



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA**

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO
EM MEDICINA E SAÚDE**



CYNTHIA RODAMILANS SERRA LORENZO

**SOBREVIDA, FATORES DE RISCO DE MORTALIDADE
E RESPOSTA AO TRATAMENTO EM UM COORTE DE
INDIVÍDUOS INFECTADOS PELO HIV POR TRANSMISSÃO
VERTICAL EM SALVADOR, BRASIL**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Salvador
2015

CYNTHIA RODAMILANS SERRA LORENZO

**SOBREVIDA, FATORES DE RISC
RESPOSTA AO TRATAMENTO EM UM COORTE DE
INDIVÍDUOS INFECTADOS PELO HIV POR TRANSMISSÃO
VERTICAL EM SALVADOR, BRASIL**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Medicina e Saúde, da Faculdade de Medicina da Bahia, Universidade Federal da Bahia, como requisito para a obtenção do grau de Mestre em Medicina e Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Carlos Roberto Brites Alves

Salvador
2015

Modelo de ficha catalográfica fornecido pelo Sistema Universitário
de Bibliotecas da UFBA para ser confeccionada pelo autor

RODAMILANS, Cynthia Serra Lorenzo

Sobrevida, Fatores de Risco de Mortalidade e Resposta ao Tratamento em um coorte de Indivíduos Infectados pelo HIV por Transmissão Vertical em Salvador, Brasil / Cynthia Rodamilans Serra Lorenzo. -- Salvador, 2015.

92 f. : il

Orientador: Carlos Roberto Brites Alves.

Dissertação (Mestrado - Programa de Pós-graduação em Medicina e Saúde) -- Universidade Federal da Bahia, Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia, 2015.

1. Crianças. 2. HIV. 3. Sobrevida. 4. Tratamento Antirretroviral. 5. Brasil. I. Brites Alves, Carlos Roberto. II. Título.

CYNTHIA RODAMILANS SERRA LORENZO

**SOBREVIDA, FATORES DE RISCO DE MORTALIDADE E
RESPOSTA AO TRATAMENTO EM UM COORTE DE
INDIVÍDUOS INFECTADOS PELO HIV POR TRANSMISSÃO
VERTICAL EM SALVADOR, BRASIL**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Medicina e Saúde, da Faculdade de Medicina da Bahia, Universidade Federal da Bahia, como requisito para a obtenção do grau de Mestre em Medicina e Saúde.

Salvador, _____ de _____ de _____

BANCA EXAMINADORA

Prof. Carlos Roberto Brites Alves
Doutor, Universidade Federal da Bahia

Profa. Nanci Ferreira da Silva
Doutora, Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública

Profa. Jacy Amaral Freire de Andrade
Doutora, Universidade Federal da Bahia

Profa. Normeide Pedreira dos Santos França
Doutora, Universidade Estadual de Feira de Santana

Este trabalho é dedicado aos nossos queridos pacientes e a todos aqueles que lutam para que eles tenham uma oportunidade de viver dignamente.

“Que suas escolhas reflitam suas esperanças,
não seus medos “

Nelson Mandela

AGRADECIMENTOS

Ao Dr. Carlos Brites pela orientação sempre tão objetiva e disponível.

Ao Dr. Eduardo Netto pela preciosa ajuda, tirando parte da névoa que encobre a bioestatística.

A amiga Rejane Patrício, sem cujo “empurrão” inicial nada disso estaria acontecendo.

Às Dras. Ana Gabriela Travassos e Isabela Nóbrega por servirem de fonte de inspiração.

Aos colegas do Núcleo de Ensino e Pesquisa do CEDAP Carlos Lima, Monalisa Rebouças Tatiana Haguihara por estarem sempre presentes nos momentos de dúvida.

À Diretoria do CEDAP por permitir a realização deste trabalho.

À Estela Luz e Maurina Alcântara pela ajuda na localização de dados pedidos e Erivelton Cardoso por estar sempre pronto a trazer os prontuários.

À Dra. Margareth Hamdan pela valiosa ajuda em momentos difíceis.

Às colegas da pediatria do CEDAP e Ambulatório de Infecções congênitas por compreenderem e apoiarem as ausências.

Aos colegas que fiz nesta jornada pelas angústias e sonhos partilhados, em especial à amiga Gabriela Ricci.

Ao meu pai Dr. Geraldo Serra, uma eterna referência em quem me espelhar.

Finalmente, ao meu esposo José Antônio, meus filhos Felipe e Laura e minha mãe Tania pela eterna paciência, compreensão e suporte incondicionais.

RESUMO

Introdução: Desde o início da epidemia do HIV na infância, a morbimortalidade diminuiu dramaticamente, permitindo sobrevida longa com chegada à idade adulta. São estimadas atualmente 3,2 milhões de crianças até 15 anos vivendo com HIV/AIDS. Existem poucos trabalhos sobre sobrevida em crianças no Brasil, especialmente no nordeste. **Objetivos:** Estimar a sobrevida, fatores de risco para mortalidade e resposta à terapia antirretroviral (TARV), assim como comparar crianças com acesso precoce e tardio ao acompanhamento em um serviço de referência em Salvador, Brasil. **Materiais e Métodos:** Seguimos 245 crianças com infecção por transmissão vertical admitidas entre 2002-2014. Usamos curvas de Kaplan Meyer com teste de log-rank para descrever e comparar as diferenças, e Regressão de Cox para análise multivariada. **Resultados:** O tempo total de seguimento foi de 1584.4 pessoas/ano. A sobrevida geral foi de 83,9%. A taxa de mortalidade foi de 1,7 por 100 pessoas/ano. Pneumonia e sepses foram as principais causas de óbito. Estiveram associados à mortalidade na análise bivariada: sexo masculino, carga viral (CV) > 100.000 cópias/ml, imunossupressão severa, sintomatologia moderada/severa e história de infecção oportunista. Apenas sintomatologia permaneceu associada na análise multivariada ($p=0,03$). Não houve diferença na mortalidade entre os grupos de acesso precoce e tardio. No total, 217 pacientes receberam TARV; 192 tinham CV recente, dos quais 116 (59,8%) tinham CV < 400 cópias/ml. Variáveis associadas com falha terapêutica foram: $CV \geq 100000$ cópias/ml, menos imunossupressão, idade < 12 meses à admissão e idade < 3 anos ao início da TARV. **Conclusões:** Ainda temos uma taxa de mortalidade alta se comparada com países desenvolvidos. Embora acesso precoce não tenha impactado na mortalidade, detectamos uma tendência a favor de tratamento precoce como fator de proteção contra mortalidade. Precisamos incrementar adesão ao serviço e ao tratamento e melhores drogas para otimizar sobrevivência e resposta virológica ao tratamento.

Palavras-chave: Crianças, HIV, Sobrevida, Tratamento Antirretroviral, Brasil

ABSTRACT

Introduction: Since the first pediatric cases of HIV infection, morbidity and mortality have dramatically decreased worldwide, turning it into a chronic disease. It is estimated 3.2 million children < 15 years living with HIV. There are few data on long term survival of Brazilian children, especially in the northeastern region. **Objective:** We assessed survival, mortality risk factors and response to antiretroviral therapy (ART) as well as compared children with early and late access to care followed at a Reference Center for HIV care in Salvador, Brazil. **Methods:** We followed retrospectively 245 HIV vertically-infected children admitted for care during 2002-2014. Kaplan-Meier survival curves with Log-rank tests were used to describe and compare differences and The Cox proportional hazards model for multivariate analysis. **Results:** Total follow-up sum was 1,584.4 person-years. The overall survival was 83.9%. Mortality rate was 1.7 per 100 person-years. Pneumonia and sepsis were the main causes of death. Male gender, viral load (VL) ≥ 100000 copies, severe immune suppression, moderate/severe symptoms and history of opportunistic infection were associated with higher mortality in the bivariate analysis. Only severe symptoms remained associated in the multivariate analysis ($p=0.03$). There was no difference in mortality in the early compared to the late access group. Overall, 217 patients received ART; 192 had a recent VL, of which 116 (59.8%) had ≤ 400 copies. Variables associated with therapeutic failure were: VL ≥ 100000 copies, less immune suppression, age < 12 months at admission, and age < 3 years at ART start. **Conclusions:** We still have a high mortality rate in comparison with developed countries. Although early access did not impact mortality, we detected a trend in favor of early treatment as a protecting factor against mortality. We need to increase adherence to care and treatment, and better drugs to optimize survival and virological outcomes.

Key Words: Children, HIV, Survival, Antiretroviral Therapy, Brazil

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Artigo de Revisão

Figura 1 -Representação esquemática da classificação do HIV	18
Figura 2 - Distribuição e prevalência mundial dos sub-tipos do HIV-1	18
Figura 3- Distribuição geográfica dos subtipos e formas recombinantes do HIV-1 identificados no Brasil	19
Figura 4- Representação esquemática da estrutura do HIV-1	20
Figura 5- Organização da estrutura proteica RNA do genoma do HIV-1	22
Figura 6- Taxa de detecção de HIV em gestantes no Brasil.....	25
Figura 7- Número de casos de aids, notificados no SINAN	26
Figura 8- Taxa de detecção de aids (por 100 mil habitantes) em menores de 5 anos.....	26
Figura 9- Algoritmo para utilização de testes para quantificação de RNA viral – carga viral em crianças entre 1 e 18 meses	33

Artigo Original

Figura 1 - Esquema da triagem e seguimento dos Pacientes	74
Figura 2- Curva global de sobrevida	75
Figura 3- Curvas de Kaplan Meyer por fatores de risco de mortalidade	76

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Características das crianças infectadas por HIV-1 por TV acompanhadas no Centro Especializado em Diagnóstico Assistência e Pesquisa.....	70
Tabela 2- Fatores de risco associados à mortalidade em crianças infectadas por HIV-1 por TV acompanhadas	71
Tabela 3- Características dos grupos de acesso precoce e tardio em acompanhamento	72
Tabela 4- Variáveis associadas à resposta à TARV nos pacientes em acompanhamento.....	73

LISTAS DE ABREVIATURAS E SIGLAS

3TC	Lamivudina
ABC	Abacavir
AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome (Síndrome da Imunodeficiência Adquirida)
ART	Antiretroviral Therapy (Terapia Antirretroviral)
ARV	Antirretroviral
ATV	Atazanavir
AZT	Zidovudina
CDC	Centers for Disease Control and Prevention (Centro de Controle e Prevenção de Doenças)
CEDAP	Centro Estadual Especializado em Diagnóstico, Assistência e Pesquisa
CHER	Children with HIV Early antirretroviral (Crianças com tratamento antiretroviral para HIV precoce)
CMV	Citomegalovírus
CART	Combined Antiretroviral Therapy (Terapia Antirretroviral combinada)
D4T	Estavudina
DDAHV	Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais
DDI	Didanosina
DHHS	Department of Health and Human Services USA (Departamento de Saúde e Serviços Humanos dos Estados Unidos)
DNA	Desoxiribonucleic Acid (ácido desoxirribonucleico)
DNPM	Desenvolvimento neuropsicomotor
DRV/r	Darunavir/ritonavir
DST	Doença sexualmente transmissível
DTG	Dolutegravir
ELISA	Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (Ensaio Imuno-enzimático)
EFV	Efavirenz
ENF	Enfuvirtida
ENV	Gene do envelope do HIV
ETV	Etravirina
EUA	Estados Unidos da America
FDA	U.S. Food and Drug Administration (Serviço de Administração de Alimentos e Drogas dos Estados Unidos)
FPV	Fosamprenavir
FTC	Emtricitabina

FU	Follow-up (seguimento)
GAG	Gen do grupo antígeno do HIV
HIV	Human Immunodeficiency Virus (Vírus da Imunodeficiência Humana)
HIV-1	Human Immunodeficiency Virus tipo 1 (Vírus da Imunodeficiência Humana tipo 1)
HIV-2	Human Immunodeficiency Virus tipo 2 (Vírus da Imunodeficiência Humana tipo 2)
TARVC	Terapia Antirretroviral Combinada
TAT	Proteína ativadora da transcrição
TDF	Tenofovir
TPV/r	Tipranavir/ritonavir
TRD	Teste Rápido Diagnóstico
TV	Transmissão Vertical
UNAIDS	Joint United Nations Programme on HIV/Aids (Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/AIDS)
Vif	Fator de infectividade viral
VL	Viral load
Vpr	Proteína viral r
Vpu	Proteína viral u
WAZ	Weight-for-age z score (Escore Z para peso para idade)
WB	Western blot
WHO	World Health Organization (Organização Mundial da Saúde)

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	14
2 OBJETIVOS	16
2.1 Geral	16
2.2 Específicos:	16
3 ARTIGOS	17
3.1 Artigo de Revisão de Literatura	17
3.2 Artigo Original	58
4 CONCLUSÕES	77
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS	78
6. PERSPECTIVAS DE ESTUDOS	79
7 ANEXOS	80
ANEXO A – Parecer Consubstanciado do CEP	80
ANEXO B - Classificação CDC - 1994	83
ANEXO C - Doenças Oportunistas definidoras do estágio 3 do HIV	86
ANEXO D - Estadiamento Clínico Adultos Crianças e Adolescentes – OMS	87
ANEXO E - Congresso Brasileiro Sobre HIV/Aids e Vírus Relacionados	90

1 INTRODUÇÃO

Desde os primeiros casos relatados de HIV/AIDS na infância há mais de 30 anos, muito se conquistou em termos de diagnóstico, tratamento e controle da epidemia, transformando uma doença tida como fatal em seus primórdios em uma patologia crônica, controlável após a introdução da terapia antirretroviral combinada (TARVC). Houve uma melhora importante na morbimortalidade propiciando a esta população atingir cada vez mais a idade adulta. O foco atual não é mais apenas mantê-las vivas durante a infância, mas prepará-las para terem um futuro digno, com direito à inserção no mercado de trabalho e constituição de família, com qualidade de vida.

Estima-se que em 2013 havia 35 milhões de pessoas vivendo com HIV, 90% das quais nos países africanos, destas, 3.2 milhões correspondendo a crianças com menos de 15 anos. Desde 2001, ano em que foi registrado o maior número de casos novos de infecção em crianças, com 580.000 casos, muito esforço tem sido empreendido nos programas para controle da transmissão vertical (TV) em todo mundo, com redução de 58% em 2013, com 240.000 novas infecções diagnosticadas.

Hoje vivemos a possibilidade real de quase eliminação do HIV na faixa etária pediátrica através do controle da TV, forma de contágio responsável por mais 90% dos casos na infância, possível de prevenção em aproximadamente 99% dos casos, com a adoção das medidas para profilaxia da TV (PTV). O Brasil, no entanto, apesar de possuir programas para controle da TV já bem estabelecidos através de Protocolos bem definidos pelo MS e possibilidade de acesso universal aos medicamentos e exames diagnósticos, ainda apresenta disparidades regionais importantes, com regiões relatando taxas de TV semelhantes às alcançadas pelos países desenvolvidos e outras em que a cobertura pré-natal mal alcança 50% das gestações.

A evolução do HIV na infância costuma ser bimodal, com 20% das crianças evoluindo de forma grave nos primeiros doze meses (50% delas indo a óbito até o segundo ano de vida) e 80% evoluindo de forma mais lenta, podendo até atingir a adolescência sem maior comprometimento clínico-imunológico.

Desde 2009, após publicação preliminar do estudo CHER (Children with HIV Early antiRetroviral) que mostrou redução de 76% na morbimortalidade de crianças tratadas até 12 semanas de vida (independentemente de manifestações clínicas ou alterações imunológicas), se recomenda no Brasil, assim como na maioria dos protocolos de tratamento mundiais, a introdução

universal de TARVC para todas as crianças abaixo de 12 meses com diagnóstico de infecção pelo HIV. No entanto, ainda existem muitas lacunas a serem preenchidas quanto ao benefício do tratamento universal das crianças maiores, sobretudo após os 36 meses de vida, uma vez que nesta idade elas estabilizam o curso da doença. O tratamento é um desafio a ser enfrentado já que um arsenal terapêutico muito reduzido é disponível, geralmente com palatabilidade e comodidade posológica de difícil aceitação, propiciando má adesão a TARVC e consequente desenvolvimento de resistência viral, em uma idade onde a maioria das drogas utilizadas nos esquemas de resgate não está liberada e/ou não se dispõe de formulações adequadas.

Com o controle da TV nos países desenvolvidos tem se tornado difícil responder às perguntas acima, devido ao número cada vez menor de crianças infectadas necessitando de tratamento, sendo a maioria dos trabalhos científicos conduzidos em países africanos onde se concentram 90% dos casos de HIV, região onde muitas vezes não se dispõe dos recursos necessários para um diagnóstico e acompanhamento adequados.

Este trabalho se justifica, pois, infelizmente, continuamos diagnosticando e tratando crianças infectadas pelo HIV por TV em nosso serviço, em um país onde há a possibilidade de acesso às drogas antirretrovirais (ARVs) e aos exames para diagnóstico e acompanhamento da doença. Portanto os nossos resultados podem ajudar a dirimir algumas das dúvidas atualmente existentes. Além disso, pouco foi descrito sobre sobrevida e morbimortalidade na população pediátrica brasileira e, em especial, no estado da Bahia.

O objetivo geral deste estudo é estimar a sobrevida em uma coorte de crianças infectadas pelo HIV em um serviço de referência no estado da Bahia, durante 12 anos de seguimento. Os objetivos específicos são identificar os fatores associados à mortalidade, comparar frequência de agravos à saúde associados à infecção pelo HIV em crianças com diagnóstico precoce e tardio e avaliar a resposta à terapia antirretroviral nessa população.

2 OBJETIVOS

2.1 Geral

Estimar a sobrevida em crianças infectadas pelo HIV/Aids em um serviço publico de referência DST/HIV/AIDS para Estado da Bahia.

2.2 Específicos:

- Identificar fatores associados à mortalidade em crianças infectadas pelo HIV
- Comparar a mortalidade pelo HIV em crianças com acesso precoce e tardio aos cuidados de saúde
- Avaliar resposta à terapia antirretroviral (TARV) na população estudada

3 ARTIGOS

3.1 Artigo de Revisão de Literatura

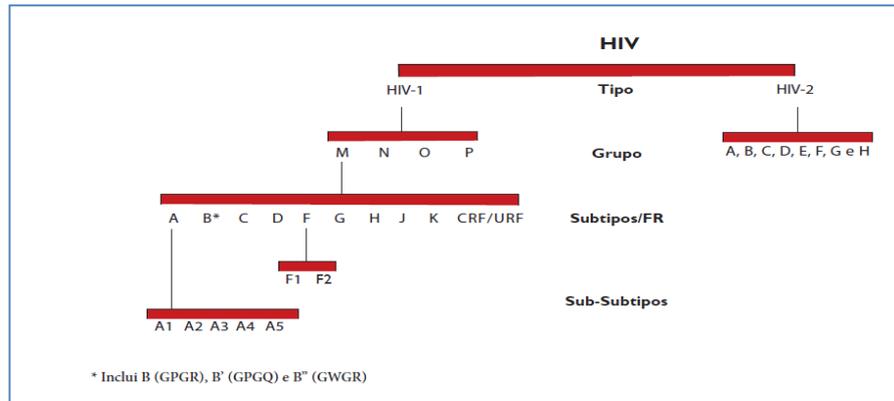
Sobrevida, fatores de risco de mortalidade e Terapia Antirretroviral em Pediatria

O vírus: estrutura molecular, distribuição genética e patogênese

O HIV é um retrovírus com genoma RNA, pertencente à família Retroviridae, subfamília Lentivirinae, intimamente relacionado aos SIVs (simian immunodeficiency viruses), agentes que infectam subespécies de chimpanzés *Pan troglodytestroglodytes* (SIVcpz) e gorilas (SIV gor) africanos, o que aponta para sua origem na África ^{1,2}.

