior que 0,5 cm em mais de 2 cadeias diferentes);

- hepatomegalia;
- esplenomegalia;
- parotidite; e
- infecções persistentes ou recorrentes de vias aéreas superiores (otite média ou sinusite).

Categoria B – Sinais e/ou sintomas moderados:

- anemia (Hb < 8g/dl), neutropenia (<1.000/mm³) ou trombocitopenia (<100.000/mm³), por mais de 30 dias;
- meningite bacteriana, pneumonia ou sepse;
- candidíase oral persistindo por mais de 2 meses;
- miocardiopatia;
- infecção por Citomegalovírus (CMV), antes de 1 mês de vida;
- diarreia recorrente ou crônica;
- hepatite;
- estomatite pelo vírus do Herpes Simples (HSV) recorrente (mais do que 2 episódios/ano);
- pneumonite ou esofagite por HSV, com início antes de 1 mês de vida;
- herpes zoster, com 2 episódios ou mais de um dermatomo;
- pneumonia intersticial linfocítica (LIP);
- nefropatia;
- nocardiose;
- febre persistente (> 1 mês);
- toxoplasmose antes de 1 mês de vida; e
- varicela disseminada ou complicada.

Categoria C – Sinais e/ou sintomas graves. Crianças com quaisquer das condições listadas abaixo:

- Infecções bacterianas graves, múltiplas ou recorrentes (confirmadas por cultura, 2 episódios em intervalo de 1 ano): sepse, pneumonia, meningite, infecções osteo-articulares, abscessos de órgãos internos;
- candidíase esofágica ou pulmonar;
- coccidioidomicose disseminada;
- criptococose extra-pulmonar;
- criptosporidíase ou isosporíase com diarreia (> 1 mês);
- CMV em locais além do fígado, baço ou linfonodos, a partir de 1 mês de vida;
- encefalopatia pelo HIV (achados que persistem por mais de 2 meses), em razão de:
 - a) déficit do desenvolvimento neuropsicomotor;
 - b) evidência de déficit do crescimento cerebral ou microcefalia adquirida identificada por medidas de perímetro cefálico ou atrofia cortical mantida em tomografias computadorizadas ou ressonâncias magnéticas sucessivas de crânio; e
 - c) déficit motor simétrico com 2 ou mais dos seguintes achados: paresias, reflexos patológicos ataxia e outros.
- infecção por HSV, úlceras mucocutâneas com duração maior do que 1 mês ou pneumonite ou esofagite (crianças >1 mês de vida);
- histoplasmose disseminada;
- *Mycobacterium tuberculosis* disseminada ou extrapulmonar;
- *Mycobacterium*, outras espécies ou não identificadas, disseminadas;
- *Mycobacterium avium* ou *M. kansasii* disseminados;
- pneumonia por *Pneumocystis carinii*;
- salmonelose disseminada recorrente;
- toxoplasmose cerebral com início após o 1º mês de vida;

- síndrome da caquexia, manifestada por:
 - a) perda de peso >10% do peso anterior; ou
 - b) queda de dois ou mais percentis nas tabelas de peso para a idade; ou
 - c) peso abaixo do percentil 5, em duas medidas sucessivas; e
 - d) diarreia crônica (duração maior que 30 dias); ou
 - e) febre por 30 dias ou mais, documentada.
- leucoencefalopatia multifocal progressiva;
- sarcoma de Kaposi; e
- linfoma primário do cérebro e outros linfomas.

