

CLAUDETE APARECIDA ARAÚJO CARDOSO

TESE DE DOUTORADO

**ACOMPANHAMENTO DO CURSO DA INFECÇÃO PELO HIV EM UMA
COORTE DE CRIANÇAS E ADOLESCENTES ATENDIDOS EM CENTRO DE
REFERÊNCIA EM BELO HORIZONTE NO PERÍODO DE 1989 A 2003**

BELO HORIZONTE

2006

CLAUDETE APARECIDA ARAÚJO CARDOSO

**ACOMPANHAMENTO DO CURSO DA INFECÇÃO PELO HIV EM UMA
COORTE DE CRIANÇAS E ADOLESCENTES ATENDIDOS EM CENTRO DE
REFERÊNCIA EM BELO HORIZONTE NO PERÍODO DE 1989 A 2003**

**Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde
Nível Doutorado
Área de Concentração em Saúde da Criança e do Adolescente
Faculdade de Medicina - Universidade Federal de Minas Gerais
Orientador: Prof. Jorge Andrade Pinto
Co-orientador: Prof. Eugênio Marcos Andrade Goulart**

BELO HORIZONTE

2006

Ciências da Saúde - Área de Concentração em Saúde da Criança e do Adolescente

Reitor: Prof. Ronaldo Tadeu Pena

Vice-Reitora: Profa. Heloísa Maria Murgel Starling

Pró-Reitor de Pós-Graduação: Prof. Jaime Arturo Ramirez

Pró-Reitor de Pesquisa: Prof. Carlos Alberto Pereira Tavares

Diretor da Faculdade de Medicina: Prof. Francisco José Penna

Vice-Diretor da Faculdade de Medicina: Prof. Tarcizo Afonso Nunes

Coordenador do Centro de Pós-Graduação: Prof. Carlos Faria Santos Amaral

Subcoordenador do Centro de Pós-Graduação: João Lúcio dos Santos Júnior

Chefe do Departamento de Pediatria: Profa. Cleonice de Carvalho Coelho Mota

Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde – Área de Concentração em Saúde da Criança e do Adolescente: Prof. Joel Alves Lamounier

Subcoordenador do Programa de do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde – Área de Concentração em Saúde da Criança e do Adolescente: Prof. Eduardo Araújo de Oliveira

Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde – Área de Concentração em Saúde da Criança e do Adolescente:

Prof. Joel Alves Lamounier

Prof. Eduardo Araújo de Oliveira

Prof. Francisco José Penna

Profa. Regina Lunardi Rocha

Profa. Ivani Novato Silva

Prof. Marco Antônio Duarte

Prof. Marcos Borato Viana

Prof. Roberto Assis Ferreira

Miguir Terezinha Vieccelli Donoso (representante discente)

*Dedico esta tese aos meus amigos do
Grupo de Aids Materno-Infantil da UFMG.*

*“A verdadeira amizade é a alegria de dar e receber, de amar e sofrer,
de confiar e de se entregar sem reservas. É estar com o outro,
mesmo quando não podemos nem aumentar a alegria, nem diminuir a tristeza.”*

Ricardo Barbosa de Sousa, em Janelas para a vida.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Professor Jorge Andrade Pinto, pelo incentivo, confiança e respeito ao meu trabalho. Agradeço pela oportunidade de aprendizado desde o Mestrado e também pelo crescimento pessoal e profissional durante este período.

Ao meu co-orientador, Professor Eugênio Marcos Andrade Goulart, pela disponibilidade de tempo, competência e seriedade na orientação deste trabalho. Sou grata pelo privilégio de sua orientação desde a época da Graduação.

Aos meus companheiros de jornada e amigos Inácio Roberto de Carvalho e Talitah Michel Sanches Candiani, companheiros imprescindíveis na fase de coleta, revisão e discussão dos dados, tanto no árduo trabalho quanto na amizade e na troca de experiência profissional.

À querida Mônica Diniz, que me apoiou incondicionalmente e muito me ajudou desde o início da árdua tarefa de coleta dos dados, com seu entusiasmo, bom humor, otimismo, competência e organização.

Aos meus colegas de trabalho e amigos do grupo de Aids Materno-Infantil Jorge Andrade Pinto, Ana Lúcia Nogueira Diniz, Andréa Lucchesi de Carvalho, Fabiana Maria Kakehasi, Flávia Gomes Faleiro Ferreira, Inácio Roberto de Carvalho, Lílian Martins de Oliveira Diniz, Maria Gorete dos Santos Nogueira, Roberta Maia de Castro Romanelli, Talitah Michel Sanches Candiani e Vanessa Lobato, que muito contribuíram para minha formação

profissional, e por integrarem uma equipe responsável pela assistência das crianças infectadas pelo HIV, trabalhando com seriedade, competência, carinho e entusiasmo, equipe da qual me orgulho de ter participado.

Aos acadêmicos bolsistas André Grossi Dantas, Arlete Cecília Martins Dias, Quelson Coelho Lisboa e Renato Moreira Linhares, pelas muitas horas dispensadas na árdua tarefa de digitação e revisão do banco de dados, trabalho este realizado com dedicação, empenho, responsabilidade e bom humor.

A todos os funcionários da DIP e do CTR-DIP, em especial Gláucia, Glória, Jerre, Lílian Coeli e Zoraide, pela ajuda constante durante todo o transcorrer deste trabalho.

A todas as crianças e adolescentes do CTR-DIP com diagnóstico de aids, que me deram o privilégio de realizar este trabalho, muito me ensinaram e me sensibilizaram com as suas histórias de vida. Agradeço por ter tido a oportunidade de tentar reduzir o seu sofrimento físico e emocional, na medida do possível.

À Dra Jacqueline Anita Menezes e à Dra Maria Letícia Santos Cruz, que pacientemente me ajudaram muito durante a redação desta tese, sempre com boa vontade e carinho.

À Cynthia Braga da Cunha, que muito contribuiu na análise estatística e na formatação dos gráficos, com muita paciência, competência e dedicação.

Ao meu amor Daniel, que me suportou e me incentivou durante toda a realização desta tese, com seu apoio incondicional, presença, paciência e amor, que conseguiu me tolerar apesar das muitas horas roubadas de nosso convívio.

Aos meus pais, pelo exemplo de vida e dedicação.

A Deus, meu bem mais precioso, que me direciona a cada dia.

SUMÁRIO:

I. APRESENTAÇÃO	11
II. INTRODUÇÃO	13
II.1 Epidemiologia da doença	13
II.2 Apresentação do serviço	16
II.3 História natural da infecção pelo HIV em crianças na era pré-HAART.....	23
II.4 Correlação entre progressão clínica e dados laboratoriais	28
II.5 Aspectos nutricionais da infecção pelo HIV	32
II.6 Infecções oportunistas	35
II.7 Histórico dos anti-retrovirais disponíveis em Pediatria	36
II.8 Impacto da HAART na história natural da doença	40
II.9 Reconstituição imune após início da HAART	45
II.10 Critérios de definição de caso clínico.....	46
II.11 Objetivos do estudo	49
II.12 Metodologia do seguimento clínico e da coleta de dados	50
II.13 Critérios de definição da infecção pelo HIV em crianças e adolescentes.....	53
II.14 Referências bibliográficas	55

III. OBJETIVOS.....	74
----------------------------	-----------

III.1 ARTIGO 1:

Impacto da terapia anti-retroviral altamente ativa (HAART) na sobrevivência de crianças e adolescentes infectados pelo HIV em Belo Horizonte, Brasil.....	74
---	----

Resumo	74
---------------------	-----------

Abstract	75
-----------------------	-----------

Introdução	76
-------------------------	-----------

Métodos	77
----------------------	-----------

Resultados	81
-------------------------	-----------

Discussão	89
------------------------	-----------

Conclusão	93
------------------------	-----------

Referências bibliográficas	94
---	-----------

III.2 ARTIGO 2:

Análise do valor prognóstico do novo sistema de estágios clínicos da Organização Mundial de Saúde (OMS) em uma coorte não tratada de crianças e adolescentes infectados pelo HIV em Belo Horizonte, Brasil.....	100
---	-----

Resumo	100
---------------------	------------

Abstract	101
-----------------------	------------

Introdução	103
-------------------------	------------

Métodos	104
----------------------	------------

Resultados	108
-------------------------	------------

Discussão	114
------------------------	------------

Conclusão	117
------------------------	------------

Referências bibliográficas	118
---	------------

IV. CONSIDERAÇÕES FINAIS	123
V. ANEXOS	124
V.1 ANEXO I: Estágios clínicos de HIV/AIDS revisados da OMS para lactentes e crianças com infecção estabelecida pelo HIV(WHO, 2006)	124
V.2 ANEXO II: Estágios clínicos da OMS para lactentes e crianças: Critérios clínicos e definitivos para reconhecimento dos eventos clínicos relacionados a HIV/AIDS (WHO, 2006)	126
V.3 ANEXO III: Classificação da OMS para imunodeficiência associada ao HIV em lactentes e crianças (WHO, 2006)	132
V.4 ANEXO IV: Prontuário de Primeira consulta de AIDS Pediátrica do CTR-DIP	133
V.5 ANEXO V: Prontuário de Evolução clínica de AIDS Pediátrica do CTR-DIP	142
V.6 ANEXO VI: Rotina de seguimento ambulatorial das crianças expostas verticalmente ao HIV no Ambulatório de AIDS Pediátrica do CTR-DIP	144
V.7 ANEXO VII: Questionário padronizado para coleta de dados	145
V.8 ANEXO VIII: Doenças, sinais ou sintomas indicativos de AIDS de caráter leve / moderado / grave (MS, 2004)	149
V.9 ANEXO IX: Classificação por categorias clínicas da infecção pelo HIV em Pediatria (CDC, 1994)	156
V.10 ANEXO X: Classificação por categorias imunológicas da infecção pelo HIV em Pediatria (CDC, 1994)	158
V.11 ANEXO XI: Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG	159

I. APRESENTAÇÃO

A presente tese é requisito parcial para a obtenção de título de doutor no Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde, área de concentração em Saúde da Criança e do Adolescente, nível Doutorado, do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (FM - UFMG).

A tese será apresentada sob a forma de uma revisão bibliográfica seguida de dois artigos científicos. A apresentação no modelo de artigos para publicação científica está de acordo com as recomendações do Colegiado do Curso de Pós-graduação em Ciências da Saúde, área de concentração em Saúde da Criança e do Adolescente, do Departamento de Pediatria da FM - UFMG.

O primeiro artigo avalia o impacto da terapia anti-retroviral combinada (ou HAART – highly active antiretroviral therapy) na sobrevivência de crianças e adolescentes infectados pelo HIV (vírus da imunodeficiência humana) acompanhados em centro de referência em Belo Horizonte.

O segundo artigo analisa o valor prognóstico do novo sistema de estágios clínicos da Organização Mundial de Saúde (OMS) em uma coorte não tratada de crianças e adolescentes infectados pelo HIV em Belo Horizonte.

Apresentamos nas considerações finais algumas reflexões acerca dos resultados encontrados.

Constam também deste volume os anexos com as definições utilizadas, os formulários para coleta de dados e a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (COEP–UFMG).

II. INTRODUÇÃO

II.1 Epidemiologia da doença

Os primeiros casos de infecção pelo HIV em adultos foram descritos em 1981 nos Estados Unidos,¹ sendo posteriormente relatado o primeiro caso em pediatria.² No Brasil, os primeiros casos em adultos datam de 1982 e o primeiro caso na população pediátrica foi relatado em 1984.³

Como a transmissão materno-infantil é a principal via de aquisição do vírus HIV em crianças, o curso da epidemia em mulheres em idade reprodutiva influencia decisivamente a epidemia na infância. As estimativas do Programa Global para Aids da Organização Mundial de Saúde (UNAIDS) indicam que até o fim de 2005 cerca de 40 (36,7-45,3) milhões de pessoas no mundo estavam vivendo com o HIV; dessas pessoas, aproximadamente 18 (16,2-19,3) milhões eram mulheres e 2,3 (2,1-2,8) milhões eram menores de 15 anos. A elevação na proporção de mulheres infectadas pelo HIV continua, tendo o número de mulheres vivendo com o HIV aumentado em um milhão de 2003 para 2005. Somente no ano de 2005, cerca 5 (4,3-6,6) milhões de pessoas tornaram-se infectadas no mundo; destas, 700.000 (630.000-820.000) tinham menos de 15 anos de idade. Desde o início da epidemia de aids até o momento, ocorreram mais de 25 milhões de óbitos relacionados à doença. Apesar da melhora dos cuidados e do acesso ao tratamento anti-retroviral em muitas regiões do mundo, apenas no ano de 2005, 3,1 (2,8-3,6) milhões de pessoas com aids evoluíram para o óbito, dos quais 570.000 (510.000-670.000) não alcançaram os 15 anos de vida.⁴ A alta mortalidade entre adultos jovens infectados pelo HIV representa um sério risco adicional à população pediátrica, uma vez que as crianças

nascidas de mães infectadas pelo HIV, que não se contaminaram via vertical, inevitavelmente se tornarão órfãs a curto ou médio prazo em locais onde não há disponibilidade de tratamento anti-retroviral. A tabela 1 ilustra a dimensão mundial da epidemia em 2005, segundo as estimativas da UNAIDS.

Tabela 1: Características da distribuição epidemiológica de HIV/aids no mundo entre crianças e adultos, por regiões geográficas, no ano de 2005.

Região	Adultos e crianças vivendo com HIV/AIDS	Adultos e crianças recentemente infectados com HIV	Prevalência em adultos (%)*	Mortes em adultos e crianças com AIDS
África Sub-Saariana	25.8 milhões (23,8 – 28,9 milhões)	3.2 milhões (2.8 - 3,9 milhões)	7,2 (6,6 – 8,0)	2,4 milhões (2,1 – 2,7 milhões)
Norte e leste da África	510.000 (230.000 – 1,4 milhões)	67.000 (35.000 – 200.000)	0,2 (0,1 – 0,7)	58.000 (25.000 – 145.000)
Sul e Sudeste da Ásia	7,4 milhões (4,5 – 11,0 milhões)	990.000 (480.000 – 2,4 milhões)	0,7 (0,4 – 1,0)	480.000 (290.000 – 740.000)
Leste da Ásia	870.000 (440.000 – 1,4 milhões)	140.000 (42.000 – 390.000)	0,1 (0,05 – 0,2)	41.000 (20.000 – 68.000)
América Latina	1,8 milhões (1,4 – 2,4 milhões)	200.000 (130.000 – 360.000)	0,6 (0,5 – 0,8)	66.000 (52.000 – 86.000)
Caribe	300.000 (200.000 – 510.000)	30.000 (17.000 – 71.000)	1,6 (1,1 – 2,7)	24.000 (16.000 – 40.000)
Leste Europeu e Ásia Central	1,6 milhões (900.000 – 2,3 milhões)	270.000 (140.000 – 610.000)	0,9 (0,6 – 1,3)	62.000 (39.000 – 91.000)
Oeste Europeu e Europa Central	720.000 (570.000 – 890.000)	22.000 (15.000 – 39.000)	0,3 (0,2 – 0,4)	12.000 < 15.000
América do Norte	1,2 milhões (650.000 – 1,8 milhões)	43.000 (15.000 – 120.000)	0,7 (0,4 – 1,1)	18.000 (9.000 – 30.000)
Oceania	74.000 (45.000 – 120.000)	8.200 (2.400 – 25.000)	0,5 (0,2 – 0,7)	3.600 (1.700 – 8.200)
TOTAL	40,3 milhões (36,7–45,3 milhões)	4,9 milhões (4,3 – 6,6 milhões)	1,1% (1,0 – 1,3%)	3,1 milhões (2,8 – 3,6 milhões)

* Proporção de adultos (15-49 anos idade) com HIV/AIDS em 2005, usando dados populacionais de 2005.

Fonte :UNAIDS/AIDS Epidemic Update. Dezembro de 2005.

Até 30 de junho de 2006, 433.067 casos de síndrome da imunodeficiência adquirida (aids) foram notificados em nosso país ao Ministério da Saúde.⁵ Observa-se, entretanto, que o número real é maior que o divulgado devido ao atraso das notificações e à necessidade de

preenchimento diagnóstico para a notificação da doença.⁶ Os indicadores epidemiológicos demonstram um aumento crescente da epidemia em mulheres, constatado na progressiva redução da razão de sexo, de 26,5 homens/1 mulher infectada em 1985 para 1,4 homens/1 mulher em 2006. Foram notificados 112.996 casos de mulheres acima de 13 anos infectadas pelo HIV no período de janeiro de 1982 a junho de 2006, com conseqüente aumento da infecção na população pediátrica, uma vez que cerca de 90% da transmissão do HIV em pediatria se dá por via vertical (transmissão mãe-filho). Desde o início da epidemia até junho de 2006 foram notificados no Brasil 16.071 casos de infecção pelo HIV na população de menores de 13 anos de idade, sendo 82,9% via transmissão vertical do vírus.⁵

No período de janeiro de 1982 a junho de 2006 ocorreram 183.074 óbitos por aids no Brasil. O número de óbitos anuais mantém-se estabilizado em cerca de 11.000 desde 1998, com taxa de 6,4 óbitos por 100.000 habitantes, embora se observe ainda o crescimento nas regiões Norte e Sul, com destaque para o Rio Grande do Sul e, notadamente, a redução das taxas em São Paulo e Distrito Federal. Mantém-se também o crescimento da mortalidade entre as mulheres.⁵

Em um estudo de transmissão vertical do HIV no Brasil, realizado no estado de São Paulo, observou-se uma redução de 58,9% do número de casos de aids no período de 1997 até 2002. Ocorreu também uma diminuição de 87,8% dos óbitos de 1994 para 2002 nessa população pediátrica infectada pelo HIV por transmissão vertical do vírus.⁷

Observa-se que o padrão da epidemia da infecção pelo HIV entre crianças se modificou substancialmente nos últimos anos, com declínio no número de novas infecções na população pediátrica após a implementação em 1994 do protocolo PACTG (Pediatric AIDS Clinical Trial Group) 076, com recomendação para administração de zidovudina (AZT) à gestante durante a gravidez e no momento do parto e ao recém-nascido por seis semanas, para reduzir a transmissão perinatal do HIV.⁸ Posteriormente, o uso de HAART durante a gestação, primariamente para diminuir a morbidade na mãe, apresentou o benefício secundário da redução da transmissão perinatal do vírus.⁹ Também contribuíram para a redução das taxas de transmissão vertical do HIV para menos que 2% a implementação de recomendações para aconselhamento e testagem de HIV no pré-natal, cesariana eletiva e o não aleitamento materno. Esses avanços em pesquisa de HIV levaram a mudanças no tratamento e na monitorização da infecção pelo vírus.^{10,11}

Os esquemas anti-retrovirais mais potentes e o aumento do uso de profilaxia para infecções oportunistas aumentaram o número de crianças infectadas pelo HIV que atualmente sobrevivem até a adolescência.^{12,13} Essa melhora no cuidado dos pacientes levou a mudanças na progressão clínica da doença, resultando em menor morbidade e mortalidade.¹¹

II.2 Apresentação do serviço

O presente trabalho está inserido em um projeto de pesquisa do Grupo de Aids Materno-Infantil da FM-UFMG e foi conduzido no período de março de 1989 a dezembro de 2003

no Centro de Treinamento e Referência em Doenças Infecciosas e Parasitárias (CTR-DIP) Orestes Diniz em Belo Horizonte.

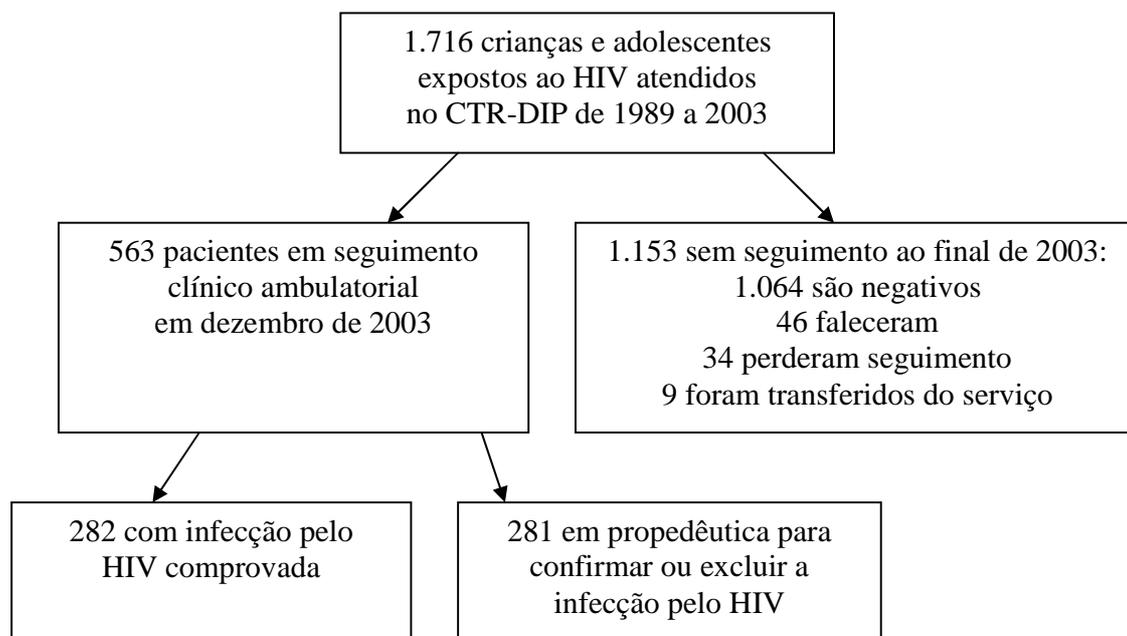
Desde a sua criação em 1983, o CTR-DIP funciona como referência para o atendimento de pacientes com doenças infecciosas e parasitárias na região metropolitana de Belo Horizonte e em outras cidades do interior de Minas Gerais, sendo o primeiro serviço ambulatorial da região a prestar assistência a pessoas expostas ou portadoras da infecção pelo HIV. As mudanças no perfil da clientela infectada pelo HIV atendida no CTR-DIP refletem a evolução e a progressão da epidemia em nosso meio. Na década de 80, os adolescentes hemofílicos contaminados por hemotransfusão representavam a maioria da clientela pediátrica do CTR-DIP e, dentre os adultos infectados, predominavam os homossexuais masculinos. A partir da década de 90, observou-se a expansão da epidemia para outros grupos populacionais, aumentaram os casos de mulheres infectadas através de contato heterossexual e, como consequência imediata da feminização da epidemia, cresceu rapidamente o número de crianças expostas verticalmente ao HIV.¹⁴

A equipe de saúde do CTR-DIP é multidisciplinar, contando com profissionais vinculados à FM-UFMG ou à Secretaria Municipal de Saúde da Prefeitura de Belo Horizonte (SMS-PBH), e atualmente é composta por 30 médicos, incluindo infectologistas clínicos e pediátricos, ginecologistas e dermatologistas, quatro odontólogos, quatro enfermeiras, duas assistentes sociais, três psicólogas, uma psicopedagoga e nove auxiliares de enfermagem. Aproximadamente 4.500 pacientes com história de infecção pelo HIV foram atendidos no

referido serviço desde o início da epidemia e, a cada semana, 30 a 40 pessoas procuram atendimento para triagem sorológica para o HIV.

A Unidade Pediátrica do CTR-DIP, desde a sua implantação em março de 1989 até dezembro de 2003, atendeu 1716 crianças e adolescentes com história de exposição ao HIV. A figura 1 mostra o fluxograma do atendimento desses pacientes. Em dezembro de 2003, 563 crianças e adolescentes estavam em seguimento clínico ambulatorial, sendo 282 com infecção pelo HIV comprovada e os demais em propedêutica para confirmar ou excluir a infecção, pacientes estes expostos verticalmente ao vírus. Dentre os 282 pacientes infectados pelo HIV, 246 (87,2%) estavam em uso de terapia anti-retroviral. Atualmente são admitidas, a cada mês, cerca de 20 crianças para acompanhamento clínico e laboratorial devido à exposição vertical ao HIV, encaminhadas por maternidades da região metropolitana de Belo Horizonte e de outras cidades do estado de Minas Gerais.

Figura 1: Fluxograma do atendimento dos pacientes da Unidade Pediátrica do CTR-DIP, período de 1989 a 2003.



O gráfico 1 abaixo mostra o total de pacientes admitidos, o número de infectados e os óbitos na Unidade Pediátrica do CTR-DIP no período de 1989 a 2003.

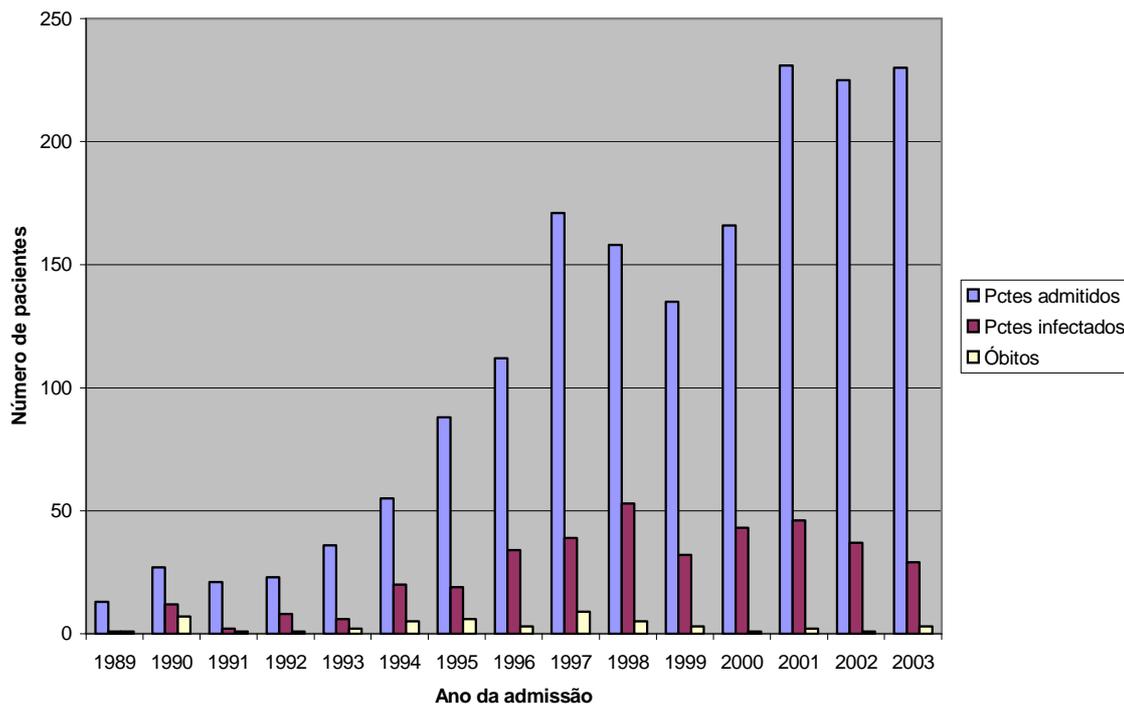


Gráfico1: Total de admissões, número de pacientes infectados pelo HIV e óbitos no Ambulatório de Aids Pediátrica do CTR-DIP Orestes Diniz no período de 1989 a 2003.

A tabela 2 e 3 a seguir apresentam a distribuição e a letalidade dos 371 casos de aids e as características epidemiológicas, respectivamente, dos pacientes acompanhados no Ambulatório de Aids Pediátrica no período de 1989 a 2003.

Tabela 2: Distribuição e letalidade dos 371 casos de aids na Unidade Pediátrica do CTR-DIP segundo ano de notificação, período de 1989 a 2003.

Ano de notificação	Total de notificações	Número de óbitos
1989	1	0
1990	8	1
1991	2	1
1992	7	0
1993	7	1
1994	18	3
1995	20	5
1996	33	7
1997	38	3
1998	50	6
1999	33	6
2000	43	2
2001	47	2
2002	35	3
2003	29	6
Total	371	46

Tabela 3: Características epidemiológicas dos pacientes da coorte acompanhados no Ambulatório de Aids Pediátrica, período de 1989 a 2003.