O HIV-1 tem distribuição mundial e é composto por quatro grupos filogenéticos distintos: M (maior), O (outlier), N (não M e não O) e P. O grupo M, inicialmente descrito, é o mais prevalente mundialmente e compreende 10 subtipos genéticos (A a K), além das suas formas recombinantes (Figura 1). O grupo O foi descrito em 1990 e o N em 1998, ambos em pacientes originários da República dos Camarões, assim como o P detectado em 2009 em uma mulher de origem camaronesa que desenvolveu AIDS na França. Os 4 grupos são provenientes da transmissão interespecie com os SIVs, sendo o M e o N muito semelhantes ao SIVcpz e o P ao SIV gor. O grupo O ainda não teve o seu reservatório de origem identificado². O HIV-2 foi descrito em 1986³ e é predominantemente encontrado na África ocidental, estando associado a uma doença mais branda, de evolução mais lenta até o desenvolvimento da AIDS, que o HIV-1⁴.

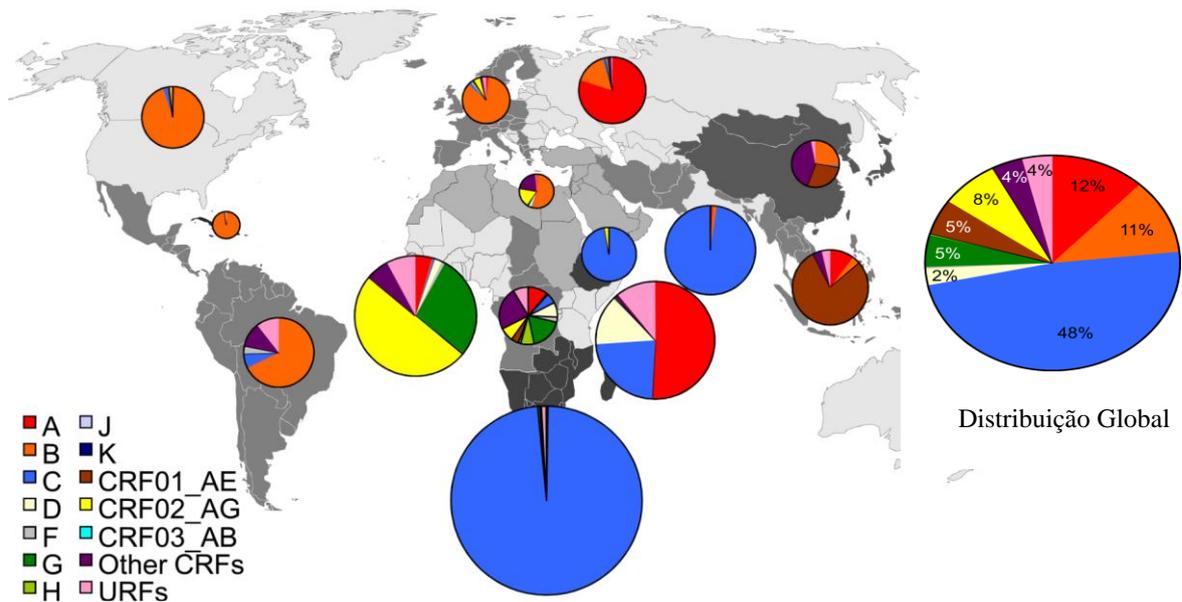
Figura 1: Representação esquemática da classificação do HIV



Fonte: Manual Técnico para o Diagnóstico da Infecção pelo HIV-1, MS 2014⁵.

A análise dos sub-tipos do HIV-1 mostra uma tendência de distribuição estável, com aumento de formas combinantes. Estudo realizado por Hemelaar J et al⁶ demonstrou que o sub-tipo C correspondeu a 48% das infecções globais, seguido do sub-tipo A (12%), B (11%), CRF02_AG (8%), CRF01_AE (5%), sub-tipo G (5%) e D (2%). Os outros subtipos recombinantes correspondem a 4%. No total as formas recombinantes representam 20% das infecções pelo HIV-1 no mundo. Esta diversidade genética tem implicações importantes no entendimento da transmissão viral, patogênese e diagnóstico da doença, e, sobretudo, no desenvolvimento de vacinas e estratégias de tratamento^{6,7} (Figura 2).

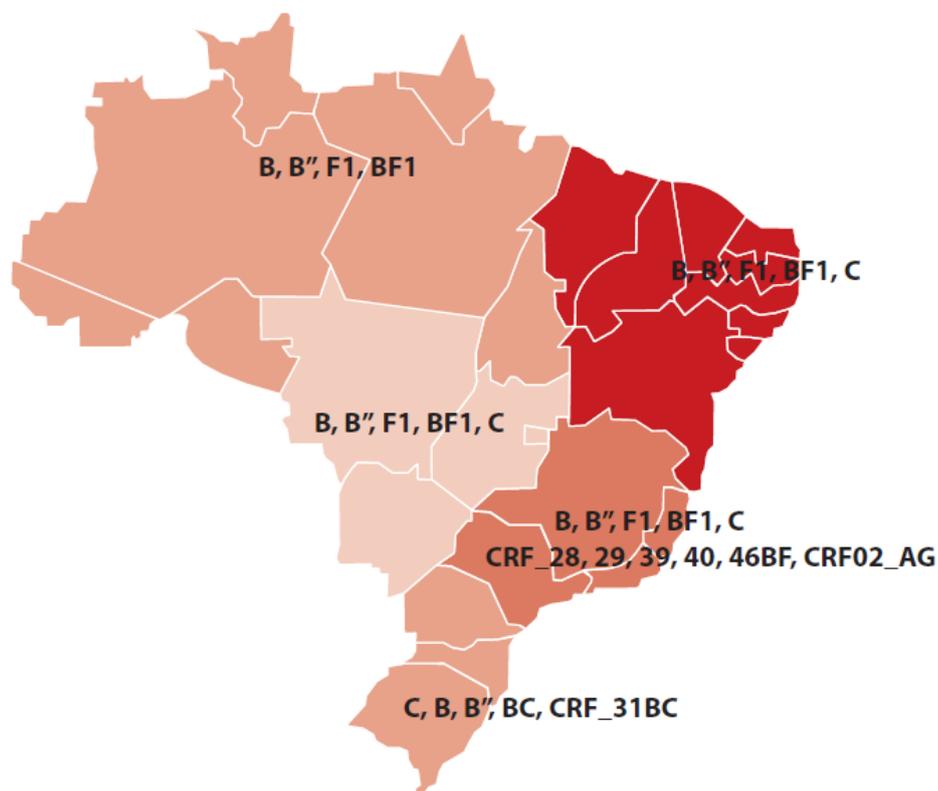
Figura 2 - Distribuição e prevalência mundial das formas genéticas do HIV-1, grupo M.



Fonte: Hemelaar J et al, 2011⁶

A epidemia HIV/AIDS no Brasil é complexa quanto à distribuição e prevalência dos diferentes subtipos de HIV-1. O subtipo B do HIV-1 tem sido descrito como o mais prevalente no Brasil, seguido pelo F1 e URF B/F1 nas regiões Norte, Nordeste, Centro-Oeste e Sudeste; enquanto que na região Sul observa-se uma alta prevalência do subtipo C e do CRF31_BC. Além desses, já foram relatados alguns casos de infecções pelos subtipos A, D, CRF02_AG e genomas mosaicos em potencial, envolvendo recombinação ou infecção dupla entre B/F1, B/C e F1/D e pelo menos cinco CRF_BF1 (28, 29, 39, 40 e 46) e o CRF31_BC. Além da diversidade inter-subtipo, diferenças genéticas e antigênicas também foram descritas entre linhagens do subtipo B circulantes no Brasil, com a identificação de uma variante denominada B''⁵. (Figura 3)

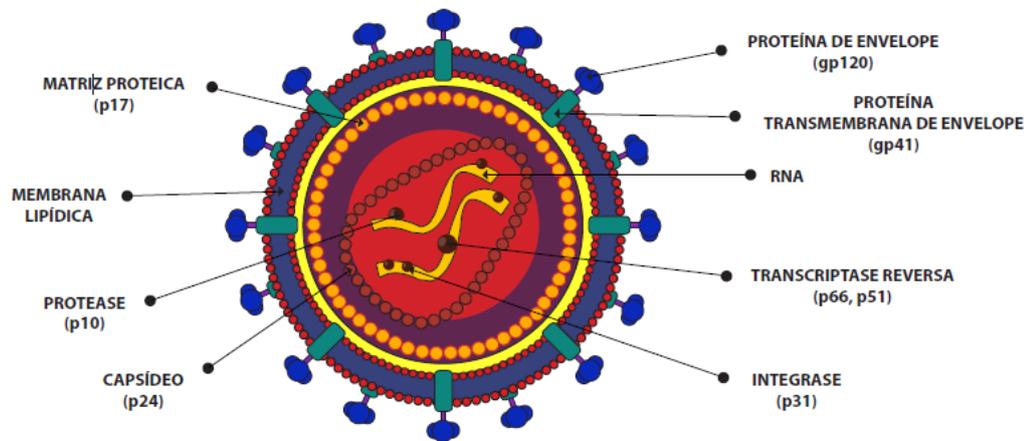
Figura 3: Distribuição geográfica dos subtipos e formas recombinantes do HIV-1 identificados no Brasil.



Fonte: Manual Técnico para o Diagnóstico da Infecção pelo HIV-1, MS 2014 (atualizado a partir de Morgado et al., 2002)⁵.

O vírus do HIV é composto de duas cópias de ácido ribonucleico (RNA) de fita única fechadas num capsídeo cônico composto da proteína viral p24, contendo genes principais que codificam as proteínas estruturais comuns a todos os retrovírus e genes acessórios (não estruturais) específicos do HIV (Figura 4).

Figura 4: Representação esquemática da estrutura do HIV-1.



Fonte: Manual Técnico para o Diagnóstico da Infecção pelo HIV-1, MS 2014⁵.

A estrutura biológica do HIV mostrada na figura 4 é composta por proteínas estruturais, enzimas virais e proteínas acessórias que possuem as seguintes funções^{8,9}.

1-Proteínas estruturais:

- Matriz proteica (p17): forma uma camada na superfície interna da membrana viral. Tem papel central quando novos vírus eclodem na superfície da célula infectada.
- Capsídeo (p24): forma uma membrana cônica ao redor do RNA viral favorecendo sua entrada na célula durante a infecção.
- Proteínas do envelope (gp120 e gp 41): se ligam aos receptores na superfície da célula hospedeira e penetram para infectá-la com o RNA viral
- Proteína do núcleo-capsídeo: forma um complexo estável com o RNA viral, protegendo-o.

2- Enzimas virais

- Transcriptase reversa (p66, p51): responsável por construir uma cópia de DNA do genoma RNA viral, que é então usada para produzir novos vírus. Muitos ARV usados no tratamento contra o HIV agem bloqueando sua ação.
- Integrase (p31): pega a cópia de DNA do genoma viral e insere no genoma da célula infectada. Desta maneira o HIV pode ficar quiescente por décadas. Também é alvo de ação de medicamentos ARV.

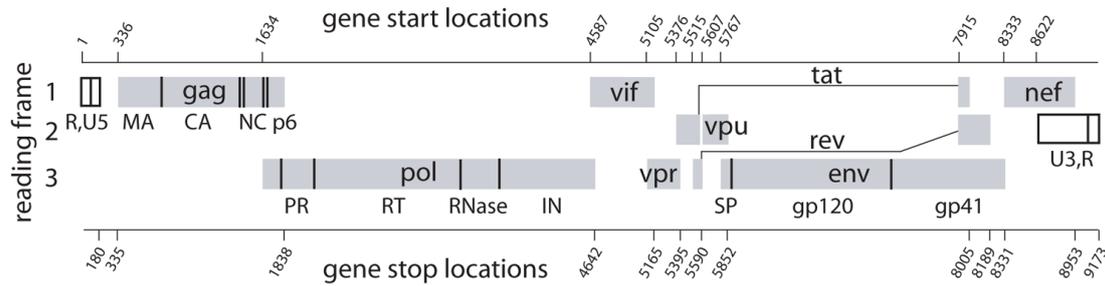
- Protease (p10): Enzima essencial para maturação das partículas do HIV que são longas e são então quebradas pela protease em peças funcionais. Também é bloqueada por ARV.

3- Proteínas acessórias:

- Vpu (proteína viral u): ajuda o vírus a escapar da célula durante o brotamento, enfraquecendo a interação das proteínas no novo envelope com os receptores celulares. Forma também um canal iônico na membrana viral.
- Vif (fator de infectividade viral): ataca uma das proteínas de defesa da célula, forçando-a a se autodestruir.
- Vpr (proteína viral r): guia o genoma viral para o núcleo após a infecção
- P6: está envolvido na incorporação do Vpr em novos vírus.
- Nef (fator regulador negativo): força a célula infectada a parar com a produção de proteínas importantes para sua defesa. É importante na progressão da infecção para doença.
- Nev (proteína reguladora do vírion): se liga ao RNA viral e regula sua divisão e transporte.
- Tat (proteína transativadora da transcrição): se liga ao RNA viral e incrementa a quantidade de proteína produzida.

Cada fita de RNA do genoma do HIV contém cerca de 9700 nucleotídeos, possuindo a informação necessária para sintetização de todas as proteínas virais⁸. Os genes principais gag (grupo antígeno), pol (polimerase) e env (envelope) codificam as principais proteínas assim como as enzimas essenciais como a transcriptase reversa e a polimerase. O gene gag fornece a estrutura física do vírus, o pol é responsável pelo mecanismo básico pelo qual os retrovírus se reproduzem e os outros ajudam o HIV a entrar na célula do hospedeiro e incrementam sua reprodução. O HIV ainda tem dois elementos reguladores: Tat (ativador da transcrição) e Ver (regulador da expressão das proteínas do virion), (Figura 5).

Figura 5 - Organização da estrutura protéica RNA do genoma do HIV-1



Fonte: Watts et al, 2009¹⁰.

Os principais alvos do HIV são as células que expressam a molécula CD4 como os linfócitos T CD4+, monócitos e macrófagos. O HIV se liga então à célula-alvo com um co-receptor (CCR5 ou CXCR4), resultando em uma fusão do envelope do vírus com a parede da célula do hospedeiro, permitindo sua entrada na célula. As células CD4+ do intestino são um alvo principal e o vírus se dissemina difusamente logo após a infecção, incluindo células do sistema nervoso central. Segue-se então replicação viral, liberação de virions do HIV e morte da célula CD4+, levando com o tempo a depleção progressiva dos linfócitos CD4+ e comprometimento da imunidade celular, a marca característica da infecção pelo HIV¹¹.

Em uma pequena quantidade de células T CD4, o vírus ao entrar se integra ao seu genoma, que entra em uma fase quiescente como um linfócito CD4 de memória, albergando a infecção de forma latente para ativação posterior meses ou anos depois, constituindo-se em um reservatório da infecção pelo HIV. Esta infecção latente é que permanece uma barreira para a cura definitiva da infecção com os tratamentos atualmente disponíveis¹².

História do HIV/AIDS

A Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS) foi inicialmente descrita em 1981 através do relato de casos de homossexuais masculinos em São Francisco e Nova Iorque com quadro de pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* (então denominado *Pneumocystis carinii*), Sarcoma de Kaposi e comprometimento do sistema imune, provavelmente atribuível a uma etiologia infecciosa¹³. Posteriormente, em 1983 foi isolado de pacientes com AIDS um agente viral simultaneamente pelos pesquisadores Luc Montagnier, na França, e Robert Gallo, nos Estados Unidos, que foi denominado inicialmente de LAV (*linphadenopathy associated vírus*)

e HTLV-III (*Human T-Lymphotropic Virus Type III*) respectivamente^{14,15}. Em 1986 ele foi reconhecido por um comitê internacional como capaz de infectar seres humanos e passou a ser chamado de HIV 1 (Human Immunodeficiency Virus Type 1). Neste mesmo ano foi identificado um novo agente viral muito semelhante ao HIV, que foi chamado de HIV 2¹⁶.

Em 1985 foi desenvolvido o primeiro teste comercial para detecção do HIV que teve impacto importante para o controle dos hemoderivados em bancos de sangue, e em 1987 foi feito o primeiro ensaio clínico randomizado que mostrou benefício em se tratar pacientes com Zidovudina (AZT), dando início a uma corrida sem precedentes para desenvolvimento de novas drogas, transformando a AIDS de uma doença de evolução fatal em uma patologia controlável, de caráter crônico, com sobrevida longa e com melhora cada vez maior na qualidade de vida¹⁷.

Os primeiros casos de HIV descritos na infância foram publicados em maio de 1983 em Nova Jersey (Estados Unidos), embora casos isolados de lactentes com quadro de imunodeficiência de etiologia não esclarecida houvessem sido relatados pelo CDC em dezembro de 1982¹⁸. Oleske et al. relataram oito casos de lactentes no primeiro ano de vida com uma síndrome de imunodeficiência de origem desconhecida caracterizada por redução nas taxas de linfócitos CD4, hipergamaglobulinemia e manifestações clínicas similares às encontradas em adultos portadores de AIDS, como anemia, candidíase oral persistente, pneumonia por *pneumocystis*, além de falência no crescimento, febre, exantema e hepatoesplenomegalia, e cujas mães apresentavam como fatores de risco uso de drogas endovenosas, exposição a derivados de sangue ou comportamento sexual promíscuo, sugerindo a possibilidade de um agente infeccioso que poderia estar sendo transmitido a estas crianças¹⁹.

Assim como na população adulta o tratamento do HIV também se mostrou efetivo na pediatria, sobretudo após meados da década de 90 com a introdução da TARVC, com redução das taxas de mortalidade de 18 mortes por 100 pessoas/ano no período pré-TARV ou com AZT monoterapia para < 0,8 mortes por 100 pessoas/ano após TARVC em países como Estados Unidos da America (EUA)^{20,21} e Reino Unido e Irlanda ²².

Epidemiologia

De acordo com dados da UNAIDS (Joint United Nations Programme on HIV/Aids) estima-se que em 2013 havia 35 (33.2 -37.2) milhões de pessoas vivendo com HIV, destas, 3.2 (2.9-3.5) milhões correspondendo a crianças com menos de 15 anos (9.1% do total) e 4 milhões

entre 15-24 anos (29% entre 15-19 anos). Este número vem aumentando mesmo que o número de novas infecções esteja diminuindo, já que as pessoas estão vivendo mais²³.