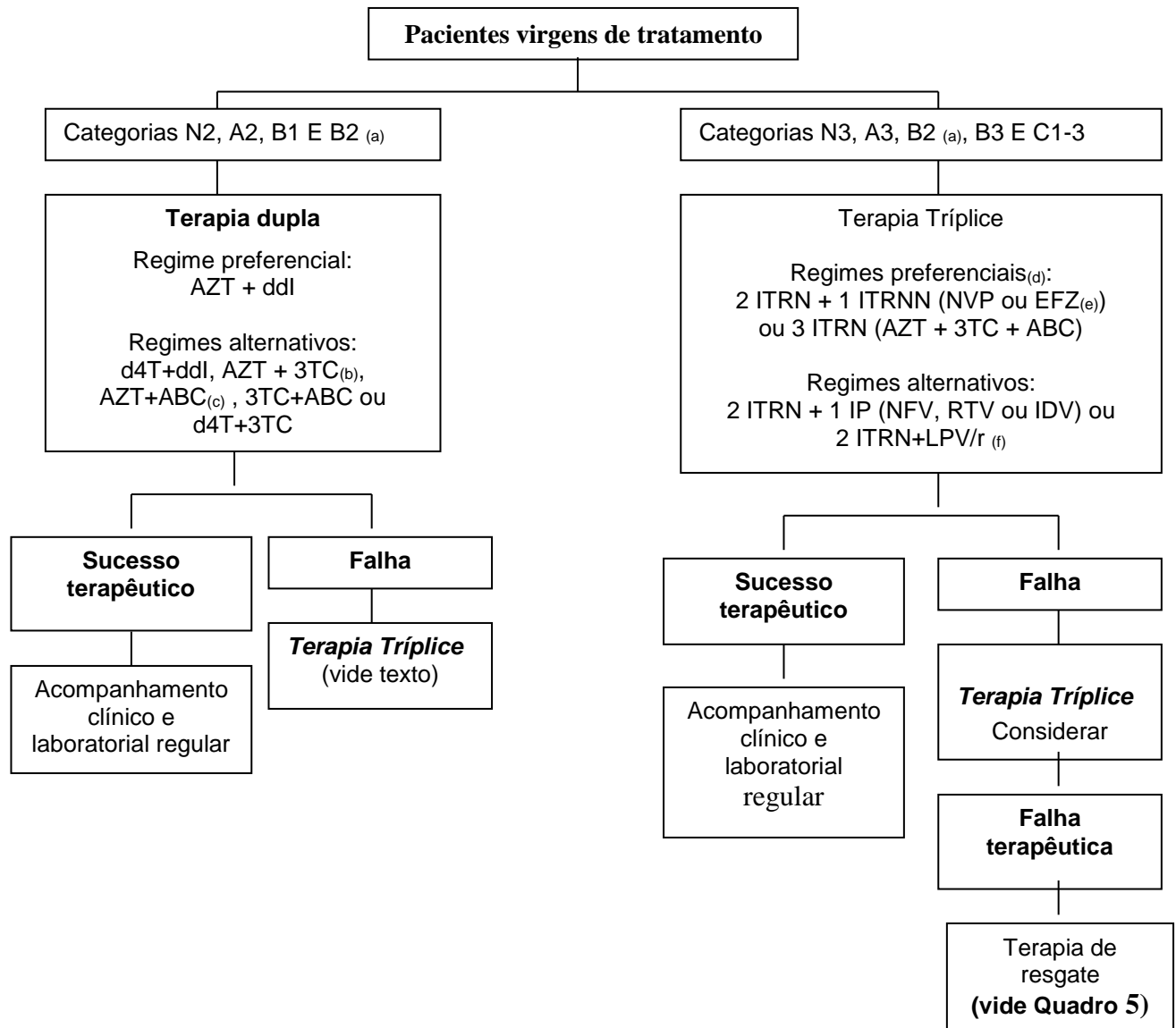
Categorias Imunológicas

Baseiam-se na contagem de LT-CD4⁺ de acordo com a idade, conforme quadro abaixo:

Categorias imunológicas da classificação da infecção pelo HIV em crianças e adolescentes menores de 13 anos.

Alteração Imunológica	Contagem de LT-CD4 ⁺		
	Idade		
	< 12 meses	1 a 5 anos	6 a 12 anos
Ausente (1)	> 1500 (≥ 25%)	≥ 1000 (≥ 25%)	≥ 500 (≥ 25%)
Moderada (2)	750 – 1499 (15-24%)	500-999 (15-24%)	200 - 499 (15-24%)
Grave(3)	< 750 (< 15%)	< 500 (<15%)	<200 (<15%)

Anexo 3: Fluxograma para Terapia Anti-retroviral Inicial em Crianças



(a) Nas crianças menores de 1 ano de idade, classificadas como B2, deve-se considerar com cuidado a escolha do regime terapêutico, na medida em que nesta faixa etária, esta categoria configura gravidade na evolução, justificando a opção pela terapia tríplice. Crianças maiores, com 4 a 5 anos de idade,

classificadas como A1, A2 ou B1 e, evolutivamente, apresentam-se como B2, entende-se que é progressão lenta e a conduta é terapia dupla.

(b) Quanto aos esquemas alternativos para terapia dupla, deve-se considerar que precisam ser poupadas drogas que terão utilidade na composição da terapia tríplice quando esta for necessária, especialmente a lamivudina (3TC), em virtude de características de seu perfil, ou seja, indução rápida de resistência quando associado ao AZT.