Características	Valores
Número de pacientes	371
Sexo (%)	
Masculino	182 (49,1%)
Feminino	189 (50,9%)
Idade à admissão em meses	
Média ± DP (amplitude)	36 ± 37,8 (0,1 – 195,2)
Mediana	22,9
Tempo de seguimento em meses	
Média ± DP (amplitude)	20,6 ± 11,6 (0,4 – 69,0)
Mediana	19,4
Via de transmissão (%)	
Vertical	339 (91,4%)
Hemoderivados	17 (4,6%)
Sexual	2 (0,5%)
Leite materno	1 (0,3%)
Desconhecida	12 (3,2%)
Caso-índice na família (%)	
Criança sintomática	136 (36,7%)
Mãe sintomática	117 (31,5%)
Pai sintomático	55 (14,8%)
Diagnóstico materno pré-natal	43 (11,6%)
Outro	20 (5,4%)
Evolução clínica (%)	
Em seguimento	282 (76%)
Óbito	46 (12,4%)
Perda de seguimento	34 (9,2%)
Transferência	9 (2,4%)
CD4 % à admissão (%)	
Média ± DP (amplitude)	20,6 ± 11,6 (0,4 – 69,0)
Mediana	19,4
Log₁₀ carga viral à admissão	
Média ± DP (amplitude)	4,7 ± 1,4 (0 – 7,0)
Mediana	4,9
TARV à admissão (%)	
Sim	70 (18,9%)
HAART	36 (51,4%)
Não-HAART	34 (48,6%)
Não	301 (81,1%)
TARV na ocasião da última visita na DIP (%)	
Sim	298 (80,3%)
HAART	229 (76,8%)
Não-HAART	69 (23,2%)
Não	73 (19,7%)

DP=desvio-padrão

TARV=terapia anti-retroviral

HAART= terapia anti-retroviral altamente ativa

II.3 História natural da infecção pelo HIV em crianças na era pré-HAART

Com o aumento da incidência dos casos de aids em mulheres desde o início da epidemia, principalmente nos países em desenvolvimento, observou-se um aumento significativo do número de crianças infectadas pelo HIV por transmissão vertical do vírus. Os principais fatores maternos associados ao aumento da transmissão vertical do HIV incluem infecção primária pelo vírus, doença clínica avançada, contagem baixa de linfócitos T CD4+, alta carga viral, primeiro recém-nascido de parto gemelar e fatores obstétricos como parto vaginal, ruptura de membranas por mais de quatro horas e corioamnionite.^{15,16}

Embora a patogênese da infecção pelo HIV e os princípios gerais virológicos e imunológicos do tratamento anti-retroviral sejam similares em todas as pessoas infectadas pelo HIV, existem considerações especiais acerca dos lactentes, crianças e adolescentes. A maioria das infecções em crianças é perinatal, e a maior parte da transmissão perinatal ocorre durante ou próximo do momento do parto, em um período de desenvolvimento do sistema imune.¹⁷

A progressão da doença em crianças infectadas verticalmente pelo HIV segue padrão bimodal: precoce, com mediana de idade de início dos sintomas aos quatro meses de idade e tardia, com mediana de início dos sintomas aos seis anos de vida.¹⁸⁻²¹ Raramente as crianças infectadas via perinatal podem desenvolver sintomas somente na adolescência. Estima-se que cerca de 20% dos lactentes, na ausência de terapia anti-retroviral efetiva, tenham progressão rápida da doença, falecendo antes dos quatro anos de idade, com uma mediana de idade de óbito de 11 meses, enquanto que a maioria das crianças tem início

mais tardio de sintomas mais discretos e sobrevivem mais de cinco anos.²²⁻²⁶ A associação de progressão da doença em crianças não é significativamente dependente de sexo ou raça.²⁷

Em adultos, por outro lado, a progressão é gradual nos primeiros 2-3 anos após a infecção, seguida de um aumento expressivo nos próximos 2-3 anos e novamente uma taxa mais lenta após esse período.²⁸

A idade de aquisição do HIV é o principal determinante do curso clínico subsequente da doença em crianças. Portanto, o momento da transmissão do HIV tem implicações prognósticas para a progressão clínica da doença, sendo as crianças infectadas mais precocemente intra-útero aquelas de pior prognóstico, com progressão clínica mais rápida.²⁹⁻³⁶ Tal fato se deve à imaturidade dos sistemas imune e nervoso e à infecção precoce das células tímicas.^{16,36-40} O tempo entre o diagnóstico e o óbito costuma ser mais longo nas crianças infectadas em idades mais avançadas. Esse período é bastante variado e depende da gravidade das infecções que surgem no início da evolução clínica. Habitualmente, esse período apresenta extremos de dois a três meses a alguns anos.⁴¹

Os outros fatores que podem contribuir para as diferenças na progressão da doença nos pacientes pediátricos incluem doenças infecciosas freqüentes, desnutrição, aleitamento materno, qualidade da resposta imune, carga viral elevada nos primeiros dois meses de vida, genótipo e fenótipo viral, constituição genética individual, e fatores maternos tais como estágio avançado da doença, alta carga viral e tipo de cepa viral.^{11,42} A falência no

crescimento e a doença materna avançada predizem a progressão rápida da infecção pelo HIV e podem ser marcadores úteis para as decisões de tratamento da população pediátrica.⁴³

Os adolescentes infectados pelo HIV que são contaminados por via sexual ou através do uso de drogas injetáveis, após a puberdade, têm um curso clínico mais similar aos adultos que às crianças.^{11,44}

Após 24 meses do diagnóstico de aids, cerca de 48% das 124 crianças infectadas pelo HIV por transmissão vertical de uma coorte do Estudo Colaborativo Europeu, no período de 1986 a 1993, ainda estavam vivas. Embora as crianças infectadas tenham tido um alto risco de desenvolver algumas manifestações da infecção pelo HIV precocemente na vida, os sintomas graves relacionados ao HIV se tornaram menos frequentes com o aumento da idade.²⁴

A apresentação clínica inicial da infecção pelo HIV em crianças tem um amplo espectro de manifestações.^{24,36} Alguns pacientes apresentam imunodeficiência grave, enquanto outros têm achados inespecíficos tais como hepatoesplenomegalia, parotidite, atraso do crescimento, febre persistente e diarreia crônica. Durante o primeiro ano de vida, linfadenopatia, esplenomegalia e hepatomegalia são observadas em mais de 50% das crianças infectadas pelo HIV; outros sinais, incluindo atraso do crescimento, febre, diarreia e infecções secundárias definidoras de aids, são frequentemente observados, mas podem também estar presentes mais tardiamente.³⁷

As infecções bacterianas graves, citomegalovirose, pneumonia intersticial linfocítica (LIP), pneumocistose e encefalopatia são mais comuns nas crianças que nos adultos infectados pelo HIV. Ao contrário, as crianças raramente desenvolvem sarcoma de Kaposi e outros tumores associados ao HIV. A encefalopatia progressiva apresenta-se como a primeira manifestação da infecção pelo HIV em 10 a 15% das crianças. Em alguns pacientes, entretanto, os sinais de acometimento do sistema nervoso central apenas surgem muitos anos mais tarde. O desenvolvimento de encefalopatia é associado a um pior prognóstico.³³

Em comparação com a pneumocistose, a LIP tem um início mais tardio dos sintomas e um quadro clínico menos grave.³⁰ A mediana de sobrevida é cerca de cinco vezes menor em crianças com pneumocistose do que com LIP; observa-se que o prognóstico das crianças com LIP é significativamente melhor do que com qualquer outra condição clínica definidora de aids.³³

Em um estudo de sobrevida no período de 1981 a 1987 em uma população de 172 crianças infectadas pelo HIV, Scott et al encontraram uma mediana de sobrevida de 38 meses desde o momento do diagnóstico. As crianças com diagnóstico de aids no primeiro ano de vida tiveram menor tempo de sobrevida com relação às crianças maiores de um ano de idade na ocasião do diagnóstico. Em pacientes com doença mais leve, o reconhecimento da infecção no primeiro ano de vida foi menos provável, enquanto que as crianças com doença mais grave foram identificadas mais precocemente.³⁰

Em um trabalho de Galli et al com 200 crianças infectadas pelo HIV, a mediana de idade no início da sintomatologia foi de 5,2 (0-56) meses. As crianças que manifestaram sinais antes dos 5 meses de vida tiveram menor sobrevida com relação às crianças que apresentaram sintomatologia mais tardiamente. O desenvolvimento de linfadenopatia ou hepatoesplenomegalia nos primeiros três meses de vida foi um bom indicador de infecção e o início precoce de sinais foi marcador preditivo de pior evolução clínica.³⁶

Em uma população de 267 crianças infectadas pelo HIV via transmissão vertical do vírus, o risco de desenvolver doença clínica de categoria C (sintomatologia grave – CDC 1994)⁴⁵ antes dos 12 meses de vida foi de 38,1% em pacientes com linfadenopatia e/ou esplenomegalia e/ou hepatomegalia ao nascimento, comparado com 15,1% quando estes sinais estavam ausentes.³⁸

Em um estudo realizado em 1996 por Forsyth et al,⁴⁶ foi desenvolvido um sistema de estágios clínicos com o objetivo de utilizar as informações clínicas para prever sobrevida em crianças infectadas pelo HIV. Tal sistema foi baseado em dois fatores, a idade de apresentação e as manifestações clínicas da doença. A taxa de letalidade foi mais alta no primeiro ano de vida, com redução gradual até os seis anos de idade, quando voltou a aumentar. Os pacientes foram classificados nos estágios I a IV conforme a gravidade da manifestação clínica, sendo o estágio I o mais leve e o IV o pior. Observou-se que a sobrevida nos pacientes no estágio IV foi significativamente pior que no estágio III, que por sua vez foi significativamente pior que a sobrevida para as crianças os estágios I e II.

Quando as mães têm seu diagnóstico de infecção pelo HIV previamente ao momento do parto, seus filhos apresentam melhor sobrevivência e prognóstico, provavelmente devido a mais oportunidades para tratamento apropriado e profilaxia para infecções oportunistas adequada para essas crianças.⁴⁷

O conhecimento dos diferentes mecanismos de progressão da doença em crianças infectadas pelo HIV é importante para o planejamento das intervenções, tais como profilaxia de infecções oportunistas e terapia anti-retroviral. Uma melhor compreensão do efeito a longo prazo da infecção pelo HIV em crianças é essencial para as famílias envolvidas, para o planejamento de cuidados e para as decisões no que diz respeito a estratégias terapêuticas.⁴⁸

II.4 Correlação entre progressão clínica e dados laboratoriais

A dinâmica da infecção vertical pelo HIV é diferente da observada no adulto. A criança apresenta viremia primária no início da vida, quando seu sistema imune é relativamente imaturo. O pico da viremia plasmática ocorre por volta dos dois meses de idade, podendo estes pacientes exibir cargas virais elevadas, ou seja, maiores que um milhão de cópias/ml, com taxas de declínio mais lentas do que as apresentadas em adultos, sendo difícil definir limites precisos para a progressão da doença, principalmente no primeiro ano de vida.⁴⁹ Apesar de parecer lógico inferir que, quanto maior a carga viral, maior o risco de progressão da doença, existe considerável superposição dos valores nos primeiros 30 meses de vida entre crianças que evoluirão como progressoras rápidas e lentas. A definição do prognóstico não deve ser pautada somente na carga viral, mas principalmente na evolução

clínica de cada paciente e na contagem de células T CD4+, especialmente quando são crianças menores de 30 meses de idade. Nas crianças com idade superior a 30 meses, os níveis de viremia plasmática superiores a 100.000 cópias/ml e a contagem de linfócitos T CD4+ inferior a 15% são preditores independentes de risco aumentado para progressão clínica da doença (categoria C CDC 1994)⁴⁵ ou óbito.⁵⁰

Alguns estudos demonstram o padrão da viremia plasmática como preditor de progressão da doença, sendo os altos níveis de carga viral ao nascimento e durante a viremia primária associados a início precoce de sintomas e progressão para aids ou óbito em crianças infectadas pelo HIV no período perinatal.^{16,51,52} Uma redução entre 49 e 64% no risco para progressão da doença ou óbito é observada com a diminuição de cada \log_{10} na carga viral basal.^{53,54}

É importante ressaltar que, em pacientes adultos clinicamente estáveis, as variações nos níveis de carga viral de até três vezes (0,5 logaritmo, ou \log_{10}), no curso de um dia ou em dias diferentes, carecem de relevância clínica. Essa variação biológica, em crianças, pode ser de até cinco vezes (0,7 log) em menores de dois anos de idade e de até três vezes (0,5 log) em maiores de dois anos. Na criança com infecção pelo HIV adquirida por transmissão vertical, a carga viral pode declinar lentamente ao longo do tempo, mesmo sem anti-retrovirais (ARV). Esse declínio 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 quatro a cinco anos de idade, em média de 0,3 log por ano.⁵⁵ A carga viral indetectável nem sempre é alcançada com ARV em crianças, não sendo indicação absoluta de falha terapêutica. A diminuição persistente de

1,5 a 2 log, associada com a boa evolução clínica e estabilidade da resposta imunológica, é considerada boa resposta, e não justifica a troca do esquema anti-retroviral.¹¹

O número de células CD4+ também apresenta um valor preditivo independente de progressão da doença e este aumenta significativamente quando combinado com a carga viral.^{50,56}

O risco de desenvolver a forma precoce e grave da doença é três vezes maior nos pacientes com CD4+ menor que 30% ao nascimento. A incidência da forma grave e precoce da doença no primeiro ano de vida entre crianças com viremia positiva ao nascimento é de 26,4%, comparada com 9,3% entre aqueles cujos testes são negativos.³⁸

Em um estudo prospectivo de 106 crianças infectadas pelo HIV sem uso de ARV, nascidas entre fevereiro de 1990 e dezembro de 1993, os níveis de carga viral aumentaram rapidamente após o nascimento, atingindo o pico com um a dois meses de vida (valores medianos com um e dois meses de 318.000 e 256.000 cópias/ml respectivamente) e então declinaram lentamente para uma mediana de 34.000 cópias/ml aos 24 meses. Os recém-nascidos com a primeira cultura viral positiva dentro das primeiras 48 horas de vida após o nascimento tiveram níveis de carga viral significativamente mais altos, embora somente durante os primeiros dois meses de idade, do que aqueles com a primeira carga viral positiva após os sete dias de vida. Os lactentes com progressão rápida da doença tiveram os picos de carga viral mais altos nos primeiros dois meses de idade do que aqueles sem progressão rápida (valores medianos de 724.000 *versus* 219.000 cópias/ml, $p=0,006$), assim

como uma média geométrica maior da carga viral durante o primeiro ano de vida (valores medianos de 330.000 *versus* 158.000 cópias/ml, $p=0,001$). Os lactentes com carga viral muito alta nos primeiros meses de vida apresentaram maior risco de progressão rápida da doença, o que sugere que o tratamento precoce com ARV pode ser indicado para estes pacientes.⁴⁹

Em uma avaliação de progressão da doença e marcadores imunológicos e virológicos da infecção pelo HIV, as crianças com CD4% mediano menor que 25% tiveram um risco relativo de progressão para aids 3,4 vezes maior do que pacientes com CD4% acima deste nível. Os pacientes com carga viral acima de 5,5 log apresentaram pior prognóstico, com um risco relativo de progressão para aids 23,7 vezes mais alto do que as crianças com carga viral abaixo desse valor. Um aumento de um log na carga viral aumentou 5,9 vezes o risco relativo de progressão para aids.⁵⁷

Observa-se que a carga viral não é um preditor de risco para progressão da doença no primeiro ano de vida. Em uma meta-análise, que reuniu dados de 3941 crianças infectadas pelo HIV seguidas longitudinalmente em estudos de coorte ou em ensaios clínicos nos Estados Unidos e Europa, na era pré-HAART, o CD4 percentual (CD4%) e a carga viral (CV) foram preditores independentes de risco para progressão da doença, exceto no primeiro ano de vida, sendo o CD4% um preditor de risco de progressão/morte mais robusto que a CV.⁵⁸ A demonstração, nesta meta-análise, de que o risco de progressão da doença ou morte em 12 meses superior a 10% ocorre em níveis mais elevados de CD4% para crianças abaixo de 36 meses, levou a Organização Mundial da Saúde (OMS) a propor

recentemente uma nova classificação de imunodeficiência em lactentes e crianças.⁵⁹ Os dados da meta-análise indicaram que o risco de progressão da doença em 12 meses superior a 10% ocorreu com CV acima de 1.000.000 cópias/ml em menores de 12 meses e acima de 250.000 cópias/ml na faixa etária entre 1-12 anos.⁶⁰

A carga viral mediana de crianças infectadas pelo HIV é significativamente mais alta naqueles pacientes que desenvolvem atraso no crescimento. O declínio significativo no ganho de altura destes lactentes nos primeiros três meses de vida coincide com o período de replicação viral muito rápida. Até mesmo nos lactentes infectados pelo HIV assintomáticos, um declínio transitório no crescimento dos três aos seis meses de vida corresponde ao pico de viremia plasmática, sendo o crescimento linear um indicador sensível da carga viral. Os lactentes com carga viral alta nos primeiros seis meses de idade apresentam atraso do crescimento mais grave. Se o atraso do crescimento é relacionado à elevação da carga viral, uma intervenção precoce com terapia mais efetiva que reduza a viremia plasmática pode substancialmente melhorar o efeito deletério do HIV sobre o crescimento.⁶¹

II.5 Aspectos nutricionais da infecção pelo HIV

O ganho lento de peso e o crescimento insuficiente são manifestações comuns em crianças infectadas pelo HIV, apresentando estas uma diminuição precoce e progressiva no crescimento linear e no índice de massa corporal, além de uma redução mantida nos índices antropométricos comparados aos pacientes não infectados. Cerca de 50% destas crianças sem uso de ARV têm crescimento anormal.^{62,63}

A divergência precoce nas curvas de crescimento de pacientes infectados e não infectados, com prejuízo para os infectados, enfatiza o uso de dados antropométricos como possível medida de efeito na avaliação de tratamento precoce de crianças infectadas pelo HIV.^{64,65} A falência do crescimento em crianças infectadas pelo HIV é bem reconhecida como sendo um indicador de progressão da doença que freqüentemente precede o declínio na contagem de células CD4+. A melhora nos parâmetros de crescimento pode ser aplicada como uma medida da eficácia da HAART, tendo o controle da replicação viral um efeito positivo na altura e no peso.⁶⁶

A velocidade de crescimento é um fator preditor de sobrevida independente da idade, contagem de células CD4+ e carga viral.⁶³ Portanto, a monitorização do crescimento e do desenvolvimento é essencial para o cuidado de crianças infectadas pelo HIV.⁶⁷ Tanto a falência do crescimento quanto a deterioração do desenvolvimento neurológico podem ser manifestações específicas da infecção pelo HIV em crianças.¹⁰

Em um estudo longitudinal de 881 adultos infectados pelo HIV, no período de 1995 a 2005, a contagem de células CD4+ mais baixa foi relacionada ao menor peso, sendo cada redução de 100 células de CD4+ associada a uma diminuição de 1,9 Kg de peso. Para os participantes que não estavam em uso de HAART, cada aumento de um log₁₀ na carga viral resultou em uma redução de 0,92 Kg no peso corporal. Quando a perda de peso foi acima de 10% do peso basal, o risco relativo de óbito aumentou cerca de seis vezes.⁶⁸

Observa-se que o crescimento deficiente precede e pode contribuir para o início da imunodeficiência e das infecções oportunistas em pacientes infectados pelo HIV. O atraso no crescimento precedeu o diagnóstico de aids em uma média de 24 meses em nove crianças com hemofilia e infecção pelo HIV e também antecedeu a redução na contagem de CD4+, sendo o fator preditivo mais fortemente associado à progressão da infecção pelo HIV nesses pacientes.⁶⁹

Em um estudo com 1338 crianças infectadas pelo HIV, o risco relativo de óbito foi 0,63 (IC95%:0,55-0,72; $p < 0,0001$) em favor dos pacientes com maior velocidade de ganho de peso, controlando por terapia anti-retroviral recebida, idade e contagem de CD4+ basal. O risco relativo de óbito foi de 0,68 (IC95%:0,57-0,79; $p < 0,0001$), beneficiando os pacientes com maior velocidade de ganho de altura.⁷⁰

As diferenças nos padrões de crescimento provavelmente resultam de diferenças nas manifestações da doença em crianças infectadas pelo HIV, sendo o atraso no crescimento maior em crianças infectadas pelo HIV com níveis de carga viral acima de 100.000 cópias/ml. Observa-se que as crianças com atraso do crescimento apresentam taxas de mortalidade mais elevadas aos 36 meses do que as crianças sem prejuízo do crescimento, e os pacientes progressores rápidos também têm taxas mais altas de falência do crescimento aos 36 meses.⁷¹

A perda de peso associada ao HIV é comum em pacientes infectados pelo vírus, independente do uso de HAART, e parece ter etiologia multifatorial. A perda de peso

ocorre precocemente no curso da infecção, antes mesmo do comprometimento imunológico significativo. O aumento da demanda calórica de pacientes infectados pelo HIV pode ser atribuído à doença e às suas complicações, mas também pode ser relacionado à HAART. Um aporte dietético inadequado pode ser associado a fatores médicos e sócio-econômicos. A disfunção gastrointestinal permanece comum em pessoas infectadas pelo HIV. A ocorrência de doenças definidoras de aids aumenta o risco de desnutrição grave; entretanto, parece que as doenças definidoras de aids não são a principal causa de desnutrição grave na população infectada pelo HIV.⁶⁸

II.6 Infecções oportunistas

Cerca de 30 a 50% das crianças infectadas pelo HIV sem terapia anti-retroviral apresentam precocemente infecções oportunistas, sendo a taxa de sobrevivência nestas crianças pior do que naquelas sem início precoce de infecções oportunistas.^{24,31,33}

Nos primeiros anos da epidemia do HIV, tratamento para prevenir a transmissão vertical do vírus ou profilaxia e tratamento das doenças indicadoras de aids não eram disponíveis de rotina.⁷² Desde 1990, a profilaxia primária e secundária para pneumonia por *Pneumocystis jiroveci* (anteriormente denominado *Pneumocystis carinii*) foi iniciada e mantida de acordo com recomendações oficiais, sendo a prevalência e a gravidade das complicações infecciosas alteradas por cuidados paliativos de suporte.^{73,74} Após julho de 1995, a profilaxia para infecção pelo complexo *Mycobacterium avium* foi prescrita para as crianças mais gravemente imunocomprometidas.⁷⁴ Além dessas profilaxias, as vacinas, incluindo a pneumocócica, foram administradas às crianças infectadas pelo HIV. Portanto, várias

medidas foram tomadas desde o início da epidemia do HIV, com o objetivo de reduzir a morbimortalidade dos pacientes infectados.⁴⁸

A pneumocistose, embora possa ocorrer em qualquer idade, é mais comumente diagnosticada em lactentes jovens.³³ As crianças são mais susceptíveis que os adultos para desenvolver pneumocistose, com um pico de incidência entre três e seis meses de vida,²⁴ e menos provavelmente desenvolvem outras infecções oportunistas como toxoplasmose, tuberculose, criptococose e histoplasmose.³⁷

As infecções oportunistas e as outras infecções relacionadas são incomuns em crianças infectadas pelo HIV na era HAART, e as taxas de infecção continuam a ser menores do que as relatadas na era pré-HAART. Uma vigilância continuada é importante para avaliar o efeito a longo prazo da HAART na ocorrência de infecções oportunistas e outras infecções relacionadas em crianças.⁷⁵

II.7 Histórico dos anti-retrovirais (ARV) disponíveis em Pediatria

A maneira mais eficiente e custo-efetiva de controlar globalmente a infecção pelo HIV em pediatria é através da redução da transmissão vertical do vírus. Entretanto, em alguns países com recursos limitados, somente 10% das mulheres grávidas infectadas pelo HIV têm acesso aos serviços de pré-natal, e uma única dose de nevirapina usada em mulheres que posteriormente amamentam seus filhos tem eficácia limitada. Até mesmo se a cobertura anti-retroviral chegasse a 80% hoje, mais de 300.000 novas infecções pelo HIV em crianças ainda continuariam a ocorrer anualmente. Portanto, é crítica a necessidade de disponibilizar

terapia anti-retroviral para lactentes e crianças que se infectaram a despeito dos esforços para reduzir a transmissão vertical do HIV.⁷⁶

Os objetivos do tratamento da infecção pelo HIV são, por meio do controle da replicação viral, preservar ou restaurar a integridade imunológica e impedir, postergar ou diminuir as conseqüências da infecção, proporcionando maior sobrevida com qualidade aos pacientes. Esses objetivos podem ser alcançados mesmo quando não se consegue uma redução da carga viral a níveis indetectáveis.¹¹

As diretrizes para o tratamento do HIV em pediatria vêm sempre posteriormente ao tratamento de adultos devido às questões éticas e às dificuldades na definição de doses e na condução de ensaios clínicos nessa faixa etária.^{77,78} A literatura apresenta vários estudos que incluem pequeno número de crianças e que também fazem a avaliação da evolução clínica, imunológica e virológica desses pacientes com novos anti-retrovirais (ARV).⁷⁹⁻⁸⁴

Até outubro de 2005, 21 medicamentos anti-retrovirais foram aprovados para uso em adultos e adolescentes infectados pelo HIV; destes, 13 já foram liberados para crianças com indicação de tratamento.¹⁰

Os ARV podem ser divididos em quatro diferentes classes de acordo com o seu modo de ação - inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos ou nucleotídeos (ITRNs ou ITRNt), inibidores da transcriptase reversa não-análogos de nucleosídeos (ITRNNs), inibidores de protease (IP) e inibidores de fusão (IF).⁸⁴

A zidovudina (fármaco do grupo dos ITRNs) foi o primeiro anti-retroviral aprovado para o tratamento da aids,⁸⁵ sendo o uso em adultos aprovado em 1987 e o uso pediátrico como monoterapia licenciado a partir de maio de 1990. Outros ITRNs foram liberados até meados da década de 90, sendo aprovadas para crianças a didanosina (ddI), a lamivudina (3TC) e a estavudina (d4T).⁷⁷ Seguiram-se, então, os estudos com associações de medicamentos, e a combinação de dois ITRNs foi denominada terapia dupla, sendo utilizadas em pediatria as combinações AZT e ddI, ddI e d4T, AZT e 3TC, além de 3TC e d4T. Em dezembro de 1998 foi aprovado outro ITRN, o abacavir (ABC).⁸²

Em março de 1997 foram liberados para a população pediátrica os inibidores de protease (IP) ritonavir (RTV) e nelfinavir (NFV), sendo iniciada nesta ocasião a denominada terapia anti-retroviral combinada ou HAART (highly active antiretroviral therapy), que consistia da utilização de dois ITRN associados a um IP. A partir daí outros IP foram liberados para o uso em pediatria, sendo o amprenavir (APV) licenciado a partir de abril de 1999. O lopinavir (LPV) foi liberado em 2000 para adultos e crianças.⁸⁶

A partir de setembro de 1998 foram liberados para a população pediátrica dois ITRNNs, a nevirapina e o efavirenz. Os ITRNNs também podem ser utilizados na terapia anti-retroviral combinada, com boa resposta em crianças.⁷⁷

Novos medicamentos vêm sendo adicionados aos esquemas terapêuticos pediátricos, como o tenofovir (ITRNt) e o atazanavir (IP), e mesmo fármacos mais antigos encontram-se em reavaliação, como a saquinavir (IP). Não há grande experiência pediátrica em relação a tais

fármacos devido ao curto período de utilização e/ou ao pequeno número de pacientes participantes de ensaios clínicos. Os dados de farmacocinética disponíveis até o momento autorizam o uso de tais medicamentos apenas em adolescentes. Portanto, levando-se em consideração os dados acima e os potenciais efeitos adversos dos medicamentos, a utilização dos mesmos deve ser criteriosa e individualizada.¹¹

Em março de 2003 foi liberado o inibidor de fusão enfuvirtida (T-20), uma nova classe de ARV administrada via subcutânea, para uso em adultos e crianças acima de seis anos de idade, em combinação com outros ARV, no tratamento de pacientes que já receberam outros medicamentos anteriormente e que permanecem com evidências de replicação viral, a despeito dos ARV em uso. Os estudos com T-20 em combinação com outros ARV demonstraram que o fármaco é seguro e tem um efeito antiviral adicional.^{87,88}

A terapia anti-retroviral proporcionou benefício significativo para crianças infectadas pelo HIV com alterações clínicas ou imunológicas da infecção, particularmente quando esquemas mais potentes se tornaram disponíveis.¹⁰ Os ensaios clínicos iniciais com AZT, ddI, 3TC ou d4T demonstraram melhora substancial no desenvolvimento neurológico, crescimento e perfil imunológico e/ou virológico.^{79,89-93} Os estudos clínicos subsequentes em crianças sintomáticas, sem uso prévio de anti-retrovirais, mostraram que a terapia combinada de AZT e 3TC ou AZT e ddI é clínica, imunológica e virológicamente superior à monoterapia com ddI ou AZT como terapia inicial.^{51,81,94} Em ensaios clínicos com crianças que já receberam ARV anteriormente, a terapia combinada que incluiu um inibidor

de protease mostrou ser imunológica e virologicamente superior à terapia dupla com análogos de nucleosídeos.^{83,95,96}

Considerando os ARV atualmente disponíveis, o uso do esquema tríplice é recomendado para crianças infectadas pelo HIV quando o tratamento é indicado, devido a uma melhor resposta virológica e maior duração desse esquema terapêutico.¹¹ Quando indicado, é essencial que se inicie com o esquema mais eficaz disponível, pois os pacientes sem exposição prévia aos medicamentos apresentam melhor resposta terapêutica.^{10,53,78}

II.8 Impacto da HAART na história natural da doença

O objetivo da HAART é protelar a progressão da infecção pelo HIV para aids através do controle da replicação do vírus, melhora da função imune e prevenção ou reversão da imunodeficiência, postergando assim a evolução da doença por longo prazo.^{11,97} A redução na contagem de células CD4+ pode ser um melhor preditor de progressão da doença do que a carga viral em crianças infectadas pelo HIV que recebem um inibidor de protease como parte do regime HAART. As crianças infectadas pelo HIV, quando comparadas com adultos também infectados pelo vírus, têm uma maior capacidade de reconstituição imune sustentada, até mesmo quando a carga viral é alta.⁹⁸

Em adição a uma significativa redução na carga viral, a terapia anti-retroviral com inibidores de protease em crianças tem um efeito positivo em vários parâmetros de crescimento, incluindo peso, peso/altura e massa muscular. É provável que a atividade viral crônica altere os padrões de crescimento em qualquer criança infectada pelo HIV. Portanto,

a indução da supressão viral pode potencialmente levar a utilização de energia de um estado de ativação imunológica crônica para um balanço nitrogenado positivo, com melhora no ganho de peso e altura.⁹⁹

A supressão da replicação viral após o início da HAART é associada a mudanças quantitativas e qualitativas no sistema imune. Em pacientes com doença avançada em uso de HAART, há um aumento das células CD4+ e CD8+ nos primeiros três meses de terapia. Este aumento é seguido por uma fase de elevação mais lenta destas células. Essas alterações quantitativas são associadas à melhora qualitativa na resposta imune do paciente, caracterizada pela redução significativa no risco de infecções oportunistas.¹⁰⁰ Portanto, uma reconstituição imune significativa pode ser conseguida em crianças com doença avançada que estão recebendo HAART. O principal objetivo do tratamento anti-retroviral é manter o paciente saudável através de esquemas menos tóxicos, preservando futuras opções de tratamento.¹⁰¹

Embora o uso de HAART por longo prazo proporcione a restauração do percentual de células CD4+ e o controle da carga viral em crianças infectadas pelo HIV, o seu início após o surgimento de imunodepressão grave pode ser menos efetivo para a restauração ou manutenção de um CD4+ percentual normal.¹⁰²

O uso de HAART em crianças infectadas pelo HIV gravemente doentes foi associado à melhora nos escores Z de peso e altura.¹⁰³ Dois outros estudos demonstraram uma melhora no crescimento das crianças infectadas pelo HIV associada a esquema anti-retroviral

contendo inibidores de protease, sendo esta melhora mais significativa quando se conseguia uma carga viral indetectável após o início do tratamento ou para aqueles pacientes com doença clínica mais avançada à admissão.^{104,105} Entretanto, em um estudo de 906 crianças infectadas pelo HIV, somente um pequeno aumento anual na altura e no peso foram relacionados aos regimes anti-retrovirais contendo inibidores de protease comparados aos regimes sem inibidores de protease. É provável que as diferenças na idade no momento do início do tratamento sejam crucialmente associadas à melhora no crescimento.¹⁰⁶

Em um estudo de terapia anti-retroviral em crianças infectadas pelo HIV na África, a probabilidade de sobrevida dos pacientes em uso de HAART foi 92,3% aos seis meses, 91% aos 12 meses e 88,1% entre 18 e 24 meses de acompanhamento. Para as crianças com CD4% abaixo de 5% antes do início do tratamento, a probabilidade de sobrevida em uso de HAART foi 80% entre 6 e 12 meses e 72,8% entre 18 e 24 meses. Nas crianças com CD4% acima de 5% antes do tratamento, a probabilidade de sobrevida foi 100% aos seis meses e 97,8% entre 8 e 24 meses de seguimento. Com o uso da HAART, a carga viral foi abaixo do limite de detecção em 50% das crianças, e 60% tiveram menos de 1.000 cópias/ml.¹⁰⁷ Estes resultados foram também observados em países desenvolvidos.¹⁰⁸ O escore Z peso-idade melhorou durante o tratamento, sendo considerado um bom indicador da eficácia clínica do tratamento anti-retroviral. O escore Z altura-idade não mudou significativamente, porém com um período maior de observação este indicador pode também melhorar, como acontece em países desenvolvidos.¹⁰⁹

Em 2001, o Ministério da Saúde disponibilizava no Brasil 15 medicamentos anti-retrovirais para cerca de 115.000 indivíduos, que correspondiam a praticamente 100% dos pacientes com indicação de tratamento na época, em uma rede integrada e hierarquizada com mais de mil serviços especializados no diagnóstico e tratamento clínico-laboratorial da infecção pelo HIV. Esse programa de acesso universal aos medicamentos anti-retrovirais, somado a outras iniciativas tais como o avanço diagnóstico e o uso mais difundido de quimioprofilaxia para as principais infecções oportunistas se refletiram na redução de internações por aids, redução de custos e mortes evitadas. Embora o número absoluto de internações permaneça estável, a média de internações por paciente caiu de 1,7 internações/ano em 1996, para 0,3 internação/ano em 2001. No período de 1994-2001, foram evitados cerca de 60.000 casos novos e mais de 90.000 óbitos por aids no país. Com isso evitaram-se, aproximadamente, 125.000 internações no ano de 2001, a um custo aproximado de 360.000 dólares. Observa-se que houve uma diminuição na taxa de mortalidade relacionada ao HIV, de 12,2 por 100.000 habitantes em 1995, para 6,3 por 100.000 em 1999, o que representa uma queda no coeficiente de mortalidade de 48,4%. Em grandes centros urbanos como São Paulo e Rio de Janeiro (cidades onde se concentram mais de 33% dos casos conhecidos de aids no país), a diminuição na mortalidade foi ainda mais expressiva, sendo de cerca de 70% (São Paulo-54% e Rio de Janeiro-73%) no período de 1995-2000. A mediana de sobrevida entre adultos aumentou de cinco meses, observada na década de 80, para 52 meses nos pacientes diagnosticados em 1996 e, entre as crianças em uso de terapia anti-retroviral, a mediana mudou para 102 meses no mesmo período. Poucas são as intervenções em Saúde Pública que têm um impacto tão intenso e em tão curto espaço de tempo sobre uma determinada população.¹¹⁰

No período de 1989 a 2003, Candiani et al¹¹¹ avaliaram, em uma coorte de crianças e adolescentes infectados pelo HIV em Belo Horizonte, a taxa global de infecções oportunistas (IOs), sendo esta de 18,3/100 pessoas-ano (IC95%=14,4-23,2) e de 2,6/100 pessoas-ano (IC05%= 1,58-4,01) nos períodos pré e pós-HAART, respectivamente. Na análise multivariada, o risco de desenvolvimento de IOs foi 5,4 vezes maior antes da HAART (IC95%=2,7-10,8). Das infecções oportunistas diagnosticadas em uso de HAART, metade delas ocorreu nos três meses iniciais da terapia, na fase de reconstituição imune parcial. A incidência de hospitalizações reduziu de 113,7/100 pessoas-ano (IC95%=102,2-126,5) para 41,3 (IC95%=35,5-48,0) após a introdução da HAART (RR=3,3; IC95%=2,1-5,1). As causas respiratórias representaram 65% das hospitalizações, reduzindo para 44,6% com o uso de HAART. A mediana de duração da hospitalização diminuiu de 15 para nove dias. Houve um declínio de 38% nos óbitos pós-HAART. Este estudo demonstrou a efetividade da HAART, associando-a a uma significativa redução na incidência das IOs, hospitalizações associadas e mortalidade nessas crianças e adolescentes vivendo com HIV/aids.