A América Latina tem aproximadamente 1.6 (1.4-2.1) milhões de pessoas infectadas pelo HIV, sendo o Brasil responsável por 47% dos casos. Apesar de uma tendência mundial ao declínio no número de novos casos diagnosticados de HIV, com países registrando até 75% de redução, o Brasil teve entre 2005 e 2013 um aumento de 11% no número de casos novos, correspondendo em 2013 a 46% dos casos novos da América Latina²³.

Ainda segundo dados da UNAIDS, o Brasil representa 2% das pessoas vivendo com HIV no mundo e, também, foi responsável por 2% das novas infecções que ocorreram no ano de 2013²³.

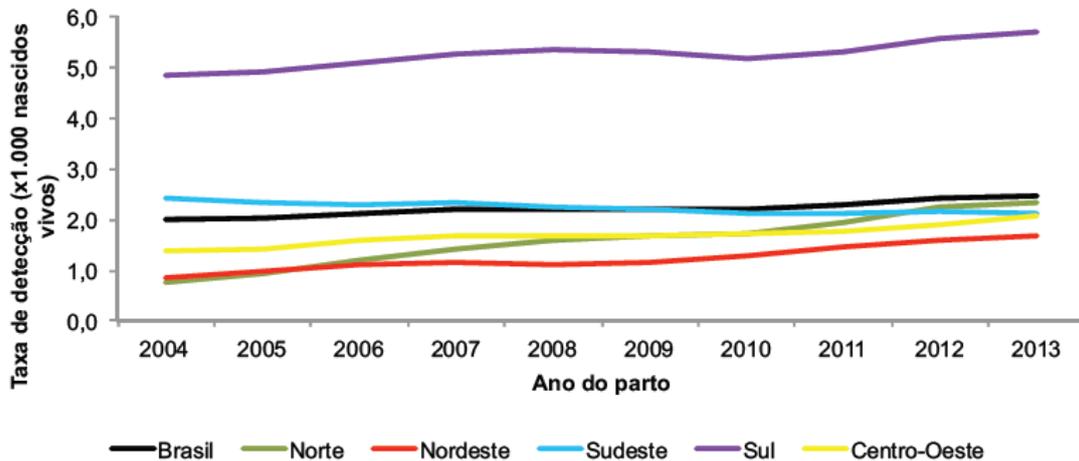
Em 2011 foi lançado o Plano Global para “eliminação de novas infecções pelo HIV em crianças e manutenção de suas mães saudáveis” que tinha por objetivo reduzir em 90% o número de novas infecções em crianças até 2015²⁴. Porém, segundo as estimativas da própria UNAIDS só deverá ser alcançada 65% da meta estipulada²³.

Em 2013, 1.3 milhões de mulheres soropositivas para HIV deram a luz, número este semelhante ao de 2009. Entretanto o número de crianças infectadas caiu de 350.000 em 2009 para 199.000 em 2013 e a taxa de transmissão vertical (TV) caiu de 25,8% em 2008 para 16% em 2013. Taxa esta ainda muito aquém dos < 2% que se pode conseguir quando todas as medidas para prevenção da TV são implementadas, como tem ocorrido em países da Europa e Estados Unidos^{11,25,26}. Em 2013 foram 240.000 (210.000-280.000) novas infecções diagnosticadas em crianças, número este 58% inferior aos 580.000 (510.000-640.000) registrados em 2001, ano com o maior número de casos novos registrados, e aproximadamente 28% menor que em 2009²³.

Nos países desenvolvidos os casos de TV são raros e considerados eventos sentinela, refletindo oportunidades perdidas de identificação da infecção pelo HIV em tempo hábil, falta de pré-natal ou má adesão à TARV²⁷. Em populações de baixa renda, que são mais gravemente afetadas pela epidemia do HIV, as maiores barreiras para uma adequada PTV são: falta de acesso a cuidados de pré-natal, baixa cobertura de testagem para HIV, acesso limitado a TARV e a necessidade de amamentação para garantir a sobrevivência da criança. Vale a pena ressaltar que, em 2013, 54% das gestantes em países de baixa e média renda não haviam sido submetidas à sorologia para HIV durante o pré-natal e que apenas 24% das crianças infectadas receberam tratamento antirretroviral²³.

No Brasil cerca de 60% dos casos esperados de gestantes soropositivas foram notificados, segundo dados do último Boletim²⁸, porém muitas gestantes são notificadas tardiamente através de teste rápido diagnóstico (TRD) no momento do parto. O que nos coloca em uma situação intermediária entre os países desenvolvidos e os de baixa renda, já que dispomos de acesso universal a TARV e a fórmula infantil é oferecida gratuitamente para as crianças expostas em substituição ao leite materno²⁹.

Figura 6: Taxa de detecção de HIV em gestantes (por mil nascidos vivos) segundo região de residência e ano do parto. Brasil, 2004 a 2013(1).



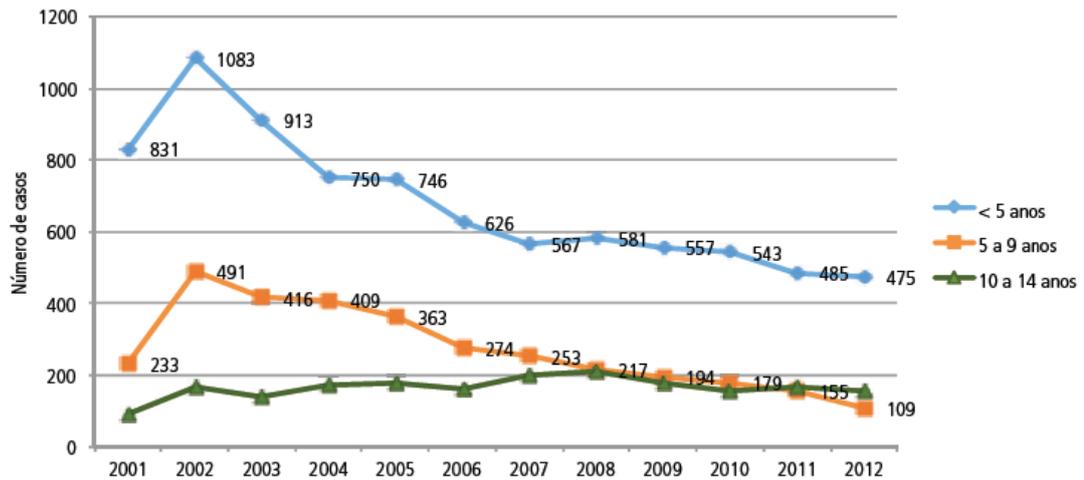
Fonte: MS/SVS/Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Nota: (1) Casos notificados no Sinan até 30/06/2013.

São estimadas 35.000 (27.000-54.000) crianças até 15 anos infectadas pelo HIV na América Latina e a cobertura de antirretrovirais para prevenção vertical do HIV varia amplamente de < 30% em países como a Venezuela e a Guatemala, chegando a 70% no Equador, México e Peru entre outros²³.

O Departamento de DST/AIDS e Hepatites Virais do Ministério da Saúde estima 734.000 pessoas vivendo com HIV/aids no Brasil, com uma prevalência de 0,4%. Deste total, 14,3% dos casos está na região Nordeste do país. As regiões Norte, Nordeste e Centro-Oeste vêm apresentando tendência linear de crescimento no número de casos novos, com estabilização na região sul e decréscimo apenas na região sudeste. Segundo o Boletim Epidemiológico do Ministério da Saúde (MS) de 2014 entre 1980 e junho de 2014 já foram notificados 37.959 casos de infecção pelo HIV em indivíduos até 19 anos, sendo 20.461 em

crianças com até 9 anos de idade²⁸. A Figura 7 mostra o número de casos notificados no Brasil até 14 anos de idade entre 2001 e 2012.

Figura 7: Número de casos de aids, notificados no SINAN, declarados no SIM e registrados no SISCEL/SICLOM, por faixa etária e ano de diagnóstico. Brasil, 2001 – 2012

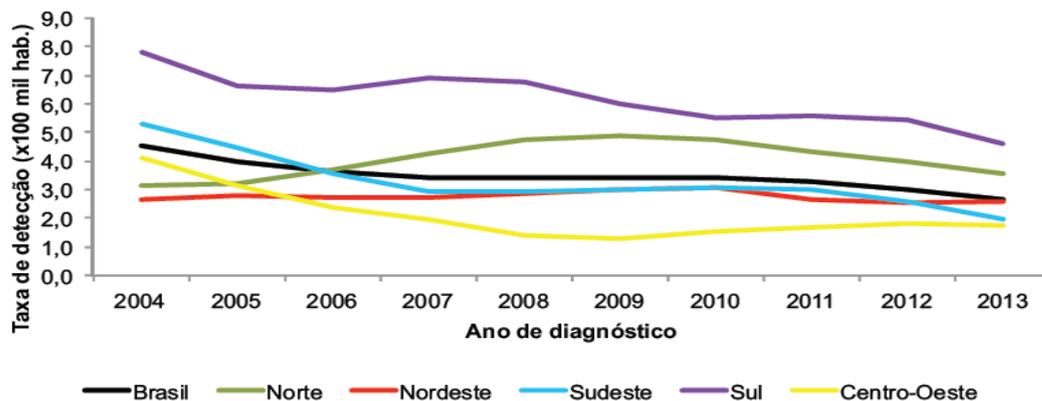


Fonte: MS/SVS/Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais.

Nota: (1) Casos notificados no Sinan e Sichel/Siclom até 30/06/2013 e no SIM de 2000 até 2012.

A taxa de detecção de casos em menores de cinco anos vem sendo utilizada como indicador *proxy* para avaliar a TV do HIV no país. Ela vem demonstrando tendência de queda no país como um todo, com diminuição de 35,7% nos últimos 10 anos (Figura 8)²⁸.

Figura 8: Taxa de detecção de aids (por 100 mil habitantes) em menores de 5 anos segundo região de residência por ano de diagnóstico. Brasil, 2004 a 2013(1).



Fonte: MS/SVS/Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais.

Nota: (1) Casos notificados no Sinan e Sichel/Siclom até 30/06/2014 e no SIM de 2000 até 2013.

Esta tendência tem ocorrido de forma desigual, sendo a queda significativa entre o período de 2004 a 2013 nas regiões Sudeste, Sul e Centro-Oeste, de 59,2, 34,3 e 67,3% respectivamente, porém houve um aumento não significativo nas regiões Norte e Nordeste de 9,1 e 13% respectivamente²⁸.

A média nacional da taxa de detecção de Aids em menores de 5 anos para o ano de 2013 foi de 2,7 casos para cada 100.000 habitantes, estando o estado da Bahia ligeiramente abaixo desta média e a cidade de Salvador acima, com cerca de 5 casos para cada 100.000 habitantes²⁸.

Transmissão do HIV na criança e evolução natural da doença

As vias de transmissão do vírus HIV na criança classicamente descritas são:

- Transmissão vertical durante a gestação, parto ou pós-parto através da amamentação.
- Contato sexual (vaginal, anal ou orogenital).
- Exposição percutânea a sangue (de agulhas ou outros objetos perfuro-cortantes contaminados).
- Exposição de mucosas a sangue ou outros fluidos corporais contaminados.
- Transfusão de sangue ou derivados contaminados.

TV é a via de infecção predominante na infância, tendo sido responsável por 99,6% das infecções notificadas no Brasil em 2012 em menores de 13 anos³⁰, sendo o foco de intervenção para o controle da epidemia infantil através dos programas de prevenção da TV. Contato sexual pode decorrer de abuso, sobretudo em crianças menores, porém aumenta de importância na adolescência com o início da vida sexual ativa. Existem relatos de transmissão decorrentes de pré-mastigação de alimentos pelo cuidador infectado com lesões em cavidade oral com posterior administração à criança³¹.

A taxa de TV do HIV, sem qualquer tipo intervenção, varia entre 15-45%, e depende de fatores maternos, relacionados ao parto e ao recém-nascido (RN), sendo o mais relevante a carga viral materna, sobretudo durante o parto e amamentação, com risco diminuído em carga

viral inferior a mil ^{32,33,34}. A TV ocorre em três momentos distintos: intraútero, durante o parto e no pós-parto, através da amamentação³².

A transmissão intraútero ocorre mais no final da gestação, no fim do terceiro trimestre, provavelmente decorrente de quebra na integridade vascular da placenta, que poderia acarretar em microtransfusões entre a circulação placentária materno-fetal nas últimas semanas da gestação. Ela é responsável por 20-25% das infecções, sendo definida quando há teste de reação em cadeia da polimerase (PCR) positivo no sangue nas primeiras 72 horas de vida ^{32,35}.

A transmissão periparto é a mais frequente, responsável por 35-50% dos casos e é definida por PCR negativo ao nascimento com posterior detecção nas primeiras semanas de vida. A transmissão pós-parto, geralmente decorrente da amamentação, responde por 25-35% das infecções e é confirmada quando o PCR é negativo ao nascimento e nas primeiras 6 semanas de vida e se torna positivo posteriormente ^{35,36,37}.

O risco de transmissão através da amamentação é estimado em 1,5% ao mês em bebês em alimentação mista (leite materno e fórmula) e 0,75% em aleitamento materno exclusivo nos primeiros seis meses de vida; 0,75% do sétimo mês em diante e 0,3% ao mês quando a mãe está em TARVC³⁸. Em países onde a não amamentação aumenta a mortalidade infantil a níveis mais importantes que a própria infecção pelo HIV, uma alternativa é manter a mãe em TARVC durante toda a amamentação, já que a carga viral materna elevada é o maior fator de aumento do risco para transmissão do HIV³².

A transmissão precoce intraútero ou no periparto costuma estar associada a um pior prognóstico, com evolução para quadros graves ainda no primeiro ano de vida com maior mortalidade. Enquanto que a infecção tardia através do leite materno pode ter uma evolução mais lenta com sintomatologia em fases mais tardias da infância ^{35,39,40}. Uma meta-análise conduzida com pacientes provenientes da África subsaariana em 2012 mostrou uma estimativa de mortalidade aos 18 meses de vida de 36% para as crianças infectadas no período pós-natal e 52% para as infectadas no peri-parto⁴⁰. Outros fatores também associados a maior mortalidade são CD4 materno inferior a 350 células/mm³ e óbito materno nos primeiros dois anos após o parto ⁴¹.

O *Spectrum Program* é um programa utilizado para projetar tendências na incidência e prevalência nos indicadores-chave da infecção pelo HIV através de cálculos estatísticos, estimando uma mediana de sobrevivência de 1.1 anos para crianças com infecção precoce (intraútero ou periparto) e 9,4 anos para infecção tardia (através do leite materno) e de 9% e 16% aos 20 anos respectivamente⁸.

O controle da infecção na infância, através dos protocolos para PTV conforme citado anteriormente, teve seu início em 1994 com a publicação do PACTG 076⁴², um marco na luta contra a TV que demonstrou redução de 67% na TV com o uso do AZT oral durante gestação, AZT venoso durante o parto e AZT oral no recém-nascido (RN) por 6 semanas. Desde então muito se conquistou no Brasil e no mundo, com possibilidade de redução para menos de 2% quando todas as medidas são adotadas, como: tratamento com terapia antirretroviral combinada durante a gestação, AZT venoso durante o parto, AZT oral profilático por 4 semanas para o RN. É recomendado parto cesárea e AZT+ Nevirapina (NVP) 3 doses oral para o RN quando carga viral materna próxima ao parto é desconhecida ou superior a mil cópias^{11,25,26,43}. Se amamentação for imprescindível, sendo mantida a TARV, há um aumento da taxa de transmissão em 0,2% a cada mês de aleitamento⁴³. Através de estudos em mães que engravidaram já em uso de TARVC tanto em países desenvolvidos quanto em países de baixa renda, estima-se que a TV em mulheres já em tratamento com boa adesão seja de apenas 0,5% durante a gestação e parto, acrescido de 0,16% a cada mês de amamentação⁴³.

Atualmente no protocolo brasileiro o AZT é feito para o RN por 4 semanas e, se a mãe não tiver feito uso de ARV na gestação ou não tiver carga viral controlada ou conhecida no final da gestação, a NVP é acrescentada ao esquema em 3 doses (0, 48 e 96 horas de vida)²⁹. Esta recomendação foi baseada em um estudo randomizado multicêntrico publicado em 2012 com gestantes que não tinham feito profilaxia durante a gestação e os bebês foram submetidos à profilaxia com AZT isoladamente, AZT + NVP ou AZT+ Lamivudina (3TC) + Nelfinavir (NFV)⁴⁵. O estudo mostrou taxa semelhante de transmissão intrauterina nos 3 grupos (5.7% no total) e taxas maiores na transmissão periparto e pós-parto entre o grupo do AZT (4.8%) quando comparado com os outros 2 grupos, que foram semelhantes entre si (2,2% e 2,4% respectivamente) com mais efeitos colaterais no segundo grupo. Vale ressaltar que o inibidor de protease (IP) oferecido foi o NFV que não é mais utilizado atualmente e é inferior aos IPs atuais, como o Lopinavir/ritonavir (LPV/r) que é o IP de escolha no protocolo brasileiro atual, embora não deva ser utilizado nos primeiros 14 dias de vida^{34,46}. Existem protocolos que sugerem utilização de três drogas para profilaxia TV sob orientação de profissional especializado, quando houver um risco de TV aumentado^{47,48} sendo uma rotina no Canadá, onde os RN são tratados com AZT+3TC+NVP em doses terapêuticas em até 72 horas de vida, com manutenção da terapêutica, caso se confirme infecção⁴⁷.

Classicamente a evolução do HIV é considerada bimodal, com cerca de 20% das crianças progredindo rapidamente para doença definidora de AIDS ainda nos primeiros meses

de vida, a maioria com comprometimento grave do desenvolvimento pômbero-estatural e neuropsicomotor, muitas vezes com sequelas neurológicas irreversíveis, sendo consideradas progressores rápidos. Os outros 80% tem evolução mais lenta, podendo em alguns casos até atingir a adolescência sem maior comprometimento clínico ou imunológico, os chamados progressores lentos. Esta diferença está relacionada, sobretudo, ao momento de infecção conforme descrito anteriormente ²⁹.

Além de implantação dos programas de PTV é necessário assegurar diagnóstico precoce destas crianças para início de TARV em tempo hábil ⁴⁹. O Estudo CHER⁵⁰ em 2008 demonstrou benefício em tratamento precoce de crianças infectadas em até 12 semanas de vida com diminuição da mortalidade em 75%, tanto que foi interrompido antes do previsto devido ao risco demonstrado de se manter os lactentes sem TARV. Passou-se então a se indicar tratamento para todas as crianças até 1 ano. A continuação do Estudo CHER em 2013 mostrou superioridade da introdução precoce da TARV por tempo limitado (por 40 ou 96 semanas) com posterior interrupção, tanto em termos de morbimortalidade quanto em termos de exposição ao ARV, com 19 e 32% das crianças respectivamente fora de tratamento ao final do estudo (4.8 anos) por não terem ainda critérios para reintrodução de TARV, sendo esta necessidade mais tardia no grupo de 96 semanas ⁵¹.