(c) O uso do abacavir para compor o esquema duplo baseia-se em suas características de boa penetração em sistema nervoso central, potência anti-viral, menor indução de resistência, administração em duas tomadas diárias e disponibilidade de solução oral. Apesar da escassez de dados da literatura, comum a muitas das drogas citadas e indicadas neste consenso, os resultados do estudo PENTA V demonstram a eficácia desta droga associada a outro inibidor de transcriptase reversa análogo de nucleosídeo (AZT ou 3TC).

(d) A opção preferencial pelos esquemas 3 ITRN (AZT+3TC+ABC) ou 2 ITRN + 1 ITRNN está baseada em uma melhor adesão e em uma menor toxicidade, reservando-se para uma fase posterior o esquema com 2 ITRN + 1 IP.

(e) Dados sobre efavirenz em crianças são limitados e informações sobre biodisponibilidade e dose em menores de 3 anos de idade não estão disponíveis.

(f) O LPV/r está indicado como componente da terapia tríplice inicial em crianças menores de 2 anos de idade com progressão rápida da doença.

A prescrição de medicação anti-retroviral para adolescentes infectados pelo HIV, bem como a profilaxia e tratamento de infecções oportunistas, devem ser baseadas no estadiamento de puberdade de Turner(anexo), e não na idade cronológica. O adolescente nas fases iniciais da puberdade (Turner I e II) deve ser tratado segundo as recomendações pediátricas, enquanto aquele em fase adiantada de maturação sexual (Turner V) deve seguir as recomendações estabelecidas para adultos. Nas fases intermediárias (Turner III e IV), o tratamento deve ser individualizado a critério médico. Ante as rápidas transformações observadas nos adolescentes, recomenda-se a avaliação da adequação posológica em intervalos regulares para monetarização de toxicidade e eficácia.

Anexo 4: Profilaxia de Infecções Oportunistas em Crianças Infectadas pelo HIV.

Profilaxia primária para infecções oportunistas em crianças infectadas pelo HIV

Patógeno	Indicação	Regime	
		1ª Escolha	Alternativo
<i>Pneumocystis. carinii</i>	Crianças de 6 semanas a 12 meses de idade ¹ Crianças 1-5 anos: CD4 < 500 (15%) Crianças 6-12 anos: CD4 < 200 (15%)	SMX-TMP 750mg SMX/m ² /dia 2 doses, 3x semana, em dias consecutivos; ou outros esquemas de administração	Crianças > 5 anos: pentamidina aerosol 300mg, 1x/mês ou dapsona 1mg/kg/dia; ou pentamidina 4mg/kg, IV, a cada 2-4 semanas
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Contato intradomiciliar com doença ativa	Isoniazida 10mg/kg/dia, por 9 meses	
Varicela Zoster / Herpes Zoster	Exposição, sem história de varicela	VZIG ² 1,25mL/10kg IM, até 96h do contágio	Aciclovir 20 mg/Kg/dose, VO, 6/6 h., do 9º ao 14º dia da exposição ³
Sarampo	Exposição, paciente suscetível	IMIG ⁴ a 16%, 0,5 mL/kg, IM, até 6 dias do contato	
<i>Toxoplasma gondii</i>	Sorologia positiva (IgG) para toxoplasmose e CD4 < 100.	SMX-TMP 750mg SMX/m ² /dia, 12/12h, diariamente	Sulfadiazina 75mg/kg/dia, VO, 2x/dia + Pirimetamina 1 mg/kg/dia, 1x/dia + ácido folínico 5-10mg/dia, 3x/semana ou Dapsona 2mg/kg/dia, 1x/dia + pirimetamina 1 mg/kg/dia, 1x/dia + ácido folínico 5-10mg/dia, 3x/ semana
Doença bacteriana invasiva (diversos agentes)	Hipogamaglobulinemia ou déficit funcional de produção de anticorpos	IVIG ⁵ 400mg/kg/mês	SMX-TMP 750mg SMX/m ² /dia, duas doses diariamente
Micobacteriose atípica (MAI)	<12 meses: CD4 < 750 1 –2 anos: CD4 < 500	Clarithromicina 15mg/kg/dia, 2x/dia; ou azitromicina	

	2 – 6 anos: CD4 < 75 ≥ 6 anos: CD4 < 50	20mg/kg/dia, 1x/semana	
--	--	---------------------------	--

1. Crianças verticalmente expostas devem receber profilaxia até 12 meses de idade, independentemente dos níveis de LTCD4+, exceto aquelas nas quais a infecção pelo HIV for afastada definitivamente.