Teoricamente, vários fatores podem influenciar negativamente a eficácia da terapia anti-retroviral em crianças. A história natural da infecção perinatal é caracterizada pelo início precoce dos sintomas, progressão rápida da doença, perda rápida dos linfócitos T CD4+ e curso clínico grave.^{18,33,36,112} Observa-se que a carga viral usualmente é mais alta em crianças do que em adultos,⁴⁹ provavelmente devido às consequências da replicação viral dentro de um tecido linfóide em desenvolvimento na infância.¹¹³ Portanto, é difícil conseguir uma supressão mantida da replicação viral em crianças, até mesmo com

HAART,¹¹⁴ e a regeneração dos linfócitos T CD4+ poderia ser prejudicada pelo efeito deletério no timo da infecção pelo HIV adquirida precocemente na vida.¹¹⁵

II.9 Reconstituição imune após início da HAART

A HAART restaura a função imune e reduz a mortalidade, a morbidade e as infecções oportunistas em pacientes infectados pelo HIV.¹¹⁶ Após o início da terapia anti-retroviral eficaz, ocorre controle da replicação viral de certo modo acelerado e elevação de linfócitos T CD4+ mais lenta e progressiva. Por outro lado, a sua introdução apresenta novos problemas clínicos que incluem as reações adversas aos medicamentos e a ocorrência de doenças que são uma consequência da restauração da resposta imune. Estas doenças, chamadas de síndrome da reconstituição imune (SRI) ou síndrome inflamatória da reconstituição imune, são comuns em crianças infectadas pelo HIV, acometendo de 7,6% a 32% dos pacientes que recebem HAART em estágio avançado da doença, e usualmente ocorrem de quatro a 12 semanas após o início da terapia. A maioria dos pacientes apresenta exacerbação com manifestações atípicas de infecções oportunistas previamente tratadas ou anteriormente subclínicas (herpes zoster, tuberculose, dermatite atópica, dentre outras), mais freqüentemente quando o número de linfócitos T CD4+ está aumentando e a carga viral está diminuindo.^{117,118} Embora na maioria dos casos os sintomas possam resolver após algumas semanas, não sendo considerados como falha terapêutica ou resistência viral, a síndrome pode ser grave, resultando em morbidade significativa e ocasionalmente evolução para o óbito.¹¹⁹

Durante os últimos anos, tem ocorrido progresso com relação ao provimento de HAART para os pacientes de países em desenvolvimento.¹²⁰ Estes pacientes freqüentemente têm múltiplas infecções oportunistas concomitantes e iniciam a HAART com uma contagem basal baixa de CD4+. Portanto, existem muitas pessoas com risco de desenvolver SRI. Os programas educacionais para profissionais de saúde e o treinamento para reconhecimento e tratamento destas condições podem reduzir a taxa de óbitos precoces após início da HAART nesses países de poucos recursos financeiros.¹¹⁹

II.10 Critérios de definição de caso clínico

A cada dia ocorrem no mundo 1.800 novas infecções pelo HIV em menores de 15 anos de idade, sendo que mais de 90% acontecem em países em desenvolvimento e a maioria é associada à transmissão vertical do HIV.¹²¹

Para fins de vigilância epidemiológica, o Ministério da Saúde no Brasil considera como caso de aids em pediatria todo indivíduo com menos de 13 anos de idade que apresenta evidência laboratorial da infecção pelo HIV e alguma evidência de imunodeficiência. Para a avaliação da imunodeficiência, faz-se necessária uma contagem de linfócitos T CD4+ menor que o esperado para a idade e/ou o diagnóstico de pelo menos duas doenças, sinais ou sintomas indicativos de aids de caráter leve ou uma de caráter moderado/grave,⁶ em correspondência às categorias da classificação clínica do CDC 1994.⁴⁵

A vigilância em HIV/aids é útil para monitorizar as tendências temporais, geográficas e de grupos de risco e para estimar a carga da doença relacionada ao HIV/aids. As definições para vigilância foram introduzidas em 1982 pela OMS, e muitas definições diferentes foram utilizadas desde então para relatos nacionais e internacionais.¹²²

As definições de casos clínicos recomendadas pela OMS em 1985 e revisadas em 1994 foram desenhadas para uso em países de recursos limitados e requeriam a confirmação da infecção pelo HIV por testes sorológicos.¹²³ O sistema de estágios clínicos da OMS para HIV/aids, como desenvolvido em 1990, enfatizou o uso de parâmetros clínicos para orientar quanto às decisões para a abordagem dos pacientes com HIV/aids, sendo as categorias prognósticas definidas como assintomática/linfadenopatia generalizada (estágio 1), doença leve (estágio 2), moderada (estágio 3) e grave (estágio 4).¹²⁴ Este sistema foi elaborado para uso em locais de recursos limitados, onde havia dificuldade de acesso a exames laboratoriais, e foi amplamente utilizado nesses países, particularmente na região da África, com comprovada utilidade tanto em nível primário quanto de referência. Os estágios foram modificados posteriormente para incorporar as alterações introduzidas em 1993 pelo CDC (Centers for Disease Control).¹²⁵

Essas definições de vigilância foram introduzidas antes do amplo uso de tratamento anti-retroviral, que pode recuperar muitos pacientes com doença grave e reverter a progressão da doença. Em resposta às mudanças decorrentes do início da terapia anti-retroviral, revisões do sistema de estágios clínicos e das definições de caso para vigilância foram feitas. Em 2004 a OMS, em colaboração com o CDC, fez a revisão do sistema de estágios

clínicos e definições de casos de aids de 1994.¹²⁶ Essas revisões também demonstraram que a infecção pelo HIV se tornou uma doença crônica após o início dos anti-retrovirais, uma vez que estes alteram o prognóstico e podem reverter a inevitável progressão para os estágios clínicos.¹²³

Em junho de 2005 foram revisados os estágios clínicos em lactentes e crianças e as definições de caso de infecção pelo HIV na faixa etária pediátrica, sendo o documento publicado em novembro do mesmo ano¹²⁷ e revisado em fevereiro de 2006.¹²⁸ O sistema de estágios clínicos publicado pela OMS em novembro de 2005 é útil para a avaliação inicial da criança infectada pelo HIV e também pode ser utilizado para orientar as decisões a respeito do uso de profilaxia com sulfametoxazol-trimetoprim e outras intervenções relacionadas ao HIV tais como início, interrupção ou substituição de anti-retrovirais, particularmente em situações onde a contagem de CD4+ não é disponível. Os estágios clínicos são classificados de 1 a 4 conforme o aumento da gravidade, sendo o estágio clínico 1 relacionado a sinais leves e o 4 associado aos sinais clínicos mais graves. Todos os pacientes com os estágios clínicos 3 ou 4 de doença devem ser considerados como portadores de doença avançada pelo HIV/aids e irão requerer terapia anti-retroviral.¹²³ Constam em anexo o sistema de estágios clínicos revisado pela OMS em 2006 (Anexo I), os critérios clínicos para o reconhecimento dos eventos clínicos relacionados ao HIV/aids (Anexo II) e a classificação da OMS para imunodeficiência associada ao HIV em lactentes e crianças (Anexo III).

A decisão sobre o início do tratamento anti-retroviral é particularmente importante para as crianças infectadas pelo HIV abaixo de 12 meses de vida, onde a probabilidade de óbito nos pacientes não tratados é alta: taxas de mortalidade de 40% nessa faixa etária têm sido relatadas.¹²⁹⁻¹³² Em locais onde os recursos para tratamento da infecção pelo HIV são limitados, é importante a identificação de crianças infectadas pelo vírus de alto risco para progressão rápida da doença, para que sejam disponibilizados os recursos existentes para cuidados específicos dirigidos àqueles pacientes que necessitam mais.⁴²

O conhecimento do significado prognóstico dos achados clínicos e o desenvolvimento de um sistema de estágios clínicos têm aplicações clínicas óbvias na discussão com os pais ou responsáveis legais e podem também ser úteis na decisão sobre a terapia anti-retroviral.⁴⁶

Os estágios clínicos são relacionados à sobrevida, ao prognóstico e à progressão da doença clínica em pacientes sem uso de anti-retrovirais. Em uma coorte de 514 crianças infectadas pelo HIV na África, sem uso de anti-retrovirais, o risco de mortalidade foi significativamente maior entre as crianças no estágio 4 da OMS, com piora do prognóstico quando a desnutrição estava associada (baixo escore Z peso-idade).¹³³ O tratamento com um regime anti-retroviral potente e eficiente pode reverter o estágio clínico.

II.11 Objetivos do estudo

O objetivo geral do presente estudo foi acompanhar o curso da infecção pelo HIV em uma coorte de crianças e adolescentes acompanhados em um centro de referência em Belo Horizonte no período de 1989 a 2003.

O primeiro objetivo específico foi avaliar o impacto da terapia anti-retroviral combinada na sobrevida da população acima citada.

O segundo objetivo específico foi analisar o valor prognóstico do novo sistema de estágios clínicos da Organização Mundial de Saúde (OMS) nos pacientes sem uso de HAART à admissão no Ambulatório de Aids Pediátrica.

II.12 Metodologia do seguimento clínico e da coleta de dados

As crianças e os adolescentes foram acompanhados durante o período do estudo no Ambulatório de Aids Pediátrica do CTR-DIP. Os pacientes menores de 19 anos com transmissão vertical do HIV encaminhados ao CTR-DIP foram agendados para a primeira consulta médica com os infectologistas ou imunologistas pediátricos do serviço. Os pacientes entre 10 e 19 anos de idade infectados pelo HIV via transmissão sexual foram atendidos e acompanhados pelos infectologistas responsáveis pelos pacientes adultos, não sendo avaliados no presente trabalho. As avaliações clínicas e laboratoriais foram padronizadas conforme a rotina do serviço (Anexos IV, V e VI), com consultas mensais no primeiro semestre de vida e trimestralmente após, ou a intervalos menores a critério médico, dependendo da evolução do paciente.

Os hemogramas, as contagens de CD4 e as cargas virais foram realizados no laboratório DIP da Faculdade de Medicina da UFMG. Durante todo o período do estudo o hemograma foi disponibilizado. Já o acesso à contagem de CD4 e à quantificação da carga viral plasmática passou a ser rotineiro no serviço somente a partir de julho de 1997.

Cada paciente foi acompanhado desde a data da admissão no ambulatório até a sua última consulta no período do estudo (de 1989 a 2003). De acordo com o seguimento e a evolução clínica, os pacientes foram classificados como:

1. Em seguimento, quando o paciente teve pelo menos uma consulta no serviço no ano de 2003.
2. Óbito, na data do evento.
3. Perda de seguimento, quando não teve consulta no CTR-DIP no ano de 2003.
4. Transferido de serviço, quando o paciente mudou para outro serviço em data definida.

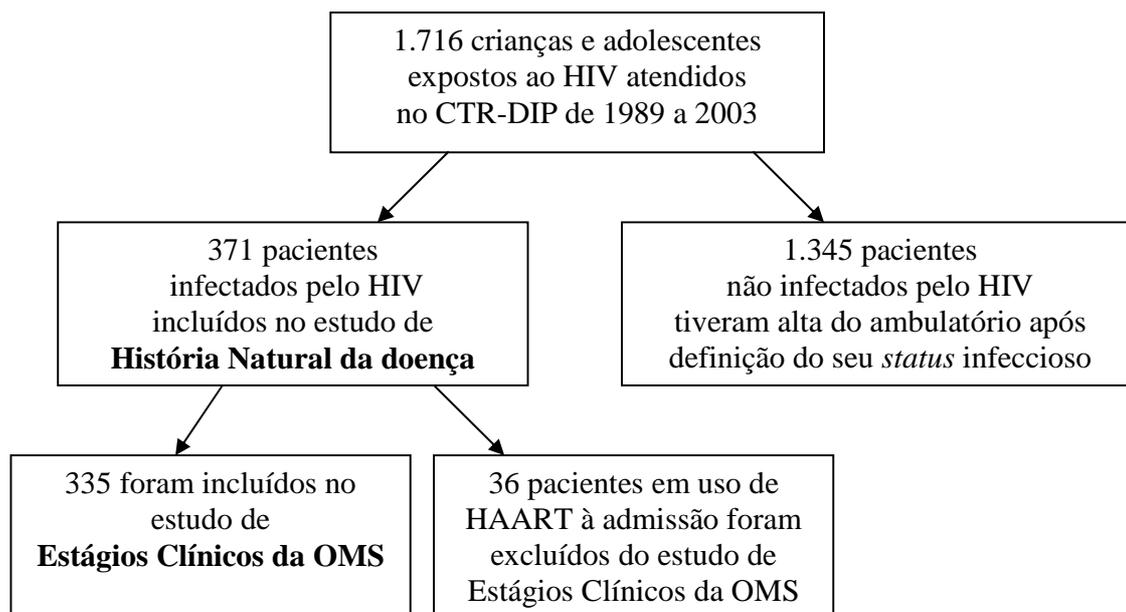
Os dados da história dos pacientes foram obtidos através da revisão dos registros médicos. Para tal, foi elaborado um questionário (Anexo VII) para uniformizar a coleta das informações referentes à história e à evolução clínica e laboratorial dos pacientes. Os documentos-fonte utilizados foram os prontuários médicos do Hospital das Clínicas da UFMG para as visitas ambulatoriais e para as internações e do Centro Geral de Pediatria da Fundação Hospitalar de Minas Gerais (CGP-FHEMIG) nos casos de internação hospitalar, uma vez que a maioria das internações desses pacientes ocorreu nesses dois hospitais. Os dados referentes aos óbitos foram confirmados através do serviço de informação de óbitos da Secretaria de Saúde do Estado de Minas Gerais.

Todas as fichas clínicas foram revistas e discutidas por três médicos infectologistas pediátricos, sendo utilizados critérios uniformes de definições das condições clínicas dos

pacientes. Tal medida teve como objetivo melhorar a qualidade dos dados obtidos, uma vez que o estudo foi retrospectivo de 1989 a 2002 e prospectivo somente em 2003. Foram usados os critérios clínicos e laboratoriais do Ministério da Saúde para o diagnóstico das doenças⁶ (Anexo VIII). As classificações clínica e imunológica foram feitas de acordo com os critérios do CDC 1994⁴⁵ (Anexos IX e X). Para a análise do valor prognóstico do novo sistema de estágios clínicos da OMS de HIV/aids, foram utilizados os estágios revisados em 2006 para lactentes e crianças¹²⁸ (Anexos I e II).

A figura 2 mostra o fluxograma da seleção das duas coortes do presente trabalho, a de história natural e a dos estágios clínicos da OMS. Dentre os 1.716 pacientes expostos ao HIV admitidos no Ambulatório de Aids Pediátrica da UFMG no período de 1989 a 2003, todos os 371 infectados foram incluídos no estudo de história natural da doença. Dos 371 pacientes infectados pelo HIV, foram excluídos 36 que estavam em uso de HAART à admissão no serviço, permanecendo então 335 participantes no estudo de estágios clínicos da OMS.

Figura 2: Fluxograma da seleção das duas coortes do estudo, a de história natural e a dos estágios clínicos da OMS, no Ambulatório de Aids Pediátrica da UFMG, período de 1989 a 2003.



II.13 Critérios de definição da infecção pelo HIV em crianças e dolescentes

II.13.1 Crianças com idade menor ou igual a 18 meses

As crianças menores de 18 meses foram consideradas **infectadas** pelo HIV quando apresentaram resultado positivo em duas amostras de sangue testadas pelos seguintes métodos:

1. Quantificação de RNA viral plasmático (PCR-RNA ou carga viral) ou
2. Detecção do DNA pró-viral

Estes testes foram realizados após duas semanas de vida. A antigenemia p24 após dissociação ácida de imunocomplexos somente foi utilizada como critério de diagnóstico após confirmação por um dos outros métodos citados anteriormente. Embora o cultivo do vírus seja um método diagnóstico de infecção pelo HIV, este exame não é disponibilizado para os pacientes atendidos no CTR-DIP.

As crianças abaixo de 18 meses foram definidas como **não infectadas** quando tiveram como resultado duas amostras abaixo do limite de detecção, por meio dos seguintes métodos:

1. Quantificação de RNA viral plasmático (PCR-RNA ou carga viral) ou
2. Detecção do DNA pró-viral e carga viral entre um e seis meses, sendo uma delas após o quarto mês de vida, e teste de detecção de anticorpos anti-HIV não reagente após os 12 meses de idade.

II.13.2 Pacientes maiores de 18 meses

Os pacientes com idade maior que 18 meses foram considerados **infectados** quando o diagnóstico foi confirmado por meio da realização de um teste de triagem para detecção de anti-HIV1 e anti-HIV2 (ELISA, EIA, MEIA, ensaio imunoenzimático por quimioluminescência) em duas amostras de sangue colhidas em momentos diferentes, e pelo menos um teste confirmatório positivo (imunofluorescência indireta, imunoblot, Western-blot, teste de amplificação de ácidos nucleicos/carga viral – técnicas NASBA,

bDNA, PCR) e/ou pelos métodos citados anteriormente, conforme rotina do Ministério da Saúde.¹³

Os pacientes acima de 18 meses de vida foram definidos como **não infectados** quando houve uma amostra não reagente em testes de detecção para anticorpos anti-HIV.

II.14 Referências bibliográficas

1. Centers of Diseases Control and Prevention (CDC). *Pneumocystis pneumonia* – Los Angeles. *MMWR* 1981; 30: 250-2.
2. Oleske J, Minnefor A, Cooper R, Thomas K, Cruz A, Ahdieh H, et al. Immune deficiency in children. *JAMA* 1983; 249:2345-9.
3. Ministério da Saúde. Coordenação Nacional de DST AIDS. *Boletim Epidemiológico* Ano XV; n.4. Outubro de 2001 a março de 2002.
4. AIDS Epidemic Update 2005. Annual report by Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS) and The World Health Organization (WHO). Geneva: UNAIDS and WHO. December, 2005. Disponível em: <http://www.unaids.org>. Acessado em abril de 2006.
5. Ministério da Saúde. Coordenação Nacional de DST AIDS. *Boletim Epidemiológico* Ano III; n.01. Janeiro a junho de 2006.
6. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e AIDS. Critérios de definição de casos de AIDS em adultos e crianças. Brasília: Ministério da Saúde, 2004.

7. Matida LH, Silva MH, Tayra A, Succi RCM, Gianna MC, Gonçalves A, et al. Prevention of mother-to-child transmission of HIV in São Paulo State, Brazil: an update. *AIDS* 2005; 19 (suppl 4): S37-S41.
8. Connor EM, Sperling RS, Gelber R, Kiselev P, Scott G, O`Sullivan MJ, et al. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. Pediatric AIDS Clinical Trial Group Protocol 076 Study Group. *N Engl J Med* 1994; 331: 1173-80.
9. Cooper ER, Charurat M, Mofenson L, Hanson IC, Pitt J, Diaz C, et al. 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: 484-94.
10. US The Working Group on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-infected Children. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. November, 2005. Disponível em: <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines/>. Acessado em abril de 2006.
11. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de vigilância em saúde. Programa Nacional de DST e Aids. Guia de tratamento clínico da infecção pelo HIV em crianças. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e Aids. 3ª ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2006, 168pp.
12. Frederick T, Thomas P, Mascola L, Hsu Ho-Wen, Rakusan T, Mapson C, et al. 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 J* 2000; 19: 551-5.

13. Selik RM, Lindegren ML. Changes in deaths reported with human immunodeficiency virus infection among United States children less than thirteen years old, 1987 through 1999. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: 635-41.
14. Pinto JA. *Marcadores prognósticos e diagnóstico precoce em uma coorte de crianças infectadas verticalmente pelo vírus da imunodeficiência humana tipo 1 (HIV-1)* [tese]. Belo Horizonte: Universidade Federal de Minas Gerais; 1999.
15. Bryson YJ. Perinatal HIV-1 transmission: recent advances and therapeutic interventions. *AIDS* 1996; 10: 533-42.
16. Lambert G, Thea DM, Pliner V, Steketee RW, Abrams EJ, Matheson P, et al. 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. *J Pediatr* 1997; 130: 890-7.
17. Rouzioux C, Costagliola D, Burgard M. Timing of mother-to-child transmission depends on maternal status. *AIDS* 1993; 7: S49-52.
18. Italian Register for HIV Infection in Children. Features of children perinatally infected with HIV-1 surviving longer than 5 years. *Lancet* 1994; 343: 191-5.
19. Grubman S, Gross E, Lerner-Weiss N, Hernandez M, McSherry GD, Hoyt LG, et al. Older children and adolescents living with perinatally acquired human immunodeficiency virus. *Pediatrics* 1995; 95: 657-63.
20. Barnhart HX, Caldwell MB, Thomas P, Mascola L, Ortiz I, Hsu HW, et al. Natural history of human immunodeficiency virus disease in perinatally infected children: an analysis from the Pediatric Spectrum of Disease Project. *Pediatrics* 1996; 97: 710-6.

21. Blanche S, Newell ML, Mayaux MJ, Dunn DT, Teglas JP, Rouzioux C, et al. The French Pediatric HIV Infection Study Group and European collaborative Study. Morbidity and mortality in European children vertically infected by HIV-1: The French Pediatric Infection Study Group and European Collaborative Study. *J AIDS Hum Retrovirol* 1997; 14: 442-50.
22. Auger I, Thomas P, de Grutola V. Incubation periods for paediatric AIDS patients. *Nature* 1988; 336: 575-7.
23. Blanche S, Tardieu M, Duliège AM, Rouzioux C, Le Deist F, Fukunaga K, et al. Longitudinal study of 94 symptomatic infants with perinatally acquired human immunodeficiency virus infection; evidence for a bimodal expression of clinical and biological symptoms. *AJDC* 1990; 144: 1210-5.
24. European Collaborative Study. Natural history of vertically acquired human immunodeficiency virus-1 infection. *Pediatrics* 1994; 94: 815-9.
25. European Collaborative Study. Fluctuations in symptoms in human immunodeficiency virus-infected children: the first 10 years of life. *Pediatrics* 2001; 108: 116-22.
26. American Academy of Pediatrics. Human immunodeficiency virus infection. In: Peter G ed 2006. Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases. 27th ed. Elk Grove Village, IL. *American Academy of Pediatrics* 2006: 378-401.
27. European Collaborative Study. Gender and race do not alter early-life determinants of clinical disease progression in HIV-1 vertically infected children. *AIDS* 2004; 18: 509-16.

28. Bacchetti P. Estimating the incubation period of AIDS by comparing population infection and diagnosis patterns. *J Am Stat Assoc* 1990; 85: 1002-8.
29. The European Collaborative Study. Epidemiology, clinical features and prognostic factors of paediatric HIV infection. *The Lancet* 1988; I: 1043-6.
30. Scott GB, Hutto C, Makuck RW, Mastrucci MT, O'Connor T, Mitcheli CD, et al. Survival in children with perinatally acquired human immunodeficiency virus type 1 infection. *N Engl J Med* 1989; 321: 1971-6.
31. European Collaborative Study. Children born to women with HIV-1 infection: natural history and risk of transmission. *Lancet* 1991; 337: 253-60.
32. Bryson YJ, Luzuriaga K, Sullivan JL, Wara DW. Proposed definitions for in utero versus intrapartum transmission of HIV-1. *N Engl J Med* 1992; 327: 1246-7.
33. Tovo P, Gabiano C, Palomba E, De Martino M, Galli L, Cappello N, et al. Prognostic factors and survival in children with perinatal HIV-1 infection. *Lancet* 1992; 339: 1249-53.
34. Thomas P, Tejinder S, Williams R, Blum S. Trends in survival for children reported with maternally transmitted acquired immunodeficiency syndrome in New York city, 1982 to 1989. *Pediatr Infect Dis J* 1992; 11: 34-9.
35. Turner BJ, Denison M, Eppes SC, Houchens R, Fanning T, Markson LE. Survival experience of 789 children with the acquired immunodeficiency syndrome. *Pediatr Infect Dis J*. 1993; 12: 310-20.
36. Galli L, De Martino M, Tovo PA, Gabiano C, Zappa M, Giaquinto C, et al. Onset of clinical signs in children with HIV-1 perinatal infection. *AIDS* 1995; 9: 455-61.
37. Scarlatti G. Paediatric HIV infection. *Lancet* 1996; 348: 863-8.

38. Mayaux MJ, Burgard M, Teglas JP, Cottalorda J, Krivine A, Simon F. Neonatal characteristics in rapidly progressive perinatally acquired HIV-1 disease. *JAMA* 1996; 275: 606-10.
39. Kalish LA, Pitt J, Lew. Defining the time of fetal or perinatal acquisition of human immunodeficiency virus type 1 infection on the basis of age at first positive culture. *J Infect Dis* 1997; 175: 712-5.
40. Saulsburg FT. The clinical course of human immunodeficiency virus infection in genetically identical children. *Clinical Infectious Diseases* 1997; 24: 971-4.
41. Pizzo PA, Wilfert CM and The Pediatric AIDS Siena Workshop II. Markers and determinants of disease progression in children with HIV infection. *J AIDS and Hum Retrovirol* 1995; 8: 30-44.
42. Obimbo EM, Mbori-Ngacha DA, Ochieng JO, Richardson BA, Otieno PA, Bosire R, et al. Predictors of early mortality in a cohort of human immunodeficiency virus type 1-infected african children. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23: 536-43.
43. Chearskul S, Chotpitayasunondh T, Simonds RJ, Wanprapar N, Waranawat N, Punpanich W, et al. Survival, disease manifestations, and early predictors of disease progression among children with perinatal human immunodeficiency virus infection in Thailand. *Pediatrics* 2002; 110: 1-6.
44. Centers For Disease Control and Prevention. Guidelines for using antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents. *MMWR* 2002; 51: 1-56.
45. Centers for Disease Control (CDC) and Prevention. 1994 revised classification system for human immunodeficiency virus (HIV) infection in children less than 13 years of age. *MMWR* 1994; 43: 1-10.

46. Forsyth BWC, Andiman WA, O'Connor T. Development of a prognosis-based clinical staging system for infants infected with human immunodeficiency virus. *J Pediatr* 1996; 129: 648-55.
47. Doerholt K, Duong T, Tookey P, Butler K, Lyall H, Sharland M, et al. Outcomes for human immunodeficiency virus-1-infected infants in the United Kingdom and republic of Ireland in the Era of Effective Antiretroviral Therapy. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25: 420-6.
48. Matida LH, Marcopito LF, Grupo Brasileiro de Estudo da Sobrevida em Crianças com AIDS. Aumento do tempo de sobrevida das crianças com Aids - Brasil. Coordenação Nacional de DST-AIDS. *Boletim Epidemiológico* Ano XV; No 4. Outubro de 2001 a Março de 2002.
49. Shearer WT, Quinn TC, LaRussa P, Lew JF, Mofenson L, Almy S. Viral load and disease progression in infants infected with human immunodeficiency virus type 1. *N Engl J Med* 1997; 336: 1337-42.
50. Mofenson LM, Korelitz J, Meyer WA, Bethel J, Rich K, Pahwa S, et al. 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. *Journal Infect Dis* 1997; 175: 1029-38.
51. Palumbo PE, Kwok S, Waters S, Wesley Y, Lewis D, McKinney N, et al. Viral measurement by polymerase chain reaction-based assays in human immunodeficiency virus-infected infants. *J Pediatr* 1995; 126: 592-5.
52. Dickover RE, Dillon M, Leung KM, Krostad P, Piaeger S, Kwok S, et al. Early prognostic indicators in 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.
53. Palumbo PE, Rashino C, Fiscus S, Pahwa S, Fowler MG, Spector SA, et al. Predictive value of quantitative plasma HIV RNA and CD4+ lymphocyte count in HIV-infected infants and children. *JAMA* 1998; 279: 756-61.
54. Abrams EJ, Weedon J, Steketee RW, Lambert G, Bamji M, Theresa B, et al. Association of human immunodeficiency virus (HIV) load early in life with disease progression among HIV-infected infants. *J Infect Dis* 1998; 178: 101-8.
55. De Rossi A, Masiero S, Giaquinto C. Dynamics of viral replication in infants with vertically acquired human immunodeficiency virus type 1 infection. *J Clin Invest* 1996; 97: 323-30.
56. Valentine M, Jackson CR, Vavro C, Wilfert CM, Mcclernon D, Clair M, et al. Evaluation of surrogate markers and clinical outcomes in two-year follow-up of eighty-six human immunodeficiency virus-infected pediatric patients. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17: 18-23.
57. Resino S, Gurbindo D, Cano JMB, Sanchez-Ramon S, Muñoz-Fernández MA. Predictive markers of clinical outcome in vertically HIV-1-infected infants. A prospective longitudinal study. *Pediatr Res* 2000; 47: 509-15.
58. HIV Paediatric Prognostic 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. *Lancet* 2003; 362: 1605-11.