Outro estudo ainda com a população do estudo CHER mostrou que iniciar TARV com 12 semanas pode já ser tardio para um percentual grande de crianças. De um total de 403 crianças que iniciaram TARV com uma mediana de idade de 8,4 semanas, 62% já tinham alterações imunológicas/clínicas importantes ($CD4 < 25\%$ ou estágio 3-4 de doença pela classificação da Organização Mundial de Saúde - OMS). A chance de iniciar TARV em condições ideais foi menor a cada mês de atraso na sua introdução ⁵².

À medida que mais crianças infectadas são oriundas dos programas de PTV, embora em menor frequência, maior a chance de terem evolução mais desfavorável, já que provavelmente foram infectadas precocemente (intraútero ou periparto), escapando às medidas de profilaxia da TV, necessitando de rápido diagnóstico e pronto início de tratamento.

Diagnóstico, Sintomatologia e Classificação Clínico-Imunológica

O diagnóstico em lactentes menores de 18 meses não pode ser realizado como nas crianças maiores e adultos através de métodos indiretos pela pesquisa de anticorpos contra o

HIV, já que estes não diferenciam entre os anticorpos maternos passados durante a gestação e aqueles produzidos pela própria criança^{29,46,53}.

O diagnóstico em menores de 18 meses pode ser feito pelos seguintes métodos diretos (identificação do vírus ou seus antígenos): 1- cultivo do vírus, método caro, demorado e de risco; 2- detecção do ácido nucléico viral por quantificação do RNA viral plasmático (carga viral) ou detecção do ácido desoxirribonucleico (DNA) pró-viral; 3- presença do antígeno p24²⁹.

Este era, e ainda é, em regiões do mundo onde a epidemia tem maior prevalência, um sério problema enfrentado, visto que estes métodos não eram disponíveis na prática clínica e o diagnóstico antes dos 18-24 meses só era feito se a criança apresentasse sintomas de AIDS ou CD4 baixo, já indicando geralmente doença avançada, prejudicando a possibilidade de tratamento precoce. Estudo de coorte realizado na Tailândia mostrou que CD4 baixo e desnutrição tinham forte associação com mortalidade em crianças maiores, porém associação fraca ou inexistente em crianças menores, mostrando o risco de aguardar por alterações clínicas ou imunológicas para indicar tratamento em lactentes⁵⁴.

No Brasil a quantificação do RNA viral plasmático tornou-se disponível para uso na prática clínica no final dos anos 90 e é factível fazer o diagnóstico de infecção durante as primeiras semanas de vida, permitindo um início de tratamento precoce, melhorando a morbimortalidade nestas crianças.

A carga viral é o método mais utilizado, pois além de permitir o diagnóstico precocemente, pode determinar qual o momento da infecção, dando uma estimativa quanto ao prognóstico de evolução da doença conforme discutido anteriormente.

O diagnóstico de crianças com idade inferior a 18 meses deve ser realizado, com algumas pequenas diferenças de acordo com protocolo adotado, como descrito abaixo:

O protocolo americano do NIH 2015 recomenda realização de cargas virais aos 14 a 21 dias, 1 a 2 meses e 4 a 6 meses de vida. Sugerindo que o exame entre 1 a 2 meses seja preferencialmente realizado 2 a 4 semanas após a suspensão da profilaxia para TV no bebê. Caso haja um risco grande de transmissão, a carga viral deve ser realizada logo após o nascimento. Se algum destes exames for detectável, um segundo exame deve ser realizado imediatamente para confirmação diagnóstica e início de tratamento. A sorologia para HIV pode ser realizada entre 12 a 18 meses para confirmar clareamento dos anticorpos maternos (opcional). Qualquer criança com menos de 18 a 24 meses identificada como exposta ao HIV deve ter seu diagnóstico baseado em quantificação de carga viral. A realização de testes

sorológicos nesta faixa etária fica reservada para situações em que não é possível realizar a sorologia materna para confirmação diagnóstica (ex: crianças abandonadas) e deve ser seguida de confirmação por carga viral, se positiva⁴⁶.

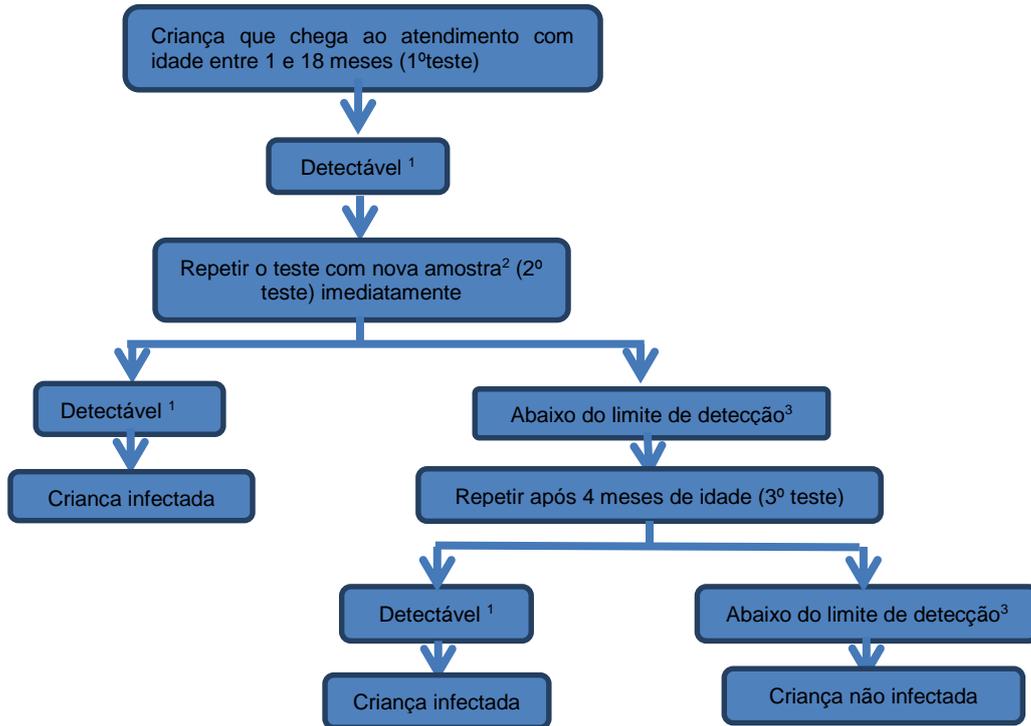
O protocolo europeu (PENTA 2015) recomenda carga viral ao nascimento, seguido de mais duas testagens: a primeira duas, e a segunda pelo menos 6 semanas após o término da profilaxia para TV. Bebê com alto risco de infecção pode necessitar uma carga viral adicional entre elas. Também se recomenda sua utilização para qualquer criança abaixo de 18 meses com necessidade de investigação para HIV. Não faz referência à necessidade de sorologia para confirmar sororreversão. Apenas ressalta que sorologia negativa em uma criança com carga viral prévia detectável não afasta infecção pelo HIV em crianças em TARV⁵³.

O protocolo brasileiro do MS 2014 recomenda investigação de crianças expostas ao HIV com a primeira carga viral entre 1 e 2 meses, seguida da segunda após os quatro meses de idade. Caso a primeira seja detectável, a segunda deverá ser realizada imediatamente para confirmação diagnóstica e início de tratamento. Caso seja indetectável, deverá ser repetida após dois meses ou após o quarto mês de vida. Sorologia em menores de 18 meses fica reservada a situações em que não é possível confirmar diagnóstico materno, devendo ser seguida de realização de carga viral, se positiva. Há recomendação de realização de sorologia entre 12-18 meses para demonstrar clareamento de anticorpos maternos (opcional)²⁹.

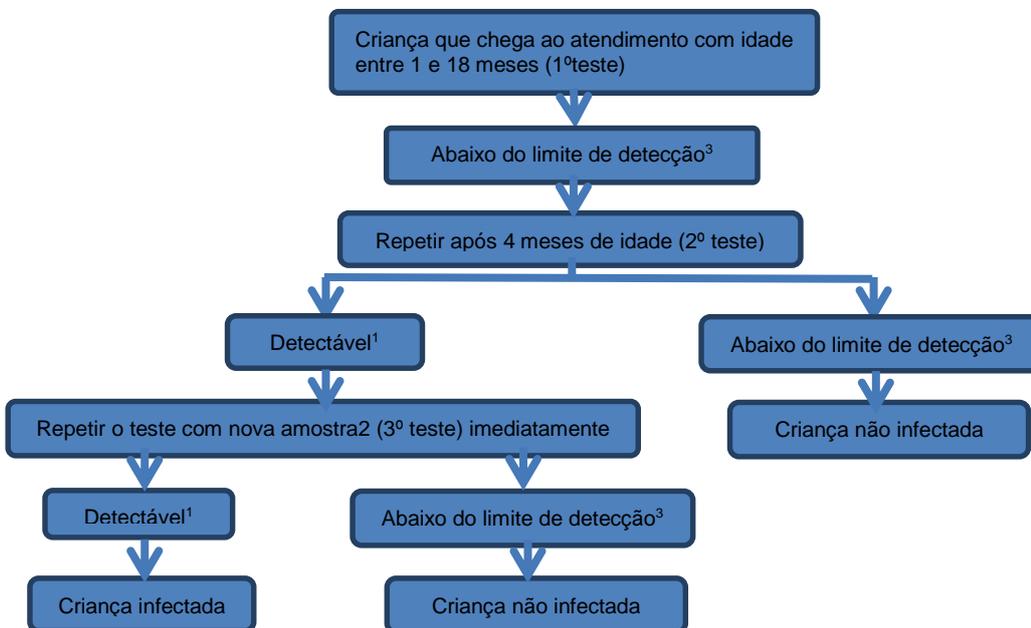
Segue abaixo o fluxograma de diagnóstico para crianças menores de 18 meses conforme o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) para Manejo da Infecção pelo HIV em Crianças e Adolescentes do MS – 2014:

Figura 9 : Algoritmo para utilização de testes para quantificação de RNA viral – carga viral em crianças entre 1 e 18 meses

Situação 1: CV detectável no 1º teste



Situação 2: CV indetectável no 1º teste



Notas:

1. Este algoritmo foi elaborado para o uso de testes de quantificação do RNA viral plasmático - carga viral. Valores até 5.000 cópias/ml sugerem resultados falso-positivos e devem ser cuidadosamente analisados dentro do contexto clínico, demandando nova determinação assim que possível.

2. Para garantir a qualidade dos procedimentos e considerando a possibilidade de contaminação e/ou troca de amostra, bem como a necessidade de confirmação do resultado obtido, recomenda-se a coleta de nova amostra e a priorização da repetição do teste no menor espaço de tempo possível.

3. Recomenda-se realizar a sorologia anti-HIV nas crianças com mais de 12 meses para documentar a sororreversão.

Fonte: PCDT crianças e adolescentes. Brasília, 2014.

Algumas considerações acerca do diagnóstico em crianças menores de 18 meses merecem ser tecidas:

1. Em todos os protocolos utilizados são necessários dois exames de carga viral detectáveis para confirmação do diagnóstico da criança infectada, embora não deva ser empecilho para o início precoce da TARV na sua impossibilidade. Os exames devem ser realizados em amostras diferentes, não podendo ser coletadas de sangue do cordão umbilical⁵³.
2. Algumas crianças são consideradas sororrevertoras tardias mantendo anticorpos por até 24 meses de vida (em torno de 14%). Geralmente apresentam Ensaio Imuno-enzimático (ELISA) positivo com western-blot (WB) ou imunofluorescência (IF) indeterminados. Se a criança não tem risco aumentado ou sintomas de doença, pode-se esperar e repetir a sorologia posteriormente. Caso haja necessidade de confirmação mais imediata, pode-se repetir carga viral que permanecerá indetectável na criança sororrevertora tardia. Fatores que podem influenciar no tempo de sororreversão são: estágio de doença materna e sensibilidade do teste utilizado^{46,53}.
3. Crianças com infecção por HIV-1 subtipo não B podem ter carga viral indetectável a depender do tipo de PCR utilizado, sendo mais recomendado o PCR em tempo real. Portadores de HIV-2 podem ter carga viral indetectável na investigação inicial e manter sorologia positiva após 18-24 meses. Esta possibilidade deve ser aventada em pacientes provenientes de regiões da África onde há incidência de infecção pelo HIV-2⁴⁶.
4. Crianças expostas a pré-mastigação de alimentos sólidos por portador de HIV³¹, aleitamento cruzado ou materno após investigação inicial negativa podem ter sido infectadas tardiamente e apresentarem sorologia positiva após 18 meses, devendo estas fontes de contaminação serem investigadas e nova carga viral deverá ser realizada para confirmação diagnóstica.
5. Não há recomendação de realização de sorologia após 18 meses nas crianças infectadas em tratamento pelo PCDT²⁹. Inclusive estudo realizado retrospectivamente com amostras de 186 crianças incluídas originalmente no estudo CHER mostrou que metade das crianças que tinham iniciado TARV até 12 semanas de vida eram soronegativas para HIV por volta dos 24 meses⁵⁵. Sendo uma das considerações do estudo a recomendação de que não se utilize a sorologia negativa após os 18 meses para excluir infecção por HIV e suspender tratamento em uma criança previamente considerada infectada. Esta recomendação é ratificada no protocolo do PENTA 2015⁵³.

6. A sorologia negativa em uma criança previamente considerada como infectada pode ser um biomarcador indicativo de que a criança tem um reservatório pró-viral de pequeno tamanho, sugerindo excelente controle da replicação viral em longo prazo, embora não a cura⁵⁶.

O diagnóstico em crianças maiores de 18 meses segue o mesmo fluxo de investigação utilizado para adultos, não havendo mais interferência dos anticorpos maternos. São utilizados testes de triagem de imunoensaio (IE) de terceira ou quarta geração, que se positivos são confirmados por testes moleculares (carga viral) ou por testes complementares do tipo WB, imunoblot (IB) e imunoblot rápido (IBR). Também podem ser empregados os fluxogramas de teste rápido diagnóstico (TRD)⁵⁷.

RNs infectados pelo HIV costumam ser assintomáticos ao nascimento, podendo passar períodos prolongados sem manifestações importantes de doença¹¹. Na presença de sinais ou sintomas inespecíficos de infecção congênita, como baixo peso ao nascimento, hepatoesplenomegalia ou colestase, outras coinfeções devem ser investigadas, como sífilis, toxoplasmose e citomegalovírus (CMV)²⁹.

O curso da doença na infância é mais rápido que no adulto devido à imaturidade do sistema imune no momento de sua infecção. Por conta disso os pacientes costumam apresentar também infecções associadas à deficiência humoral, além das manifestações de deficiência de imunidade celular habitualmente atribuída ao HIV. Hipergamaglobulinemia costuma estar presente nos lactentes infectados demonstrando ativação exacerbada, porém ineficiente, do timo, com consequente deficiência do sistema humoral.

O curso clínico da infecção pelo HIV na infância, sem TARV, costuma seguir três padrões distintos²⁹:

- Progressão rápida: caracterizada por quadros graves ainda no primeiro ano de vida e evolução para o óbito em até quatro anos de idade. Ocorre em 20% a 30% dos casos.
- Progressão normal: responsável por cerca de 70% a 80% dos casos, a progressão é mais lenta e o desenvolvimento dos sintomas pode se iniciar na idade escolar ou mesmo adolescência. Tempo médio de sobrevida sem TARV é de 9 a 10 anos.
- Progressão lenta: Ocorre em uma pequena porcentagem de pacientes (< 5%) e se caracteriza por progressão mínima ou nula com contagem normal de linfócitos T CD4 positivos (LT-CD4+).

Algumas síndromes clínicas devem sempre chamar atenção para investigação de infecção pelo HIV em uma criança que não tenha sido previamente identificada como exposta, mesmo que sejam muitas vezes inespecíficas, tais como^{11,29}:

- Infecções recorrentes de vias aéreas superiores (otites, sinusites)
- Linfadenomegalias generalizadas
- Hepato e/ou esplenomegalia
- Parotidite recorrente
- Pneumonia de repetição
- Candidíase oral persistente
- Diarréia crônica ou recorrente
- Déficit ponderal e de estatura
- Atraso no desenvolvimento neuropsicomotor (DNPM)
- Febre de origem indeterminada

As infecções bacterianas (pneumonias, otites e sinusites) costumam ser causadas pelos mesmos patógenos que nas crianças não infectadas pelo HIV, a exemplo do pneumococo. Outras manifestações pulmonares bastante sugestivas de infecção pelo HIV são: pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*, que nos menores de um ano pode ocorrer mesmo com níveis normais de CD4, com pico entre 3 e 6 meses de vida; pneumonite intersticial linfoide que geralmente ocorre em crianças com hipertrofia de outras estruturas linfáticas como gânglios e parótidas e está associada a evolução mais crônica, com sintomatologia mais leve nos primeiros anos de vida,^{11,29,58}.

Os sintomas neurológicos mais comuns são atraso no DNPM, hipo ou hipertonia e alteração da marcha. Manifestações hematológicas são frequentes e podem incluir anemia, neutropenia e/ou plaquetopenia. São comuns também manifestações cutâneas como eczema, seborreia, prurigo-estrófulo, além de infecções cutâneas bacterianas, virais (molusco contagioso, verruga simples e herpes) e fúngicas (tinhas). Manifestações menos frequentes são as cardiovasculares (miocardiopatia, derrame pericárdico, hipertensão, vasculopatia e anormalidades de condução) e as renais (acidose tubular renal, insuficiência renal e proteinúria). Outras alterações laboratoriais comuns são hipergamaglobulinemia e elevação das enzimas hepáticas^{11,29}.

O Centers for Disease Control and Prevention (CDC) estabeleceu em 1994 a classificação clínico-imunológica (ANEXO B) que é baseada nas manifestações clínicas de doença e no valor do CD4 por faixa etária⁵⁹. Ela vem sendo utilizada como parâmetro para

estadiamento de doença e indicação de introdução de TARV pelos guias de tratamento propostos no Brasil desde 1996²⁹.

Em 2014 esta classificação foi revista pelo CDC que adotou novos critérios visando adequá-la às recentes mudanças nos critérios diagnósticos, incluindo: 1- reconhecimento de infecção precoce pelo HIV; 2- diferenciação entre infecção pelo HIV-1 e pelo HIV-2; 3- consolidação do sistema de estágios para todas as faixas etárias (adultos/adolescentes e crianças); 4- simplificação dos critérios para definição de doenças definidoras de AIDS; 5- revisão de critérios para definição de diagnóstico sem evidência laboratorial⁶⁰.

Esta nova proposta classifica a infecção pelo HIV em 5 estágios. O estágio 0 ou infecção precoce é reconhecido quando o paciente tem uma sorologia para HIV negativa em até 6 meses antes do diagnóstico. Os estágios 1-3 são definidos pelo valor do CD4 (Figura 7) e o último estágio é o desconhecido.