2. VZIG: Imunoglobulina hiperimune para varicela-zoster está disponível nos Centros de Imunobiológicos Especiais, para onde o paciente deve ser encaminhado.3. Sem evidência conclusiva de eficácia.4. IMIG: Imunoglobulina humana intramuscular.5. IVIG: Imunoglobulina humana intravenosa.

Profilaxia secundária para infecções oportunistas em crianças infectadas pelo HIV.

Patógeno	Indicação	Regime	
		1ª Escolha	Alternativo
I . Por Tempo Indeterminado			
<i>Pneumocystis carinii</i>	Pneumocistose prévia	SMX-TMP 750mg SMX/m ² /dia, 2 doses, 3x/ semana, dias consecutivos ou alternados	Crianças > 5 anos: pentamidina aerosol-300mg, a cada 2–4 semanas; ou dapsona 2mg/kg/dia, indefinidamente; ou pentamidina 4mg/kg, IV, a cada 2 – 4 semanas
<i>Toxoplasma gondii</i>	Encefalite por toxoplasma prévia	Sulfadiazina 75mg/kg/dia, 12/12h + pirimetamina 1mg/kg/dia + ácido folínico 5-10 mg/dia, 3x/ semana	Clindamicina 20-30mg/kg/dia, 4 doses + pirimetamina+ ácido folínico
Micobacteriose atípica (MAI)	Doença prévia	Clarithromicina 15mg/kg/dia 12/12 h + etambutol 15 mg/kg/dia	Azitromicina - 5mg/kg/dia - VO (máx: 250mg) + Etambutol – 15mg/kg/dia – VO (máx: 900mg)
<i>Cryptococcus neoformans</i>	Doença prévia	Fluconazol 5mg/kg/dia	Itraconazol 5mg/kg/dia 3x/semana Anfotericina B 1mg/kg, IV, 3x/semana
<i>Histoplasma</i> .	Doença prévia	Itraconazol 5mg/kg/dia,	Anfotericina B: 1mg/kg,

<i>capsulatum</i>		a cada 24-48h	IV, 3x/semana
<i>Citomegalovirus</i>	Doença prévia	Ganciclovir 6mg/kg/dia, IV, 5x/semana; ou 10mg/kg/dia, IV, 3x/semana	Foscarnet 80 a 120mg/kg/dia
II- Somente em caso de episódios recorrentes freqüentes e graves			
Infecções bacterianas ¹	Vide nota explicativa	IVIG 400mg/kg/mês	SMX-TMP Diariamente
Herpes simples	Recorrente/grave	Aciclovir 80mg/kg/dia, VO, 4 doses	
Candidíase	Recorrente/grave	Cetoconazol 5mg/kg/dia; Ou fluconazol 5mg/kg/dia	

1. IVIG indicada para crianças com infecções bacterianas graves definidas nas categorias B e C da Classificação CDC/94 (meningite, pneumonia, septicemia, infecções ósseas ou articulares)