59. World Health Organization. Antiretroviral treatment of HIV infection in infants and children in resource-limited settings: towards universal access. Recommendations for a public health approach; 2006 revision. Geneva, Switzerland, 2006.
60. Sharland M, Blanche S, Castelli G, Ramos J, Gibb DM. For The PENTA Steering Committee. PENTA guidelines for the use of antiretroviral therapy, 2004. *HIV Medicine* 2004; 5 (Suppl 2): 61-86.
61. Pollack H, Glasberg H, Lee E, Nirenberg A, David R, Krasinski K, et al. Impaired early growth of infants perinatally infected with human immunodeficiency virus: correlation with viral load. *J Pediatr* 1997; 130: 915-22.
62. Arpadi SM. Growth failure in children with HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000; 25(Suppl 1): S37-42.
63. Chantry CJ, Byrd RS, Englund JA, Baker CJ, McKinney RE and The Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 152 Study team. Growth, survival and viral load in symptomatic childhood human immunodeficiency virus infection. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: 1033-8.
64. Moye J, Rich KC, Kalish LA, Sheon AR, Diaz C, Cooper ER, et al. Natural history of somatic growth in infants born to women infected by human immunodeficiency virus. *Journal of Pediatrics* 1996; 128: 58-69.
65. Araújo CA. *Avaliação antropométrica longitudinal de lactentes expostos verticalmente ao HIV* [dissertação]. Belo Horizonte: Universidade Federal de Minas Gerais; 2002.
66. Verweel G, van Rossum AM, Hartwing NG, Wolfs TF, Scherpbier HJ, de Groot R. Treatment with highly active antiretroviral treatment in human immunodeficiency

- virus type 1-infected children is associated with a sustained effect on growth. *Pediatrics* 2002; 109: e25.
67. Englund JA, Baker CJ, Raskino C, McKinney RE, Lifschitz MH, Petrie B, et al. Clinical and laboratory characteristics of a large cohort of symptomatic, human immunodeficiency virus-infected infants and children. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15: 1025-36.
68. Mangili A, Murman DH, Zampini AM, Wanke CA. Nutrition and HIV infection: review of weight loss and wasting in the era of highly active antiretroviral therapy from the nutrition for healthy living cohort. *Clin Infect Dis* 2006; 42: 836-42.
69. Brettler DB, Forsberg A, Bolivar E, Brewster F, Sullivan J. Growth failure as a prognostic indicator for progression to acquired immunodeficiency syndrome in children with hemophilia. *J Pediatr* 1990; 117: 584-8.
70. Carey VJ, Yong FH, Frenkel LM, McKinney RE. Pediatric AIDS prognosis using somatic growth velocity. *AIDS* 1998; 12: 1361-9.
71. Miller TL, Easley KA, Zhang W, Orav EJ, Bier DM, Luder E, et al. Maternal and infant factors associated with failure to thrive in children with vertically transmitted human immunodeficiency virus-1 infection: The prospective, P²C² human immunodeficiency virus multicentre study. *Pediatrics* 2001; 108: 1287-96.
72. 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.

73. Centers of Diseases Control and Prevention (CDC). Guidelines for prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia for children infected with human immunodeficiency virus. *MMWR* 1991; 40 (RR-2): 1-13.
74. Centers of Diseases Control and Prevention (CDC). Revised guidelines for prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia for children infected with or perinatally-exposed to human immunodeficiency virus. *MMWR* 1995; 44 (RR-4): 1-11.
75. Gona P, Van Dyke RB, Williams PL, Danker WM, Chernoff MC, Nachman SA, et al. Incidence of opportunistic and other infections in HIV-infected children in the HAART Era. *JAMA* 2006; 296: 292-300.
76. World Health Organization. Antiretroviral treatment of HIV infection in infants and children in resource-limited settings, towards universal access: Recommendations for a public health approach; 2005 revision. Geneva, Switzerland, 2005.
77. U.S. Food and Drug Administration. *Antiretroviral HIV drug and pediatric labeling information*. February 14, 2001.
78. Romanelli RMC, Pinto JA, Melo LJ, Vasconcelos MA, Pereira RM. Effectiveness of dual and triple antiretroviral therapy in the treatment of HIV-infected children. *J Pediatr (Rio J)*. 2006; 82: 260-5.
79. McKinney RE, Mahe MA, Connor EM, Feinberg J, Scott G, Wulfsohn M, et al. A multicenter trial of oral zidovudine in children with advanced human immunodeficiency virus disease. The Protocol 043 Study Group. *N Engl J Med* 1991; 324: 1018-25.

80. Englund JA, Baker CJ, Raskino C, McKinney RE, Petrie B, Fowler MG, et al. For The AIDS Clinical Trials Group 152 Study Team. Zidovudine, didanosine or both as the initial treatment for symptomatic HIV-infected children. *N Engl J Med* 1997; 336: 1704-12.
81. McKinney RE, Johnson GM, Stanley K, Yong FH, Keller A, O'Donnell KJ, et al. A randomized study of combined zidovudine-lamivudine versus didanosine monotherapy in children with symptomatic therapy-naïve HIV-1 infection. The Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 300 Study Team. *Pediatrics* 1998; 133: 500-8.
82. Kline MW, Van Dyke RB, Linsey JC, Gwynne M, Culnane M, Diaz C, et al. For The Pediatric AIDS Clinical Trials Group 327 Study Team. Combination therapy with stavudine (D4T) plus didanosine (ddI) in children with human immunodeficiency virus infection. *Pediatrics* 1999; 103: e62.
83. Nachman SA, Stanley K, Yogev R, Pelton S, Wiznia A, Lee S, et al. Nucleoside analogs plus ritonavir in stable antiretroviral therapy-experienced HIV-infected children – a Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2000; 283: 492-8.
84. Fraaj PLA, Van Kampen JJA, Burger DM, Groot R. Pharmacokinetics of antiretroviral therapy in HIV-1-infected children. *Clin Pharmacokinetic* 2005; 44: 935-56.
85. Sepkowitz KA. AIDS – The first 20 years. *N Engl J Med* 2001; 344: 1764-72.
86. Pham P, Barlett JG. New drugs. FDA approves Lopinavir/Ritonavir (Kaletra). *The Hopkins HIV Report*. January 2001; 13: 2.

87. Church JA, Cunningham C, Hughes M, Palumbo P, Mofenson LM, Delora P, et al. Safety and antiretroviral activity of chronic subcutaneous administration of T-20 in human immunodeficiency virus 1-infected children. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21: 653-9.
88. Church JA, Hughes M, Chen J, Palumbo P, Mofenson LM, Delora P, et al. for the Pediatric AIDS Clinical Trial Group P1005 Study team. Long term tolerability and safety of enfuvirtine for human immunodeficiency virus 1-infected children. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23: 713-8.
89. Pizzo PA, Eddy J, Falloon J, Balis FM, Murphy RF, Moss H, et al. Effect of continuous intravenous infusion of zidovudine (AZT) in children with symptomatic HIV infection. *N Engl J Med* 1988; 319: 889-96.
90. Butler KM, Husson RN, Balis FM, Brouwers P, Eddy J, el-Amim D, et al. Dideoxynosine in children with symptomatic human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1991; 324: 137-44.
91. Kline MW, Dunkle LM, Church JA, Goldsmith JC, Harris AT, Federici ME, et al. A phase I/II evaluation of stavudine (d4T) in children with human immunodeficiency virus infection. *Pediatrics* 1995; 96: 247-52.
92. Lewis LL, Venzon D, Church J, Farley M, Wheeler S, Keller A, et al. Lamivudine in children with human immunodeficiency virus infection: a phase I/II study. The National Cancer Institute Pediatric Branch-Human Immunodeficiency Virus Workinf Group. *J Infect Dis* 1996; 174: 16-25.
93. Kline MW, Van Dyke RB, Lindsey JC, Gwynne M, Culnane M, McKinney RE, et al. A randomized comparative trial of stavudine (d4T) versus zidovudine (ZDV,

- AZT) in children with human immunodeficiency virus infection. AIDS Clinical Trials Group 240 Team. *Pediatrics* 1998; 101: 214-20.
94. Paediatric European Network for Treatment of AIDS (PENTA). A randomized double-blind trial of the addition of lamivudine or matching placebo to current nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitor therapy in HIV-infected children: the PENTA-4 trial. *AIDS* 1998; 12: F151-60.
95. Luzuriaga K, Bryson Y, Krostad P, Robinson J, Stechenberg B, Lamson M, et al. Combination treatment with zidovudine, didanosine, and nevirapine in infants with human immunodeficiency virus type 1 infection. *N Engl J Med* 1997; 336: 1343-9.
96. Yogev R, Lee S, Wiznia A, Nachman S, Stanley K, Pelton S, et al. Stavudine, nevirapine and ritonavir in stable antiretroviral therapy-experienced children with human immunodeficiency virus infection. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21: 119-25.
97. Gulik RM. Assessing the benefits of antiretroviral therapy. *Ann Intern Med* 2000; 13: 471-3.
98. Ghaffari G, Passalacqua DJ, Caicedo JL, Goodenow MM, Sleasman JW. Two-year clinical and immune outcomes in human immunodeficiency virus-infected children who reconstitute CD4 T cells without control of viral replication after combination antiretroviral therapy. *Pediatrics* 2004; 114: 604-11.
99. Miller TL, Mawn BE, Orav EJ, Wilk D, Weinberg GA, Nicchitta J, et al. The effect of protease inhibitor therapy on growth and body composition in human immunodeficiency virus type 1-infected children. *Pediatrics* 2001; 107(5) e77.
100. Powderly WG, Landay A, Lederman MM. Recovery of the immune system with antiretroviral therapy – The end of opportunism? *JAMA* 1998; 280: 72-7.

101. Johnston AM, Valentine ME, Ottinger J, Baydo R, Gryzowka V, Vavro C, et al. Immune reconstitution in human immunodeficiency virus-infected children receiving highly active antiretroviral therapy: a cohort study. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20: 941-6.
102. Resino S, Resino R, Micheloud D, Gutiérrez DG, León JA, Ramos JT, et al. Long-term effects of highly active antiretroviral therapy in pretreated, vertically HIV type 1-infected children: 6 years of follow-up. *Clin Infect Dis* 2006; 42: 862-9.
103. The European Collaborative Study. Height, weight and growth in children born to mothers with HIV-1 infection in Europe. *Pediatrics* 2003; 111: 52-60.
104. Nadal D, Steiner F, Chesaux JJ, Rudin C. Ritonavir promotes increased growth in HIV-infected children. *AIDS* 1998; 12: 2356-7.
105. Steiner F, Kind C, Aebi C. Growth in human immunodeficiency virus type 1-infected children treated with protease inhibitors. *Eur J Paediatr* 2001; 160: 611-6.
106. Buchacz K, Cervia JS, Lindsey JC. Impact of protease inhibitor-containing combination antiretroviral therapies on height and weight growth in HIV-1 infected children. *Pediatrics* 2002; 108: 72-9.
107. Fassinou P, Elenga N, Rouet F, Laguide R, Kouakoussui KA, Timite M, et al. Highly active antiretroviral therapy among HIV-1-infected children in Abidjan, Côte d'Ivoire. *AIDS* 2004; 18: 1905-13.
108. van Rossum AM, Fraaij PL, de Groot R. Efficacy of highly active antiretroviral therapy in HIV-1 infected children. *Lancet* 2002; 2; 93-102.

109. Nachman SA, Lindsey JC, Pelton S, Mofenson L, McIntosh K, Wiznia A, et al. Growth in human immunodeficiency virus-infected children receiving ritonavir-containing antiretroviral therapy. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002; 156: 497-503.
110. Coordenação de DST-AIDS. Relatório de Implementação e Avaliação do Projeto AIDS de 1998 a 2002. *Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde*. Brasília, Agosto de 2002.
111. Candiani TMS, Pinto JA, Araújo CA, Carvalho IR, Dias ACM, Carneiro M, et al. Impacto da terapia anti-retroviral altamente ativa (HAART) na incidência de infecções oportunistas, hospitalização e mortalidade associadas em crianças e adolescentes vivendo com HIV/AIDS em Belo Horizonte, MG, Brasil. *Cadernos de Saúde Pública* 2006 (no prelo).
112. De Martino M, Tovo PA, Balducci M, Galli L, Gabiano C, Rezza G, et al. Reduction in mortality with availability of antiretroviral therapy for children with perinatal HIV-1 infection. *JAMA* 2000; 284: 190-7.
113. Krogstad P, Uittenbogaart CH, Dickover R, Bryson YJ, Plaeger S, Garfinkel A. Primary HIV infection in infants: the effects of somatic growth on lymphocyte and virus dynamics. *Clin Immunol* 1999; 92: 25-33.
114. Sharland M, Watkins AM, Dalgleish AG, Cammack N, Westby M. Immune reconstitution in HAART-treated children with AIDS. *Lancet* 1998; 352: 577-8.
115. Haynes BF. HIV infection and the dynamic interplay between the thymus and peripheral T cell pool. *Clin Immunol* 1999; 92: 3-5.

116. Palella FJ, Delaney KM, Moorman AC, Anne C, Loveless MO, Fuhrer J, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med.* 1998; 338: 853-60.
117. French MA, Price P, Stone SF. Immune restoration disease after antiretroviral therapy. *AIDS* 2004; 18: 1615-27.
118. Hirsch HH, Kaufmann G, Sendi P, Battegay M. Immune reconstitution in HIV-infected patients. *Clin Infect Dis.* 2004; 38: 1159-66.
119. Puthanakit T, Oberdorfer P, Akarathum N, Wannarit P, Sirisanthana T, Sirisanthana V. Immune reconstitution syndrome after highly active antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus-infected Thai children. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25: 53-58.
120. Steinbrook R. After Bangkok – expanding the global response to AIDS. *N Engl J Med.* 2004; 351: 738-42.
121. UNICEF. The state of the world's children, 2006. New York: United Nations Children's Fund; 2005 (Report No. ISBN-13: 978-92-806-3916-2)
122. Overview of Internationally Used HIV/AIDS Case definitions. Disponível em: <http://www.who.int/hiv/strategic/surveillance/definitions/en/> Acessado em abril de 2006.
123. Interim WHO Clinical Staging of HIV/AIDS and HIV/AIDS Case Definitions for Surveillance – African Region – World Health Organization – 2005, 42pp.

124. World Health Organization. Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS). Interim proposal for a WHO staging system for HIV Infection and Disease. *Wkly Epidem Rec* 1990; 65: 221-8.
125. CDC. 1993 Revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *Morb Mortal Wkly Rep* 1992; 41: 1-19.
126. WHO. Scaling up ART in resource-limited settings: treatment guidelines for a public health approach; 2003 revision. Geneva: World Health Organization; 2004.
127. World Health Organization. Antiretroviral treatment of HIV infection in infants and children in resource-limited settings: towards universal access. Recommendations for a public health approach; 2005 revision. Geneva, Switzerland, 2005.
128. World Health Organization. Antiretroviral treatment of HIV infection in infants and children in resource-limited settings: towards universal access. Recommendations for a public health approach; 2006 revision. Geneva, Switzerland, 2006.
129. Dabis F, Elenga N, Meda N, Leroy V, Viho I, Manigart O, et al. 18-month mortality and perinatal exposure to zidovudine in West Africa. *AIDS* 2001; 15: 771-9.
130. Fassinou P, Elenga N, Rouet F, Laguide R, Kouakoussui KA, Timite M, et al. Highly active antiretroviral therapy among HIV-1-infected children in Abidjan, Côte d'Ivoire. *AIDS* 2004; 18: 1905-13.

131. Newell ML, Coovadia H, Cortina-Boja M, Rollins N, Gaillard P, Dabis F. Mortality of infected and uninfected infants born to HIV-infected mothers in Africa: a pooled analysis. *Lancet* 2004; 364: 1236-43.
132. Jones SA, Sherman GG, Coovadia AH. Can clinical algorithms deliver an accurate diagnosis of HIV infection in infancy? *Bull World Health Organ* 2005; 83: 559-60.
133. Walker AS, Mulenga V, Sinyinza F, Lishimpi K, Nunn A, Chintu C, et al. Determinants of survival without antiretroviral therapy after infancy in HIV-1-infected Zambian children in the CHAO Trial. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 42: 637-45.

III. OBJETIVOS

III.1 ARTIGO 1:

RESUMO

Impacto da terapia anti-retroviral altamente ativa (HAART) na sobrevida de crianças e adolescentes infectados pelo HIV em Belo Horizonte, Brasil.

Introdução: A introdução da HAART modificou o prognóstico de crianças infectadas pelo HIV, com drástica redução da mortalidade.

Objetivo: Avaliar o impacto da HAART, definida como um esquema contendo três ou mais medicamentos anti-retrovirais, no tempo de sobrevida e nas taxas de óbito de crianças e adolescentes infectados pelo HIV em Belo Horizonte, Brasil.

Métodos: As informações foram obtidas de uma coorte histórica de crianças e adolescentes infectados pelo HIV admitidos em um centro de referência de 1989 a 2003. O método de Kaplan-Meier foi utilizado na análise univariada e o modelo de riscos proporcionais de Cox na análise multivariada. As taxas de incidência de óbito por 100 pessoas-ano foram calculadas para os grupos HAART e não-HAART.

Resultados: 371 crianças e adolescentes foram estudados, sendo 189 (50,9%) do sexo feminino; a idade mediana à admissão foi 22,9 meses e o tempo mediano de seguimento 38,4 meses. A taxa global de mortalidade foi 12,4% (46/371; IC95%: 9,4-16,1%). O tempo mediano de sobrevida foi 21,6 e 42,8 meses para os grupos não-HAART e HAART respectivamente (log rank=28,44, $p<0,0001$). Na análise multivariada, uso de HAART e escore Z peso-idade <-2 estiveram significativamente associados à sobrevida. A taxa de

incidência de óbito foi de 7,8/100 pessoas-ano no grupo não-HAART e 1,5/100 pessoas-ano no grupo HAART ($p < 0,0001$).

Conclusão: Este estudo demonstra que a terapia anti-retroviral em crianças e adolescentes infectados pelo HIV pode ser tão efetiva em países em desenvolvimento como tem sido em países desenvolvidos, trazendo expressivo aumento da sobrevida e redução da mortalidade.

Palavras-chave: HIV – crianças e adolescentes – coorte histórica – sobrevida - HAART.

ABSTRACT

Impact of highly active antiretroviral therapy (HAART) on survival of HIV-infected children and adolescents in Belo Horizonte, Brazil.

Introduction: The introduction of HAART modified the prognosis of HIV-infected children with a dramatic reduction of the mortality.

Objective: To assess the impact of HAART, defined as a regimen containing three or more antiretroviral drugs, on the survival and on the death rates of HIV-infected children and adolescents in Belo Horizonte, Brazil.

Methods: Data were obtained from a historic cohort of HIV-infected children and adolescents admitted at a reference center from 1989 to 2003. Kaplan-Meier method and Cox proportional hazards model were used for the univariate and multivariate analysis respectively. Incidence rates of death per 100 person/years were calculated for HAART and non-HAART groups.

Results: 371 children and adolescents were assessed, of which 189 (50.9%) were female; the median age at admission was 22.9 months and the median follow-up time, 38.4 months. Overall mortality rate was 12.4% (46/371; 95%CI: 9.4-16.1%). Median survival was 21.6

and 42.8 months for non-HAART and HAART groups, respectively (log rank=28.44 $p<0.0001$). In the multivariate analysis, the statistically significant variables were HAART and weight-for-age z score <-2 . The death incidence rate was 7.8/100 person-years in the non-HAART group and 1.5/100 person-years in the HAART group ($p<0.0001$).

Conclusion: Antiretroviral therapy in HIV-infected children and adolescents can be as effective in developing countries as in developed countries with a dramatic improvement of survival and mortality reduction.

Key-words: HIV – children e adolescents – historic cohort – survival - HAART.

INTRODUÇÃO

Em vários estudos sobre a história natural da infecção pelo HIV/aids em crianças infectadas no período perinatal, as doenças indicadoras de aids foram fortemente associadas com óbito.¹⁻⁶ Embora as doenças graves associadas ao HIV tenham ocorrido mais frequentemente durante os primeiros três anos de vida, uma sobrevivência aos cinco anos de 50 a 75% foi observada entre as crianças infectadas pelo HIV na era pré-tratamento.^{7,8}

O emprego da terapia anti-retroviral altamente ativa (Highly Active Antiretroviral Therapy – HAART) para o tratamento dos pacientes infectados pelo HIV, além de profilaxias primárias e secundárias para infecções oportunistas associadas à imunodeficiência, resultaram em expressiva redução da mortalidade por aids em diversos países, estando o Brasil entre estes.⁹ As recomendações oficiais para o uso da HAART em crianças foram publicadas em 1998¹⁰ e a sua introdução modificou o prognóstico das crianças infectadas

pelo HIV.¹¹⁻¹⁸ Existem poucos estudos em nosso país que descrevem essa melhora na sobrevida dos pacientes pediátricos infectados pelo HIV em uso de HAART.¹⁹⁻²¹

O objetivo do presente estudo foi avaliar o impacto da HAART, definida como regime terapêutico contendo três ou mais medicamentos anti-retrovirais, no tempo de sobrevida e nas taxas de óbito de crianças e adolescentes infectados pelo HIV acompanhados em um centro de referência em Belo Horizonte, Brasil.

MÉTODOS

Trata-se de uma coorte híbrida, com componente majoritariamente retrospectivo, conduzida no Centro de Treinamento e Referência em Doenças Infecto-Parasitárias (CTR-DIP) da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (FM-UFMG) no período de março de 1989 a dezembro de 2003.

Foram incluídos no presente trabalho todos os pacientes entre zero e 19 anos com diagnóstico comprovado de HIV/aids,^{18,22,23} em acompanhamento clínico no Grupo de Aids Pediátrica do CTR-DIP durante o período do estudo, com pelo menos duas consultas no serviço.

As consultas médicas foram realizadas por infectologistas ou imunologistas do Grupo de Aids Pediátrica, usualmente com intervalo mensal no primeiro semestre de vida e trimestralmente após, ou a intervalos menores a critério médico, dependendo da evolução

do paciente. A avaliação laboratorial dos pacientes com hemograma, CD4 e carga viral foi efetuada aproximadamente a cada três meses.

Os dados referentes aos pacientes foram obtidos dos prontuários médicos através de instrumentos de coleta padronizados, com informações a respeito dos aspectos epidemiológicos, clínicos e laboratoriais dos pacientes (Anexos IV a VII), retrospectivamente de 1989 a 2002 e prospectivamente em 2003. As informações complementares referentes às hospitalizações foram recuperadas por meio de consulta ao prontuário médico da unidade de internação. O serviço de informação de óbitos da Secretaria de Saúde do Estado de Minas Gerais foi consultado para confirmar os dados dos óbitos. As fichas clínicas foram revistas e discutidas por três médicos infectologistas pediátricos do estudo, com a utilização dos critérios clínicos definidos pelo CDC 1994²⁴ e pelo Ministério da Saúde.^{22,23} Para os pacientes acompanhados antes de 1994, a classificação usada foi a do CDC 1987,²⁵ sendo esta posteriormente adaptada para a classificação mais recente, do CDC 1994.²⁴

Cada paciente foi acompanhado desde a data da admissão no ambulatório até a sua última consulta no período do estudo e classificado, de acordo com o seguimento e a evolução clínica, como: 1) em seguimento, quando teve pelo menos uma consulta no serviço no ano de 2003; 2) perda de seguimento, quando não teve consulta no CTR-DIP no ano de 2003; 3) transferido de serviço, se o paciente passou a ser acompanhado em outro local em data definida; 4) óbito, na data do evento.

Para as crianças e os adolescentes que perderam seguimento ou foram transferidos durante o período de observação do estudo, a sobrevida foi censurada na data quando o paciente foi avaliado no ambulatório pela última vez. Os pacientes ainda vivos ao final do período de observação foram censurados na data da última visita.

O grupo HAART foi composto pelos pacientes que utilizaram, durante o período do estudo, esquema anti-retroviral contendo três ou mais medicamentos, sendo dois inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (ITRN) associados a um inibidor de protease (IP) ou a um inibidor da transcriptase reversa não análogo de nucleosídeo (ITRNN) ou a combinação de três ITRNs. Os pacientes sem uso de anti-retrovirais ou em uso de mono ou terapia dupla foram classificados como grupo não HAART. Na população em estudo, a equipe de pesquisadores não interferiu na escolha do regime anti-retroviral do paciente, ficando esse a cargo do médico assistente.

Os dados laboratoriais de CD4 e carga viral não foram utilizados na análise multivariada, visto que foram realizados em nosso serviço apenas a partir de julho de 1997, o que ocasionou grande número de valores perdidos na análise, uma vez que 21 óbitos (45,7% do total) ocorreram antes da disponibilidade dos referidos exames no serviço. Portanto, devido à importância da avaliação dos parâmetros laboratoriais na coorte em estudo, optamos por utilizá-los apenas na análise univariada, com o fim de evitar viés na análise final.

A análise estatística foi realizada nos pacotes estatísticos SPSS (Statistical Package for Social Science) versão 12.0 e no EpiInfo versão 6.4 (programa EpiNut para a análise antropométrica por meio dos escores Z peso-idade, altura-idade e peso-altura).

As características demográficas, imunológicas e virológicas dos grupos HAART e não HAART foram avaliadas utilizando-se o teste do qui-quadrado (X^2) e o teste t . O nível de significância estatística foi considerado quando o valor de p foi menor que 0,05.

Na análise univariada, as curvas de sobrevida foram obtidas utilizando o método de Kaplan-Meier, sendo realizados os testes de log rank para testar as diferenças entre as curvas. A variável-resposta estudada foi óbito e as variáveis explicativas foram sexo (masculino/feminino), faixa etária (menor de 1 ano/entre 1 e 6 anos/acima de 6 anos), escore Z peso-idade (≤ -2 / > -2), escore Z altura-idade (≤ -2 / > -2), escore Z peso-altura (≤ -2 / > -2), HAART (grupos HAART/não HAART), carga viral valor \log_{10} (≥ 5 e < 5) e CD4 percentual ($\leq 15\%$ e $> 15\%$).

Na análise multivariada, o modelo de riscos proporcionais de Cox foi usado para calcular o valor preditivo da terapia HAART na redução de óbitos nas crianças e adolescentes infectados pelo HIV. As outras variáveis explicativas com $p < 0,25$ na análise univariada também foram utilizadas na construção do modelo, com o objetivo de avaliar a contribuição de cada variável para a ocorrência do evento de interesse óbito. O valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo, e o intervalo de confiança a 95% foi calculado.

Também foram calculadas as taxas de incidência de óbito por 100 pessoas-ano para os grupos HAART e não-HAART, sendo as taxas obtidas através do quociente entre o número

de eventos observados e a soma dos anos que cada paciente contribuiu para o estudo, censurado no momento da última visita.

Os dados obtidos foram confidenciais e o presente trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais.

RESULTADOS

Foram incluídos no estudo 371 crianças e adolescentes infectados pelo HIV, admitidos para seguimento clínico no Ambulatório de Aids Pediátrica do CTR – DIP no período de março de 1989 a dezembro de 2003. A idade mediana à admissão (intervalo interquartil) foi de 22,9 (8,9-49,0) meses; 189 (50,9%) dos pacientes eram do sexo feminino. O tempo mediano de seguimento foi de 38,4 (14,9-67,2) meses, com mediana de 19 (9-35) consultas por paciente. A mediana de idade ao início do tratamento com HAART foi de 41,6 (16,2-80) meses, sendo o tempo mediano de seguimento em uso da HAART de 29,8 (14,5-44,7) meses.

A principal via de transmissão do HIV na coorte em estudo foi a vertical (91,4% dos casos), seguida por hemoderivados (4,6%) e sexual (0,5%).

Com relação ao caso-índice na família, 136 (36,7%) foram crianças ou adolescentes sintomáticos e em 117 casos (31,5%), a mãe sintomática foi quem levou à triagem diagnóstica da criança ou do adolescente. Um total de 43 pacientes (11,6%) foi

diagnosticado através do diagnóstico materno pré-natal, estando assintomáticos na ocasião da admissão em nosso serviço.

Durante o período de 15 anos do estudo, ocorreram 46 óbitos (12,4%), 34 perdas de seguimento (9,2%) e nove transferências para outro serviço (2,4%). Ao final de 2003, 282 pacientes (76% do total) estavam em seguimento clínico no ambulatório.

A taxa global de mortalidade foi 12,4% (46/371; IC95%: 9,4-16,1%). Dos 46 pacientes que evoluíram para o óbito, 28 (60,9%) eram do sexo feminino e 29 (63%) apresentavam doença grave associada ao HIV (classificação clínica C, CDC 1994)²⁴ no momento do óbito. A idade mediana no momento do óbito (intervalo interquartil) foi de 3,2 (0,4-18,4) anos. Das causas conhecidas de óbito (37/46=80,4% dos pacientes), a mais comum foi pneumonia, seguida por sepse, infecção bacteriana associada à pneumocistose, pneumocistose e candidíase esofageana.

A tabela 1 a seguir mostra as características demográficas, imunológicas e virológicas nos grupos não HAART e HAART no Ambulatório de Aids Pediátrica do CTR-DIP, período de 1989 a 2003.

Tabela 1: Comparação entre os grupos HAART e não HAART quanto às características demográficas, imunológicas e virológicas, período de 1989 a 2003.

Características	Grupo HAART (n = 229)	Grupo não HAART (n = 142)	Valor de p
Sexo (%)			
Masculino	112 (48,9%)	70 (49,3%)	0,942
Feminino	117 (51,1%)	72 (50,7%)	
Idade à admissão em meses			
Média ± DP (amplitude)	33,2 ± 34,3 (0,1 – 176,7)	40,5 ± 42,7 (0,3 – 195,2)	0,072
Mediana	21,1	27,3	
Tempo de seguimento em meses			
Média ± DP (amplitude)	31,0 ± 21,1 (0,3 – 83,3)	33,1 ± 32,1 (0,2 – 132,7)	0,445
Mediana	29,8	21,4	
Tempo mediano de sobrevida em meses	42,8	21,6	< 0,001
Via de transmissão (%)			
Vertical	212 (92,6%)	127 (89,4%)	0,302
Hemoderivados	11 (4,8%)	6 (4,3%)	
Sexual	1 (0,4%)	1 (0,7%)	
Leite materno	0 (---)	1 (0,7%)	
Desconhecida	5 (2,2%)	7 (4,9%)	
Caso-índice na família (%)			
Criança sintomática	94 (41,1%)	42 (29,6%)	0,257
Mãe sintomática	66 (28,8%)	51 (35,9%)	
Pai sintomático	31 (13,5%)	24 (16,9%)	
Diagnóstico materno pré-natal	27 (11,8%)	16 (11,3%)	
Outro	11 (4,8%)	9 (6,3%)	
Evolução clínica (%)			
Em seguimento	206 (90%)	76 (53,5%)	< 0,001
Óbito	14 (6,1%)	32 (22,5%)	
Perda de seguimento	6 (2,6%)	28 (19,7%)	
Transferência	3 (1,3%)	6 (4,3%)	
Escore Z peso-idade à admissão			
Média ± DP	-1,50 ± 1,25	-1,15 ± 1,74	0,027
Escore Z altura-idade à admissão			
Média ± DP	-1,76 ± 1,43	-1,21 ± 1,84	0,002
Escore Z peso-altura à admissão			
Média ± DP	-0,47 ± 1,07	-0,38 ± 1,48	0,490
CD4 % à admissão (%)			
Média ± DP (amplitude)	18,9 ± 11,1 (0,4 – 69,0)	23,7 ± 11,8 (0,8 – 66,2)	< 0,001
Mediana	18,0	22,0	
Log₁₀ carga viral à admissão			
Média ± DP (amplitude)	4,9 ± 1,3 (0 – 7,0)	4,3 ± 1,6 (0 – 6,7)	< 0,001
Mediana	5,1	4,6	

DP=desvio-padrão

HAART= terapia anti-retroviral altamente ativa

Com relação às características demográficas, os grupos HAART e não HAART não diferiram no que diz respeito ao sexo, idade à admissão, tempo de seguimento em meses, via de transmissão do HIV e caso-índice na família. Já o tempo mediano de sobrevivência foi significativamente maior no grupo HAART. Na evolução clínica dos pacientes, ocorreu um número maior de óbitos no grupo não HAART.

Na avaliação antropométrica pelos escores Z peso-idade e altura-idade à admissão, o grupo HAART apresentou valores mais baixos de ambos, o que contribuiu diretamente para o início do tratamento anti-retroviral nesses pacientes. Tal diferença também foi observada nos parâmetros laboratoriais, uma vez que o grupo HAART apresentou contagem de CD4 mais baixa e carga viral mais elevada à admissão, sendo ambas as situações indicação de início de terapia anti-retroviral.

A tabela 2 a seguir demonstra a análise univariada dos fatores de risco para óbito dos 371 pacientes avaliados na coorte.