Figura 7: Estadiamento da infecção pelo HIV baseada no valor do CD4 (absoluto ou percentual) por faixa etária:

Idade na data do exame CD4	≥ 1 ano		1-5 anos		≥ 6 anos	
	Céls/ μ l	%	Céls/ μ l	%	Céls/ μ l	%
1	≥ 1.500	≥ 34	≥ 1.000	≥ 30	≥ 500	≥ 26
2	750-1499	26-33	500-999	22-29	200-499	14-25
3	< 750	< 26	< 500	< 22	< 200	< 14

Considerações:

1- O estágio é baseado primeiramente no valor absoluto do CD4; o CD4 absoluto tem precedência sobre o relativo. Devendo o percentual ser considerado apenas na ausência da contagem absoluta.

2- Existem três situações nas quais o estadiamento não está baseado nesta tabela: a- se houver critério para o estágio 0; b- se o paciente apresentar uma doença definidora de AIDS e não tiver critérios para o estágio 0, será considerado estágio 3 independentemente do valor de CD4; c- se o paciente não apresentar critérios para estágio 0 e não se tiver informações sobre o valor de CD4 será classificado como desconhecido - estágio 5.

Os protocolos americano e europeu recomendam em situações de divergência entre o valor de CD4 absoluto e o percentual levar em consideração o valor absoluto^{46,53}. O protocolo brasileiro orienta a levar em consideração preferencialmente o valor percentual em crianças até cinco anos de idade e o valor absoluto a partir dos seis anos²⁹.

O CDC também fez algumas modificações nas doenças definidoras de AIDS (ANEXO C) permanecendo infecções bacterianas múltiplas ou recorrentes apenas para crianças menores de seis anos e câncer invasivo de colo de útero e tuberculose pulmonar apenas para crianças com seis anos ou mais.

A OMS também tem um estadiamento de doença baseado apenas em critérios clínicos, pois prevê que nem sempre exames como CD4 e carga viral estão facilmente disponíveis em todos os lugares do mundo (ANEXO D)⁶¹.

Sobrevida e Tratamento Antirretroviral em crianças e adolescentes

O tratamento ARV na pediatria, seguindo os passos da terapia em adultos, evoluiu desde AZT monoterapia no início dos anos 90, passando para terapia dupla, geralmente com AZT + Didanosina (DDI) ou AZT + 3TC, e finalmente, a partir de 1997, com esquemas com três drogas, inicialmente denominados de HAART (highly active antiretroviral therapy) e atualmente TARVC, que mudou o curso da história, prolongando sobrevida e permitindo chegada à idade adulta⁶². Estudo realizado na Califórnia mostrou aumento na sobrevida em 5 anos de 50% para 88% quando pacientes usaram HAART⁶³.

Um estudo americano prospectivo (PACTS-HOPE) acompanhou a tendência na mortalidade de crianças infectadas verticalmente entre 1986-2004, com queda de 18 para 6,9 e depois 0,8 por 100 pessoas-ano entre os anos de 86-90 (sem tratamento ARV ou AZT monoterapia), 91-96 (mono ou dupla terapia) e 97-01 (HAART) respectivamente²¹. Outro estudo (PACTG 219/219C) mostrou queda na taxa de mortalidade de 7,2 para 0,8 por 100 pessoas-ano entre 1994 e 2000 respectivamente, com estabilização neste patamar até 2006. A mortalidade ainda assim é 30 vezes maior que para a população pediátrica americana em geral²⁰. Na Irlanda e Reino Unido a mortalidade caiu de 8,2 por 100 pessoas-ano até 1997 para 0,9 entre 2000-2002 e 0,6 de 2003-2006 respectivamente³⁶. Um estudo brasileiro retrospectivo realizado em Minas Gerais mostrou taxa de mortalidade de 5,1 e 0,8 por 100 pessoas-ano em crianças

sem e com TARVC respectivamente⁶⁴. Outro estudo brasileiro mostrou uma redução na mortalidade de 63,6% na era pós-HAART⁶⁵. Em países subdesenvolvidos também é evidente a melhora na sobrevivência com a introdução de TARV⁶⁶. No entanto, ainda aquém do descrito em países desenvolvidos: um estudo realizado no Congo mostrou taxa de mortalidade de 3,2 e 6,0 por 100 pessoas/ano em crianças com e sem HAART respectivamente⁶⁷; outro na África do Sul descreveu taxa de 4,7 por 100 pessoas/ano em 5 anos de seguimento⁶⁸ e outro na África subsaariana apresentou uma taxa de 2,25 por 100 pessoas/ano⁶⁹.

Um artigo de revisão sistemática comparou a mortalidade de crianças e adolescentes em TARVC entre países de baixa renda e países desenvolvidos e encontrou uma taxa de mortalidade nas coortes 5 vezes maior (7,6% X 1,6%) e taxa de mortalidade por 100 pessoas/ano 9 vezes maior (8.0 X 0.9) nos países subdesenvolvidos. Os fatores de risco para mortalidade apontados foram CD4 baixo, carga viral elevada e baixo peso ao início do tratamento que foram mais evidentes nos países de baixa renda (- 2.2 x - 0.4 z score, 12% x 23% e 5.5 log x 4.7 log respectivamente)⁷⁰. Além disso, nos países subdesenvolvidos, idade menor ao início do tratamento também foi fator de risco para mortalidade^{54,66,68,69,71}, o que não foi observado de forma consistente nos estudos em países desenvolvidos^{54,68}. Tudo isso reflete e reforça a necessidade de diagnóstico e tratamento precoces.

O tratamento na pediatria geralmente segue a evolução do tratamento em adultos, com a maioria dos ARV sendo introduzidos através de dados extrapolados de estudos em população adulta, devido à falta de estudos clínicos e de farmacocinética randomizados em crianças. Além disso, a criança estará exposta ao tratamento, em média, por cerca de 20 anos a mais que os adultos. No entanto um número menor de esquemas é disponível, não existindo tratamento combinado para as crianças menores (sobretudo no Brasil) como para adultos. Com o desgaste natural que ocorre em todo tratamento de longo prazo, muitas vezes ao chegar à adolescência, quando poderia ser então beneficiado com esquemas com drogas combinadas, o paciente provavelmente já estará com resistência aos medicamentos de primeira linha. Portanto, necessitará de múltiplas drogas com esquemas posológicos inadequados sendo difícil manter a adesão, favorecendo falha terapêutica^{25,72}.

O tratamento antirretroviral em pediatria visa²⁹:

- Reduzir a morbimortalidade e melhorar a qualidade de vida;
- Propiciar crescimento e desenvolvimento adequados;

- Preservar, melhorar ou reconstituir o funcionamento do sistema imunológico, reduzindo a ocorrência de complicações infecciosas e não infecciosas;
- Proporcionar supressão máxima e prolongada da replicação do HIV, reduzindo o risco de resistência aos antirretrovirais;
- Minimizar a toxicidade da terapia antirretroviral.

A escolha do esquema antirretroviral mais adequado para determinado paciente deve ser individualizada e levar em conta alguns critérios como^{29,46,53}:

- Dados de literatura que demonstrem sua capacidade de manter supressão virológica prolongada, melhora imunológica e clínica, preferencialmente provenientes de estudos em população pediátrica e não de adultos.
- O grau da experiência com o uso da droga ou esquema em crianças.
- A incidência e o tipo de efeitos colaterais a curto e longo prazo da droga ou esquema, com atenção especial ao relato de toxicidade em crianças.
- Disponibilidade e aceitabilidade de formulações apropriadas para o uso pediátrico; incluindo palatabilidade, facilidade de preparo e armazenamento (ex:pó, necessidade de refrigeração), volume dos líquidos, tamanho e número de comprimidos.
- Número de doses, restrições alimentares (ex:jejum) e,
- Potencial de interação com outras drogas.

Atualmente há um consenso em que todas as crianças abaixo de um ano de idade devem ser tratadas assim que diagnosticadas, independentemente de sintomas clínicos ou valores de CD4, por tudo que já foi exposto anteriormente. Porém ainda não há a mesma convicção em relação às crianças maiores. Um estudo multicêntrico randomizado (PREDICT) com 300 crianças do Camboja e da Tailândia com idades entre 1-12 anos ao diagnóstico não mostrou diferença na sobrevida livre de AIDS nos grupos tratados apenas se CD4 < 15% (tratamento tardio) ou logo ao diagnóstico (tratamento precoce), com taxas de sobrevida em 144 semanas de seguimento de 98,7 e 97,9% respectivamente⁷³. Um artigo de revisão sistemática publicado em 2014 concluiu que ainda não está claro se existem benefícios clínicos em se tratar crianças assintomáticas entre 1-3 anos⁷⁴.

Em relação ao comprometimento neurológico, que é uma das consequências mais desastrosas da infecção precoce pelo HIV, geralmente com sequelas irreversíveis mesmo após

controle imunológico e virológico, a avaliação neurológica das crianças que iniciaram tratamento precoce até 11 meses de vida foi semelhante à apresentada por crianças não infectadas pelo HIV e significativamente melhor que nas crianças do grupo de tratamento tardio⁷⁵. No entanto, após o primeiro ano de vida não houve diferença no DNPM de crianças com início de tratamento logo após o diagnóstico ou após apresentarem critérios clínico-imunológicos. Ambos os grupos apresentaram desempenho inferior ao de crianças não infectadas, como mostrou o estudo PREDICT⁷³. Mais uma vez reforçando a necessidade de diagnóstico e tratamento precoce.

No Brasil desde 1996 são elaborados pelo MS protocolos com recomendações para terapia antirretroviral em crianças e adolescentes que são periodicamente atualizados com base nos avanços que vão ocorrendo no Brasil e no mundo. O último Protocolo Clínico e Diretrizes para Tratamento (PCDT) foi publicado em 2014 e serve de base para liberação dos ARV em todo país²⁹.

Podemos resumir as indicações vigentes para início de tratamento nos principais guias mundiais como segue:

1-Parâmetros clínicos, imunológicos e virológicos para início da terapia antirretroviral em crianças, por faixa etária (PCDT 2014)²⁹:

Idade	Critério	Recomendação
<12 meses	Independentemente de manifestações clínicas, LT-CD4+ e carga viral	Tratar
1 a 4 anos	Critérios clínicos: - Categoria CDC B* ou C	Tratar
	ou Critérios laboratoriais: - LT-CD4+ : <25%	Tratar
	ou -Carga viral: >100.000 cópias/ml	Tratar
≥ 5 anos	Critérios clínicos: - Categoria CDC B* ou C	Tratar
	ou Critérios laboratoriais: - LT-CD4+ : <500 células/mm ³	Tratar
	OU Carga viral: >100.000 cópias/ml	Tratar

* Exceto pacientes com um único episódio de pneumonia bacteriana

2- O Painel do Department of Health and Human Services (DHHS) foi atualizado em março de 2015 e passa a adotar a classificação em estágios, conforme descrito anteriormente, como parâmetro⁴⁶:

Idade	Critério	Recomendação
<12 meses	Tratar todos	Tratamento urgente (AI < 12 semanas, AII > 12 semanas)
1 a 6 anos	Estágio 3 CDC d. definidora AIDS ^b	Tratamento urgente (AI*)
	Estágio 3 CDC imun. ^d CD4 <500	Tratamento urgente (AI*)
	Sintomas moderados ^b	Tratar (AII)
	CV >100.000 ^c	Tratar (AII)
	CD4 ^d 500-999	Tratar (AII)
	Assintom./sint. leves ^b e CD4 ^d ≥1000	Considerar tratamento (BIII)
≥ 6 anos	Estágio 3 CDC d. definidora AIDS ^b	Tratamento urgente (AI*)
	Estágio 3 CDC imun. ^d CD4 <200	Tratamento urgente (AI*)
	Sintomas moderados ^b	Tratar (AII)
	CV >100.000 ^c	Tratar (AII)
	CD4 ^d 200-499	Tratar (AI* CD4<350 e AII* CD4 350-499)
	Assintom./sint. leves ^b e CD4 ^d ≥500	Considerar tratamento (BIII)

Observações:

1. Grau de recomendação: A: forte; B: moderado; C: opcional.
2. Grau de evidência: I: dados de estudos controlados randomizados em crianças (* em adultos) II: dados de estudos não randomizados ou coorte em crianças (* em adultos) III: opinião do especialista
3. b- a classificação das doenças definidoras de AIDS e sintomatologia estão descritos nos Anexos (A e B)
4. d- valores de CD4 e CV devem ser repetidos para confirmação.
5. O tratamento urgente deve ser instituído em até 2 semanas. Nos casos com indicação de tratar sem urgência pode-se trabalhar mais a adesão dos pais/cuidadores e paciente. Pacientes em que se optou por postergar tratamento devem ser monitorizados de perto.

3- Resumo das recomendações para início de tratamento proposto pela OMS e na Europa:

Idade	OMS 2013 ⁵³	PENTA 2015 ⁵³
< 1 ano	Todas	Todas
1-3 anos	Todas Priorizar 1-2 anos Estágio OMS 3 e 4 CD4 ≤ 750 CD4% ≤ 25	CD4 ≤ 1.000 CD4% ≤ 25 Estágio OMS 3 e 4 CDC Categorias B e C Considerar: Todas
3-5 anos	Todas Priorizar: Estágio OMS 3 e 4 CD4 ≤ 750 CD4% ≤ 25	CD4 ≤ 750 CD4% ≤ 25 Estágio OMS 3 e 4 CDC Categorias B e C Considerar: CV > 100.000
>5 anos	CD4 ≤ 500 Priorizar : Estágio OMS 3 e 4 CD4 ≤ 350	CD4 ≤ 350 Estágio OMS 3 e 4 CDC Categorias B e C Considerar: CD4 ≤ 500 e CV > 100.000

A proposta da OMS para tratar todas as crianças com até cinco anos de idade advém da dificuldade para realização de carga viral em países com recursos limitados, tentando assim diminuir a morbimortalidade por atraso no início da TARV.

Os antirretrovirais atualmente existentes para tratamento estão divididos em cinco classes de drogas⁷⁶:

- ITRN – Inibidores da Transcriptase Reversa Nucleosídicos/Nucleotídicos
- ITRNN – Inibidor da Transcriptase Reversa Não Nucleosídico
- IP- Inibidor da protease
- Inibidores de entrada (antagonista de CCR5) e fusão
- Inibidores da integrase

Os antirretrovirais disponíveis para tratamento de crianças e adolescentes no Brasil que constam do PCDT²⁹ são os seguintes por classe terapêutica:

1- ITRNN :

- Abacavir (ABC): ≥ 3 meses (comprimido 300 mg e sol. oral 20mg/ml)
- AZT + 3TC: ≥ 30 KG (comprimido 300/150 mg)
- DDI: ≥ 2 semanas (cápsula 250 e 400 mg, pó para suspensão oral 10mg/ml)
- Estavudina(D4T): desde o nascimento (pó para suspensão oral 1 mg/ml)
- 3TC: desde o nascimento (comprimido 150 mg e solução oral 10mg/ml)
- Tenofovir (TDF): ≥ 2 anos (porém não existe a apresentação pediátrica no Brasil , comprimido 300 mg , só para crianças ≥ 35 Kg)

- AZT: desde o nascimento (cápsula 100 mg e solução oral 10 mg/ml)

2- ITRNN

- NVP: desde o nascimento (comprimido 200 mg e suspensão oral 10mg/ml)
- Efavirenz (EFV): ≥ 3 anos (comprimidos 200 e 600 mg e solução oral 30 mg/ml) pode ser usado em crianças > 3 meses e 3,5 kg porém não há registro no Brasil.

- Etravirina (ETV): ≥ 6 anos e 16 Kg (comprimido 100 mg), comprimido pediátrico ainda não é disponível no Brasil.

3- IP

- Atazanavir (ATV): ≥ 6 anos e 15 Kg (cápsula de 200 e 300 mg), porém 200 mg é a dose para maiores de 20 Kg.

- Darunavir (DRV): ≥ 6 anos (comprimidos 75,150, 300 e 600 mg) solução oral ainda não disponível no Brasil.

- Fosamprenavir (FPV): ≥ 2 anos (comprimido 700 mg e suspensão oral 50 mg/ml)
- Lopinavir/ritonavir (LPV/r): ≥ 14 dias de vida (comprimidos 100/25 e 200/50 mg e solução oral 80mg/ml) necessita refrigeração

- Ritonavir (RTV): apenas para associação com outros IPs (comprimido de 100 mg e solução oral 80mg/ml)

- Saquinavir (SQV): ≥ 16 anos (cápsula de 200mg)

Tipranavir (TPV): ≥ 2 anos (cápsula gelatinosa de 250 mg e solução oral 100mg/ml)

4- Inibidores de fusão

- Enfuvirtida (T-20): ≥ 6 anos (frasco-ampola 90mg/ml)

- 5- Inibidores da Integrase
 - Raltegravir (RAL): ≥ 2 anos (comprimidos 100 e 400 mg)
- 6- Antagonistas de CCR5:
 - Maraviroque: ≥ 18 anos (comprimido 150 mg)

O tratamento deve ser composto por pelo menos 3 drogas de pelo menos 2 classes distintas para ser considerado como TARVC, que é o tratamento vigente, não sendo mais permitido terapia dupla (no Brasil desde o protocolo de 2006).

O esquema antirretroviral a ser utilizado varia de acordo com o protocolo a ser seguido, mas é, de um modo geral, semelhante devido ao número limitado de drogas para tratamento liberadas para população pediátrica. Um estudo americano publicado em 2013 citou que das 22 drogas aprovadas pelo *Food and Drug Administration* (FDA) para tratamento em adultos, 19 eram aprovadas para pediatria e apenas 16 apresentavam formulações pediátricas disponíveis⁷⁶. Neste mesmo trabalho são citados como aprovadas pela OMS e pelo FDA quatro co-formulações 2 em 1 e três 3 em 1 em comprimidos pediátricos dose fixa, sendo que nenhuma delas é disponibilizada no Brasil. Além disso, dos quatro 2 em 1, um contém estavudina (D4T), droga que não vem sendo mais utilizada de rotina devido à toxicidade elevada e outro contendo TDF só pode ser usado em crianças com mais de 12 anos e 35 Kg de peso corporal. Dos três 3 em 1, um também contém D4T e outro contém três ITRNs (ABC+AZT+3TC) sendo necessário uso de outra droga para compor o esquema (exceto em algumas situações de co-infecção com tuberculose).