ANEXO 5: Resultados da avaliação de 130 crianças estudadas

Pront	Class Diag	Início ARV	Idade	Sexo	Transm	Cor	Tratamento atual	Prog Aids	Categoria C ou 3
075113	C	Dupla	7 a	M	Peri	B	DDI;3TC;EFV	08/07/1997	Pn recor
089702	A1	Tríplice	5 a	M	Peri	NB	ZDV;3TC;NFV	Não	
102500	B3	Tríplice	3 a	F	Peri	B	ZDV;3TC;NFV	Não	
010527	C	Mono	16 a	M	Peri	NB	D4T;3TC;NFV	01/02/1990	Pn recor
056772	B1	Dupla	13 a	M	Peri	NB	D4T;3TC;NFV	01/12/1996	CD4-12%
095599	B2	Tríplice	8 a	M	Peri	NB	ZDV;3TC;EFV	31/12/2000	Pn recor
087492	B1	Tríplice	9 a	M	Peri	B	ZDV;3TC;NFV	07/07/1999	Pn recor
052553	A2	Mono	11 a	F	Peri	NB	D4T;3TC;NFV	Não	
075020	B2	Dupla	13 a	M	Peri	NB	ZDV;3TC;NFV	19/02/1998	Encef HIV
062529	C3	Mono	10 a	M	Peri	NB	D4T;EFV;NFV;3TC	01/03/1995	Absc Pul
075861	C3	Dupla	16 a	M	Ig	NB	Kal;ZDV;EFV;3TC	01/05/1997	Encef HIV
057133	A	Dupla	12 a	F	Peri	NB	D4T;3TC;NFV	Não	
073987	C3	Dupla	10 a	M	Peri	NB	D4T;3TC;EFV	01/04/1997	Encef HIV
095593	C1	Tríplice	7 a	F	Peri	NB	ZDV;3TC;NFV	01/05/2000	Sind. Ema
095754	B3	Tríplice	5 a	F	Peri	NB	ZDV;DDI;NFV	17/10/2000	CD4-11,5
098415	C3	Tríplice	8 a	F	Peri	NB	ZDV;3TC;EFV	01/03/2001	Pn recor
089158	B1	Tríplice	6 a	M	Peri	NB	D4t;3TC;EFV	01/09/1999	CD4-11,6
099728	B2	Tríplice	6 a	M	Peri	B	ZDV;3TC;EFV	Não	
083527	C3	Tríplice	11 a	F	Peri	B	ZDV;3TC;NFV	01/07/1993	Sind. Ema
072798	B2	Dupla	11 a	F	Peri	NB	ZDV;3TC;NFV	Não	
082818	C3	Tríplice	18 a	F	Transf	NB	D4T;3TC;EFV	01/09/1995	Pn recor
055019	C1	Mono	11 a	M	Peri	NB	D4T;3TC;NFV	01/07/1994	Pn recor
103939	B	Tríplice	6 a	F	Peri	B	D4T;3TC;EFV	19/06/2002	Encef HIV
074832	A	Dupla	10 a	F	Peri	B	D4T;DDI;EFV	Não	
092906	C1	Tríplice	6 a	F	Peri	NB	ZDV;3TC;EFV	25/02/2000	Pn grave
098604	C3	Tríplice	10 a	F	Peri	B	ZDV;DDI;EFV	10/02/1999	Pn recor
062412	B	Dupla	9 a	M	Peri	NB	D4T;3TC	Não	
100080	B3	Tríplice	9 a	M	Peri	NB	ZDV;DDI;NFV	16/10/2001	CD4-4,5
106561	A2	Tríplice	4 a	M	Peri	B	ZDV;DDI;NFV	Não	
089312	B3	Tríplice	8 a	F	Peri	B	ZDV;3TC;NFV	27/07/1999	CD4-12,9
073110	N1	Dupla	7 a	F	Peri	B	D4T;DDI;EFV	01/07/1998	CD4-11,3
054614	C3	Dupla	10 a	M	Transf	NB	D4T;3TC;NFV	19/01/1995	PCP
104913	N2	Tríplice	3 a	M	Peri	NB	ZDV;3TC;NFV	23/01/2002	BK gang
90644	A2	Tríplice	5 a	M	Peri	B	D4T;3TC;EFV	08/04/2003	CD4-13,2
081081	C1	Dupla	7 a	F	Peri	NB	DDI;NFV;EFV	30/11/1997	Pn recor