Tabela 2: Análise univariada dos fatores de risco para óbito em 371 crianças e adolescentes infectados pelo HIV em Belo Horizonte, período de 1989 a 2003.

Variáveis	Óbito	Não óbito	Log rank	Valor de <i>p</i>
Sexo				
Masculino	18	164	1,20	0,2730
Feminino	28	161		
Faixa etária				
Menor de um ano	14	65	4,56	0,1025
Um a seis anos	19	186		
Acima de 6 anos	13	74		
Escore Z peso-idade ≤ -2				
Sim	25	96	10,47	0,0012
Não	20	218		
Escore Z altura-idade ≤ -2				
Sim	26	106	10,67	0,0011
Não	17	205		
Escore Z peso-altura ≤ -2				
Sim	8	22	6,64	0,010
Não	31	266		
HAART				
Não	32	110	21,93	< 0,0001
Sim	14	215		
CD4 percentual				
$\leq 15\%$	21	84	15,60	0,0001
$> 15\%$	11	190		
Carga viral valor \log_{10}				
≥ 5	10	109	4,46	0,0346
< 5	5	153		

*IC 95%: intervalo de confiança a 95%

As variáveis sexo e faixa etária não apresentaram diferença estatisticamente significativa com relação à evolução para óbito. Como o valor de p para a faixa etária foi menor que 0,25, esta variável foi inicialmente considerada na análise multivariada.

Na avaliação antropométrica, embora todas as três variáveis (escore Z peso-idade, altura-idade e peso-altura) tenham sido estatisticamente significativas na análise univariada, optamos por utilizar na análise multivariada apenas uma delas, com o objetivo de evitar a colinearidade entre as variáveis. A escolha pelo escore Z peso-idade foi pelo fato de ser a variável com maior número de observações, uma vez que depende apenas do peso do paciente, uma medida mais comumente realizada do que a altura.

Embora as variáveis CD4% e carga viral (valor \log_{10}) tenham sido estatisticamente significativas na análise univariada, elas não foram utilizadas na análise multivariada pelo grande número de valores perdidos referentes ao período anterior a julho de 1997.

Portanto, as variáveis explicativas utilizadas para a construção do modelo de riscos proporcionais de Cox na análise multivariada foram faixa etária, escore Z peso-idade ≤ -2 e HAART.

A figura 1 abaixo mostra a curva de sobrevida dos pacientes com e sem uso de HAART. Observa-se que a sobrevida foi significativamente maior no grupo HAART com relação ao não HAART.

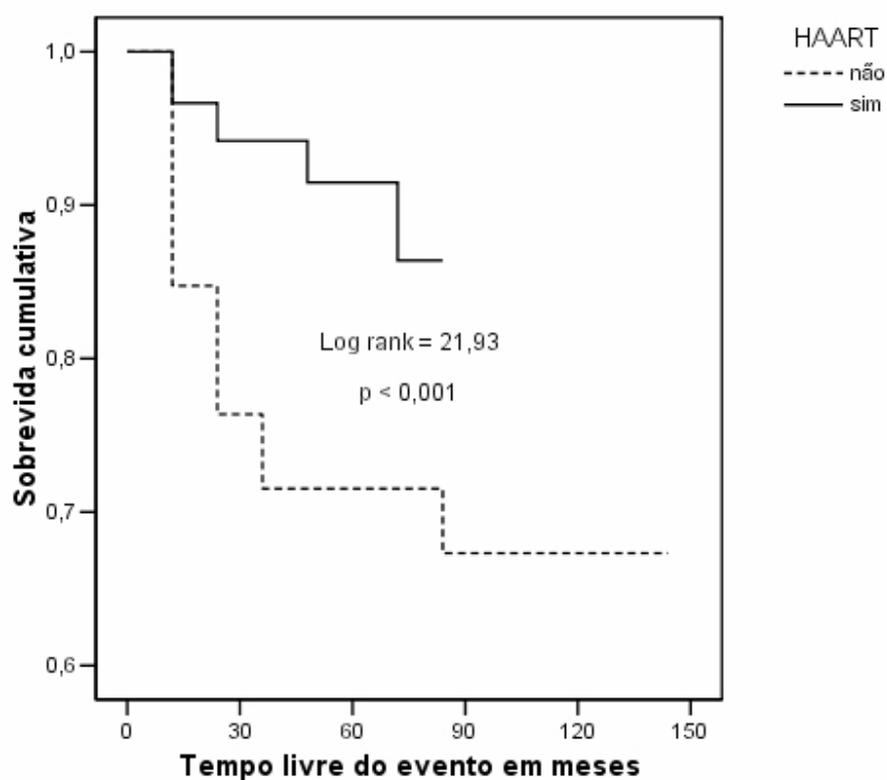


Figura 1: Curva de sobrevida dos pacientes com e sem uso de HAART.

Na figura 2 a seguir, a curva de sobrevida dos pacientes da coorte conforme escore Z peso-idade à admissão demonstra que os pacientes com escore Z peso-idade abaixo de -2 apresentaram uma pior sobrevida em relação àqueles com escore Z acima de -2.

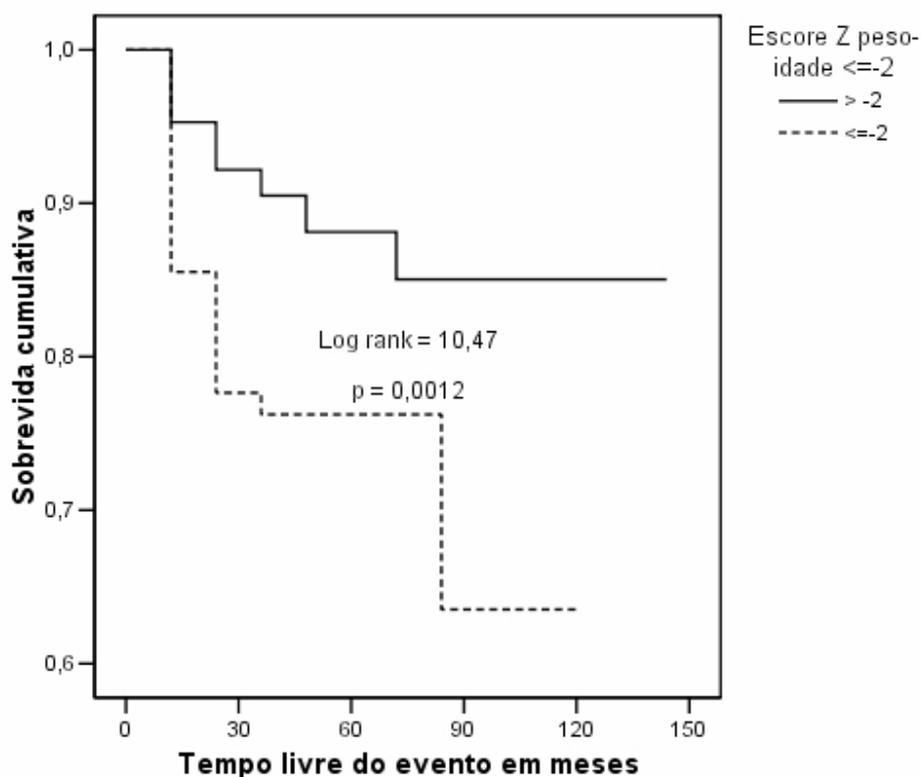


Figura 2: Curva de sobrevida dos pacientes conforme escore Z peso-idade à admissão.

Dentre as variáveis explicativas utilizadas na construção do modelo de Cox da análise multivariada, as duas que se mantiveram estatisticamente significativas foram HAART e escore Z peso-idade <-2, sendo a HAART um fator de proteção e a desnutrição um fator de risco para a evolução para óbito.

Tabela 3: Análise multivariada pelo modelo de riscos proporcionais de Cox dos fatores de risco para óbito em 359 crianças e adolescentes infectados pelo HIV em Belo Horizonte, período de 1989 a 2003.

Variáveis	Risco relativo	IC 95%*	Valor de <i>p</i>
HAART	0,24	0,13 – 0,45	< 0,0001
Escore Z peso-idade ≤ -2	2,92	1,61 – 5,26	0,0004

*IC 95%: intervalo de confiança a 95%

No modelo final, foi testada a interação entre as duas variáveis explicativas com $p < 0,05$ (HAART e escore Z peso-idade ≤ -2), resultando em um valor de p não significativo. As variáveis não apresentaram interação entre si, sendo portanto independentes.

A taxa de incidência de óbito foi de 7,8/100 pessoas-ano no grupo não-HAART e 1,5/100 pessoas-ano no grupo HAART ($p < 0,001$).

DISCUSSÃO

A coorte em estudo é representativa do comportamento epidemiológico dos pacientes pediátricos infectados pelo HIV em nosso país. A via de transmissão vertical foi responsável por 91,4% dos casos em nosso trabalho, dado este um pouco acima dos 82,9% notificados ao Ministério da Saúde no Brasil.²⁶ Tal diferença pode ser explicada pelo fato de que os pacientes entre dez e 19 anos com transmissão sexual admitidos no serviço foram

atendidos pela equipe de infectologistas responsáveis pelos pacientes adultos no CTR-DIP, não sendo portanto contabilizados como via de transmissão na nossa coorte.

Embora a diferença não tenha sido estatisticamente significativa ($p=0,072$), em nosso trabalho houve uma tendência no grupo HAART para admissão no ambulatório mais cedo. Tal fato pode ser explicado pelo grupo HAART ser constituído por pacientes com sintomatologia mais grave, que procuram assistência mais precocemente. Scott et al¹ observaram que, em pacientes com doença mais leve, o reconhecimento da infecção no primeiro ano de vida é menos provável, enquanto que as crianças com doença mais avançada são identificadas mais precocemente.

O grupo com indicação de HAART apresentou pior avaliação antropométrica, menor CD4 e maior carga viral à admissão. Isso se justifica pela maior gravidade destes pacientes, uma vez que se apresentam geralmente mais graves, com pior perfil clínico, imunológico e virológico.

A maioria dos pacientes do nosso estudo que evoluiu para o óbito apresentava estágio avançado da doença (classificação clínica C CDC 1994)²⁴ no momento do evento. Embora grande parte dessas crianças tenha feito uso de anti-retrovirais durante o período de seguimento clínico, observou-se que o início desses medicamentos foi em fase tardia, devido ao estágio avançado de doença da maioria desses pacientes à admissão no ambulatório. Em um estudo colaborativo europeu,²⁷ as crianças infectadas pelo HIV que iniciaram HAART na fase avançada da doença (classificação C CDC, 1994)²⁴ tiveram 84% menos chance de recuperação imunológica (aumento de 20% no CD4) com relação àquelas

que iniciaram HAART na presença de sintomas leves/moderados (classificação N, A e B CDC, 1994)²⁴

Observou-se uma melhora substancial na sobrevida dos pacientes em uso de HAART no presente estudo, com redução significativa no número de óbitos. Vários estudos na Europa e Estados Unidos também demonstraram a eficácia da HAART na redução substancial da mortalidade em crianças.^{15,28-31} A HAART diminui a progressão da infecção pelo HIV, com uma redução estimada de 43% no risco de desenvolver aids após cinco anos.³²

Em um estudo de Mocroft et al,¹¹ a taxa de óbito em adultos foi de 65,4 por 100 pessoas-ano de seguimento naqueles pacientes sem tratamento anti-retroviral, 7,5 por 100 pessoas-ano de seguimento nos pacientes em uso de terapia dupla e 3,4 por 100 pessoas-ano de seguimento naqueles que receberam terapia tripla. Em nossa coorte foi também constatada uma redução na taxa de incidência de óbito foi de 7,8/100 pessoas-ano no grupo não-HAART para 1,5/100 pessoas-ano no grupo HAART ($p < 0,001$).

Na análise univariada pelo Kaplan-Meier, observamos pior evolução clínica nos pacientes com comprometimento do estado nutricional à admissão. Conforme dados da literatura, a falência do crescimento em crianças infectadas pelo HIV é bem reconhecida como sendo um indicador de progressão da doença que freqüentemente precede o declínio na contagem de células CD4+. A melhora nos parâmetros de crescimento pode ser aplicada como uma

medida da eficácia da HAART, tendo o controle da replicação viral um efeito positivo na altura e no peso.³³

Nossos pacientes com CD4 abaixo de 15% e carga viral acima de $5 \log_{10}$ tiveram pior evolução clínica, com maior risco de óbito. Tal achado está de acordo com Mofenson et al,³⁴ que demonstraram que nas crianças com idade superior a 30 meses, os níveis de viremia plasmática superiores a 100.000 cópias/ml (log de 5) e a contagem de linfócitos T CD4+ inferior a 15% são preditores independentes de risco aumentado para progressão clínica da doença (categoria C CDC 1994)²⁴ ou óbito.³⁵

Na análise multivariada, permaneceram significativos o menor risco de óbito no grupo HAART e o maior risco nos pacientes com escore Z peso-idade menor que -2. Os dados apresentados neste trabalho sustentam, portanto, a efetividade da HAART na redução dos óbitos e o risco de evolução para óbito nos pacientes com desnutrição à admissão.

O presente estudo tem limitações inerentes ao método retrospectivo. Os dados de exames clínicos, laboratoriais e sobre evolução foram obtidos do prontuário do paciente, portanto alguns podem não ter sido claramente registrados, apesar de rotineiramente terem sido usados formulários de primeira consulta e retorno padronizados. Com o objetivo de minimizar os vícios do estudo retrospectivo, todas as fichas clínicas foram revistas e discutidas por três médicos infectologistas pediátricos, utilizando critérios uniformes de definições das condições clínicas dos pacientes. Tal medida teve como objetivo melhorar a qualidade dos dados obtidos.

Uma melhor compreensão do efeito por longo prazo da infecção pelo HIV em crianças e adolescentes é essencial para as famílias envolvidas e para o planejamento de cuidados de saúde e decisões a respeito de estratégias terapêuticas. Portanto, considera-se de suma importância o conhecimento da história natural da infecção em pediatria no nosso meio e a avaliação do impacto da HAART nesses pacientes.

CONCLUSÃO

O conhecimento do tempo de sobrevivência dos pacientes com aids é de grande importância. Além de se prestar para o dimensionamento das necessidades, no que se refere à assistência e ao estabelecimento de políticas públicas de saúde, essa informação é fundamental para a avaliação das estratégias de intervenção que visam ao prolongamento da vida desses pacientes.¹⁹ Os objetivos do tratamento da infecção pelo HIV são, por meio do controle da replicação viral, preservar ou restaurar a integridade imunológica e impedir, postergar ou diminuir as consequências da infecção, proporcionando maior sobrevivência com qualidade aos pacientes.^{23,36}

Este estudo demonstra que em países com recursos limitados, é possível usar a HAART para tratar as crianças e os adolescentes infectados pelo HIV, sendo este tratamento tão efetivo como em países desenvolvidos. A HAART pode ser administrada segura e efetivamente a crianças e adolescentes em países com recursos limitados,³⁷ com resultados comparáveis àqueles de ensaios clínicos de anti-retrovirais em crianças nos países desenvolvidos.³⁸⁻³⁹

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Scott GB, Hutto C, Makuck RW, Mastrucci MT, O'Connor T, Mitcheli CD, et al. Survival in children with perinatally acquired human immunodeficiency virus type 1 infection. *N Engl J Med* 1989; 321: 1971-6.
2. Blanche S, Tardieu M, Duliège AM, Rouzioux C, Le Deist F, Fukunaga K, et al. Longitudinal study of 94 symptomatic infants with perinatally acquired human immunodeficiency virus infection: evidence for a bimodal expression of clinical and biological symptoms. *AJDC* 1990; 144: 1210-5.
3. Tovo P, Gabiano C, Palomba E, De Martino M, Galli L, Cappello N, et al. Prognostic factors and survival in children with perinatal HIV-1 infection. *Lancet* 1992; 339: 1249-53.
4. European Collaborative Study. Natural history of vertically acquired human immunodeficiency virus-1 infection. *Pediatrics* 1994; 94: 815-9.
5. Italian Register for HIV Infection in Children. Features of children perinatally infected with HIV-1 surviving longer than 5 years. *Lancet* 1994; 343: 191-5.
6. Kline MW, Paul ME, Bohannon B, Kozinetz CA, Shearer WT. Characteristics of children surviving to 5 years of age or older with vertically acquired HIV infection. *Pediatr AIDS HIV Infect: Fetus Adolesc.* 1995; 6: 350-3.
7. Grubman S, Gross E, Lerner-Weiss N, Hernandez M, McSherry GD, Hoyt LG, et al. Older children and adolescents living with perinatally acquired human immunodeficiency virus. *Pediatrics* 1995; 95: 657-63.

8. Blanche S, Newell ML, Mayaux MJ, Dunn DT, Teglas JP, Rouzioux C, et al. The French Pediatric HIV Infection Study Group and European collaborative Study. Morbidity and mortality in European children vertically infected by HIV-1: The French Pediatric Infection Study Group and European Collaborative Study. *J AIDS Hum Retrovirol* 1997; 14: 442-50.
9. Marins JR, Jamal LF, Chen SY, Barros MB, Hudes ES, Barbosa AA, et al. Dramatic improvement in survival among adult Brazilian AIDS patients. *AIDS* 2003; 17: 1675-82.
10. Centers for Diseases Control and Prevention. Guidelines for the use of antiretroviral agents in pediatric HIV infection. *MMWR* 1998; 47: 13-21.
11. Mocroft MA, Vella S, Benfield TL, Chiesi A, Miller V, Gargalianos P, et al. Changing patterns of mortality accross Europe in patients infected with HIV-1. *Lancet* 1998; 352: 1725-30.
12. Selik RM, Lindegren ML. Changes in deaths reported with human immunodeficiency virus infection among United States children less than thirteen years old, 1987 through 1999. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: 635-41.
13. Canani RB, Spagnuolo MI, Cirillo P, Guarino A. Decreased needs for hospital care and antibiotics in children with advanced HIV-1 disease after protease inhibitor-containing combination therapy. *AIDS* 1999; 13: 1005-6.
14. De Martino M, Tovo PA, Balducci M, Galli L, Gabiano C, Rezza G, et al. Reduction in mortality with availability of antiretroviral therapy for children with perinatal HIV-1 infection. *JAMA* 2000; 284: 190-7.

15. Gortmaker SL, Hughes M, Cervia J, brady M, Johnson GM, Seage GR, et al. For The Pediatric AIDS Clinical Trial Group 219 team. Effect of combination therapy including protease inhibitors on mortality among children and adolescents infected with HIV-1. *N Engl J Med* 2001; 345: 1522-8.
16. Gibb DM, Duong T, Tookey, Tudor-Williams G, Novelli V, Bultler K, et al. decline in mortality, AIDS, and hospital admissions in perinatally HIV-1 infected children in the United Kingdom and Ireland. *BMJ* 2003; 327: 1019-23.
17. Kaplan JE, Hanson D, Dworkin MS. Epidemiology of human immunodeficiency virus-associated opportunistic infections in the United States in the era of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2000; 30(Suppl 1): S5-14.
18. US The Working Group on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-infected Children. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. November, 2005. Disponível em: <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines/>. Acessado em abril de 2006.
19. Matida LH, Marcopito LF, Grupo Brasileiro de Estudo da Sobrevida em Crianças com AIDS. Aumento do tempo de sobrevida das crianças com aids - Brasil. Coordenação Nacional de DST-AIDS. *Boletim Epidemiológico* Ano XV; No 4. Outubro de 2001 a Março de 2002.
20. Candiani TMS, Pinto JA, Araújo CA, Carvalho IR, Dias ACM, Carneiro M, et al. Impacto da terapia anti-retroviral altamente ativa (HAART) na incidência de infecções oportunistas, hospitalização e mortalidade associadas em crianças e adolescentes vivendo com HIV/AIDS em Belo Horizonte, MG, Brasil. *Cadernos de Saúde Pública* 2006 (no prelo).

21. Matida LH, Novaes A, Moncau JEC, Marcopito LF, Marques HHS, Succi RCM, et al. The Brazilian Group of Survival Study in children with HIV. Impact of free and universal access to antiretroviral treatment on the survival among Brazilian children with AIDS. Program and abstracts of the XVI International AIDS Conference; August 13-18, 2006; Toronto, Canada. Abstract MOAB0202.
22. Brasil. Ministério da saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e AIDS. Critérios de definição de casos de AIDS em adultos e crianças. Brasília: Ministério da Saúde, 2004.
23. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de vigilância em saúde. Programa Nacional de DST e Aids. Guia de tratamento clínico da infecção pelo HIV em crianças. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e Aids. 3ª ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2006, 168pp.
24. Centers for Disease Control (CDC) and Prevention. 1994 revised classification system for human immunodeficiency virus (HIV) infection in children less than 13 years of age. *MMWR* 1994; 43: 1-10.
25. Centers for Disease Control (CDC) and Prevention. Classification system for human immunodeficiency virus (HIV) infection in children under 13 years of age. *MMWR* 1987; 36: 225-30.
26. Ministério da Saúde. Coordenação Nacional de DST AIDS. *Boletim Epidemiológico* Ano II; n.01. Janeiro a junho de 2005.
27. European Collaborative Study. CD4 cell response to antiretroviral therapy in children with vertically acquired HIV infection: is it associated with age at initiation? *J Infect Dis* 2006; 193: 954-62.

28. Essajee S, Kim M, Gonzalez C, Rigaud M, Kaul A, Chandwani S, et al. Immunologic and virologic responses to HAART in severely immunocompromised HIV-1 infected children. *AIDS* 1999; 13: 2323-32.
29. Teglas J, Mayaux M, Blanche S. Antiretroviral therapy and mortality among children with perinatal HIV infection. *JAMA* 2000; 284: 2871-2.
30. van Rossum A, Scherpbier HJ, van Lochem EG, Pakker NG, Slieker WAT, Wolthers KC, et al. Therapeutic immune reconstitution in HIV-1 infected children is independent of their age and pretreatment immune status. *AIDS* 2001; 15: 2267-75.
31. van Rossum AM, Geelen S, Hartwing N, Wolfs TFW, Weemaes CMR, Scherpbier HJ, et al. Results of 2 years of treatment with protease-inhibitor-containing antiretroviral therapy in Dutch children infected with human immunodeficiency virus type 1. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 1008-16.
32. Granados JMS, Amador JTR, Miguel SF, Tomé MIG, Conejo PR, Vivas PF, et al. Impact of highly antiretroviral therapy on the morbidity and mortality in Spanish human immunodeficiency virus-infected children. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: 863-7.
33. Verweel G, van Rossum AM, Hartwing NG, Wolfs TF, Scherpbier HJ, de Groot R. Treatment with highly active antiretroviral treatment in human immunodeficiency virus type 1-infected children is associated with a sustained effect on growth. *Pediatrics* 2002; 109: e25.
34. Mofenson LM, Korelitz J, Meyer WA, Bethel J, Rich K, Pahwa S, et al. 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. *Journal Infect Dis* 1997; 175: 1029-38.
35. Valentine M, Jackson CR, Vavro C, Wilfert CM, McClernon D, Clair M, et al. Evaluation of surrogate markers and clinical outcomes in two-year follow-up of eighty-six human immunodeficiency virus-infected pediatric patients. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17: 18-23.
36. Gulik RM. Assessing the benefits of antiretroviral therapy. *Ann Intern Med* 2000; 13: 471-3.
37. Rouet F, Fassinou P, Inwoley A, Anaky MF, Kouakoussui A, Rouzioux C, et al. Long-term survival and immuno-virological response of African HIV-1-infected children to highly active antiretroviral therapy regimens. *AIDS* 2006; 20: 2315-9.
38. Fassinou P, Elenga N, Rouet F, Laguide R, Kouakoussui KA, Timite M, et al. Highly active antiretroviral therapy among HIV-1-infected children in Abidjan, Côte d'Ivoire. *AIDS* 2004; 18: 1905-13.
39. Kline MW, Matusa RF, Copaciu L, Calles NR, Kline NE, Schwarzwald HL. Comprehensive pediatric human immunodeficiency virus care and treatment in Constanta, Romania. Implementation of a Program of highly active antiretroviral therapy in a resource-poor setting. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23: 695-700.

III.2 ARTIGO 2:

RESUMO

Avaliação do valor prognóstico do novo sistema de estágios clínicos da Organização Mundial de Saúde (OMS) em uma coorte de crianças e adolescentes infectados pelo HIV em Belo Horizonte, Brasil.

Introdução: Em Novembro de 2005, a OMS publicou um sistema de estágios clínicos com o objetivo de orientar quanto à determinação de quando iniciar, interromper ou substituir a terapia anti-retroviral em crianças e adolescentes infectados pelo HIV, assim como servir como uma ferramenta de vigilância em locais de recursos limitados.

Objectivo: O objetivo deste estudo foi avaliar o valor prognóstico do sistema de estágios clínicos da OMS em uma coorte não tratada de crianças e adolescentes infectados pelo HIV em Belo Horizonte, Brasil.

Métodos: Trata-se de coorte histórica de crianças e adolescentes não tratados admitidos em um centro de referência de 1989 a 2003. Os estágios clínicos da OMS foram analisados para o risco de progressão da doença, definido como início da terapia anti-retroviral altamente ativa (HAART) e/ou óbito, sendo a avaliação realizada em dois momentos, na admissão do paciente e no momento do estágio clínico mais avançado durante o seguimento.

Resultados: 335 crianças e adolescentes foram elegíveis para esta análise, sendo 51,3% do sexo feminino, com mediana de idade à admissão de 23,4 meses. O período mediano de seguimento foi de 15,0 meses. Ao final do período de observação (dezembro/2003), 267 pacientes (79,7%) permaneceram em seguimento, 33 (9,9%) faleceram, 26 (8,6%)

perderam seguimento e 6 (1,8%) foram transferidos para outro serviço. Na análise univariada pelo método de Kaplan-Meier, as variáveis estatisticamente significativas foram faixa etária, estágio clínico, CD4% < 15% e carga viral > 5 log₁₀, tanto à admissão quanto na fase mais avançada. Na análise multivariada pelo método de riscos proporcionais de Cox, o risco relativo para progressão da doença foi 3,47 (IC95%= 1,92-6,26) e 2,89 (IC95%= 1,44-5,79) para o estágio 4 à admissão e no pior momento durante a evolução, respectivamente. Os estágios 2 e 3 foram neutros como preditores de risco para progressão tanto à admissão, com risco relativo de 0,92 (IC95%= 0,60-1,41) e 1,26 (IC95%= 0,89-1,78) respectivamente, como no momento do estágio mais avançado, com risco relativo de 0,94 (IC95%= 0,47-1,85) e 1,17 (IC95%= 0,65-2,12) respectivamente. As variáveis CD4% < 15% e carga viral > 5 log₁₀ também se mantiveram estatisticamente significativas na análise multivariada.

Conclusão: O estágio clínico 4 da OMS é um bom preditor do risco de progressão para HAART e/ou óbito nesta coorte de crianças e adolescentes não tratados. Este dado confirma a proposta da OMS de iniciar tratamento anti-retroviral para as crianças e adolescentes com estágio clínico mais grave.

Palavras-chave: HIV – crianças e adolescentes – estágios clínicos da OMS – HAART.

ABSTRACT

Assessment of the prognostic value of the new World Health Organization (WHO) clinical staging system in a cohort of HIV-infected children and adolescents in Belo Horizonte, Brazil.

Introduction: In November 2005, WHO published a provisional pediatric clinical staging system meant to assist clinical care providers in determining when to start, stop or substitute ARV therapy in HIV-infected children and adolescents as well as to serve as a HIV/AIDS surveillance tool in resource limited settings.

Objective: This study aimed to evaluate the prognostic value of WHO clinical staging system in a cohort of untreated HIV-infected children and adolescents in Belo Horizonte, Brazil.

Methods: Historic cohort of untreated children and adolescents admitted at a referral center from 1989 to 2003. WHO clinical stages were evaluated for the risk to disease progression, defined as treatment initiation with highly active antiretroviral therapy (HAART) and/or death. Risk of disease progression was evaluated considering the clinical stages at two time points: baseline visit and the visit with most advanced stage during the follow-up period.

Results: 335 subjects were eligible for this analysis, 51.3% females; median age at admission was 23.4 months. The median follow up period was 15.0 months. At the end of observational period (December/2003), 267 (79.7%) subjects remained in follow up, 33 (9.9%) had died, 26 (8.6%) were lost to follow-up and 6 (1.8%) had been transferred to another clinic. In the Kaplan-Meier univariate analysis, the statistically significant variables were age, clinical stage, CD4% < 15% and viral load > 5 log₁₀. Using a Cox proportional hazards model, we estimated that the relative risk for the disease progression was 3.47 (IC95% = 1.92-6.26) and 2.89 (IC95% = 1.44-5.79) for stage 4 at admission and in the worse moment during the follow-up respectively. Stages 2 and 3 were neutral as predictors of risk either for progression at admission, with relative risk of 0.92 (IC95% = 0.60-1.41) and 1.26 (IC95% = 0.89-1.78) respectively, as in the most advanced stage with relative risk

of 0.94 (IC95% = 0.47-1.85) and 1.17 (IC95% = 0.65-2.12) respectively. The variables CD4% < 15% and viral load > 5 log₁₀ continued as statistically significant in the multivariate analysis.

Conclusion: WHO's clinical stage 4 is a good predictor of risk of progression in this cohort of untreated Brazilian children and adolescents. The findings support WHO proposition to start ARV treatment for children and adolescents at more advanced clinical stage.

Key-words: HIV – children and adolescents – WHO's clinical stages – HAART.

INTRODUÇÃO

A cada dia ocorrem no mundo 1.800 novas infecções pelo HIV em menores de 15 anos de idade, sendo que mais de 90% acontecem em países em desenvolvimento e a maioria é associada à transmissão vertical do HIV.¹ Desde o início da epidemia de HIV, a OMS introduziu e revisou várias definições de casos clínicos para uso nesses países de recursos limitados, enfatizando o uso de parâmetros clínicos para orientar quanto às decisões para a abordagem dos pacientes com HIV/aids.²⁻⁴ Os estágios foram modificados posteriormente para incorporar as alterações introduzidas em 1993 pelo CDC (Centers for Disease Control).⁵

Em resposta às mudanças decorrentes do início da terapia anti-retroviral, revisões do sistema de estágios clínicos e das definições de caso para vigilância foram feitas.^{3,6-8} O novo sistema de estágios clínicos da OMS publicado em novembro de 2005 é útil para a avaliação inicial da criança infectada pelo HIV e também pode ser utilizado para orientar as decisões tais como início, interrupção ou substituição de anti-retrovirais, particularmente

em situações onde a contagem de CD4+ não é disponível. Neste novo sistema, a OMS propôs uma nova classificação de estágio clínico 1 (paciente assintomático) até 4 (aids), com o objetivo de estimar o valor prognóstico dos estágios clínicos. Cada estágio é hierárquico, e uma vez que uma condição clínica pior se desenvolve, o paciente irá permanecer no pior estágio, mesmo após se recuperar da condição definidora do estágio. Conforme documento da OMS, todos os pacientes com os estágios clínicos 3 ou 4 de doença devem ser considerados como portadores de doença avançada pelo HIV/aids e irão requerer terapia anti-retroviral.³

O conhecimento do significado prognóstico dos achados clínicos e o desenvolvimento de um sistema de estágios clínicos têm aplicações clínicas óbvias na discussão com os pais ou responsáveis legais e podem também ser úteis na decisão sobre a terapia anti-retroviral.⁹ Entretanto, a monitorização da progressão da doença utilizando estágios clínicos necessita ser validada.⁷ O objetivo do presente estudo foi avaliar o valor prognóstico do novo sistema de estágios clínicos da OMS em uma coorte não tratada de crianças e adolescentes infectados pelo HIV em Belo Horizonte, Brasil.