O PCDT faz as seguintes recomendações para início de tratamento⁴⁶:

TERAPIA INICIAL	PRIMEIRA LINHA ^a	SEGUNDA LINHA ^b
Crianças e adolescentes < 35 Kg	AZT + 3TC + ITRNN NVP < 3 anos EFV ≥ 3 anos	2 ITRN + IP/r
Crianças e adolescentes > 35 Kg	TDF + 3TC + EFV (dose fixa combinada sempre que possível)	2 ITRN + IP/r

OBS: a-Em menores de 12 anos a associação ABC + 3TC pode ser utilizada preferencialmente após realização do teste de HLA para afastar presença do HLA-B*5701. Excepcionalmente podem ser utilizadas as combinações AZT + ABC e AZT + DDI. Em maiores de 12 anos, na impossibilidade de uso do TDF deve-se usar AZT, segunda opção ABC e por último DDI. b=Deve ser o esquema preferencial nos casos de exposição intraútero ou perinatal à NVP ou situações em que o uso dos ITRNs esteja impossibilitado. Pode ser considerado nos casos em que o lactente é gravemente sintomático ou em que a carga viral é muito elevada.

O IP/r de escolha é o LPV/r. A segunda opção é o ATV/r (a partir de 6 anos) e a terceira FPV/r (a partir de 2 anos).

O Guia de tratamento da OMS de 2013 (previsto atualização em dezembro de 2015) faz as seguintes recomendações⁶¹:

Terapia ARV inicial	Primeira escolha	Alternativa
< 3 anos	ABC (ou AZT)+3TC+LPV/r	ABC+3TC+NVP AZT+3TC+NVP
3 a 10 anos e adolescentes < 35 kg	ABC+3TC+EFV	ABC+3TC+NVP AZT+3TC+EFV AZT+3TC+NVP TDF+3TC(ouFTC)+EFV TDF+3TC(ouFTC)+NVP
10 a 19 anos	TDF+3TC(ouFTC)+EFV	AZT+3TC+EFV AZT+3TC+NVP TDF+3TC(ouFTC)+EFV TDF+3TC(ouFTC)+NVP

*IP/r podem ser usados em circunstâncias especiais (ATV/r, DRV/r ou LPV/r)/ TDF para < 35 kg depende da disponibilidade da apresentação pediátrica. FTC- emtricitabina

O DHHS recomenda os seguintes esquemas ARV para tratamento inicial do HIV em crianças ⁴⁶

Esquema preferencial	
≥14 dias a < 3 anos ^a	2 ITRNs + LPV/r
≥ 3 anos a < 6 anos	2 ITRNs + EFV ^b 2 ITRNs + LPV/r
≥ 6 anos	2 ITRNs + ATV/r 2 ITRNs + EFV 2 ITRNs + LPV/r
Esquema alternativo	
> 14 dias	2 ITRNs + NVP ^c
≥ 3 meses a < 6 anos e ≥ 10 Kg	2 ITRNs + ATV/r
≥ 2 anos	2 ITRNs + Ral ^d
≥ 3 anos a < 12 anos	2 ITRNs + DRV/r (12/12 hs)
≥ 12 anos	2 ITRNs + DRV/r (1 vez ao dia)
≥ 12 anos e ≥ 40 Kg	2 ITRNs + Dolutegravir (DTG)

Esquemas para uso em circunstâncias especiais	
≥ 4 semanas a < 2 anos e ≥ 3 Kg	2 ITRNs + Ral ^d
≥ 6 meses	2 ITRNs + FPV/r
≥ 2 anos	2 ITRNs + NFV
Adolescente virgem de tratamento ≥ 13 anos e > 39 anos	2 ITRNN + ATV (sem RTV)
Dupla de ITRN preferencial para uso nos esquemas	
Nascimento aos 3 meses	AZT + 3TC ou FTC
≥ 3 meses a ≤ 12 anos	ABC + 3TC ou FTC AZT + 3TC ou FTC
≥ 13 anos Tanner 3	ABC + 3TC ou FTC
≥ 13 anos Tanner 4 e 5	ABC + 3TC ou FTC TDF + 3TC ou FTC
Dupla de ITRN alternativa para uso nos esquemas	
≥ 2 semanas	DDI + 3TC ou FTC AZT + DDI
≥ 3 meses	AZT + ABC
Crianças e adolescentes Tanner 3	TDF + 3TC ou FTC
≥ 13 anos	AZT + 3TC ou FTC
Dupla de ITRN alternativa para uso em circunstâncias especiais	
D4T + 3TC ou FTC TDF + 3TC ou FTC (pré púberes ≥ 2 anos e adolescentes Tanner 1 e 2)	

a= LPV/r não deve ser utilizado em RNs antes de atingirem 42 semanas de idade pós-menstrual (contando a partir da data da última menstruação materna) e 14 dias após o nascimento; b= EFV é licenciado para ≥ 3 meses e peso ≥ 3,5 Kg mas não é recomendado pelo Painel como terapia inicial para ≥ 3 meses até 3 anos. Exceto se contracepção garantida, também não é recomendado para adolescentes sexualmente ativas; c= NVP não deve ser usado em adolescentes do sexo feminino com CD4 > 250/mm³, a menos que os benefícios claramente suplantem os riscos. NVP é aprovada pelo FDA para tratamento de RNs > 15 dias; d= Raltegravir em comprimidos ou tabletes mastigáveis podem ser usados como uma alternativa. O uso de Raltegravir em grânulos ou tabletes mastigáveis em lactentes e crianças de 2 semanas a 2 anos pode ser considerado em circunstâncias especiais.

O Painel considera que não há dados quanto às doses adequadas a serem usadas que respaldem propor nenhum esquema de TARVC efetivo para RNs com menos 14 dias de vida. O Painel só recomenda uso de ABC se teste HLA for negativo para HLAB*5701. Os inibidores de integrase ou antagonistas de CCR5 não estão recomendados para tratamento inicial como esquema preferencial em pacientes pediátricos por falta de dados que corroborem seu uso em crianças, como ocorre em adultos⁴⁵.

As recomendações do PENTA para TARV inicial na Europa são descritas a seguir⁵³:

Esquema		< 1 ano	1-3 anos	3-6 anos	6-12 ano	>12 anos
Preferencial	Terceira droga	LPV/r NVP	LPV/r NVP	LPV/r EFV	ATV/r EFV	ATV/r DRV/r EFV
	Dupla ITRN	ABC*+3TC (AZT se NVP) [†]	ABC*+3TC (AZT se NVP e comprometimento SNC ou CV alta) [†]	ABC*+3TC	ABC*+3TC	TDF/FTC [£] ABC*+3TC (se CV < 10 ⁵ cópias/ml)
Alternativa	Terceira droga	–	–	NVP DRV/r	NVP LPV/r DRV/r	NVP LPV/r RAL** DTG
	Dupla ITRN	AZT [§] +3TC	AZT [§] +3TC	AZT [§] +3TC TDF+3TC (FTC)	AZT [§] +3TC TDF+3TC (FTC)	ABC*+3TC

*Antes de introduzir ABC os pacientes devem ser testados para afastar positividade para HLA B*5701;

[†]Para crianças abaixo de 1 ano considerar indução com 4 drogas em esquema com NVP e entre 1-3 anos pode também ser considerado adicionar AZT se carga viral > 10⁵ cópias/ml ou sinais de envolvimento do sistema nervoso central (SNC) até carga viral suprimida por pelo menos 3 meses, seguido de manutenção com 3 drogas; [£] TDF/FTC é preferido em crianças maiores com CV > 10⁵ cópias/ml. Alguns especialistas não recomendam seu uso antes do término da puberdade; [§] AZT não deve ser usado, se possível, salvo em situações já descritas; **Em situações especiais (ex: resistência transmitida ou toxicidade) RAL pode ser usado em esquema inicial em < 12 anos.

Os protocolos americano, brasileiro e europeu recomendam realização de genotipagem pré-tratamento^{29,46,53}. É considerada uma resposta virológica adequada à TARV, supressão viral (carga viral abaixo do limite de detecção) em até 6 meses após o início do tratamento. Caso isso não ocorra deve-se reforçar adesão e avaliar necessidade de nova genotipagem²⁹.

Uma vez iniciado tratamento ele deve ser mantido por toda vida. Até o presente momento não há dados que respaldem interrupções no tratamento após seu início. O relato do “bebê de Mississippi” que foi tratado com TARVC com 36 horas de vida, posteriormente abandonou tratamento e não demonstrava sinais de infecção pelo HIV causou grande expectativa quanto à possibilidade de cura do HIV com tratamento precoce⁷⁷. Apesar de posteriormente replicação viral ter voltado a ocorrer, pode abrir caminho para posterior interrupção programada de tratamento. O estudo CHER mostrou que crianças assintomáticas (com CD4 ≥ 25%) que

iniciaram tratamento precoce (até 12 semanas de vida) não tiveram evidência de maior progressão de doença com interrupção da TARV após 40 ou 96 semanas de tratamento e ao seu final (5 anos) 19% e 32% das crianças respectivamente continuavam sem reintrodução da TARV⁵¹. Porém como não houve grupo comparativo sem interrupção da TARV não foi possível concluir que nestas crianças que iniciaram TARV antes de indicação clínica ou imunológica a interrupção após o período de maior gravidade da doença (primeiro ano de vida) seria a melhor estratégia⁵³. Outro estudo que abordou interrupção planejada de tratamento foi o PENTA 11, que não mostrou maior frequência de desfechos clínicos graves no grupo que interrompeu tratamento e mostrou que crianças que iniciaram TARV com CD4 basal menor tiveram queda mais rápida do CD4 após interrupção e crianças mais jovens tiveram melhor recuperação do CD4 após reintrodução da TARV⁷⁸. Este estudo teve uma extensão com reavaliação após 2 anos com as mesmas conclusões⁷⁹.

TARVC inicial com LPV/r mostrou melhor resposta terapêutica que NVP mesmo em pacientes que não haviam sido expostos a NVP para PTV⁸⁰. Uma das possíveis explicações é a carga viral muito elevada para um esquema com baixa barreira genética. Uma alternativa, proposta inclusive pelo PENTA, seria o uso de 3 ITRNs + NVP⁵³. Porém um estudo de revisão sistemática não recomendou esquema inicial com 4 drogas (3 ITRN + outra classe), embora este esquema tenha apresentado melhor resposta imunológica e virológica a curto prazo, por falta de evidências de benefícios em longo prazo⁷⁰.

A resposta ao tratamento em pediatria é diferente daquela habitualmente descrita em adultos²⁵. A elevação dos valores de CD4 costuma ser mais importante com possibilidade de reconstituição imune mesmo em crianças com imunossupressão severa, sobretudo nas crianças mais jovens^{81,82}. Por outro lado o percentual de crianças que atingem a supressão viral costuma ser inferior que o relatado em população de adultos. Isso se deve em parte as elevadas cargas virais apresentadas nas crianças, sobretudo nos primeiros dois anos de vida além das dificuldades inerentes ao tratamento em pediatria, como falta de apresentações adequadas, dificuldades de adesão, falta de dados sobre farmacocinética e necessidade de um cuidador^{25,74}.

Uma meta-análise e revisão sistemática mostrou supressão virológica de 70% em 12 meses de TARVC em pacientes virgens de tratamento provenientes de países subdesenvolvidos, sendo estes dados comparáveis com os resultados de países desenvolvidos⁸³. No entanto estudos de coorte com tempo mais prolongado de seguimento mostraram respostas terapêuticas menos expressivas: um estudo multicêntrico realizado no Brasil sobre adesão e supressão viral mostrou que 57% das crianças e 49% dos adolescentes tinham carga viral < 50

cópias/ml⁸⁴; em um estudo latino americano mostrou que apenas 38% dos adolescentes (12-21 anos) infectados por TV tinham carga viral < 400 cópias⁸⁵, e outro em Recife, 52,3% das crianças e adolescentes infectados tinham CV indetectada⁸⁶. Um estudo prospectivo realizado no Reino Unido e Irlanda entre 1997-2006 mostrou que 67% das crianças e adolescentes tinham carga viral \leq 400 cópias/ml após 12 meses de tratamento e apenas 39% abaixo de 50 cópias/ml. Quando se analisava só o grupo que iniciou TARV após 2003 estas taxas aumentavam para 79% e 60% respectivamente²². A coorte francesa de adolescentes nascidos até 1993 acompanhados prospectivamente desde o nascimento apresentava na última avaliação, 54,5% dos adolescentes em TARV com carga viral \leq 50 cópias/ml⁸⁷. O PENTPACT-1, estudo multicêntrico incluindo 68 centros de 13 países da Europa, Américas do Norte e do Sul, mostrou 39% de falha virológica após 4 anos de tratamento, com 56% em menores de 1 ano e 63% em adolescentes⁸¹.

Crescer com HIV e entrada na idade adulta

A população de crianças e adolescentes infectados pelo HIV está cada vez vivendo mais, com as primeiras gerações já tendo atingindo a idade adulta. Nos países desenvolvidos as coortes em seguimento são de pacientes mais velhos com um número pequeno de crianças mais novas que nascem anualmente escapando aos programas de PTV^{25,72}.

Os serviços de saúde especializados em atendimento às crianças com HIV focaram durante muito tempo em manter estas crianças vivas e evitar doenças oportunistas, sem se preocuparem com as necessidades que viriam depois. Agora que este objetivo foi alcançado o foco deve ser outro. Estas crianças carregam consigo as marcas de terem sobrevivido ao HIV, sendo muitas vezes menores e mais fracas que seus semelhantes, com menor rendimento escolar e puberdade atrasada. Além de muitas vezes apresentarem sequelas como cegueira, surdez, diminuição da função pulmonar, distúrbios de locomoção ou cicatrizes ou marcas de lipodistrofia pelo corpo. Se faz necessária uma integração entre os serviços de atenção primária ao HIV e serviços de reabilitação, além de cuidados multidisciplinares^{25,72}.

Além disso, por terem sido expostas ao HIV e à TARV por longos anos em uma fase da vida em que os sistemas fisiológicos estavam imaturos e em desenvolvimento é fundamental que sejam monitorizadas quanto a alterações que possam apresentar a nível de SNC, alterações

metabólicas e doenças cardiovasculares, perda óssea e doenças renais. Ainda se tem pouca informação sobre os efeitos da TARV em longo prazo nesta população^{25,72,88}.

Muitos destes pacientes foram expostos a esquemas menos potentes de ARV ao longo da vida sendo, muitos deles, multiexperimentados e multifalhados aos ARVs, com extensa resistência viral, chegando à idade adulta com um perfil muito diferente dos pacientes da mesma faixa etária com aquisição do vírus por transmissão horizontal^{25,89}.

As crianças precisam ser preparadas ao longo do acompanhamento para lidarem com o fato de serem portadoras do HIV. A forma como seus cuidadores reagem à revelação diagnóstica vai interferir na adesão, conhecimento e atitude em relação ao HIV⁹⁰. A revelação diagnóstica deve ser feita antes de a criança atingir a adolescência, preferencialmente entre 8-10 anos, respeitando sua maturidade de forma individualizada. Os cuidadores devem ser preparados para isso ao longo do acompanhamento pela equipe de saúde, evitando assim que a criança tenha que lidar com a doença em uma atmosfera de insegurança e segredo^{4,14,89}.

Nossos pacientes necessitam que sejam desenvolvidas políticas específicas para que seu futuro seja discutido aberta e honestamente com eles abordando questões quanto a sucesso escolar, escolha profissional, saúde sexual e reprodutiva. Finalmente, eles devem ser transferidos para os ambulatórios de atendimento de adultos gradualmente, respeitando sua maturidade física, cognitiva e psicológica de forma individual para assegurar que não vão abandonar o tratamento, devendo os serviços desenvolver programas de transição bem definidos⁸⁹. Parafrazeando Bernays et al²⁵ “They deserve more than just been kept alive”¹.

¹ Eles merecem mais do que simplesmente serem mantidos vivos.

BIBLIOGRAFIA:

1. Gao F, Bailes E, Robertson DL et al: Origin of HIV-1 in the chimpanzee *Pan troglodytes*. *Nature*. 1999 Feb 4;397(6718):436-41.
2. Thomas Mourez, François Simon, Jean-Christophe Plantier: Non-M Variants of Human Immunodeficiency Virus Type 1 *Clinical Microbiology Reviews* July 2013 Volume 26 Number 3 p. 448–461
3. Clavel F, Guétard D, Brun-Vézinet F, et al. Isolation of a new human retrovirus from West African patients with AIDS. *Science*. 1986 Jul 18;233(4761):343-6.
4. Marlink R, Kanki P, Thior I Reduced rate of disease development after HIV-2 infection as compared to HIV-1. *Science*. 1994 Sep 9;265(5178):1587-90.
5. MANUAL TÉCNICO PARA O DIAGNÓSTICO DA INFECÇÃO PELO HIV - Ministério da Saúde - Secretaria de Vigilância em Saúde - Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Brasília, 2014.
6. Hemelaar J, Gouws E, Ghys PD, Osmanov S, and WHO-UNAIDS Network for HIV Isolation and Characterisation Global trends in molecular epidemiology of HIV-1 during 2000–2007 *AIDS*. 2011 March 13; 25(5): 679–689.
7. L. Buonaguro, M. L. Tornesello, and F. M. Buonaguro: Human Immunodeficiency Virus Type 1 Subtype Distribution in the Worldwide Epidemic: Pathogenetic and Therapeutic Implications *JOURNAL OF VIROLOGY*, Oct. 2007, p. 10209–10219
8. Stover J, Johnson P, Hallett, Marston M, Becquet R, Timaeus M. The Spectrum projection package: improvements in estimating incidence by age and sex, mother-to-child transmission, HIV progression in children and double orphans. *Sex Transm Infect* 2010;86(Suppl 2):ii16-ii21.
9. Botes L, van der Heever WMJ, Pretorius GHT. The Structural Biology of HIV. *Med Technol SA*. 2007. 21 (1) : 13-18
10. Watts JM, Dang KK, Dorelick RJ et al: Architecture and Secondary Structure of an Entire HIV-1 RNA Genome *Nature*. 2009 August 6; 460(7256): 711–716. doi:10.1038/nature08237
11. Siberry, GK : Preventing and Managing HIV Infection in Infants, Children, and Adolescents in the United States, *Pediatrics in Review* 2014;35(7):268-86.
12. Siciliano JD, Siciliano RF. HIV-1 eradication strategies: design and assessment. *Curr Opin HIV AIDS*, 2013;8(4):318-325.
13. Centers for Disease Control . Pneumocystis pneumonia: Los Angeles. *MMRW Mord Mortal Wkly Rep* 1981: 30:250-2
14. Barré-Sinoussi F, Cheermann JC, Montagnier L et al : Isolation of a T-tropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS), *Science*, 1983 May 20;220(4599):868-71
15. Gallo RC, Sarin PS, Gelmann EP, et al : Isolation of human T-cell leukemia virus in acquired immune deficiency syndrome (AIDS) , *Science*, 1983 May 20;220(4599):868-71
16. Coffin J, Haase A, Levy JA et al, What to call the AIDS virus ? *Nature* 1986;321:10.
17. Fichtl MA, Richmann DD, Grieco MH et al, The efficacy of azothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS related complex: a double-blind, placebo-controlled trial. *N Engl J Med* 1987;
18. Unexplained immunodeficiency and opportunistic infections in infants- New York, New Jersey, California. *MMWR Mord Mortal Wkly Rep* 1982: 31:652-4.