056020	B	Mono	10 a	F	Peri	NB	D4T;3TC;EFV	01/04/1997	CD4-4
068058	B2	Dupla	14 a	F	Peri	NB	ZDV;3TC	Não	
043735	B	Mono	15 a	F	Peri	NB	D4T;DDI;EFV	11/11/1996	CD4-8
050640	C2	Mono	14 a	M	Peri	B	ZDV;3TC	01/08/1994	Pn recor
074209	C3	Dupla	16 a	M	Peri	B	ZDV;3TC;EFV;LOP;RIT	10/01/1997	Esof HSV
072160	A2	Dupla	8 a	M	Peri	B	D4T;3TC;NFV	09/01/2002	CD4-11,3
071333	A2	Dupla	10 a	M	Peri	NB	D4T;3TC;EFV	Não	
044686	B	Mono	13 a	F	Peri	B	3TC;EFV;LOP	04/07/1995	CD4-9
082906	C1	Dupla	9 a	F	Peri	NB	ZDV;3TC;NFV	22/06/1998	Encef HIV
033273	C	Mono	16 a	F	Peri	NB	ZDV;d4T;NFV;3TC	30/08/1990	Pn recor
062865	B	Dupla	12 a	M	Peri	NB	D4T;EFV;RTV	05/06/1996	CD4-12
094338	N3	Triplíce	4 a	M	Peri	NB	ZDV;DDI;RTV	07/06/2000	CD4-10,9
111230	B3	Triplíce	4 a	F	Peri	NB	ZDV;3TC;NFV	06/08/2003	CD4-2,89
106532	C	Triplíce	7 a	F	Peri	B	ZDV;DDI;RTV	23/03/1999	Esof CMV
106065	A2	Triplíce	5 a	M	Peri	NB	ZDV;3TC;NFV	Ig	
076420	B	Dupla	8 a	M	Trans	B	D4T;3TC;EFV	01/08/97	Pn recor
097931	B1	Triplíce	3 a	M	Peri	B	ZDV;3TC;NFV	20/06/2002	CD4-9,1
072915	A3	Dupla	15 a	M	Peri	B	D4T;3TC;NFV	03/01/1997	CD4-9
075728	B3	Dupla	11 a	M	Peri	B	D4T;3TC;NFV	01/06/1997	CD4-3
098745	B3	Triplíce	12 a	M	Peri	NB	ZDV;DDI;EFV	02/05/2001	BK gang
039813	A	Mono	13 a	F	Peri	B	D4T;3TC;NFV	Não	
032665	C	Mono	14 a	F	Peri	NB	ZDV;3TC;NFV	01/03/1993	Pn recor
038291	B3	Dupla	15 a	M	Peri	B	D4T;3TC;NFV	01/10/1996	CD4-10
041491	C	Mono	13 a	M	Peri	NB	D4T;3TC;NFV	10/04/1992	Sind. Emac
039621	C	Mono	12 a	F	Peri	B	ZDV;3TC;RTV	27/03/1992	Pn grave
089395	C3	Triplíce	7 a	F	Peri	B	ZDV;3TC;NFV	01/04/1999	Pn recor
086305	B2	triplice	11 a	F	Peri	B	ZDV;3TC;NFV	Nao	
091666	B3	Triplíce	8 a	F	Peri	NB	ZDV;3TC;NFV	04/01/2000	CD4-8,3
063825	N	s/ uso	14 a	M	Peri	B	s/uso	Nao	
060083	B	Triplíce	10 a	F	Peri	NB	ZDV;3TC;RTV	Não	
104194	B2	Triplíce	6 a	M	Peri	B	ZDV;3TC;NFV	Não	
087074	B2	Triplíce	7 a	M	Peri	NB	ZDV;3TC;NFV	Não	
050971	B	Mono	14 a	M	Peri	B	D4T;3TC;EFV	01/10/1994	CD4-9
073436	N1	Dupla	8 a	M	Peri	B	ZDV;3TC	Não	
081322	A	Dupla	7 a	M	Peri	B	ZDV;3TC	08/04/1998	Pn recor
104101	N1	Triplíce	2 a	F	Peri	NB	ZDV;DDI;NFV	Não	
098813	C2	Triplíce	5 a	F	Peri	B	ZDV;DDI;EFV	14/01/2001	BK miliar
090650	B3	Triplíce	10 a	M	Peri	NB	ZDV;3TC;NFV	15/02/2000	CD4-11,7
104634	B2	Triplíce	2 a	M	Peri	NB	ZDV;3TC;NFV	Não	
077640	C	Dupla	8 a	M	Peri	NB	D4T;3TC;EFV	01/05/1997	Pn recor
089944	C1	Triplíce	5 a	M	Peri	NB	ZDV;3TC;NFV	01/08/1999	Encef HIV