MÉTODOS

População em estudo

Trata-se de uma coorte observacional híbrida, com componente majoritariamente retrospectivo, de crianças e adolescentes infectados pelo HIV admitidos no Centro de Treinamento e Referência em Doenças Infecto-Parasitárias (CTR-DIP) em Belo Horizonte

no período de 1989 a 2003. O estudo foi retrospectivo de 1989 a 2002 e prospectivo em 2003.

Os critérios de inclusão no presente trabalho foram idade entre zero e 19 anos à admissão no ambulatório, diagnóstico de HIV/aids comprovado,¹⁰⁻¹² admissão no Ambulatório de Aids Pediátrica entre 1989 e 2003, pelo menos duas consultas no serviço e ausência de terapia anti-retroviral altamente ativa (HAART) à admissão no ambulatório.

Os pacientes foram acompanhados durante o período do estudo no CTR-DIP, com avaliações clínicas mensais no primeiro semestre de vida e trimestralmente após, ou a intervalos menores a critério médico. As informações clínicas e laboratoriais foram obtidas através de instrumentos padronizados de coleta de dados (Anexos IV a VII). Cada paciente foi avaliado desde a data da admissão no ambulatório até a sua última consulta no período do estudo. Para as crianças e os adolescentes que perderam seguimento ou foram transferidos durante o período de observação do estudo, a sobrevida foi censurada na última visita clínica. Os pacientes ainda vivos ao final do período de observação foram censurados na data da última visita.

Com o objetivo de minimizar os vícios inerentes ao estudo retrospectivo, todas as fichas clínicas foram revistas e discutidas por três médicos infectologistas pediátricos, usando critérios uniformes de definições das condições clínicas dos pacientes.

Os dados referentes aos óbitos foram confirmados através do serviço de informação de óbitos da Secretaria de Saúde do estado de Minas Gerais.

Avaliação dos estágios clínicos

Os estágios clínicos da OMS foram avaliados para o risco de progressão da doença, definido como início da HAART e/ou óbito. A cada visita de rotina no ambulatório, os pacientes foram classificados pela equipe do estudo em um estágio clínico conforme a sintomatologia apresentada, sendo utilizados os estágios clínicos e os critérios clínicos e definitivos para reconhecimento dos eventos clínicos relacionados ao HIV/aids revisados da OMS para lactentes e crianças^{3,8} (Anexos I e II). Certas condições clínicas, como erupções papulares pruriginosas, verrugas planas extensas, molusco contagioso extenso, ulcerações orais recorrentes, eritema gengival linear e infecção fúngica de pele, características do estágio 2, e leucoplasia pilosa oral e gengivite/periodontite ulcerativa necrosante aguda, presentes no estágio 3 da classificação da OMS, não foram analisadas por não constarem do instrumento de avaliação desta coorte.

A avaliação do sistema de estágios clínicos foi efetuada utilizando-se duas análises, inicialmente a sobrevida de acordo o estágio clínico inicial, onde cada paciente contribuiu com apenas o estágio clínico à admissão no serviço; depois, a sobrevida foi avaliada quando o paciente do estudo foi visto pela primeira vez com uma condição clínica definidora de um estágio da OMS mais avançado, ou seja, no seu pior momento de evolução da doença. O objetivo da realização da análise nesses dois momentos diferentes foi verificar se o risco de progressão para HAART e/ou óbito em estágios piores se manteve na medida em que o número de pacientes com doença mais avançada aumentou na última avaliação.

Consideramos cada estágio da OMS hierárquico e excludente, e uma vez que uma condição clínica pior se desenvolveu, o paciente permaneceu no pior estágio, mesmo após se recuperar da condição clínica definidora do referido estágio. As condições clínicas dentro de um determinado estágio não foram estratificadas e apenas uma característica do estágio foi suficiente para considerar o paciente em um estágio específico.

O tempo de sobrevida para os participantes do estudo apresentando uma condição clínica foi estimado pelo intervalo entre a data onde foi inicialmente visto com a condição clínica e a data da evolução para HAART e/ou óbito ou fim do período de seguimento.

Análise estatística

A análise estatística foi realizada nos programas SPSS versão 12.0 e EpiInfo versão 6.04. As curvas de sobrevida na análise univariada foram obtidas utilizando o método de Kaplan-Meier, sendo realizados os testes de log rank para testar as diferenças entre as curvas. A variável-resposta estudada foi progressão para HAART e/ou óbito e as variáveis explicativas foram sexo (masculino/feminino), faixa etária (menor de 1 ano/entre 1 e 6 anos/acima de 6 anos), estágio clínico OMS (estágios 1, 2, 3 ou 4), carga viral valor \log_{10} (≥ 5 e < 5) e CD4 percentual ($\leq 15\%$ e $> 15\%$).

Na análise multivariada, o modelo de riscos proporcionais de Cox foi usado para calcular o valor preditivo de cada estágio clínico para progressão da doença, definida como progressão para HAART e/ou óbito. As outras variáveis explicativas com $p < 0,25$ na análise univariada também foram incluídas na construção do modelo, com o objetivo de

avaliar a contribuição de cada variável para a ocorrência do evento de interesse HAART e/ou óbito. O valor de $p < 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo, e o intervalo de confiança a 95% foi calculado.

Os dados obtidos foram confidenciais e o presente trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais.

RESULTADOS

Foram elegíveis para esta análise 335 crianças e adolescentes infectados pelo HIV, admitidos no Ambulatório de Aids Pediátrica no período de 1989 a 2003, sendo 51,3% do sexo feminino, com idade mediana à admissão (intervalo interquartil) de 23,4 (8,9-48,7) meses. O período mediano de seguimento foi de 15,0 (4,2-46,4) meses e a mediana de consultas desde a admissão no ambulatório até o evento de interesse (início da HAART e/ou óbito) foi de 10 (4-22) por paciente. Ao final do período de observação (dezembro/2003), 267 (79,7%) pacientes permaneceram em seguimento, 29 (8,6%) perderam seguimento, 33 (9,9%) faleceram e 6 (1,8%) foram transferidos para outro serviço.

As tabelas 1 e 2 a seguir mostram a progressão das características clínicas dos estágios da OMS à admissão para início de HAART e/ou óbito nos 335 pacientes do estudo infectados pelo HIV, sendo utilizadas a análise univariada pelo método de Kaplan-Meier e a análise multivariada pelo modelo de riscos proporcionais de Cox.

Tabela 1: Análise univariada dos fatores de risco para progressão para óbito e / ou HAART, conforme estágio clínico da OMS à admissão, em 335 crianças e adolescentes infectados pelo HIV em Belo Horizonte, período de 1989 a 2003.

Variáveis	Progressão para HAART e / ou óbito	Não progressão para HAART e / ou óbito	Log rank	Valor de <i>p</i>
Sexo				
Masculino	107	56	0,51	0,4732
Feminino	120	52		
Faixa etária				
Menor de um ano	73	28	3,21	0,2004
Um a seis anos	120	67		
Acima de 6 anos	34	13		
Estágio OMS à admissão				
1 (n=122)	67	55	24,63	< 0,0001
2 (n=61)	42	19		
3 (n=121)	91	30		
4 (n=31)	27	4		
CD4 percentual				
≤ 15%	76	16	13,65	0,0002
> 15%	128	83		
Carga viral valor log₁₀				
≥ 5	111	29	34,66	< 0,0001
< 5	91	65		

Tabela 2: Análise multivariada pelo modelo de riscos proporcionais de Cox dos fatores de risco para progressão para óbito e / ou HAART, conforme estágio clínico da OMS à admissão, em 279 crianças e adolescentes infectados pelo HIV em Belo Horizonte, período de 1989 a 2003.

Variáveis	Risco relativo	IC 95%*	Valor de <i>p</i>
Estágio OMS à admissão			
1	referente	-----	-----
2	0,92	0,60 - 1,41	0,702
3	1,26	0,89 - 1,78	0,196
4	3,47	1,92 - 6,26	< 0,001
CD ₄ percentual ≤ 15%	1,64	1,20 - 2,25	0,002
Log ₁₀ carga viral ≥ 5,0	2,59	1,92 - 3,51	< 0,001

*IC 95%: intervalo de confiança a 95%

A figura 1 a seguir mostra a curva de sobrevida dos pacientes conforme o estágio clínico da OMS à admissão. Observa-se que a sobrevida foi significativamente menor nos estágios clínicos mais avançados.

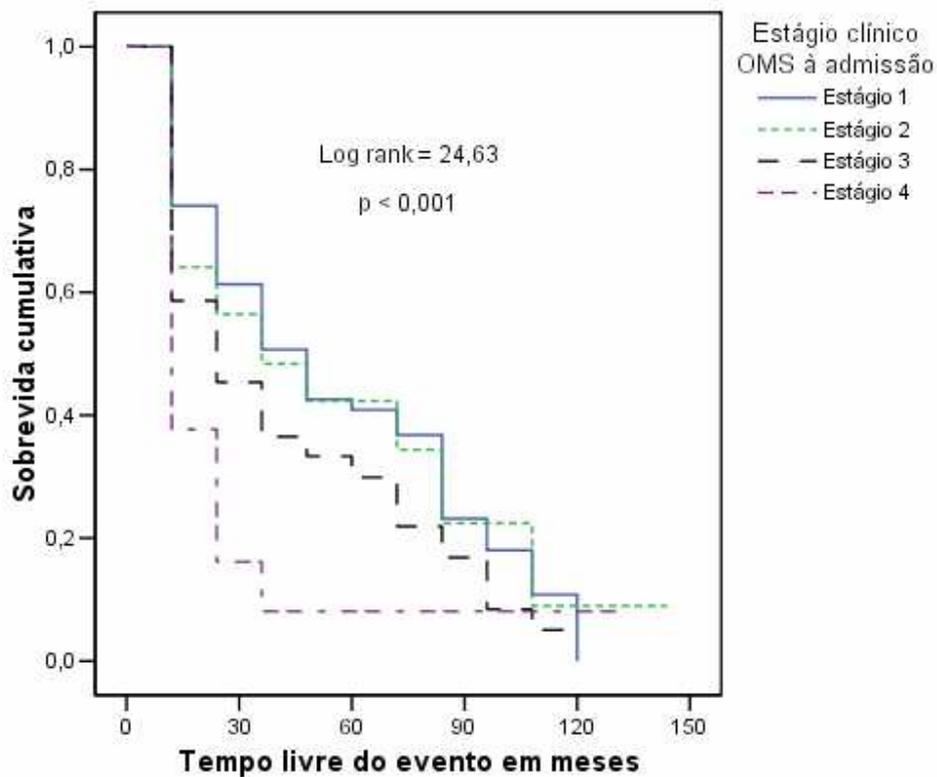


Figura 1: Curva de sobrevivida dos pacientes conforme estágio clínico da OMS à admissão.

As tabelas 3 e 4 a seguir se referem à progressão das características clínicas dos estágios da OMS, no pior momento da evolução clínica, para início de HAART e/ou óbito nos 335 pacientes do estudo infectados pelo HIV, sendo utilizadas a análise univariada pelo método de Kaplan-Meier e a análise multivariada pelo modelo de riscos proporcionais de Cox.

Tabela 3: Análise univariada dos fatores de risco para progressão para óbito e / ou HAART, conforme estágio clínico da OMS mais avançado, em 335 crianças e adolescentes infectados pelo HIV em Belo Horizonte, período de 1989 a 2003.

Variáveis	Progressão para HAART e / ou óbito	Não progressão para HAART e / ou óbito	Log rank	Valor de <i>p</i>
Sexo				
Masculino	107	56	0,65	0,4198
Feminino	120	52		
Faixa etária				
Menor de um ano	47	16	14,51	0,0007
Um a seis anos	137	59		
Acima de 6 anos	43	33		
Estágio OMS mais avançado				
1 (n=39)	15	24	31,36	< 0,0001
2 (n=64)	32	32		
3 (n=160)	114	46		
4 (n=72)	66	6		
CD4 percentual				
≤ 15%	63	14	12,18	0,0005
> 15%	93	68		
Carga viral valor log₁₀				
≥ 5	78	21	27,59	< 0,0001
< 5	66	51		

Tabela 4: Análise multivariada pelo modelo de riscos proporcionais de Cox dos fatores de risco para progressão para óbito e / ou HAART, conforme estágio clínico da OMS mais avançado, em 193 crianças e adolescentes infectados pelo HIV em Belo Horizonte, período de 1989 a 2003.

Variáveis	Risco relativo	IC 95%*	Valor de <i>p</i>
Estágio OMS mais avançado			
1	referente	-----	-----
2	0,94	0,47 - 1,85	0,846
3	1,17	0,65 - 2,12	0,605
4	2,89	1,44 - 5,79	0,003
CD ₄ percentual ≤ 15%	1,57	1,09 - 2,28	0,0017
Log ₁₀ carga viral ≥ 5,0	2,61	1,80 - 3,81	< 0,001

*IC 95%: intervalo de confiança a 95%

A figura 2 a seguir mostra a curva de sobrevida dos pacientes conforme o estágio clínico da OMS mais avançado. Observa-se que a sobrevida também foi significativamente menor nos estágios clínicos mais avançados.

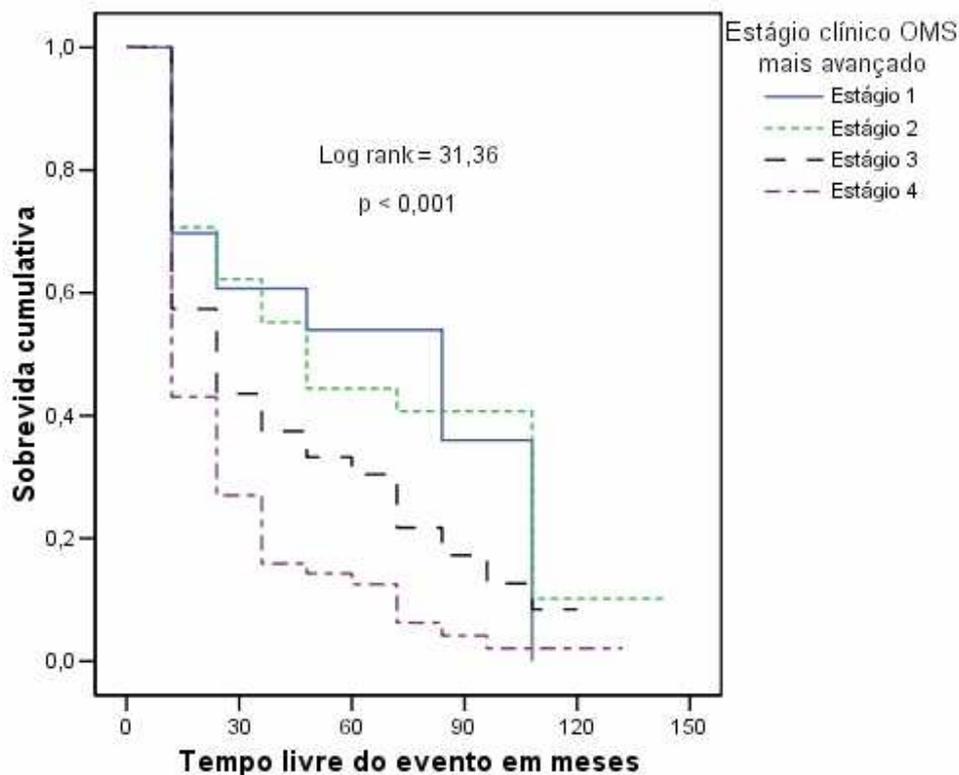


Figura 2: Curva de sobrevivência dos pacientes conforme estágio clínico da OMS mais avançado.

DISCUSSÃO

Poucos estudos foram conduzidos para avaliar o sistema de estágios clínicos da OMS em países em desenvolvimento,¹³⁻¹⁶ sendo apenas um deles na população pediátrica.¹⁶ Na nossa revisão da literatura, não encontramos referência de trabalhos avaliando o valor prognóstico dos estágios clínicos na população pediátrica brasileira. O presente trabalho analisou o

valor prognóstico dos novos estágios clínicos da OMS em uma população de crianças e adolescentes brasileiros por um período de 15 anos de seguimento clínico ambulatorial. Trezentos e trinta e cinco crianças e adolescentes preencheram os critérios de inclusão no estudo, com apenas 8,6% de perdas de seguimento, por um período longo de acompanhamento.

Os estágios clínicos são relacionados à sobrevida, ao prognóstico e à progressão da doença clínica em pacientes sem uso de anti-retrovirais. Em uma coorte de 514 crianças infectadas pelo HIV na África, sem uso de anti-retrovirais, o risco de mortalidade foi significativamente maior entre as crianças no estágio 4 da OMS, com piora do prognóstico quando a desnutrição estava associada (baixo escore Z peso-idade).¹⁶ O tratamento com um regime anti-retroviral potente e eficiente pode reverter o estágio clínico. Em nossa coorte também encontramos um risco significativamente maior de progressão da doença no estágio 4 da OMS.

Na ausência de exames laboratoriais, os pacientes em risco para progressão para HAART e/ou óbito foram os dos estágios 3 e 4, com um risco maior de pior evolução aqueles do estágio clínico 4. O estágio clínico 2 foi neutro como preditor de risco para progressão da doença. Em um estudo com 232 adultos infectados pelo HIV na África, Malamba et al¹⁵ observaram que, até mesmo sem marcadores laboratoriais, as categorias clínicas da OMS são úteis como preditores de sobrevida em pacientes infectados pelo HIV.

Quando os estágios clínicos foram controlados na análise multivariada por CD4 e carga viral, o estágio 4 da OMS se manteve como um bom preditor do risco de progressão para HAART e/ou óbito, tanto na avaliação do estágio à admissão quanto no pior momento da evolução clínica do paciente. Nesta análise, foram neutros como preditores de risco para progressão da doença os estágios 2 e 3 com relação ao estágio 1. Na avaliação laboratorial, os pacientes com CD4 % menor que 15% e com carga viral acima de $5 \log_{10}$ apresentaram maior risco de progressão da doença. Tal achado está conforme a literatura, que demonstra que nas crianças com idade acima de 30 meses, os níveis de viremia plasmática superiores a 100.000 cópias/ml (valor $> 5 \log_{10}$) e a contagem de linfócitos T CD4+ inferior a 15% são preditores independentes de risco aumentado para progressão clínica da doença (categoria C CDC 1994)¹⁷ ou óbito.^{18,19}

A decisão sobre o início do tratamento anti-retroviral é particularmente importante para as crianças infectadas pelo HIV abaixo de 12 meses de vida, onde a probabilidade de óbito nos pacientes não tratados é alta:^{9,10} taxas de mortalidade de 40% nessa faixa etária têm sido relatadas.^{11,12} Em locais onde os recursos para tratamento da infecção pelo HIV são limitados, é importante a identificação de crianças infectadas pelo vírus de alto risco para progressão rápida da doença, para que sejam disponibilizados os recursos existentes para cuidados específicos dirigidos àqueles pacientes que necessitam mais.¹³

As crianças com encefalopatia, pneumocistose e outras infecções oportunistas (correspondentes ao estágio clínico 4 da OMS) apresentam pior prognóstico.^{14,17-20,24-32} As crianças com estágio clínico mais grave, até mesmo em uma idade precoce, devem ser

abordadas diferentemente daquelas com outros sintomas, tais como hepatomegalia, esplenomegalia e linfadenopatia, devido a seu prognóstico diferente.³³⁻³⁵ Estes achados são consistentes com os resultados de um estudo multicêntrico em que Tovo et al³⁶ mostraram que infecções oportunistas, infecções bacterianas graves, doença neurológica progressiva (estágio 4), anemia e febre persistente (estágio 3) foram preditores negativos independentes de sobrevida. Situação semelhante foi observada na população do presente estudo, na qual o estágio 4 foi bom preditor do risco de progressão para HAART e/ou óbito.

O presente estudo tem limitações inerentes ao método retrospectivo. Os dados de exames clínicos e sobre evolução foram obtidos do prontuário médico do paciente, portanto alguns podem não ter sido claramente registrados, apesar de rotineiramente terem sido utilizados formulários padronizados de primeira consulta e retorno. Com o objetivo de minimizar os vícios do estudo retrospectivo, todas as fichas clínicas foram revistas e discutidas por três médicos infectologistas pediátricos, utilizando critérios uniformes de definições das condições clínicas dos pacientes. Tal medida teve como objetivo melhorar a qualidade dos dados obtidos.

CONCLUSÃO

O estágio clínico 4 da OMS se mostrou bom preditor do risco de progressão para HAART e/ou óbito. Este dado está de acordo com o documento publicado pela OMS, que enfatiza que todos os pacientes com o estágio clínico avançado de doença devem ser considerados como portadores de doença avançada e irão requerer terapia anti-retroviral.³ Na avaliação

ajustada por idade, CD4 e carga viral, o estágio 4 permanece como bom preditor de risco para progressão da doença em crianças e adolescentes infectados pelo HIV.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. UNICEF. The state of the world's children, 2006. New York: United Nations Children's Fund; 2005 (Report No. ISBN-13: 978-92-806-3916-2)
2. World Health Organization. Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS). Interim proposal for a WHO staging system for HIV Infection and Disease. *Wkly Epidem Rec* 1990; 65: 221-8.
3. Interim WHO Clinical Staging of HIV/AIDS and HIV/AIDS Case Definitions for Surveillance – African Region – World Health Organization – 2005, 42pp.
4. Overview of Internationally Used HIV/AIDS Case definitions. Disponível em: <http://www.who.int/hiv/strategic/surveillance/definitions/en/> Acessado em abril de 2006.
5. CDC. 1993 Revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *Morb Mortal Wkly Rep* 1992; 41: 1-19.
6. WHO. Scaling up ART in resource-limited settings: treatment guidelines for a public health approach; 2003 revision. Geneva: World Health Organization; 2004.
7. World Health Organization. Antiretroviral treatment of HIV infection in infants and children in resource-limited settings: towards universal access. Recommendations for a public health approach; 2005 revision. Geneva, Switzerland, 2005.

8. World Health Organization. Antiretroviral treatment of HIV infection in infants and children in resource-limited settings: towards universal access. Recommendations for a public health approach; 2006 revision. Geneva, Switzerland, 2006.
9. Forsyth BWC, Andiman WA, O'Connor T. Development of a prognosis-based clinical staging system for infants infected with human immunodeficiency virus. *J Pediatr* 1996; 129: 648-55.
10. US The Working Group on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-infected Children. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. November, 2005. Disponível em: <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines/>. Acessado em abril de 2006.
11. Brasil. Ministério da saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e AIDS. Critérios de definição de casos de AIDS em adultos e crianças. Brasília: Ministério da Saúde, 2004.
12. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de vigilância em saúde. Programa Nacional de DST e Aids. Guia de tratamento clínico da infecção pelo HIV em crianças. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e Aids. 3ª ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2006, 168pp.
13. Vandenbruaence M, Colebungers R, Goeman J, et al. Evaluation of two staging systems for HIV infection for use in developing countries. *AIDS* 1993; 7: 1613-5.
14. Lifson AR, Allen S, Wolf W, Serufulina A, Kantarama C, Lindan CP, et al. Classification of HIV infection and disease in women from Rwanda: evaluation of the World Health Organisation HIV staging system and recommended modifications. *Ann Intern Med* 1995; 122: 262-70.

15. Malamba SS, Morgan D, Clayton T, Mayanja B, Okongo M, Whitworth J, Vandembroucke M, Colebunders R, Goeman J, et al. The prognostic value of the World Health Organisation staging system for HIV infection and disease in rural Uganda. *AIDS* 1999; 13: 2555-62.
16. Walker AS, Mulenga V, Sinyinza F, Lishimpi K, Nunn A, Chintu C, et al. Determinants of survival without antiretroviral therapy after infancy in HIV-1-infected Zambian children in the CHAO Trial. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 42: 637-45.
17. Centers for Disease Control (CDC) and Prevention. 1994 revised classification system for human immunodeficiency virus (HIV) infection in children less than 13 years of age. *MMWR* 1994; 43: 1-10.
18. Mofenson LM, Korelitz J, Meyer WA, Bethel J, Rich K, Pahwa S, et al. 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. *Journal Infect Dis* 1997; 175: 1029-38.
19. Valentine M, Jackson CR, Vavro C, Wilfert CM, McClernon D, Clair M, et al. Evaluation of surrogate markers and clinical outcomes in two-year follow-up of eighty-six human immunodeficiency virus-infected pediatric patients. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17: 18-23.
20. Dabis F, Elenga N, Meda N, Leroy V, Viho I, Manigart O, et al. 18-month mortality and perinatal exposure to zidovudine in West Africa. *AIDS* 2001; 15: 771-9.

21. Fassinou P, Elenga N, Rouet F, Laguide R, Kouakoussui KA, Timite M, et al. Highly active antiretroviral therapy among HIV-1-infected children in Abidjan, Côte d'Ivoire. *AIDS* 2004; 18: 1905-13.
22. Newell ML, Coovadia H, Cortina-Boja M, Rollins N, Gaillard P, Dabis F. Mortality of infected and uninfected infants born to HIV-infected mothers in Africa: a pooled analysis. *Lancet* 2004; 364: 1236-43.
23. Jones SA, Sherman GG, Coovadia AH. Can clinical algorithms deliver an accurate diagnosis of HIV infection in infancy? *Bull World Health Organ* 2005; 83: 559-60.
24. Obimbo EM, Mbori-Ngacha DA, Ochieng JO, Richardson BA, Otieno PA, Bosire R, et al. Predictors of early mortality in a cohort of human immunodeficiency virus type 1-infected african children. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23: 536-43.
25. Ketchum L, Berkowitz RJ, McIlveen L, Forrester D, Rakusan T. Oral findings in HIV-seropositive children. *Pediatr Dent*. 1990; 12: 143-6.
26. European Collaborative Study. Children born to women with HIV-1 infection: natural history and risk of transmission. *Lancet* 1991; 337: 253-60.
27. Chan A, Milnes A, King SM, Read S. The relationship of oral manifestations to parameters of immune function and CDC stage in children born to HIV-positive women. *Pediatr AIDS HIV Infect: Fetus Adolesc*. 1994; 5: 101-7.
28. Kline MW. Oral manifestations of pediatric human immunodeficiency virus infection: a review of the literature. *Pediatrics* 1996; 97: 380-8.
29. Phair J, Munoz A, Detels R, Kaslow R, Rinaldo C, Saah A. The risk of *Pneumocystis carinii* pneumonia among men infected with human immunodeficiency virus type 1. *N Engl J Med* 1990; 322: 161-5.

30. Katz MH, Mastrucci MT, Leggott PJ, Westenhouse J, Greenspan JS, Scott GB. Prognostic significance of oral lesions in children with perinatally acquired human immunodeficiency virus infection. *AJDC* 1993; 147: 45-8.
31. Italian Register for HIV Infection in Children. Features of children perinatally infected with HIV-1 surviving longer than 5 years. *Lancet* 1994; 343: 191-5.
32. Scott GB, Hutto C, Makuck RW, Mastrucci MT, O'Connor T, Mitcheli CD, et al. Survival in children with perinatally acquired human immunodeficiency virus type 1 infection. *N Engl J Med* 1989; 321: 1971-6.
33. Thomas P, Tejinder S, Williams R, Blum S. Trends in survival for children reported with maternally transmitted acquired immunodeficiency syndrome in New York city, 1982 to 1989. *Pediatr Infect Dis J* 1992; 11: 34-9.
34. Turner BJ, Denison M, Eppes SC, Houchens R, Fanning T, Markson LE. Survival experience of 789 children with the acquired immunodeficiency syndrome. *Pediatr Infect Dis J*. 1993; 12: 310-20.
35. 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.
36. Tovo P, Gabiano C, Palomba E, De Martino M, Galli L, Cappello N, et al. Prognostic factors and survival in children with perinatal HIV-1 infection. *Lancet* 1992; 339: 1249-53.

IV. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A terapia anti-retroviral combinada modificou substancialmente o prognóstico da infecção pelo HIV nos países onde foi introduzida com sucesso, estando o Brasil entre estes. Em se tratando de uma epidemia relativamente recente, muito se conquistou até o momento. Com o desenvolvimento de estratégias terapêuticas, observou-se uma melhora na qualidade e na duração da vida das crianças infectadas pelo HIV com infecção sintomática. Os lactentes e as crianças infectados agora sobrevivem até a adolescência e a fase adulta; o desafio atual da assistência é lidar com uma doença crônica com intercorrências agudas.

Em locais de recursos limitados, o uso de critérios de estágios clínicos é uma ferramenta de baixo custo e de bom valor prognóstico, disponível para auxiliar na decisão concernente à terapia anti-retroviral. O principal objetivo de se identificar as crianças com risco de progressão rápida da doença é possibilitar que os recursos disponíveis sejam priorizados para os pacientes que mais necessitam.

V. ANEXOS

V.1 ANEXO I: Estágios clínicos de HIV/aids revisados da OMS para lactentes e crianças com infecção estabelecida pelo HIV (WHO, 2006)

Infecção primária pelo HIV

- Assintomática
- Síndrome viral aguda

Estágio clínico 1: Assintomático

- Assintomático
- Linfadenopatia generalizada persistente

Estágio clínico 2: Doença clínica leve

- Hepatoesplenomegalia persistente sem outra etiologia
- Erupções papulares pruriginosas
- Verrugas planas extensas
- Molusco contagioso extenso
- Ulcerações orais recorrentes
- Aumento de parótida persistente sem outra etiologia
- Eritema gengival linear
- Herpes zoster
- Infecções do trato respiratório alto crônicas ou recorrentes*
- Infecções fúngicas ungueais

Estágio clínico 3: Doença clínica avançada

- Desnutrição moderada sem resposta adequada a tratamento padronizado
- Diarréia persistente sem outra etiologia definida (14 dias ou mais)
- Febre persistente sem outra causa ($> 37,5^{\circ}\text{C}$, por mais de um mês)
- Candidíase oral persistente (após as primeiras 6-8 semanas de vida)
- Leucoplasia pilosa oral
- Gengivite/periodontite ulcerativa necrosante aguda
- Tuberculose ganglionar
- Tuberculose pulmonar
- Pneumonias bacterianas graves recorrentes (diagnóstico presuntivo)
- Pneumonia intersticial linfocítica (LIP) sintomática
- Doença pulmonar crônica associada ao HIV, incluindo bronquiectasia
- Anemia ($\text{Hb} < 8\text{g/dl}$), neutropenia ($< 500/\text{mm}^3$) ou trombocitopenia crônica ($< 50.000/\text{mm}^3$) sem outra etiologia
- Miocardiopatia ou nefropatia associadas ao HIV

Estágio clínico 4: Doença clínica grave

- Desnutrição grave sem resposta à terapia padronizada
- Pneumonia por *Pneumocystis*
- Infecções bacterianas graves recorrentes**
- Infecção crônica pelo herpes simples (orolabial ou cutânea, com mais de um mês de duração, ou visceral em qualquer sítio)

* otite média, otorréia, sinusite e amigdalite

** empiema, piomiosite, osteomielite ou artrite, meningite, mas excluindo pneumonia

Continuação V.1 ANEXO I: Estágios clínicos de HIV/aids revisados da OMS para lactentes e crianças com infecção estabelecida pelo HIV(WHO, 2006)

Estágio clínico 4: Doença clínica grave

- Tuberculose extra-pulmonar
- Sarcoma de Kaposi
- Candidíase esofageana (ou em traquéia, brônquios ou pulmões)
- Toxoplasmose no sistema nervoso central (após o período neonatal)
- Encefalopatia pelo HIV
- Infecção pelo citomegalovírus (CMV): retinite ou infecção pelo CMV afetando outro órgão, com início após um mês de vida)
- Criptococose extra-pulmonar incluindo meningite
- Micoses endêmicas disseminadas (histoplasose, coccidioidomicose e peniciliose extra-pulmonar)
- Criptosporidíase crônica
- Isosporíase crônica
- Infecção disseminada por micobactéria não-tuberculose
- Fístula retal adquirida associada ao HIV
- Linfoma não Hodgkin cerebral ou de células B
- Leucoencefalopatia multifocal progressiva

Fonte: World Health Organization. Antiretroviral treatment of HIV infection in infants and children in resource-limited settings: towards universal access. Recommendations for a public health approach; 2006 revision. Geneva, Switzerland, 2006.