19. Oleske J, Minnefor A, Cooper R Jr, Thomas K, et al: Immune deficiency syndrome in children. *JAMA*. 1983 May 6;249(17):2345-9.
20. Brady MT, Oleske JM, Williams PL, et al: Declines in Mortality Rates and changes in Causes of Death in HIV-1-infected Children during the HAART Era. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2010 January 1; 53(1): 86-94. doi:10.1097/QAI.0b013e31811b9869f.
21. Kapogiannis BG, Soe MM, Nesheim SR, et al: Mortality Trends in the US Perinatal AIDS Collaborative Transmission Study (1986-2004) *CID* 2011;53(10):1024-1034 doi: 10.1093/cid/cir641.
22. Judd A, Doerholt K, Tookey PA, et al: Morbidity, Mortality, and Response to Treatment by Children in the United Kingdom and Ireland with Perinatally Acquired HIV Infection during 1996-2006: Planning for Teenage and Adult Care
23. The UNAIDS gap report. Geneva: UNAIDS; 2014 (http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/unaidspublication/2014/UNAIDS_Gap_report_en.pdf, accessed 28 July 2015).
24. Release P. UNAIDS and PEPFAR spotlight global progress in eliminating new HIV infections among children. 2012;(July):2010-2011. http://www.unaids.org/en/resources/presscentre/pressreleaseandstatementarchive/2012/july/20120724prglobalplan/#.Uge9nr_4uJs.
25. Hazra R, Siberry GK, Mofenson LM: Growing Up with HIV: Children, Adolescents, and Young Adults with Perinatally Acquired HIV Infection *Annu. Rev. Med.* 2010. 61:169-85 doi: 10.1146/annurev.med.0501108.151127
26. Cooper ER, Charurat M, Mofenson L, 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(5):484-94.
27. Peters V, Liu KL, Gill B, Thomas P, Dominguez K, Frederick T, et al. Missed opportunities for perinatal HIV prevention among HIV-exposed infants born 1996-2000, pediatric spectrum of HIV disease cohort. *Pediatrics*. 2004; 114(3):905-6.
28. Ministry of Health (BR). Department of DST, AIDS and Viral Hepatitis. *Epidemiological Bulletin HIV and AIDS 2014. Year III, n° 1. Until the 26th epidemiological week -June, 2014*
29. Ministry of Health (BR). Secretariat of Health Surveillance in DST and AIDS. *Clinical Protocol and Therapeutic Guidelines for HIV Management in Children and Adolescents, Brasilia, 2014.*
30. BRASIL. Ministério da Saúde - Secretaria de Vigilância em Saúde - Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. *Boletim Epidemiológico - Aids e DST; Ano II - n° 1 - até semana epidemiológica 26ª - dezembro de 2013. Disponível em www.aids.gov.br*
31. Gaur AH, Domingez KL, Kalish ML, et al: Practice of feeding premasticated food to infants: a potential risk for HIV. *Pediatrics* 2009;124(2):659-666
32. Fowler MG, Gable AR, Lampe MA et al: Perinatal HIV and Its Prevention: Progress Toward an HIV-free Generation *Clin Perinatol* 37 (2010) 699-719 doi:10.1016/j.clp.2010.09.002
33. Sperling RS, Shapiro DE, Coombs RW et al. Maternal Viral Load, Zidovudine Treatment, and the Risk of Transmission of Human Immunodeficiency Virus Type 1 From Mother to Infant. *N. Engl. J. Med.* 1996; 335:1621-9
34. Barral MFM; Oliveira GR; Lobato RC et al. Risk factors of HIV-1 vertical transmission (VT) and the influence of antiretroviral therapy (ART) in pregnancy outcome. *Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo*, 56(2): 133-8, 2014.

35. Newell ML, Coovadia H, Cortina-Borja M, et al: Mortality of infected and uninfected infants born to HIV-infected mothers in Africa: a pooled analysis, *Lancet*. 2004;364(9441):1236-43. (PubMed:15464184)
36. De Cock KM, Fowler MG, Mercier E, et al. Prevention of mother-to-child HIV transmission in resource-poor countries: translating research into policy and practice. *JAMA* 2000;283(9):1175–82.
37. Simonon A, Lepage P, Karita E, et al. An assessment of the timing of mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1 by means of polymerase chain reaction. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1994;7(9):952–7.
38. Stover J, Johnson P, Hallett, Marston M, Becquet R, Timaeus M. The Spectrum projection package: improvements in estimating incidence by age and sex, mother-to-child transmission, HIV progression in children and double orphans. *Sex Transm Infect* 2010;86(Suppl 2):ii16eii21.
39. Scott, GB, Hutto, C, Makuch RW, et al : Survival in Children with Perinatally Acquired Human Immunodeficiency Virus Type 1 Infection, *N Engl J Med* 1989; 321:1791-1796 December 28, 1989 DOI: 10.1056/NEJM198912283212604
40. Marston M, Becquet R, Ghys PD et al, Net survival of perinatally and postnatally HIV-infected children: a pooled analysis of individual data from sub-Saharan Africa *International Journal of Epidemiology* 2011;40:385–396 doi:10.1093/ije/dyq255385
41. Becquet R, Marston M, Dabis F, Moulton LH, Gray G, et al. (2012) Children Who Acquire HIV Infection Perinatally Are at Higher Risk of Early Death than Those Acquiring Infection through Breastmilk: A Meta-Analysis. *PLoS ONE* 7(2): e28510. doi:10.1371/journal.pone.0028510
42. Connor EM, Sperling RS, Gelber R, et al. 1994. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. *Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group. N. Engl. J. Med.* 331:1173–80
43. Townsend CL, Cortina-Borja M, Peckham CS, et al. 2008. Low rates of mother-to-child transmission of HIV following effective pregnancy interventions in the United Kingdom and Ireland, 2000–2006 *AIDS* 22:973–81
44. Rollins N, Mahy M, Becquet R, Mofenson L. Estimates of peripartum and postnatal mother-to-child transmission probabilities of HIV for use in Spectrum and other population-based models. *Sex Transm Infect* 2012;88:i44–i51.
45. Nielsen-Saines K, Watts DH, Veloso VG, et al. Three Postpartum Antiretroviral Regimens to Prevent Intrapartum HIV Infection. *Obstet Gynecol Surv.* 2012;67(10):612-614. doi:10.1097/01.ogx.0000422943.33743.3a.
46. Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. Available at <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/pediatricguidelines.pdf>. Accessed : 22/08/2015.
47. Bitnun A, Samson L, Chun TW, et al: Early Initiation of Combination Antiretroviral Therapy in HIV-1-Infected Newborns Can Achieve Sustained Virologic Suppression With Low Frequency of CD4⁺ T Cells Carrying HIV in Peripheral Blood *CID* 2014;59 (7):1012-9 doi:10.1093/cid/ciu432
48. Stover J, Johnson P, Zaba B, Zwahlen M, Dabis F, Ekpini E. The Spectrum projection package: improvements in estimating mortality, ART needs, PMTCT impact and uncertainty bounds. *Sex Transm Infect* 2008;84(Suppl 1):i24–i30
49. Ahmeda S, Kima MH, Sugandhib N, Phelps BR, Sabellia R, Diallod MO, Young P, Duncand D, Kellerman SE, and The Child Survival Working Group of the Interagency Task Team on

- the Prevention and Treatment of HIV infection in Pregnant Women, Mothers and Children . Beyond early infant diagnosis: case finding strategies for identification of HIV-infected infants and children. *AIDS*. 2013 November ; 27(0 2): S235–S245
50. Violari A, Paed FC, Cotton M, et al: Early antiretroviral therapy and mortality among HIV-infected infants. *N Engl J Med*.2008;359: 2233-44.
 51. Cotton MF, Violari Avy, Otworld K , et al. Early limited antiretroviral therapy is superior to deferred therapy in HIV-infected South African infants: results from theCHER (Children with HIV Early antiRetroviral) Randomized Trial.*Lancet*. 2013 November 9; 382(9904): 1555–1563
 52. Innes S, Lazarus E, Otworld K, Violari A and Cotton MF et al. Early severe HIV disease precedes early antiretroviral therapy in infants: Are we too late? *Journal of the International AIDS Society* 2014, 17:18914
 53. Bamford A, Turkova A, Lyall H, Foster C, et al: Paediatric European Network for Treatment of AIDS (PENTA) guidelines for treatment of paediatric HIV-1 infection 2015: optimizing health in preparation for adult life *HIV Medicine* (2015) DOI: 10.1111/hiv.12217
 54. Collins, I, Jourdain G, Hansudewechakul R, et al: Long-Term Survival of HIV-Infected Children Receiving Antiretroviral Therapy in Thailand:A 5-Year Observational Cohort Study *Clinical Infectious Diseases* 2010; 51(12):1449–1457 DOI: 10.1086/657401
 55. Payne H, Mkhize N, Otworld K, Lewis J, Panchia R, Callard R, Morris L, Babiker A, Violari A, Cotton MF, Klein NJ, Gibb DG. Reactivity of routine HIV antibody tests in children who initiated antiretroviral therapy in early infancy as part of the Children with HIV Early Antiretroviral Therapy (CHER) trial: a retrospective analysis. *Lancet Infect Dis* 2015;15: 803–09
 56. Persaud D, Patel K, Karalius B, et al. Influence of age at virologic control on peripheral blood human immunodeficiency virus reservoir size and serostatus in perinatally infected adolescents. *JAMA Pediatric*. 2014; 168 (12):1138-1146
 57. MANUAL TÉCNICO PARA O DIAGNÓSTICO DA INFECÇÃO PELO HIV -Ministério da Saúde - Secretaria de Vigilância em Saúde - Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Brasília, 2014.
 58. Tovo PA, de Martino M, Gabiano C, et al. Prognostic factors and survival in children with perinatal HIV-1 infection. The Italian Register for HIV Infections in Children. *Lancet*. 1992 May 23;339(8804):1249-53.
 59. CDC. 1994 Revised classification system for human immunodeficiency virus infection in children less than 13 years of age. *MMWR* 1994;43(No. RR-12).
 60. Selik RM, Mokotoff ED, Branson et al, Revised Surveillance Case Definition for HIV Infection — United States, 2014, *MMWR* 2014;63(No. RR-3):[1 – 10]
 61. World Health Organisation. Consolidated guidelines on the use of antiretroviral drugs for treating and preventing HIV infection: recommendations for a public health approach. *WHO Guidel*. 2013;(June):272. doi:978 92 4 150572 7.
 62. Bazin GR, Gaspar MCS et al: Terapia antirretroviral em crianças e adolescentes infectados pelo HIV: o que sabemos após 30 anos de epidemia, *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro, 30(4):687-702, abr, 2014.
 63. Sturt AS, Halpern MS, Sullivan B, Maldonado Y: Timing of Antiretroviral Therapy Initiation and its Impact on Disease Progression in Perinatal Human Immunodeficiency Virus-1 Infection, *Pediatr Infect Dis J*. 2012 January; 31(1):53-60. doi:10.1097/INF.0b013e31823515a2
 64. Cardoso CAA, Pinto JA, Candiani TMS, et al: The impact of highly active therapy on the survival of vertically HIV-infected children and adolescents in Belo Horizonte, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2012, 107: 532-8.

65. Ramos AR Jr, Matida LH, et al: AIDS Morbidity and Mortality in Brazilian Children Before and After Highly Active Antiretroviral Treatment Implementation, An Assessment of Regional Trends, *Pediatr Infect Dis J* 2011;30: 773-777.
66. Gebremedhin A, et al: Predictors of mortality among HIV infected children on anti-retroviral therapy in Mekelle Hospital, Northern Ethiopia: a retrospective cohort study, *BMC Public Health* 2013, 13:1047
67. Edmonds A, Yotebieng M, Lusiana J, Matuoma Y, Kitetele F, et al (2011) The Effect of Highly Active Antiretroviral Therapy on the Survival of HIV-Infected Children in a Resource-Deprived Setting: A Cohort Study. *Plos Med* 8(6): e1001044. doi:10.1371/journal.pmed.1001044
68. Zanoni BC, Phungula T, Zanoni HM, et al: Risk Factors Associated with Increased Mortality among HIV Infected Children Initiating Antiretroviral Therapy(ART) in South Africa *PLoS ONE* 6(7): e22706. doi:10.1371/journal.pone.0022706
69. Kabue MM, Buck WC, Wanless SR, et al: Mortality and Clinical outcomes in HIV-Infected Children on Antiretroviral Therapy in Malawi, Lesotho and Swaziland, *Pediatrics* 2012; 130:e591; DOI:10.1542/peds.2011-1187
http://pediatrics.aappublication.org/content/130/3/e591.full.html
70. Peacock-Villada E, Richardson BA, John-Stewart GC. Post-HAART Outcomes in Pediatric Populations: Comparison of Resource-Limited and Developed Countries. *Pediatrics*. 2011;127(2):e423-e441. doi:10.1542/peds.2009-2701.
71. Sutcliffe CG, van Dijk JH, Munsanje B, Hamangaba F, Siniwyaanzi P, et al. (2011) Risk Factors for Pre-Treatment Mortality among HIV-Infected Children in Rural Zambia: A Cohort Study. *PLoS ONE* 6(12): e29294. doi:10.1371/journal.pone.0029294
72. Bernays S PhD, Jarrett P MBBS, et al: Children Growing with HIV infection: the responsibility of success, *Lancet* 2014, 383:1355-57 published online February 13, 2014
http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)62328-4
73. Puthanakit T, Vonthanak S, et al: Early versus deferred antiretroviral therapy for children older than 1 year infected with HIV (PREDICT): a multicenter, randomised, open-label trial, *Lancet Infect Dis*. 2012 December; 12(12):933-941. doi:10.1016/S1473-3099(12)70242-6
74. Penazzato M, Prendergast Andrew J, Muhe Lulu M, Tindyebwa D, Abrams E. Optimisation of antiretroviral therapy in HIV-infected children under 3 years of age. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(5). doi:10.1002/14651858.CD004772.pub4.
75. Laughton B, Cornell M, Grove D, et al. Early antiretroviral therapy improves neurodevelopmental outcomes in infants. *AIDS*. 2012;26(13):1685-1690. doi:10.1097/QAD.0b013e328355d0ce.
76. Rakhmanina N, Phelps BR. Pharmacotherapy of pediatric HIV infection. *Pediatr Clin North Am*. 2012;59(5):1093-1115. doi:10.1016/j.pcl.2012.07.009.
77. Persaud D, Gay H, Ziemniak C, et al. Absence of detectable HIV-1 viremia after treatment cessation in an infant. *N Engl J Med*. 2013;369(19):1828-1835. doi:10.1056/NEJMoa1302976.
78. Paediatric European Network for Treatment of AIDS. Response to planned treatment interruptions in HIV infection varies across childhood. *AIDS*: January 2010 - Volume 24 - Issue 2 - p 231-241 doi: 10.1097/QAD.0b013e328333d343
79. Bunupuradah T, Duong T, Compagnucci A, et al. Outcomes after reinitiating antiretroviral therapy in children randomized to planned treatment interruptions. *AIDS*. 2013;27(4):579-589. doi:10.1097/QAD.0b013e32835c1181.
80. Violari A, Lindsey JC, Hughes MD, et al. Nevirapine versus ritonavir-boosted lopinavir for HIV-infected children. *N Engl J Med*. 2012;366(25):2380-2389. doi:10.1056/NEJMoa1113249.

81. Yin DE, Warshaw MG., Miller WC, et al. Using CD4 Percentage and Age to Optimize Pediatric Antiretroviral Therapy Initiation. *PEDIATRICS* Volume 134, Number 4, October 2014
82. van Rossum AMC, Fraaij PLA, de Groot R. Efficacy of highly active antiretroviral therapy in HIV-1 infected children. *Lancet Infect Dis* 2002; 2:93–102. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(02\)00183-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(02)00183-4)
83. Ciaranello AL, Chang Y, Margulis A V, Bassett I V, Losina E, Rochelle P. Effectiveness of Pediatric Antiretroviral Therapy in Resource-limited Settings: A Systematic Review and Meta-analysis. *NIH Public Access*. 2010;49(July 2009):1915-1927. doi:10.1086/648079.
84. Cruz ML, Cardoso CA, Darmont MQ, Souza E, Andrade SD, D'Al Fabbro MM, et al. Viral suppression and adherence among HIV-infected children and adolescents on antiretroviral therapy: results of a multicenter study. *J Pediatr (Rio J)*. 2014.
85. CruzMLS, Hance LF, Korelitz J, et al. Characteristics of HIV Infected Adolescents in Latin America: Results from the NISDI Pediatric Study *JOURNAL OF TROPICAL PEDIATRICS*, VOL. 57, NO. 3, 2011 pag:165-172
86. Souza ES, Santos NR, Valentini SZ, et al :Predictors of Long-Term Anti-retroviral Therapy Effectiveness Among Brazilian HIV-1-Infected Children in a Hybrid Scenario: What Really Matters? *Journal Of Tropical Pediatrics*, vol. 57, no. 3, 2011
87. Dollfus C, Le Chenadec J, Faey A, Blanche S, et al: Long-Term Outcomes in Adolescents Perinatally Infected with HIV-1 and Followed Up since Birth in the French Perinatal Cohort (EPF/ANRS CO10), *Clinical Infectious Diseases* 2010;51(2):214-224 doi: 10.1086/653674
88. Patel K, Hernán MA, Williams PL et al: Long-Term Effectiveness of Highly Active Antiretroviral Therapy on the Survival of Children and Adolescents with HIV Infection: A 10-Year Follow-up Study, *Clinical Infectious Diseases* 2008; 46:507-15 doi:10.1086/526524
89. COMMITTEE ON PEDIATRIC AIDS : Transitioning HIV-Infected Youth Into Adult Health Care DOI: 0.1542/peds.2013-1073 *Pediatrics* 2013;132;192; originally published online June 24, 2013.
90. Arage G, Tessema GA, Kassa H. Adherence to antiretroviral therapy and its associated factors among children at South Wollo Zone Hospitals, Northeast Ethiopia: a cross-sectional study. *BMC Public Health*. 2014;14(1):365. doi:10.1186/1471-2458-14-365.

3.2 ARTIGO ORIGINAL

Survival Estimates, Mortality Risk Factors and Response to Treatment in a Cohort of HIV Vertically-Infected Individuals in Salvador, Brazil.

Cynthia R. S. Lorenzo, Eduardo M. Netto, Fátima R.L. Patrício and Carlos Brites

Background: There are few data on long term survival of Brazilian children, especially in the northeastern region. We assessed survival, mortality risk factors and response to antiretroviral therapy (ART). We compared children with early and late access to care.

Methods: We compared survival time and mortality rates of 245 HIV vertically-infected children admitted for care during 2002-2014. Kaplan-Meier survival curves with Log-rank tests were used to compare differences.