064833	A3	Dupla	15 a	M	Transf	B	D4T;3TC;RTV	01/03/1996	CD4-10
059704	C2	Mono	9 a	M	Peri	B	D4T;3TC;NFV	01/04/1995	PCP
071804	A2	Dupla	8 a	M	Peri	B	D4T;3TC;EFV	01/10/2002	CD4-14,9
052550	B	Mono	15 a	F	Peri	NB	D4T;3TC;RTV	28/04/1994	Encef HIV
063231	C2	Dupla	15 a	F	Peri	NB	D4T;DDI;EFV	01/07/1993	Pn recor
064160	C3	Dupla	9 a	M	Peri	B	D4T;DDI;EFV	01/12/1995	CD4-13
107891	B1	Triplíce	7 a	M	Peri	NB	ZDV;3TC;EFV	Não	
050091	B	Dupla	20 a	F	Peri	NB	D4T;3TC;LPV	10/03/1999	Pn recor
037621	B	Mono	14 a	M	Peri	NB	D4T;3TC;NFV	01/04/1994	Pn recor
035048	A	Mono	17 a	F	Peri	B	ZDV;3TC;NFV	Não	
117786	A1	s/uso	2 a	F	Peri	NB	s/uso	Não	
039458	C	Mono	Obito/10a	M	Transf	B	ZDV;DDI	02/10/1989	Pn recor
027694	B	Mono	Obito/5 a	F	Peri	NB	ZDV	01/11/1990	Pn recor
071595	A	Dupla	Obito/6 a	F	Peri	B	DDI;HU	20/11/1996	Pn recor
046757	C	s/uso	Obito/4 m	F	Peri	NB	s/uso	12/05/1993	PCP
084177	B1	Dupla	Obito/2 a	F	Ig	B	D4T;3TC;NFV;EFV	14/05/1999	Pn recor
048764	C	s/uso	Obito/1 m	F	Peri	B	s/uso	07/08/1993	Pn grave
099044	C1	Triplíce	Obito/7 m	F	Peri	NB	ZDV;3TC;EFV	21/04/2001	Sind. Emac
025814	A	Mono	Obito/>4 a	F	Peri	B	ZDV	27/11/1990	Pn recor
009926	B	s/uso	Obito/>4 a	M	Transf	B	s/uso	01/04/1988	Pn recor
061714	B	Mono	Obito/2 a	F	Peri	B	ZDV;DDI	01/07/1995	Pn recor
147091	C	Mono	Obito/9 a	M	Transf	B	ZDV	27/11/1991	Encef HIV
040976	C	Mono	Obito/2 a	F	Peri	B	DDI	20/04/1992	Sind. Emac
080433	C	Dupla	Obito/2 a	M	Peri	B	ZDV;3TC	01/07/1998	CD4-2,5
044232	B	Mono	Obito/1 a	M	Peri	B	ZDV	30/11/1992	Sepse grave
043040	B	Mono	Obito/>4 a	F	Peri	B	DDI	20/09/1992	Encef HIV
026390	C	s/uso	Obito/8 m	M	Peri	NB	s/uso	20/09/1990	Encef HIV
073610	C3	Dupla	Obito/1 a	F	Peri	NB	ZDV;3TC;RTV	01/02/1997	Encef HIV
029011	B	s/uso	Obito/3 a	F	Peri	NB	s/uso	10/06/1991	Pn recor
042477	C	s/uso	Obito/9 m	M	Peri	B	s/uso	30/05/1992	Pn recor
034837	B	Mono	Obito/ig	M	Peri	B	ZDV	01/07/1991	Pn recor
063706	B3	Mono	Obito/1 a	F	Peri	NB	ZDV;DDI	10/03/1996	CD4-14

059156	C3	Mono	Obito/1 a	M	Peri	B	DDI	01/02/1995	PCP
079967	C	s/uso	Obito/1 a	M	Peri	NB	s/uso	Ig	
075497	B	Dupla	Obito/5 a	M	Transf	B	D4T;3TC;NFV	01/06/1998	Encef HIV
025839	C	s/uso	Obito/7 a	F	Peri	B	s/uso	10/07/1989	Sind. Emac
049530	A	Mono	Obito/2 a	F	Peri	B	ZDV;DDI	07/12/1993	Sind. Emac
069085	C3	s/uso	Obito/4 m	F	Peri	B	s/uso	19/07/1996	PCP
044142	B	Mono	Obito/2 a	M	Peri	NB	ZDV	16/02/1993	Pn recor
049459	C	Mono	Obito/3 a	F	Peri	B	ZDV	01/05/1993	Sind. Emac
041591	C	Mono	Obito/9 a	M	Transf	NB	DDI	10/10/1992	Sind. Emac
052054	C	Mono	Obito/20a	F	Transf	NB	D4T;3TC;EFV;RTV	10/06/1992	Sind. Emac
024575	C	Mono	Obito/Ig	M	Transf	B	ZDV	10/02/1990	Pn recor
092692	B	s/uso	Obito/2 a	M	Peri	NB	s/uso	10/09/1999	Pn recor
032400	B	Mono	Obito/12a	F	Peri	B	DDI	10/11/1988	Pn recor
038267	C	Mono	Obito/10a	F	Transf	NB	ZDV	30/08/1992	Pn recor
035910	B	Mono	Obito/3 a	F	Ig	B	DDI	29/08/1995	Sind. emac
049723	C	Mono	Obito/8 a	M	Transf	Ig	ZDV	12/02/1992	Sind. Emac
037268	A	Mono	Obito/10a	F	Transf	B	DDI	20/02/1992	Pn recor
033254	C	Mono	Obito/4 a	F	Peri	B	ZDV	01/03/1991	Pn recor
031706	C	s/uso	Obito/1a	M	Peri	NB	s/uso	02/04/1991	Sind. Emac
039066	C	s/uso	Obito/2a	F	Peri	B	s/uso	01/11/1991	Pn recor
030882	B	s/uso	Obito/3a	F	Peri	B	s/uso	01/05/1991	Pn recor
041691	C	Mono	Obito/9m	F	Peri	B	ZDV	10/06/1992	Sind. Emac

ANEXO 6: Critérios para diagnóstico de infecção pelo HIV em crianças (adaptação CDC-1994)

O diagnóstico da infecção pelo HIV em crianças segue as recomendações do Programa Nacional de DST e AIDS do Ministério da Saúde.