V.2 ANEXO II: Estágios clínicos da OMS para lactentes e crianças: Critérios clínicos e definitivos para reconhecimento dos eventos clínicos relacionados a HIV/aids

EVENTO CLÍNICO	DIAGNÓSTICO CLÍNICO	DIAGNÓSTICO DEFINITIVO
Infecção primária pelo HIV		
Infecção assintomática		Em crianças acima de 18 meses de vida, soroconversão de anticorpos para HIV negativo para anticorpos para HIV positivo.
Síndrome viral aguda	Doença febril aguda 2-4 semanas pós-exposição, frequentemente com linfadenopatia, faringite e rash cutâneo.	Um teste virológico positivo para o vírus HIV ou seus componentes (RNA, DNA ou antígeno p24) confirmado por um segundo teste obtido de uma amostra diferente.
Estágio clínico 1		
Assintomático	Nenhum relato de sintomatologia relacionada ao HIV e sem sinais ao exame clínico	Não requerido.
Linfadenopatia generaliza persistente	Aumento dos linfonodos > 1 cm em duas ou mais cadeias não contíguas, sem causa definida	Não requerido.
Estágio clínico 2		
Hepatoesplenomegalia persistente sem outra etiologia	Aumento do fígado e baço sem uma causa óbvia	Não requerido.
Erupções papulares pruriginosas	Lesões pruriginosas vesiculares papulares. Comuns em crianças ^Θ .	Não requerido.
Verrugas planas extensas	Lesões características de verrugas na pele; acometem plantas dos pés; facial, mais de 5% da área corporal.	Não requerido.
Molusco contagioso extenso	Lesões características na pele, de tamanho pequeno, com umbilicação central	Não requerido.
Ulcerações orais recorrentes (duas ou mais em seis meses)	Ulcerações aftosas, tipicamente com um halo de inflamação e uma pseudomembrana acinzentada.	Não requerido.

Continuação V.2 ANEXO II: Estágios clínicos da OMS para lactentes e crianças:
Critérios clínicos e definitivos para reconhecimento dos
eventos clínicos relacionados a HIV/aids

EVENTO CLÍNICO	DIAGNÓSTICO CLÍNICO	DIAGNÓSTICO DEFINITIVO
Estágio clínico 2		
Aumento de parótida persistente sem outra etiologia	Aumento bilateral assintomático das parótidas, que pode espontaneamente resolver ou recorrer, na ausência de outra causa conhecida; usualmente indolor.	Não requerido.
Eritema gengival linear	Lesão eritematosa que segue o contorno da gengiva; pode ter sangramento espontâneo.	Não requerido.
Herpes zoster	Rash cutâneo doloroso com distribuição em dermatomo, pode ser hemorrágico ou eritematoso, e pode se tornar extenso e confluyente. Não atravessa a linha média.	Não requerido.
Infecções do trato respiratório alto crônicas ou recorrentes	Ocorrência do evento com pelo menos um episódio nos últimos seis meses. Os sintomas incluem febre com dor unilateral na face e gotejamento nasal (sinusite) ou otalgia (otite média), dor de garganta com tosse produtiva (bronquite), dor de garganta (amigdalite) e tosse persistente ou otorréia persistente ou recorrente.	Não requerido.
Infecções fúngicas ungueais	Paroníquia (dor, eritema e edema no leito ungueal) ou onicólise (separação não dolorosa da unha do leito ungueal).	Não requerido.
Queilite angular	Fissuras nos lábios na região do ângulo da boca, com presença de despigmentação.	Não requerido.
Estágio clínico 3		
Leucoplasia pilosa oral	Pequenas placas lineares nas bordas laterais da língua, geralmente bilateralmente, bem aderidas.	Nenhum.
Desnutrição moderada sem causa definida	Perda de peso: baixo peso-para-idade, < 2 desvios-padrão (DP), não explicado por baixa ingestão e/ou outras infecções, sem resposta ao tratamento padronizado.	Confirmada por perda de peso de 2 DP, dificuldade de ganhar peso e sem outra causa identificada durante a investigação.

Continuação V.2 ANEXO II: Estágios clínicos da OMS para lactentes e crianças:
Critérios clínicos e definitivos para reconhecimento dos
eventos clínicos relacionados a HIV/aids

EVENTO CLÍNICO	DIAGNÓSTICO CLÍNICO	DIAGNÓSTICO DEFINITIVO
Estágio clínico 3		
Febre persistente sem outra causa (intermitente ou constante, por mais de um mês)	Relatos de febre ou sudorese noturna por mais de um mês, intermitente ou constante, sem resposta a antibiótico ou antimalárico. Sem outro foco aparente de doença ao exame físico.	Confirmada por febre documentada > de 37,5°C com hemocultura negativa, lâmina de malária negativa e Rx tórax normal ou sem mudança do padrão anterior, e sem outro foco aparente de doença.
Candidíase oral persistente (após as primeiras 6-8 semanas de vida)	Pequenas placas persistentes ou recorrentes que podem formar pseudomembranas, ou placas vermelhas na língua ou palato, usualmente dolorosas ou sensíveis.	Confirmada por microscopia ou cultura.
Gengivite/periodontite ulcerativa aguda	necrosante Dor importante, papilas gengivais ulceradas, perda de dentes, sangramento espontâneo, odor fétido.	Nenhum.
Tuberculose ganglionar	Aumento indolor e subagudo de linfonodos, usualmente agrupados, localizados em uma região. Pode ter local de drenagem. Apresenta resposta ao tratamento com tuberculostáticos em um mês.	Confirmada por histologia ou aspirado de agulha fina com coloração para Ziehl neelsen. Outro método é a cultura.
Diarréia persistente sem outra etiologia definida	Diarréia persistente (14 dias ou mais) sem outra etiologia definida (fezes líquidas, três ou mais vezes ao dia), sem resposta ao tratamento preconizado.	Confirmada pela observação e documentação do aspecto das fezes. A cultura e a microscopia não revelam patógenos.
Anemia (<8g/dl), ou neutropenia (<1.000/mm ³), ou trombocitopenia crônica (<100.000/mm ³) sem causa definida	Sem diagnóstico presuntivo.	Diagnóstico por exames laboratoriais, alteração não explicada por outras condições não-HIV, ou não respondendo a outras terapias.

Continuação V.2 ANEXO II: Estágios clínicos da OMS para lactentes e crianças: Critérios clínicos e definitivos para reconhecimento dos eventos clínicos relacionados a HIV/aids

EVENTO CLÍNICO	DIAGNÓSTICO CLÍNICO	DIAGNÓSTICO DEFINITIVO
Estágio clínico 3		
Tuberculose pulmonar	Sintomas inespecíficos como tosse crônica, febre, sudorese noturna, anorexia e perda de peso. Em crianças maiores, tosse produtiva e hemoptise também podem ocorrer. Rx tórax anormal. Apresenta resposta ao tratamento com tuberculostáticos em um mês.	Confirmada por escarro positivo ou cultura.
Pneumonias bacterianas graves recorrentes	Tosse com taquipnéia, esforço respiratório, batimento de aleta nasal e ausculta alterada. Apresenta resposta a antibióticos. Considera-se o presente episódio mais um dentro de um período de seis meses.	Confirmadas pelo isolamento de bactéria de espécimes clínicos apropriados (escarro induzido, lavado broncoalveolar, aspirado pulmonar).
LIP sintomática	Sem diagnóstico presuntivo.	Diagnóstico pelo Rx tórax: infiltrado pulmonar intersticial reticulonodular bilateral presente por mais de dois meses, sem resposta a tratamento com antibióticos e sem demonstração de patógenos. Saturação de O ₂ persistentemente < 90%. Pode se apresentar com cor pulmonale e pode ter fadiga induzida por exercício. Histologia da LIP é característica.
Doença pulmonar crônica associada ao HIV (incluindo bronquiectasias)	História de tosse produtiva com escarro purulento (bronquiectasia somente), com ou sem halitose, e ausculta alterada.	Confirmada pelo Rx tórax: pode mostrar pequenos cistos e/ou áreas persistentes de opacificação e/ou destruição do tecido pulmonar, com fibrose e perda de volume.
Estágio clínico 4		
Desnutrição grave sem resposta à terapia padronizada	Perda de peso persistente, não explicada por ingesta inadequada ou outras infecções e sem resposta a duas semanas de terapia padronizada. É caracterizada por: acometimento grave da musculatura, com ou sem edema de ambos os pés, e/ou escore Z peso-para-altura de -3 desvios-padrão.	Confirmada pela perda de peso documentada > -3 desvios-padrão ± edema.
Criptosporidíase crônica	Sem diagnóstico presuntivo.	Confirmada em crianças com diarreia crônica por mais de um mês através de exame microscópico.

Continuação V.2 ANEXO II: Estágios clínicos da OMS para lactentes e crianças: Critérios clínicos e definitivos para reconhecimento dos eventos clínicos relacionados a HIV/aids

EVENTO CLÍNICO	DIAGNÓSTICO CLÍNICO	DIAGNÓSTICO DEFINITIVO
Estágio clínico 4		
Pneumonia por <i>Pneumocystis jiroveci</i>	Tosse seca, dificuldade respiratória progressiva, cianose, taquipnéia e febre, ausculta respiratória alterada. Usualmente de início rápido em lactentes abaixo de seis meses de vida. Apresenta boa resposta a altas doses de co-trimoxazol e prednisolona.	Confirmada por: Rx tórax com infiltrado difuso peri-hilar bilateral; microscopia de escarro induzido ou lavado broncoalveolar, ou exame histológico de tecido pulmonar.
Infecções bacterianas graves recorrentes (empiema, piomiosite, osteomielite ou artrite, mas excluindo pneumonia)	Febre acompanhada por sintomas ou sinais específicos que localizam a infecção. Responde a antibióticos. Ocorrência de no mínimo dois episódios em seis meses.	Confirmadas por cultura de espécime clínico apropriado.
Infecção crônica por herpes simples (orolabial ou cutâneo com mais de um mês de duração ou visceral em qualquer sítio)	Dor grave e progressiva orolabial, genital ou anorretal causada por lesões de herpes simples presentes por mais de um mês.	Confirmada por cultura e/ou histologia.
Candidíase esofageana (ou em traquéia, brônquios ou pulmões)	Dor torácica e disfagia, odinofagia ou dor retroesternal que piora com a ingestão de alimentos e responde a tratamento específico. Em lactentes jovens, suspeitar principalmente se é observada candidíase oral e a recusa alimentar ocorre e/ou dificuldade durante alimentação.	Confirmada pela aparência macroscópica pela endoscopia, microscopia de espécime obtido de tecido ou aparência macroscópica pela broncoscopia ou histologia.
Tuberculose extra-pulmonar/disseminada	Doença sistêmica usualmente com febre prolongada, sudorese noturna e perda de peso. Sinais clínicos de acometimento de órgãos como piúria, pericardite, ascite, derrame pleural, meningite, artrite e orquite. Responde à terapia-padrão.	Confirmada por microscopia ou cultura mostrando <i>Mycobacterium tuberculosis</i> no sangue ou outro espécime exceto escarro ou lavado broncoalveolar. Biópsia ou histologia.
Sarcoma de Kaposi	Aparência típica na pele ou orofaringe de lesões persistentes, inicialmente placas com cor rósea; usualmente ocorrem nódulos na pele.	Não é requerido, mas pode ser confirmado por: lesões típicas vistas na broncoscopia ou endoscopia; acometimento de linfonodos, vísceras ou pulmões, pela palpação ou pela radiologia; histologia.
Toxoplasmose do sistema nervoso central com início após um mês de vida	Febre, cefaléia, sinais neurológicos focais e convulsões. Usualmente responde dentro de 10 dias após o início de terapia específica.	Não é requerido, mas pode ser confirmado por tomografia computadorizada de crânio, que mostra lesões única/múltipla com efeito de massa.

Continuação V.2 ANEXO II: Estágios clínicos da OMS para lactentes e crianças: Critérios clínicos e definitivos para reconhecimento dos eventos clínicos relacionados a HIV/aids

EVENTO CLÍNICO	DIAGNÓSTICO CLÍNICO	DIAGNÓSTICO DEFINITIVO
Estágio clínico 4		
Retinite por citomegalovírus (CMV) ou infecção por CMV afetando outros órgãos, com início após um mês de vida	Retinite somente. Pode ser diagnosticada por acometimento da visão e escotomas; apresenta lesões oculares típicas à fundoscopia (placas retinianas com bordas nítidas, de distribuição centrífuga, frequentemente acompanhando os vasos sanguíneos, associada a vasculite retiniana, hemorragia e necrose.	Diagnóstico definitivo é requerido para outros sítios além do ocular. Histologia. Líquor e reação em cadeia da polimerase (PCR).
Criptococose extra-pulmonar incluindo meningite	Meningite: usualmente subaguda, febre com aumento da cefaléia, meningismo, confusão mental e distúrbio do comportamento que respondem à terapia específica.	Confirmada pela microscopia do líquido (tinta nanquim ou Gram) e cultura do líquido ou sangue.
Encefalopatia pelo HIV	Pelo menos um dos seguintes, com progressão por pelo menos dois meses, na ausência de outras causas: atraso no desenvolvimento ou perda de habilidades já adquiridas; dano cerebral progressivo com paralisação do crescimento do perímetro cefálico.	Confirmada pela tomografia de crânio ou ressonância nuclear magnética, que mostram atrofia e calcificação dos gânglios da base, excluindo outras causas.
Micose disseminada (coccidioidomicose, histoplasmoses, penicilioses)	Sem diagnóstico presuntivo.	Diagnosticada por: histologia (usualmente formação de granuloma), isolamento de antígeno no tecido afetado e cultura ou microscopia de espécime clínico ou hemocultura.
Micobacteriose disseminada (outra – não tuberculose)	Sem diagnóstico presuntivo.	Sintomas clínicos inespecíficos incluindo perda de peso progressiva, febre, anemia, sudorese noturna, fadiga ou diarreia; mais cultura positiva para micobactéria atípica em fezes, sangue, líquidos corporais ou outros tecidos, excluindo pulmões.
Isosporíase crônica	Sem diagnóstico presuntivo.	Confirmada ao exame microscópico.

Continuação **V.2 ANEXO II:** Estágios clínicos da OMS para lactentes e crianças: Critérios clínicos e definitivos para reconhecimento dos eventos clínicos relacionados a HIV/aids

EVENTO CLÍNICO	DIAGNÓSTICO CLÍNICO	DIAGNÓSTICO DEFINITIVO
Estágio clínico 4		
Linfoma não-Hodgkin do cérebro ou de células B	Sem diagnóstico presuntivo.	Diagnosticado por imagem em sistema nervoso central: pelo menos uma lesão com efeito de massa no cérebro; histologia de espécime relevante.
Leucoencefalopatia multifocal progressiva (LEMP)	Sem diagnóstico presuntivo.	Diagnostificada por tomografia computadorizada ou ressonância nuclear magnética e biópsia. Reação em cadeia da polimerase (PCR) positivo para vírus Jacob Creutzfeldt (JC)

Fonte: World Health Organization. Antiretroviral treatment of HIV infection in infants and children in resource-limited settings: towards universal access. Recommendations for a public health approach; 2006 revision. Geneva, Switzerland, 2006.

V.3 ANEXO III: Classificação da OMS para imunodeficiência associada ao HIV em lactentes e crianças (WHO, 2006)

Classificação da imunodeficiência	Valor CD4 % ≤ 11 meses	Valor CD4 % 12-35 meses	Valor CD4 % 36-59 meses	Valor CD4 absoluto ≥ 5 anos
Não significativa	> 35	> 30	> 25	> 500
Leve	30-35	25-30	20-25	350-499
Avançada	25-30	20-25	15-20	200-349
Grave	< 25	< 20	< 15	< 200 ou < 15%

V.4 ANEXO IV: Prontuário de Primeira consulta de AIDS Pediátrica do CTR-DIP

CENTRO DE TREINAMENTO E REFERÊNCIA EM DOENÇAS
 INFECCIOSAS E PARASITÁRIAS - CTRDIP
**SERVIÇO DE DOENÇAS INFECCIOSAS E PARASITÁRIAS
 (DIP)**
PEDIATRIA
 CONVÊNIO: UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
 PREFEITURA DE BELO HORIZONTE
 Alameda Álvaro Celso, 241 A - CEP 30150.260 - BH - MG
 FONE: (031) 222.7900 - 273.5626 - Ramal 23 FAX: (031) 273-
 0422

PED 001 ADMISSÃO	
REG.DIP:	_ _ _ _ _ _ _
REG.SAME:	_ _ _ _ _ _ _

I – IDENTIFICAÇÃO	CODIFICAÇÃO
<p>1.1 Nome 1.2 DATA: ___/___/___</p> <p>1.3 Data do Nascimento ___/___/___</p> <p>1.4 Idade: ___ ___ meses (M) /anos(A)</p> <p>1.5 Sexo: _ M (1) _ F (2)</p> <p>1.6 Cor: _ Branco (1) _ Moreno, Pardo, Mulato (2) _ Negro (3)</p> <p>1.7 Nome da mãe:</p> <p> Nome do pai:</p> <p> Responsável pelo paciente:.....</p> <p>1.8 Naturalidade: Cidade: _____</p> <p> Estado: _____</p> <p>1.9 Local de Residência: Endereço: _____</p> <p> Bairro: _____</p> <p> Cidade: _____</p> <p> Estado: _____</p> <p> Telefone Contato: _____</p>	
<p>2.1 Data da Notificação: ___/___/___</p> <p>2.2.1 Médico Responsável: 2.2.2 CRM</p> <p>2.2.3 Encaminhado:.....</p>	

II – ANAMNESE	
III. PROFILAXIA ANTI-RETROVIRAL - MATERNO-FETAL (explicitar drogas)	
Preparto <input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NS (início- IG) _____ Perparto <input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NS _____ Pósparto <input type="checkbox"/> S <input type="checkbox"/> N <input type="checkbox"/> NS _____	
IV. HISTÓRIA PREGRESSA	
PARTO	<input type="checkbox"/> Natural <input type="checkbox"/> Cesárea Eletiva <input type="checkbox"/> Cesária Urgência <input type="checkbox"/> Fórceps <input type="checkbox"/> NS Tempo ruptura membrana <input type="checkbox"/> < 4h <input type="checkbox"/> > 4h <input type="checkbox"/> NS
RECÉM-NASCIDO:	Idade Gestacional <input type="checkbox"/> RNT <input type="checkbox"/> RNPT <input type="checkbox"/> NS Peso <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> g <input type="checkbox"/> NS Estatura: <input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/> cm <input type="checkbox"/> NS Perímetro Cefálico <input type="text"/> <input type="text"/> , <input type="text"/> cm <input type="checkbox"/> NS APGAR: 1' __ __ 5' __ __ __
PERÍODO NEO-NATAL	<input type="checkbox"/> Sem Intercorr <input type="checkbox"/> Dist.Respirat. <input type="checkbox"/> Dist.Metab. <input type="checkbox"/> Icterícia <input type="checkbox"/> Tocotraumatism. <input type="checkbox"/> Infecção <input type="checkbox"/> Malformações <input type="checkbox"/> Hemorragia <input type="checkbox"/> Outros <input type="checkbox"/> NS Descrição: _____

ALIMENTAÇÃO						
Leite Materno: ____ < 1m ____ 1-3m ____ 3-6m ____ Não usou ____ NS						
Alimentação Atual:						
HOSPITALIZAÇÃO PRÉVIA ____ SIM ____ NÃO ____ NS						
Motivo: _____ Hospital: _____ Data: ____/____						
Motivo: _____ Hospital: _____ Data: ____/____						
Motivo: _____ Hospital: _____ Data: ____/____						
DESENVOLVIMENTO NEUROPSICOMOTOR (idade de aquisição de habilidades)						
Firmou a cabeça: __ __ (meses) ____ NS Controle noturno esfíncter urinário: __ __ (meses) ____ NS						
Assentou: __ __ (meses) ____ NS Escolaridade atual (série): __ __ ____ NA ____ NS						
Andou: __ __ (meses) ____ NS Falou: __ __ (meses) ____ NS						
CALENDÁRIO VACINAL						
Vacinas	Datas					
BCG-ID						
Hepatite B						
HiB						
Pólio oral						
Pólio inativada						
DPT						
Sarampo						
MMR						
Influenza						
Pneumo						
Varicela						
Hepatite A						
Febre amarela						
Outras						

____|____|____|____|____|____|

V – HISTÓRIA FAMILIAR	
MÃE	Idade ____ ____ a ____ ____ NS Profissão: _____ G ____ P ____ A ____ Escolaridade: _____ Sorologia HIV ____ Positiva ____ Negativa ____ NS CD4: ____% ____cels Data: ____/____/____ Carga Viral: n° cópias: _____ Log.: _____ Data: ____/____/____ N° gestações após diagnóstico infecção ____ ____ Comportamento de risco ____ Promíscua ____ Parceiro Sexual HIV+ ____ U.D.E.V. ____ Transfundida ____ NS ____ Uso D.E.V. durante a gravidez Antivirais na gestação ____ SIM ____ NÃO ____ Profilático ____ Terapêutico Sintomática ____ SIM ____ NÃO ____ Falecido
PAI	Idade ____ ____ a ____ ____ NS Profissão: _____ Escolaridade: _____ Sorologia HIV: ____ Positiva ____ Negativa ____ NS Sintomático ____ SIM ____ NÃO ____ Falecido Comportamento de Risco ____ Promíscuo ____ Parceiro Sexual HIV+ ____ U.D.E.V. ____ Transfundido ____ NS
IRMÃOS	Número < 10 anos ____ ____ Testados para HIV ____ SIM ____ NÃO N° HIV+ ____ ____ Contato domiciliar com Tb ____ SIM ____ NÃO
VI – EXAME FÍSICO	
Peso: ____ ____, ____ ____ Kg Altura: ____ ____ ____ cm Superfície Corporal ____ ____, ____ ____ m ² Per. Cefálico: ____ ____ cm Saturação O ₂ : ____% Temperatura axilar: ____°C PA: ____/____/____ mmHg Ectoscopia: _____ _____	
HIDRATAÇÃO: ____ Hidratado ____ Desidratado	
NUTRIÇÃO: ____ Eutrófico ____ Desnutrido	
MUCOSAS: ____ Normal ____ Ausente	
PELE: ____ Normal ____ Alterada	
Linfonodos: ____ Não Palpáveis ____ Palpáveis Descrição (n°/dimensões): _____ _____	

VI. EXAME FÍSICO (continuação)		
COONG		
OLHOS	<input type="checkbox"/> Normais <input type="checkbox"/> Alterados _____	
OTOSCOPIA	<input type="checkbox"/> Normais <input type="checkbox"/> Alterada _____	
NARIZ	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Alterado _____	
PARÓTIDAS	<input type="checkbox"/> Normais <input type="checkbox"/> Alteradas _____	
OROFARINGE	<input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Alterada _____	
A.R.: Ausculta: <input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Alterada		

A.C.V.: Ausculta: <input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Alterada		

ABDOMEN:		
FÍGADO: <input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Alterado		
Descrição da palpação _____		
BAÇO <input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Alterado		
Descrição: _____		

Outras alterações no abdômen : _____		
GENTÁLIA: <input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Alterado		
Descrever: _____		
Escala Tanner ____		
REGIÃO PERI-ANAL: <input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Alterado		
Descrever: _____		

SISTEMA NERVOSO: <input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Alterado		
Descrever: _____		

APARELHO LOCOMOTOR : <input type="checkbox"/> Normal <input type="checkbox"/> Alterado		
Descrever: _____		

IMPRESSÃO DIAGNÓSTICA	CONDUTA
_____	_____
_____	_____
_____	_____
_____	_____
_____	_____
CLASSIFICAÇÃO CDC/94:	_____
_____	Data retorno: ____/____/____

LISTA DE CHECAGEM DE EXAMES APÓS A PRIMEIRA CONSULTA

Exames Complementares Solicitados

(1) HIV	<input type="checkbox"/> S	<input type="checkbox"/> N	(6) Hematologia	<input type="checkbox"/> S	<input type="checkbox"/> N
(2) CD4/CD8	<input type="checkbox"/> S	<input type="checkbox"/> N	(7) Urinálise	<input type="checkbox"/> S	<input type="checkbox"/> N
(3) Carga Viral	<input type="checkbox"/> S	<input type="checkbox"/> N	(8) EPF	<input type="checkbox"/> S	<input type="checkbox"/> N
(4) Imunoglobulina	<input type="checkbox"/> S	<input type="checkbox"/> N	(9) Provas bioquímicas	<input type="checkbox"/> S	<input type="checkbox"/> N
(5) Sorologias:			(10) Radiologia	<input type="checkbox"/> S	<input type="checkbox"/> N
HbsAg	<input type="checkbox"/> S	<input type="checkbox"/> N	(11) Avaliação oftalmológica	<input type="checkbox"/> S	<input type="checkbox"/> N
HVB	<input type="checkbox"/> S	<input type="checkbox"/> N			
HVC	<input type="checkbox"/> S	<input type="checkbox"/> N			
Herpes	<input type="checkbox"/> S	<input type="checkbox"/> N			
CMV	<input type="checkbox"/> S	<input type="checkbox"/> N			
TOXO	<input type="checkbox"/> S	<input type="checkbox"/> N			
SÍFILIS	<input type="checkbox"/> S	<input type="checkbox"/> N			

--	--	--	--	--	--

CLASSIFICAÇÃO EM RELAÇÃO AO HIV (CDC/94)***CATEGORIAS CLÍNICAS****CATEGORIA N** (ausência de sinais/sintomas)**CATEGORIA A** (sinais/sintomas leves)

Linfadenopatia/Hepatosplenomegalia Parotidite

Dermatite Infecções recorrentes VAS

CATEGORIA B (sinais/sintomas moderados)Pancitopenia¹

Infecções Bacterianas Sistêmicas

Candidíase

Miocardiopatia

CMV Neonatal

Diarréia Crônica

Estomatite, pneumonia, esofagite por HSV

Herpes Zoster recorrente

Leiomiossarcoma

Pneumonia Linfóide Intersticial

Nefropatia

Nocardiose

Febre Persistente

Toxoplasmose Congênita

Varicela disseminada

CATEGORIA C (sinais/sintomas avançados)

Infecções Bacterianas Múltiplas

Criptococose Extrapulmonar

Diarréia Criptosporídeo

Candidíase Esofágica

CMV Disseminado

Encefalopatia²

Infecção Persistente por HSV

Histoplasmose Disseminada

Tuberculose Disseminada

Micobacteriose Atípica

Pneumonia por *P. carinii* (*P. jiroveci*)

Sepsis por Salmonela

Toxoplasmose SNC

“Wasting Syndrome”

Neoplasias Associadas:

Kaposi

Linfoma SNC, Linfoma Cels. B

* Crianças sem infecção confirmada são classificadas com a letra E (exposta) em frente a classificação (ex: EN2)

¹ Hb < 8 gm, leucócitos totais < 1000/μl, plaquetas < 100.000/μl² Encefalopatia: perda dos marcos de desenvolvimento, déficit motor, atrofia cerebralFonte: *Centers for Disease Control (CDC) and Prevention. 1994 revised classification system for human immunodeficiency virus (HIV) infection in children less than 13 years of age. MMWR 1994; 43: 1-10.***Categorias Imunológicas**

Contagem total e percentual de linfócitos CD4+			
	0 ≥ 11 meses	1-5 anos	6-12 anos
1. Sem evidências de supressão	≥ 1500 ≥ 25%	≥ 1000 ≥ 25%	≥ 500 ≥ 25%
2. Evidências de supressão moderada	750-1499 15%-24%	500-999 15%-24%	200-499 15%-24%
3. Supressão avançada	< 750 < 15%	< 500 < 15%	< 200 < 15%

Fonte: *Centers for Disease Control (CDC) and Prevention. 1994 revised classification system for human immunodeficiency virus (HIV) infection in children less than 13 years of age. MMWR 1994; 43: 1-10.*

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

HEMATO													
Hem													
Hb													
Htc													
Global													
Bast%													
Seg%													
Linf%													
Mon%													
Eos%													
Bas%													
Plaq													
RDW													
Retic													
SOROLOGIAS													
ELISA / WB													
VDRL													
Toxo(IgG/IgM)													
HbsAg													
AntiHCV													
CMV(IgG/IgM)													
IMUNOLOGIA													
CD4													
CD4 %													
CD8													
CD8 %													
CD4/CD8													
CARGA VIRAL													
n° cópias													
Log.													
IMUNOGLOBULINAS													
IgG Total													
IgA Total													
IgM Total													

CTRDIP Ambulatório de Pediatria

REGISTRO:

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

BIOQUÍMICA														
TGO														
TGP														
G-GT														
FA														
LDH														
Uréia														
Creatinina														
Amilase														
Glicemia														
Ac. Láctico														
Colesterol total														
Triglicérides														
OUTROS														
E.P.F.														
Urina Rotina														
T.CUTÂNEOS														
PPD 5U														
CANDIDA 100														
TRICFT. 100														
OUTROS														
RX tórax														
Outras radiografias														
TC crânio														
TC outras														
Ultra-sonografia														
Ecocardiograma														
Fundoscopia														
Biópsias														
Outros														

V.5 ANEXO V: Prontuário de Evolução clínica de AIDS Pediátrica do CTR-DIP

**CENTRO DE TREINAMENTO E REFERÊNCIA EM DOENÇAS
INFECCIOSAS E PARASITÁRIAS - CTRDIP
SERVIÇO DE DOENÇAS INFECCIOSAS E PARASITÁRIAS (DIP)
PEDIATRIA**
CONVÊNIO: UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS
GERAIS/PREFEITURA DE BELO HORIZONTE
Alameda Álvaro Celso, 241 A - CEP 30150.260 - BH - MG
FONE: (031) 222.7900 - 273.5626 - Ramal 23 FAX: (031) 273-0422

PED 002 RETORNO
REG.DIP __ _ __ _ __ _ __ _ __ _
REG.SAME __ _ __ _ __ _ __ _

I - IDENTIFICAÇÃO		CODIFICAÇÃO
I.1 Nome:		
I.2 Data: ___/___/___ I.3 Data última consulta ___/___/___ I.4 Idade: __ _ a __ _ m		
II. EVOLUÇÃO		
II.1 MEDICAÇÃO EM USO	DOSE	
<input type="checkbox"/> AZT		
<input type="checkbox"/> DDI		
<input type="checkbox"/> 3TC		
<input type="checkbox"/> D4T		
<input type="checkbox"/> RTN		
<input type="checkbox"/> NFN		
<input type="checkbox"/> Lopinavir/ ritonavir		
<input type="checkbox"/> Imunoglobulina EV		
<input type="checkbox"/> Outro: _____		
<input type="checkbox"/> SMX + TMP		
OUTROS: _____		
II.2 - Foi internado no intervalo da última consulta até a presente data <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não		
Motivo: _____ Duração __ _ dias __ _		

III. EXAME FÍSICO				CODIFICAÇÃO
III.1 Peso: __ __ , __ __ Kg III. ² Altura __ __ __ cm III.3 Superfície Corporal: __ , __ m ² III.4 Per.Cefálico: __ __ III.5 Temp.Axilar __ __ , __ °C III.6 P.A. __ __ __ / __ __ __ mmHg				
	NORMAL	ALTERADO	DESCRIÇÃO	
PELE	__	__		
MUCOSA	__	__		
COONG	__	__		
LINFONODOS	__	__		
A.R.	__	__		
A.C.V.	__	__		
A.D.	__	__		
A.G.U.	__	__		
S.N.	__	__		
A.L.	__	__		