Criança Provavelmente Infectada

Considera-se infectada a criança que:

a) Tem idade inferior a 18 meses, é soropositiva para o HIV ou é filha de mãe infectada pelo HIV e:

Tem resultados positivos (excluindo sangue do cordão) em pelo menos duas amostras testadas pelos seguintes métodos:

- cultivo de vírus;
- quantificação de RNA viral plasmático (ver fluxograma da Figura 1);
- detecção do DNA pró-viral ou
- antigenemia p24 após dissociação ácida de imunocomplexos.

Esses testes deverão ser realizados após duas semanas de vida. A antigenemia p24 com acidificação somente poderá ser utilizada como critério de diagnóstico quando associada a um dos demais métodos citados.

ou

- Preenche os critérios para diagnóstico de aids pela definição de caso do CDC de 1987 (anexo 2).

b) Em crianças com idade igual ou maior que 18 meses, filha de mãe infectada pelo HIV, infectada por transfusão de sangue ou hemoderivados ou por outras vias de transmissão conhecidas e o diagnóstico é confirmado por meio de dois resultados reagentes em duas amostras de sangue coletadas em momentos diferentes, para realização de testes sorológicos de triagem para detecção de HIV-1 e HIV-2 e pelo menos um teste confirmatório, de acordo com a Portaria n.º 59/03, do Ministério da Saúde.

ou

- Preenche qualquer dos critérios descritos em a).

Considera-se a criança com **exposição perinatal ao HIV** quando não preencher os critérios acima e:

- tem idade inferior a 18 meses e é soropositiva para o HIV

ou

- filho de mãe infectada pelo HIV, mas com sorologia ignorada

ANEXO 7: Distribuição das freqüências das manifestações clínicas associadas e indicativas de aids, das 130 crianças estudadas, 1990 a 2004, IFF.

Tipos de doenças	Frequências	%
PN Bact	108	83,1
Linfadenopatia	103	79,2
Hepatomegalia	77	59,2
Candidose orafaríngea	66	50,8
Esplenomegalia	64	49,2
IVAS recorrentes	62	47,7
PNs graves, múltiplas ou recorrentes	59	45,4
Anemia	53	40,8
Diarreia crônica ou recorrente	38	29,2
Encefalopatia HIV	31	23,8
Sind. caquexia	27	20,8
LIP	24	18,5
Sepse Bact	23	17,7
Parotidite	21	16,2
Febre persistente	21	16,2
Tuberculose pulmonar	19	14,6
Zoster	18	13,8
Cardiomiopatia	15	11,5
Estomatite herpes ou recorrente	14	10,8
Candidose esofagiana ou pulmonar	12	9,2
PCP	12	9,2
Trombocitopenia	10	7,7
Tuberculose ganglionar	6	4,6
Infecção HSV, úlceras >1 mês ou pneumonite, esofagite em ccas > 1mês	5	3,8
Criptococose extrapulmonar	4	3,1
Sepse grave, múltiplas ou recorrentes	4	3,1
CMV além do fígado, baço, linfonodos, a partir de 1mês	4	3,1
Abscessos de órgãos internos graves, múltiplos ou recorrentes	3	2,3
Meningite Bact	3	2,3
Tuberculose miliar	3	2,3
Micobacteriose avium ou kanasil disseminados	3	2,3
Hepatite	3	2,3
Nefropatia	2	1,5
Tuberculose meningoencefalite	2	1,5

Varicela complicada ou disseminada	2	1,5
Neutropenia	2	1,5
LEMP	2	1,5
Outras neoplasias	2	1,5
Linfoma primário do cérebro e outros linfomas	2	1,5
Meningites graves, múltiplas ou recorrentes	1	0,8
Criptosporidíase ou isosporidíase com diarreia >1mês	1	0,8
Toxo cerebral início após 1mês	1	0,8
Nocardiose	1	0,8
Infecções osteoarticulares, graves, múltiplas ou recorrentes	1	0,8

* os percentuais foram calculados em relação ao total de pacientes n=130