Classificação do CDC 1994: _____

Impressão Diagnóstica:

Conduta:

Prescrição:

Exames Solicitados:

Data do retorno: ____ / ____ / ____

Assinatura do Médico e CRM-MG

V.6 ANEXO VI: Rotina de seguimento ambulatorial das crianças expostas verticalmente ao HIV no Ambulatório de AIDS Pediátrica do CTR-DIP

	Idade da criança													
	1m	2m	3m	4m	5m	6m	7m	8m	9m	10m	11m	12m	15m	18m
Anamnese e Exame físico	X	X	X	X	X	X			X			X	X	X
Vacinação	X	X		X		X						X	X	
Sorologia para HIV	X											X		X
CD4/CD8 e carga viral*	X				X				X			X		X
Hemograma	X				X				X			X		X
Imunoglobulinas						X								
Sorologias TORCH**	X													

*Após os 2 primeiros exames realizados, permanece coleta trimestral se criança for infectada pelo HIV

** Pareadas mãe-filho (VDRL, toxo, CMV e hepatites B e C). Devem ser repetidas, se necessário.

Fonte: Fluxograma do Grupo de Aids Pediátrica do CTR DIP / UFMG

V.7 ANEXO VII: Questionário padronizado para coleta de dados

História natural da infecção pelo HIV em população pediátrica	
Identificação	
Número do estudo: ____ Nome do paciente: _____ Data do nascimento: __/__/__ Data da visita: __/__/__ Registro DIP: _____ Registro SAME: _____ Sexo: __ 1=masculino 2=feminino 4=indeterminado 9=sem informação	Nome _ _ _ _ _ _ _ _ Datanas _ _ _ _ _ _ Datavis _ _ _ _ _ _ Regdip _ _ _ _ _ _ _ _ Regsame _ _ _ _ _ _ _ _ Sexo _
Evolução clínica	
<i>Evolução clínica:</i> ____ 1=em seguimento 2=alta 4=óbito 8=perda de seguimento <i>Status infeccioso:</i> ____ 1=infetado 2=sororrevertor 4=indeterminado 9=sem informação Classificação: ____ Especifique clínica: _____ Internação? ____ 1=sim 2=não 9=sem informação Motivo da internação: _____ Em uso de profilaxia para infecções oportunistas? ____ 1=sim 2=não 9=sem informação Especifique medicação profilática: _____ Em uso de anti-retrovirais? ____ 1=sim 2=não 9=sem informação Classe de anti-retrovirais: ____ 1=2ITRN 2=3ITRN 4=2ITRN + 1IP 8=2ITRN + 1ITRNN 16=2ITRN + 2IP 32=2ITRN + 1IP + 1ITRNN 64=outro esquema Especifique anti-retrovirais em uso: _____	<i>Evolução</i> __/ <i>Status</i> __/ <i>Classificação</i> ____/ Internação _ <i>Profilaxia</i> __/ Especifique profilaxia _ _ _ ARV _ <i>Cla_arv</i> ____/

Evolução clínica		
Teve otite? ___	1=sim 2=não 9=sem informação	Otite _ <i>Pneumonia</i> _ /
Teve pneumonia? ___	1=sim 2=não 9=sem informação	
Teve diarreia? ___	1=sim 2=não 9=sem informação	Diarreia _
<i>Idade do paciente à admissão: ___</i>		Idade_entr _ _
1=<3 meses 2=3-6 meses 4=6-9 meses 8=9-12 meses 16=1-5 anos 32=> 5 anos		
<i>Paciente evoluiu para o óbito? ___</i>		Óbito _
1=sim 2=não 9=sem informação		
História dos pais e do periparto		
Dados da mãe:		<i>Idade_mãe</i> _ _
Idade da mãe ao nascimento da criança: ___ anos		<i>Promisc</i> _ /
Mãe promíscua? ___	1=sim 2=não 9=sem informação	<i>Parhiv</i> _ /
Parceiro HIV⊕? ___	1=sim 2=não 9=sem informação	Udev _
Usuária de drogas endovenosas (EV)? ___	1=sim 2=não 9=sem informação	Transfu _
História de hemotransusão? ___	1=sim 2=não 9=sem informação	Usodev _
Usou drogas endovenosas na gravidez? ___	1=sim 2=não 9=sem informação	Sintom _
Sintomática (SIDA)? ___	1=sim 2=não 9=sem informação	
Dados do pai:		Idade_pai _ _
Idade do pai ao nascimento da criança: ___ anos	1=óbito 9=sem informação	<i>Promisc2</i> _ /
Pai promíscuo? ___	1=sim 2=não 9=sem informação	<i>Parhiv2</i> _ /
Parceiro/a HIV⊕? ___	1=sim 2=não 9=sem informação	Udev2 _
Usuário de drogas endovenosas (EV)? ___	1=sim 2=não 9=sem informação	Transfu2 _
História de hemotransusão? ___	1=sim 2=não 9=sem informação	Sintom2 _
Sintomático (SIDA)? ___	1=sim 2=não 9=sem informação	AZT_pre _
Dados do periparto:		AZT_per _
Uso de AZT pré-natal? ___	1=sim 2=não 9=sem informação	AZT_cça _
Uso de AZT per-parto? ___	1=sim 2=não 9=sem informação	Id_gesta _
Uso de AZT pós-natal (cça)? ___	1=sim 2=não 9=sem informação	Tipo_parto _
Idade gestacional; ___	1=a termo 2=pré-termo 9=sem informação	Loc_parto _
Tipo de parto: ___	1=natural 2=cesárea 4=fórceps 9=sem informação	Leite_mat _ _

<p>Local do parto: __ 1=hospitalar 2=fora do hospital 9=sem informação</p> <p>Usou leite materno? ____ 1=< 1 mês 2= 1-3 meses 4= 3-6 meses 8= > 6 meses 9= sem informação 16=não usou</p> <p>Dados da criança:</p> <p>Peso do RN: __, __ __ Kg 9=sem informação</p> <p>Altura do RN: __ __, __ cm 9=sem informação</p> <p>Perímetro cefálico do RN: __ __, __ cm 9=sem informação</p>	<p>Peso_nas __ , __ </p> <p>Alt_nas __ , __ </p> <p>PC_nas __ , __ </p>
Exame Físico	
<p>Peso: __ __, __ __ Kg 9=sem informação</p> <p>Altura / Estatura: __ __ __, __ cm 9=sem informação</p> <p>Perímetro cefálico: __ __, __ cm 9=sem informação</p> <p>Pele: 1=alterada 2=normal 9=sem informação</p> <p>Mucosa: 1=alterada 2=normal 9=sem informação</p> <p>COONG: 1=alterado 2=normal 9=sem informação</p> <p>Linfonodos: 1=alterados 2=normal 9=sem informação</p> <p>Ap. respiratório: 1=alterado 2=normal 9=sem informação</p> <p>Ap. cardiovascular: 1=alterado 2=normal 9=sem informação</p> <p>Ap. digestivo: 1=alterado 2=normal 9=sem informação</p> <p>Ap. genitourinário: 1=alterado 2=normal 9=sem informação</p> <p>Sistema nervoso: 1=alterado 2=normal 9=sem informação</p> <p>Ap. locomotor: 1=alterado 2=normal 9=sem informação</p>	<p>Peso __ , __ </p> <p>Alt_est __ , __ , __ </p> <p>PC __ , __ </p> <p>Pele __ </p> <p>Mucosa __ </p> <p>COONG __ </p> <p>Linfonodos __ </p> <p>AR __ </p> <p>ACV __ </p> <p>AD __ </p> <p>AGU __ </p> <p>SN __ </p> <p>ALM __ </p>
Exames Laboratoriais	
<p>Carga viral valor: ____ . ____ . ____ cópias/ml</p> <p>Carga viral log: ____ . ____</p> <p>CD4 absoluto: ____ céls/mm³</p> <p>CD4 percentual: ____ , ____</p> <p>CD8 absoluto: ____ céls/mm³</p> <p>CD8 percentual: ____ , ____</p> <p>Relação CD4/CD8: ____ , ____</p> <p>ELISA: __ 1=positivo 2=negativo 4=indeterminado 9=sem informação</p> <p>Western blot: __ 1=positivo 2=negativo 4=indeterminado 9=sem informação</p>	<p>CV __ . __ . __ </p> <p>CV_log __ , __ </p> <p>Cd4_abs __ , __ </p> <p>Cd4_per __ , __ </p> <p>Cd8_abs __ , __ </p> <p>Cd8_per __ , __ </p> <p>Relcd4_cd8 __ , __ </p> <p>Elisa __ </p> <p>Wb __ </p>

VDRL:	1=positivo 2=negatico 4=indeterminado 9=sem informação	Vdrl _
Toxo IgM:	1=positivo 2=negatico 4=indeterminado 9=sem informação	Toxo_IgM _ Toxo_IgG _
Toxo IgG:	1=positivo 2=negatico 4=indeterminado 9=sem informação	Cmv_IgM _ Cmv_IgG _
CMV IgM:	1=positivo 2=negatico 4=indeterminado 9=sem informação	HbsAg _
CMV IgG:	1=positivo 2=negatico 4=indeterminado 9=sem informação	Anti-HCV _
HbsAg:	1=positivo 2=negatico 4=indeterminado 9=sem informação	Hem _ _ , _ _
		Hb _ _ , _
Anti-HCV:	1=positivo 2=negatico 4=indeterminado 9=sem informação	Ht _ _ , _
		Gl_leuco _ _ _ _ _
Hemácias: _ _ , _ _ x 10 ⁶ /mm ³		Bast_per _ _ _ , _ _
Hemoglobina: _ _ , _ g/dl		Segm_per
Hematócrito: _ _ , _ %		Linf_per
Global de leucócitos: _ _ _ _ _ /mm ³		Linf_abs
Bastonetes %: _ _ , _		Mon_per
Segmentados %: _ _ , _		Eos_per
Linfócitos %: _ _ , _		Bas_per
Linfócitos absoluto: _ _ _ _ _ /mm ³		Plaq _ . _ _ _ _ . _ _ _ _
Monócitos %: _ _ , _		
Eosinófilos %: _ _ , _		
Basófilos %: _ _ , _		
Plaquetas: _ . _ _ _ _ . _ _ _ _ /mm ³		

V.8 ANEXO VIII: Doenças, sinais ou sintomas indicativos de aids de caráter leve / moderado / grave

VIII.1: Doenças, sinais ou sintomas indicativos de aids de caráter leve

DOENÇAS, SINAIS OU SINTOMAS	DESCRIÇÃO
Aumento crônico das parótidas	Aumento uni ou bilateral por tempo superior a duas semanas, afastadas causas comuns dessa condição (cálculo ou estenose de ducto e parotidite epidêmica-caxumba)
Dermatite persistente	Dermatite persistente caracterizada por lesões eczematosas localizadas ou generalizadas de evolução crônica, lesões pápulo-vesiculosas disseminadas sem etiologia definida ou micoses superficiais de evolução crônica resistentes ao tratamento habitual.
Esplenomegalia	Baço com tamanho superior ao esperado para a idade.
Hepatomegalia	Fígado com tamanho superior ao esperado para a idade.
Linfadenopatia	Linfadenomegalia maior do que 0,5 cm em mais de duas cadeias diferentes.
Infecções persistentes ou recorrentes de vias aéreas superiores(otite média ou sinusite)	§Sinusite/otite com duração superior a 2 meses, ou 3 ou mais episódios recorrentes em 1 ano.

*É necessário a presença de duas ou mais das condições acima descritas para que se caracterize como indicativa de aids.(Classificação A CDC/94)

§Sinusite

- Diagnóstico definitivo: Achados clínicos e radiológicos compatíveis e identificação do agente na secreção dos seios paranasais obtidos através de punção ou aspiração direta do ostio de drenagem ou no sangue periférico.
- Diagnóstico presuntivo: Sinais clínicos e radiológicos compatíveis sem identificação do agente.

§Otite média

- Diagnóstico definitivo: sinais e sintomas clínicos de otite média e identificação do agente em secreção do ouvido médio obtida através de punção da membrana timpânica
- Diagnóstico presuntivo: sinais e sintomas compatíveis sem identificação do agente.

Fonte: *Brasil. Ministério da saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e AIDS. Critérios de definição de casos de AIDS em adultos e crianças. Brasília: Ministério da Saúde, 2004.*

VIII.2: Métodos diagnósticos das doenças, sinais ou sintomas indicativos de aids de caráter moderado

DOENÇAS, SINAIS OU SINTOMAS MODERADOS	DIAGNÓSTICO DEFINITIVO	DIAGNÓSTICO PRESUNTIVO
Anemia por mais de 30 dias	Hemoglobina menor do que 8,0 g/dl.	
Candidose oral resistente ao tratamento persistindo por mais de dois (2) meses em maiores de seis (6) meses de idade	Inspeção microscópica de material obtido da mucosa oral com achados característicos.	Inspeção macroscópica mostra placas brancas removíveis em base eritematosa.
Diarréia recorrente ou crônica	Dois (2) ou mais episódios de diarréia acompanhados por desidratação durante um período de dois (2) meses.	
Febre persistente com duração superior a um (1) mês	Febre persistente, com duração superior a um (1) mês, com temperatura axilar igual ou superior a 38°C.	
Gengivo-estomatite herpética recorrente com mais de dois episódios em um (1) ano	Inspeção microscópica (histologia ou citologia), cultura ou detecção de antígeno em material obtido diretamente do tecido afetado ou fluidos desse tecido.	Aparência característica de lesões ulcero-croscosas recorrentes, por vezes muito extensas. Prova terapêutica deverá ser considerada nos casos duvidosos.
Hepatite	Microscopia(histologia ou citologia) em material obtido diretamente do tecido afetado ou de fluidos desse tecido.	Evidência clínica e laboratorial de lesão hepática (síndrome clínica de hepatopatia e aumento pronunciado-10 a 50 vezes-das enzimas hepáticas)
Herpes zoster, com pelo menos dois (2) episódios distintos ou mais de um dermatomo acometido	Lesões dermatológicas em diferentes fases de evolução, precedidas e/ou acompanhadas por dor, acometendo um ou mais dermatomos.	
Infecção por citomegalovírus (CMV) iniciada antes de 1 mês de idade	Evidência clínica e laboratorial. Identificação do agente em material obtido do tecido afetado através de cultura, PCR DNA, Anticorpo monoclonal.	Evidência clínica e sorológica (IgM e IgG da mãe e recém-nascido)
Leiomiossarcoma	Inspeção microscópica (histologia ou citologia) em material obtido diretamente do tecido afetado ou de fluidos desse tecido.	
Micardiopatia	Definida por alterações no ecocardiograma. Frequentemente apresenta-se com sinais de insuficiência cardíaca congestiva, afastadas outras etiologias.	

Continuação VIII.2: Métodos diagnósticos das doenças, sinais ou sintomas indicativos de aids de caráter moderado

DOENÇAS, SINAIS OU SINTOMAS MODERADOS	DIAGNÓSTICO DEFINITIVO	DIAGNÓSTICO PRESUNTIVO
Nefropatia	Inspeção microscópica (histologia ou citologia) em material obtido diretamente do tecido afetado ou de fluidos desse tecido.	Proteinúria, com ou sem hematúria, e cilindrúria ao exame de urina e aumento do colesterol sérico.
Neutropenia por mais de 30 dias	Contagem absoluta de neutrófilos inferior a 1.000/mm ³ .	
Nocardiose	Padrão radiológico com imagem de nódulo ou cavidade e Gram, Ziehl-Nielsen modificada e cultura de material obtido por escarro ou broncoscopia mostrando nocardia.	
Pneumonia linfóide intersticial	Inspeção microscópica (histologia ou citologia) em material obtido diretamente do tecido afetado ou fluidos desse tecido.	Radiografia de tórax com evidência de infiltrado intersticial reticulonodular bilateral, com ou sem adenomegalia hilar, de duração de pelo menos dois (2) meses, sem agente etiológico definido e ausência de resposta a tratamento antimicrobiano.
Toxoplasmose iniciada antes de 1 mês de idade	Evidência sorológica (IgM) e resposta terapêutica positiva.	Evidência clínica e sorológica (IgM e IgG) da mãe e recém-nascido).
Trombocitopenia por mais de 30 dias	Contagem de plaquetas inferior a 100.000/mm ³ .	
Tuberculose pulmonar	Inspeção microscópica (histologia ou citologia), pesquisa direta, cultura ou detecção de antígeno em material obtido diretamente do tecido afetado ou fluidos desse tecido.	Tuberculose pulmonar diagnosticada por padrão clínico e radiológico sugestivo e/ou inspeção microscópica por pesquisa direta de BAAR em material obtido do trato respiratório.
Varicela disseminada	Lesões dermatológicas típicas em diferentes fases de evolução em uma mesma região e/ou identificação do agente em líquido de vesícula íntegra obtido por punção, através de cultura, PCR-DNA ou anticorpo monoclonal. Dados epidemiológicos presentes.	Dados epidemiológicos presentes, exantema vesicular sem o padrão típico de varicela. Agente não identificado.

Fonte: Brasil. Ministério da saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e AIDS. Critérios de definição de casos de AIDS em adultos e crianças. Brasília: Ministério da Saúde, 2004.

VIII.3: Métodos diagnósticos das doenças, sinais ou sintomas indicativos de aids de caráter grave

DOENÇAS, SINAIS OU SINTOMAS GRAVES	DIAGNÓSTICO DEFINITIVO	DIAGNÓSTICO PRESUNTIVO
Candidose de esôfago	Inspeção macroscópica, por endoscopia ou necropsia; ou inspeção microscópica por histologia ou citologia em material obtido diretamente do tecido afetado.	Histórico de dor retroesternal à deglutição e candidose oral de início recente diagnosticada pela inspeção macroscópica que mostra placas brancas removíveis em base eritematosa ou pela inspeção microscópica direta de material obtido da mucosa oral com achados característico.
Candidose de traquéia, brônquios ou pulmão	Inspeção macroscópica, por endoscopia ou necropsia; ou inspeção microscópica por histologia ou citologia em material obtido diretamente do tecido afetado.	
Citomegalovirose (CMV) em qualquer outro local que não seja fígado, baço ou linfonodos, em maiores de um (1) mês de idade	Inspeção microscópica (histologia ou citologia), cultura, detecção de antígeno ou PCR-DNA do CMV em material obtido diretamente do tecido afetado ou fluidos desse tecido.	Aparência característica em exames oftalmológicos seriados (exemplo: discretas placas na retina com bordas distintas, progredindo de modo centrífugo, acompanhando os vasos sanguíneos, e frequentemente associadas à vasculite retiniana, hemorragia e necrose). A resolução da doença ativa deixa cicatriz e atrofia com mosqueamento (mottling) do pigmento epitelial retiniano
Criptococose extrapulmonar	Inspeção microscópica por histologia ou citologia; pesquisa direta ou cultura em material obtido diretamente do tecido afetado ou fluidos desse tecido; ou detecção de antígeno específico (sangue ou urina).	
Criptosporidiose com diarreia persistindo por um período superior a um (1) mês	Inspeção microscópica direta em fezes.	

Continuação VIII.3: Métodos diagnósticos das doenças, sinais ou sintomas indicativos de aids de caráter grave

DOENÇAS, SINAIS OU SINTOMAS GRAVES	DIAGNÓSTICO DEFINITIVO	DIAGNÓSTICO PRESUNTIVO
Encefalopatia determinada pelo HIV		Pelo menos um (1) dos seguintes achados com evolução progressiva, presentes por pelo menos dois (2) meses, na ausência de outras causas que não a infecção pelo HIV: a) Perda de marcos (estágios) de desenvolvimento ou habilidade intelectual; b) Crescimento cerebral retardado ou microcefalia adquirida demonstrada por medidas da circunferência da cabeça ou atrofia cerebral demonstrada por tomografia computadorizada ou ressonância nuclear magnética (estudos seriados são necessários em menores de dois (2) anos de idade); e c) Déficits motores adquiridos simétricos manifestados por pelo menos dois (2) dos seguintes sinais: paresia, tônus anormal, reflexos patológicos, ataxia ou distúrbio da marcha.
Herpes simples em brônquios, pulmões ou trato gastrointestinal	Inspeção microscópica, por histologia ou citologia, cultura ou detecção de antígeno em material obtido diretamente do tecido afetado ou de fluidos desse tecido.	Aparência característica de lesões ulcerocrostosas persistentes, por um período superior a um (1) mês, por vezes muito extensas, nas regiões perianal e genital. Prova terapêutica deverá ser considerada nos casos duvidosos.
Herpes simples mucocutâneo, por um período superior a um (1) mês em crianças com mais de um (1) mês de idade	Inspeção microscópica por histologia ou citologia; cultura ou detecção de antígeno em material obtido diretamente da lesão mucocutânea.	Aparência característica de lesões ulcerocrostosas persistentes, por um período superior a um (1) mês, por vezes muito extensas, nas regiões perianal e genital. Prova terapêutica deverá ser considerada nos casos duvidosos.
Histoplasmose disseminada (localizada em quaisquer órgão que não seja exclusivamente em pulmão ou linfonodos cervicais/hilares)	Inspeção microscópica por histologia ou citologia; pesquisa direta ou cultura em material obtido diretamente do tecido afetado ou de fluidos desse tecido; ou detecção de antígeno específico (sangue ou líquido).	

Continuação VIII.3: Métodos diagnósticos das doenças, sinais ou sintomas indicativos de aids de caráter grave

DOENÇAS, SINAIS OU SINTOMAS GRAVES	DIAGNÓSTICO DEFINITIVO	DIAGNÓSTICO PRESUNTIVO
Infecções bacterianas graves e recorrentes* (pelo menos 2 episódios no intervalo de 2 anos, confirmados bacteriologicamente): sepsse, pneumonia, meningite, osteoartrites, abscessos de órgãos internos	Qualquer combinação de pelo menos duas (2) dessas infecções confirmadas por cultura de material obtido diretamente do tecido afetado ou de fluidos desse tecido.	Qualquer combinação de pelo menos duas infecções bacterianas graves diagnosticadas através de exame e história clínica, exames laboratoriais e radiológicos compatíveis, sem identificação do agente.
Isosporidiose intestinal crônica, por um período superior a um (1) mês.	Inspeção microscópica direta em fezes.	
Leucoencefalopatia multifocal progressiva (vírus JC, um poliomavírus)	Inspeção microscópica por histologia ou citologia em material obtido diretamente do tecido afetado ou de fluidos desse tecido.	Tomografia computadorizada ou Ressonância Nuclear Magnética com múltiplas lesões hipodensas não captantes de contraste na substância branca subcortical do sistema nervoso central sem efeito de massa (edema).
Linfoma não-Hodgkin de células B(fenótipo imunológico desconhecido) e outros linfomas dos seguintes tipos histológicos: <ul style="list-style-type: none"> ●Linfoma maligno de células grandes ou pequenas não clivadas (tipo Burkitt ou não-Burkitt) ●Linfoma maligno imunoblástico sem outra especificação (termos equivalentes: sarcoma imunoblástico, linfoma maligno de células grandes ou linfoma imunoblástico). 	Inspeção microscópica (histologia ou citologia) em material obtido diretamente do tecido afetado ou de fluidos desse tecido.	
Linfoma primário do cérebro	Inspeção microscópica por histologia ou citologia em material obtido diretamente do tecido afetado ou de fluidos desse tecido.	
Pneumonia por <i>Pneumocystis jirovecii</i> (<i>Pneumocystis carinii</i>)	Inspeção microscópica direta em escarro (induzido ou não), em lavado broncoalveolar ou em outros fluidos do trato respiratório; ou por histologia ou citologia em material obtido diretamente do pulmão.	Histórico de dispnéia de esforço ou de tosse não produtiva com início nos últimos três (3) meses associado à radiografia de tórax com evidência de infiltrado intersticial difuso bilateral e de hipoxemia (PaO ₂ <60 mmHg), na ausência de evidência de pneumonia bacteriana (prova terapêutica é suficiente). Nas crianças menores que um ano geralmente o quadro é de instalação abrupta e grave.

* Até 2003, o Ministério da Saúde considerava DUAS ou mais infecções com diagnóstico confirmado ou presuntivo no intervalo de UM ano. A partir de 2004 passou a adotar critério do CDC com DUAS ou mais infecções confirmadas ao intervalo de DOIS anos. Em nossa pesquisa consideramos DUAS infecções num período de UM ano.

Continuação VIII.3: Métodos diagnósticos das doenças, sinais ou sintomas indicativos de aids de caráter grave

DOENÇAS, SINAIS OU SINTOMAS GRAVES	DIAGNÓSTICO DEFINITIVO	DIAGNÓSTICO PRESUNTIVO
Qualquer micobacteriose disseminada em órgãos outros que não o pulmão, pele ou linfonodos cervicais/hilares (exeto tuberculose ou hanseníase)	Identificação do agente através de material obtido diretamente do tecido afetado ou de fluidos desse tecido.	Inspeção microscópica direta (pesquisa de bacilo álcool-ácido resistente-BAAR) de fezes, de material obtido diretamente do tecido afetado ou de fluidos estéreis desse tecido (de órgãos outros que não sejam o pulmão, pele ou linfonodos cervicais/hilares).
Sarcoma de Kaposi	Inspeção microscópica (histologia ou citologia) em material obtido diretamente do tecido afetado.	Reconhecimento macroscópico de nódulos, tumorações ou placas eritematosas ou violáceas características na pele e/ou mucosas por profissional experiente
Sepse recorrente por bactérias do gênero Salmonella (não tifóide)	Hemocultura ou cultura de material obtido diretamente do tecido afetado ou de fluidos desse tecido.	
Síndrome de Emaciação (AIDS Wasting Syndrome)		A) Perda involuntária e persistente de peso superior a 10% do peso habitual ou alteração na curva de crescimento de dois (2) quartis acompanhada por diarreia crônica caracterizada por pelo menos duas (2) evacuações diarreicas por dia por mais de trinta (30) dias; e B) Astenia crônica acompanhada por febre com duração superior a um (1) mês (intermitente ou constante).
Toxoplasmose cerebral em crianças com mais de um (1) mês de idade	Inspeção microscópica (histologia ou citologia) em material obtido diretamente do tecido afetado ou de fluidos desse tecido.	Histórico de síndrome clínica neurológica focal de início recente compatível com lesão intracraniana ou redução do nível de consciência associada à imagem de lesão cerebral com efeito de massa (ressonância nuclear magnética ou tomografia computadorizada com ou sem injeção de meio de contraste-captção anelar) e/ou sorologia ou prova terapêutica positiva.

Fonte: *Brasil. Ministério da saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e AIDS. Critérios de definição de casos de AIDS em adultos e crianças. Brasília: Ministério da Saúde, 2004.*

V.9 ANEXO IX: Classificação por categorias clínicas da infecção pelo HIV em Pediatria (CDC, 1994)

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 duas ou mais das condições abaixo, porém sem nenhuma das condições da categoria B ou C:

- Linfadenopatia (linfonodos $\geq 0,5$ cm em mais de duas 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 $< 8\text{g/dl}$), neutropenia (< 1.000 leucócitos/ mm^3) ou trombocitopenia (< 100.000 plaquetas/ mm^3) por mais de 30 dias;
- Meningite bacteriana, pneumonia ou sepse;
- Candidíase oral persistindo por mais de dois meses;
- Miocardiopatia;
- Infecção por citomegalovírus (CMV) antes de um mês de vida;
- Diarréia crônica ou recorrente;
- Hepatite;
- Estomatite pelo vírus do herpes simples (HSV), recorrente (mais do que episódios/ano);
- Pneumonite ou esofagite por HSV, com início antes de um mês de vida;
- Herpes zoster, com dois episódios ou mais de um dermatomo;
- Pneumonia intersticial linfocítica (LIP);
- Nefropatia;
- Nocardiose;
- Febre persistente por mais de 1 mês;
- Toxoplasmose antes de um mês de vida; e
- Varicela disseminada ou complicada.

Categoria C: Sinais e/ou sintomas graves

Criança com quaisquer das condições listadas abaixo:

- Infecções bacterianas graves, múltiplas ou recorrentes (confirmadas por cultura, dois episódios em intervalo de um ano): septicemia , pneumonia, meningite, infecções osteoarticulares, abscessos de órgãos internos;
- Candidíase esofágica ou pulmonar;
- Coccidioidomicose disseminada;
- Criptococose extra-pulmonar;
- Criptosporidíase ou isosporidíase com diarreia (duração maior que um mês);
- CMV em locais além do fígado, baço ou linfonodos, a partir de um mês de vida;
- Encefalopatia pelo HIV (achados que persistem por mais de dois meses):
 - a) déficit do desenvolvimento neuropsicomotor,
 - b) evidência de déficit do crescimento cerebral ou microcefalia adquirida identificada por medidas do perímetro cefálico ou atrofia cortical mantida em tomografias computadorizadas ou ressonâncias magnéticas sucessivas do crânio, e
 - c) déficit motor simétrico com dois ou mais dos seguintes achados: paresias, reflexos patológicos, ataxia e outros;
- Infecção por HSV, úlceras mucocutâneas com duração maior que um mês ou pneumonite ou esofagite (crianças acima de um mês de vida);
- Histoplasmose disseminada;
- *Mycobacterium tuberculosis* disseminada ou extra-pulmonar;
- *Mycobacterium*, outras espécies ou não identificadas, disseminadas;
- *Mycobacterium avium* ou *M. kansasii* disseminados;
- Pneumonia por *Pneumocystis carinii* (atualmente *Pneumocystis jirovecii*);
- Salmonelose disseminada recorrente;
- Toxoplasmose cerebral com início após o primeiro mês de vida;
- Síndrome da caquexia (*wasting syndrome*), 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;
- Linfoma primário do cérebro e outros linfomas.

Fonte: modificado do CDC, 1994. Centers for Disease Control (CDC) and Prevention. 1994 revised classification system for human immunodeficiency virus (HIV) infection in children less than 13 years of age. MMWR 1994; 43: 1-10.

**V.10 ANEXO X: Classificação por categorias imunológicas da infecção pelo HIV em
Pediatría baseada na contagem de linfócitos CD4 (CDC, 1994)**

Categoria Imunológica	<1 ano		1-5 anos		6-12 anos	
	n° /ml	%	n° /ml	%	n° /ml	%
Categoria 1: Sem Imunossupressão	≥1500	≥25%	≥1000	≥25%	≥500	≥25%
Categoria 2: Imunossupressão moderada	750-1499	15-24%	500-999	15-24%	200-499	15-24%
Categoria 3: Imunossupressão avançada	<750	<15%	<500	<15%	<200	<15%

Fonte: modificado do CDC, 1994. Centers for Disease Control (CDC) and Prevention. 1994 revised classification system for human immunodeficiency virus (HIV) infection in children less than 13 years of age. MMWR 1994; 43: 1-10.

V.11 ANEXO XI: Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG

UFMG

Universidade Federal de Minas Gerais
Comitê de Ética em Pesquisa - COEP

Parecer ETIC 196/03

**Interessados: Prof. Dr. Jorge Andrade Pinto e
Claudete Aparecida Araújo
Departamento de Pediatria – FM/UFMG**

VOTO:

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou no dia 24 de setembro de 2003 o projeto de pesquisa intitulado « **Impacto da terapia antiretroviral combinada na história natural da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) em população pediátrica** » com a recomendação que sejam anexados a “Folha de Rosto para pesquisa envolvendo seres humanos” e o “Termo de Compromisso” relativo à Resolução 196/96 assinado pelos pesquisadores.

O relatório anual ou final deverá ser encaminhado um ano após o início do processo.

BH, 15-10-2003

J. Ferreira Pinto

 **Prof.ª. Dra. Efigênia Ferreira e Ferreira**
Vice - Presidente do COEP/UFMG