Results: Total follow-up sum was 1,584.4 person-years. The overall survival was 83.9%. Mortality rate was 1.7 per 100 person-years. Pneumonia and sepsis were the main causes of death. Male gender, viral load (VL) ≥ 100000 copies, severe immune suppression, moderate/severe symptoms and history of opportunistic infection were associated with higher mortality in the bivariate analysis. Only severe symptoms remained associated in the multivariate analysis ($p=0.03$). There was no difference in mortality in the early compared to the late access group. Overall, 217 patients received ART; 192 had a recent VL, of which 116 (59.8%) had ≤ 400 copies. Variables associated with therapeutic failure were: VL ≥ 100000 copies, less immune suppression, age < 12 months at admission, and age < 3 years at ART start.

Conclusions: We still have a high mortality rate in comparison with developed countries. Although early access did not impact mortality, we detected a trend in favor (of it as a protecting factor) of early treatment as a protecting factor against mortality. We need to increase adherence to care and treatment, and better drugs to optimize survival and virological outcomes.

Key Words: Children, HIV, Survival, Antiretroviral Therapy, Brazil

Since the description of the first pediatric cases of HIV infection in children¹, over 30 years ago, morbidity and mortality have dramatically decreased worldwide, turning it from a fatal condition into a controllable, chronic disease, with more and more children reaching adulthood²⁻⁷. We now face new challenges regarding side effects and viral resistance from long

exposure to antiretroviral therapy, and on how to provide this population a better quality of life not only on the physical as also on the psychological and social aspects, allowing them a full and productive adult life⁷⁻¹⁰.

UNAIDS estimated in 2013 over 35 million people living with HIV, 3.2 million of them under 15 years of age¹¹. Latin America has 1.6 million of HIV-infected people, of whom 35.000 are under 15 years¹¹. Brazilian Ministry of Health (MH) stated that, from 1980 until June 2014, 37.959 cases of HIV infection have been notified in people up to 19 years of age, 20.461 of those under 10 years¹².

Prevention of mother-to-child (PMTCT) programs have nearly extinguished HIV new infections in children, with vertical transmission rates of < 2% in developed countries^{9,13,14}. However, access to prenatal care and implementation of PMTCT are still a problem in middle- and low-income countries¹¹. Brazil, though having a well-established PMTCT program and free access to combined antiretroviral therapy (cART), still has difficulties due to its continental size and social economic inequalities^{3,15}. Moreover, early diagnosis of infected infants is crucial as 20% of them will die during the first year of life and 50% before their second anniversary^{16,17}. Introducing antiretroviral therapy (ART) before 12 weeks of life can reduce early infant mortality by 76% and HIV progression by 75%¹⁸, being the standard of care in most guidelines worldwide^{12,19,20}. Nevertheless, universal treatment of older children is still controversial due to the limited available options for children for a life-long ART with potential for toxicity, poor adherence and viral resistance²¹.

In this study we accessed the survival and death rates and analyzed mortality risk factors in a cohort of HIV-vertically-infected individuals followed-up in a Reference Center in Salvador, Bahia. We also compared the mortality and therapeutic response of a group of children that was referred earlier for investigation due to HIV exposure, with a group that had a later access without been exposure to PMTCT procedures.

MATERIALS AND METHODS

Subjects and Study design – This was a retrospective cohort study conducted at CEDAP (Specialized Center for Diagnosis, Assistance and Research) a Reference Center for HIV care in Salvador, Bahia, in the northeastern region of Brazil. All children and adolescents admitted for pediatric care from January 2002 (when the service was opened) to December 31, 2013 were initially eligible and those who met the inclusion criteria were enrolled and followed-

up until June 30, 2014 or until death, loss-to-follow-up (LTFU) or transference (to another service or adult care). A subject was considered LTFU if he or she had no medical appointment in the last six months.

All children under 18 months of age with two detectable viral loads or above 18 months with positive serology for HIV I/II according to MH Guideline²⁵ were included. Children not vertically infected, with less than 6 months of follow-up, except if due to death, or those with incomplete data were excluded. Medical records (both electronic and physical) and laboratory data were reviewed. In order to avoid missing information on death in the LTFU subjects, the National Mortality Information System was also checked.

Definitions – Mortality: every child who died during follow-up regardless of its duration was considered. **Early Access:** a child under 18 months of age admitted for investigation because of perinatal exposure to HIV, mostly coming from PMTCT programs. **Late Access:** a child or adolescent older than 18 months with serologic diagnosis of HIV or under 18 months who was admitted because of HIV signs and symptoms. **Virologic failure:** any detectable viral load after six months of therapy. **Weight for age Z score (WAZ):** We used the WHO 2006 growth charts³⁹ to assess the weight. It was considered within one month prior or after ART first prescription or closer to the last appointment for children not on ART.

Statistical Analysis – Statistical analyses were performed using SPSS version 20.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA). Categorical variables such as gender (male/female), location of birth (capital/countryside), birth strata (before 2002/ 2002-2008/after 2008), age range (< 1 year/1-5 years/ ≥ 6 years), health care access (early/late), signs and symptoms (clinical categories N,A/B,C –CDC 94³⁸), immune suppression (1,2/ 3 – CDC 94³⁸), viral load ($\log_{10} < 5 / \log_{10} \geq 5$), WAZ score ($> - 2 / \leq - 2$), breastfeeding (yes/no), prenatal care (yes/no), delivery (vaginal/cesarean), age at beginning of ART (< 3 years/ ≥ 3 years), opportunistic infection (OI) occurrence during follow-up (yes/no) and first ART regimen were analyzed by the chi-square test (X^2), while for continuous ones (age at admission, length of follow-up, age at death, age at end of follow-up, follow-up duration and age at start of ART) we used Mann-Whitney test.

Kaplan-Meier survival curves were used with Log-rank test to assess the difference between groups in the bivariate analysis. Death was the main endpoint. Gender, location of birth, birth strata, age range, health care access, signs and symptoms, immune suppression, and viral load at baseline, WAZ score at ART introduction, and OI occurrence were treated as independent variables. All variables with $p < 0.2$ were included in the multivariate analysis, for which the Cox proportional hazards model was used. However, although WAZ and OI variables

had reached a p value < 0.2 they were excluded from final model, because of the high frequency of missing data ($n=31$, for WAZ) or great collinearity (OI) with the variables signs and symptoms and immune suppression. The limit for statistical significance was defined as $p < 0.05$.

Ethical considerations- The study was approved by the Research Ethics Committee of the Bahia Ministry of Health (CONEP- protocol n° 831.120).

RESULTS

We initially identified 277 subjects: 32 were excluded (17 had less than 6 months of follow-up, 14 were not vertically infected and 1 had missing medical chart). The remaining 245 were included in the study. Overall, vertical transmission was responsible for 95% of infections.

Subjects were followed for a median time of 81.6 months (1,584.4 person-years of follow-up). The median age at death was 8.2 (1.7-10.1) years. Death events occurred in 27(11%) subjects and corresponded to a mortality rate of 1.7 per 100 person-years; 21(8.6%) patients were considered LTFU; 30 (12.2%) were transferred (18 to other health services and 12 to adult care); the remaining 167 (68.2%) subjects were still in active care until June 30, 2014 (Figure 1). The overall survival rate was of 83.9% at the end of follow-up. Almost half of deaths (44.4%) occurred during the first year of follow-up (Figure 2).

The most common cause of death was sepsis, which occurred in 12 (44.4%) patients and was associated to pneumonia in half of the cases (6), tuberculosis in 2 and *Pneumocystis* pneumonia in one. Seven patients died of respiratory distress: 2 of pulmonary tuberculosis, 2 of bacterial pneumonia and 3 of unknown etiology, one of them had associated wasting syndrome. Five patients had neurological complications, with 2 deaths due to meningeal tuberculosis, 1 to cryptococcal meningitis, 1 encephalitis of unknown etiology and 2 pneumococcal meningitis, both associated to pneumonia. Regarding the 3 remaining patients, one died of disseminated varicella, one of complications from chemotherapy due to Histiocytosis. In one the cause of death could not be defined.

Table 1 describes the cohort characteristics. The median age at admission was 40.1 months (95% CI: 4.9-79). There was no difference in gender; the majority came from Salvador. About one third of patients were admitted for investigation due to HIV perinatal exposure, whereas the rest presented with HIV clinical suspicion or were investigated after death or disease of a family member.

When we stratified the cohort by year-of-birth groups, the reason for admission changed dramatically, with only 1.8% of patients having been investigated due to HIV exposure in the group that was born until 2001, raising up to 48.6% in the group born between 2002-2008 and up to more than 80% in the group born after 2008 ($p=0.000$).

Table 2 describes the bivariate analyses of the risk factors for death in the cohort population. There was no difference regarding place of birth, year-of-birth, or age-range at admission. Also there was no difference when comparing children with early or late health care access or history of breastfeeding. Sex was found a risk factor, with a higher mortality within the male gender; $WAZ \leq -2$ at beginning of ART showed a trend towards higher mortality, without statistical significance ($p=0.07$). Moderate or severe clinical symptomatology (categories B or C), viral load $\geq 100,000$ copies/ml, severe immune suppression (category 3) at admission, as well as history of any OI during follow-up, were associated to higher mortality. Figure 3 shows the Kaplan-Meier curves of the variables that were associated with a significantly higher risk of death. Severe clinical symptomatology was the only variable that remained associated to mortality in the multivariate analysis, after adjusting for age ($p=0.03$).

Table 3 describes the differences between the early access group ($n=76$) and the late access group ($n=169$). We found a significantly lower median age at admission, diagnosis, or beginning of ART. Children were significantly less immune suppressed and symptomatic in the early access group when compared to the late access one. However, although the mortality rate was lower in the early access (7.9%) in comparison to the late access group (12.4%), that difference was not statistically significant. The duration of follow-up was marginally shorter in the early access group.

ART was started at a median age of 51.6(18.0-94.2) months and the median of time from admission to the beginning of ART was 0.4 months (0.1-1.8). The majority of patients was started on a 2 Nucleoside Transcriptase Inhibitor (NRTI) and 1 Non-NRTI or a Protease Inhibitor (PI) based with or without Ritonavir (RTV) plus 2 NRTI regimens. Approximately 10% were offered dual-therapy and one patient born in 1991 started with AZT mono-therapy prior to admission. By the end of follow-up no one was on dual-therapy or on a non-boosted PI regimen (except for 2 patients that ended follow-up before 2007) and boosted PI regimens accounted for almost half of the prescriptions. Roughly 10% were on a salvage regimen with at least one new drug/class. Only 40% were still on their first regimen, and more than one third had experienced at least 3 therapeutic regimens. Of the 217 patients that started ART, 192 had a VL exam in the last 6 months (14 had less than 6 months of ART and 9 had no available VL):

99 (51%) had undetectable VL, 17 (8.8%) had VL between 51-400 copies and 78 (40.2%) had VL \geq 401 copies by the end of FU.

Table 4 shows the initial virologic response, measured by viral load after six months of therapy. Response was better for patients who started with cART and worst for those with initial viral load \geq 100000 copies/ml, less immunosuppressed, < 12 months of age at admission, < 3 years of age at the beginning of ART or born after 2008, all with statistical significance. Patients whose first line regimen was composed of 2 NRTI + 1 NNRTI had a better response than those with 2 NRTI + 1 IP/r. The utilization of genotyping tests prior to ART increased from 8% in those born until 2001 to 33,3% in those born from 2002-2008 , reaching almost 90% in the patients born after 2008, and it was significantly associated with a better virologic response to ART (p=0.043).

Of the 217 patients on ART, 13 (59,1%) out of 22 died within the first 12 months of treatment compared to 11 (6,6%) out of 195 with more than 12 months of ART (p=0.000).

Three children died without having received ART. One died of varicella and was HTLV co-infected. She was not on ART because her CD4 absolute count was considered normal. The other two were infants (6 and 9 months old) and died of bacterial infection (meningitis associated to pneumonia and sepsis). Both had recent CD4 count $>$ 1.500 cels/mm³ and were born before 2009.

Of 152 patients on ART still on active follow-up by the end of the study, 148 had a recent VL (in the last 6 months), of which, 85 (58.6%) were undetectable and 11 (7.6%) had $<$ 400 copies. Among 15 patients using salvage therapy based on new drugs/classes, 73.3% were undetectable. Retention to Care was higher among patients on ART, as the LTFU rate was significantly lower in patients who were under treatment than for those without ART (p=0.006).

DISCUSSION

The mortality rate of our study was 1.7 deaths/100 person-years, higher than what was described in studies in the United States^{4,5} (mortality rate of 0.8 deaths/100 person-years after 2000); in the United Kingdom and Ireland²²(mortality rate of 0.6 deaths/100 person-years after 2002), probably due to the prospective nature of the studies with children starting follow-up at younger ages and less severe degree of illness. However it was lower than the mortality described in other retrospective studies in resource-limited countries, such as South Africa²³ (4.7 deaths/100 person-years), Congo²⁴ (3,8 deaths/100 person-years: 3.2 in those using

HAART versus 6.0 in untreated children) and sub-Saharan Africa²⁵ (2.25 deaths/100 person-years). It was similar to other study also taken place in low-income country, Ethiopia (1.68 deaths/100 person-years²⁶). In Belo Horizonte, also in Brazil, a study showed a death rate of 0.8 and 5.1 deaths/100 person-years in children with or without ART respectively².

The causes of death with more impact in our study (pneumonia and sepsis) were the same observed in others studies^{2,4,5,27,28,29}. Some studies^{4,9} also described a trend towards less OI-related deaths and increase in “end stage AIDS”, sepsis and renal failure along time.

Some factors associated with higher mortality observed in this study such as viral load ≥ 100.000 copies, moderate/severe symptomatology and severe immune suppression at baseline are a consensus in literature^{4,6,23,26,27,30,31}. Many studies showed higher mortality in the first 6-12 months of ART^{25,26,28,29} and we had the same result as approximately 60% of our patients died within the first 12 months of ART. WAZ ≤ -2 before starting ART was described as a risk factor in many studies^{2,23,25,28,29,32}. We detected only a marginally significant association ($p=0.07$), although the high frequency of missing data did not allow us to rule out this possibility. Many studies showed higher mortality rates in infants^{23,25,26,28,29,33}, however we have not found such association. Neither age at diagnosis nor at introduction of ART was a significant mortality risk factor. One possible explanation is that younger children (< 12 months) were admitted more recently in our cohort, and diagnosed at less severe clinical and immunological condition, as they showed significantly less severe immune suppression and moderate/severe symptoms at baseline than older children ($p=0.000$ and $p=0.01$ respectively). We did not find year-of-birth strata as a mortality risk factor as was described in a study also taken place in the northeast of Brasil³¹. One possible explanation is that our follow-up started in 2002 when better drugs were already available.

Children admitted for diagnostic investigation due to perinatal-HIV-exposure had major differences compared to those with a delayed diagnosis, however not sufficient to cause impact on mortality reduction. Perhaps it can be the reason for not finding a higher mortality in infants as above mentioned. Other possible explanation, that was also mentioned in the PREDICT study²¹, is that, since 50% of infected children die before their second year of life and the median age of arrival in the late access group was around 5 years, most of the rapid progressors probably have died without been diagnosed, and the ones admitted were slow progressors with a better prognosis²⁸. Also, universal treatment of all children less than 1 year of life was only adopted by Brazilian Guidelines after 2009²⁰, and that represented only 28 patients with 2 casualties in our population, so we may have not yet felt the impact of earlier treatment in our population.

A French⁷ and a Brazilian³⁴ study reported 55.7% and 52.3% of patients respectively with VL < 500 copies/ml, similar to our results (59.8% of patients with VL < 400 copies). They attributed it to having more adolescents in their population, a well-known factor for bad treatment adherence⁸. A Latin-American multicenter study³⁵ showed less than 40% of HIV-perinatally-infected adolescents with VL < 400 copies and a multicenter study in Brazil³⁶ showed 57% and 49% of children and adolescents respectively with VL < 40 copies. However, we had 33.9% of adolescents in our population by the end of follow-up and found no difference in virological response when we compared to younger children. A study in the United Kingdom and Ireland²² reported 79% of children with undetectable VL after 12 months of ART during 2003-2006 while the results of the PENPACT-1³⁷ showed 39% of therapeutic failure after 4 years of ART with higher viral failure in infancy (56%) and adolescence (63%) in a randomized trial scenario, showing the struggle to keep adherence to ART.

Of the risk factors for initial therapeutic failure, year of HIV diagnosis reflects the suboptimal ART regimens prescribed at the time, with better achievements in the later years when cART was the standard of care. Children younger than 1 year of age had worst therapeutic response and that may be the result of the difficulties in treating apparently healthy babies, as stated above, with the currently available drugs (complex posology and poor palatability). That may also explain the apparently contradictory result of significantly more failures in less immune suppressed patients. Children < 12 months also had significantly higher VL ($p=0.00$), a risk factor for therapeutic failure in our study.

As this is a longitudinal study and treatment guidelines and drugs availability have changed along the way, it is noteworthy that, among patients currently in care and under regular ART ($n=145$), 58.6% had undetectable VL, and almost 70% had < 400 copies, an improvement when compared to overall results. Also, of the 15 patients under salvage regimens, 73.3% had undetectable VL, showing that it is feasible to successfully treat even highly ARV experienced children and adolescents. As described by studies in Congo²⁴, Uganda³⁸ and India³², we also found a statistically higher rate of LTFU in patients not receiving ART in comparison to those under regular care.

The major limitation to our study was its retrospective nature. However, medical charts were electronically registered (except for the first two years of follow-up) and only three pediatricians worked giving assistance to the patients, what ensured consistency to the collected data.

As we had few patients born after 2008, the impact of treating all children < 1 year of age could not be observed. However we could perceive a trend towards younger age at diagnosis

and decrease in mortality in infancy. Perhaps in the years to come it will reflect in decrease in our still-above-ideal mortality rate.

We still have high rates of ART failure, especially in children < 3 years old, pointing out the need for improvement in assistance to our patients regarding adherence to treatment and care, as well as development of new drugs for pediatric population with better posology, palatability and co-formulation to enhance treatment outcomes.

ACKNOWLEDGMENTS

We thank LAPI staff, especially Estela Luz and Maurina, for their help in finding out mortality and laboratorial missing data, and CEDAP for allowing data collection, especially Carlos Silva, for assistance in ethical permission.

REFERENCES

1. 1-Oleske J, Minnefor A, Cooper R Jr, Thomas K, et al: Immune deficiency syndrome in children. *JAMA*. 1983 May 6;249(17):2345-9.
2. Cardoso CAA, Pinto JA, Candiani TMS, et al: The impact of highly active therapy on the survival of vertically HIV-infected children and adolescents in Belo Horizonte, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2012, 107: 532-8.
3. Ramos AR Jr, Matida LH, Hearst N et al: AIDS Morbidity and Mortality in Brazilian Children Before and After Highly Active Antiretroviral Treatment Implementation, An Assessment of Regional Trends, *Pediatr Infect Dis J* 2011;30: 773-777.
4. Brady MT, Oleske JM, Williams PL, et al: Declines in Mortality Rates and changes in Causes of Death in HIV-1-infected Children during the HAART Era. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2010 January 1; 53(1): 86-94.
5. Kapogiannis BG, Soe MM, Nesheim SR, et al: Mortality Trends in the US Perinatal AIDS Collaborative Transmission Study (1986-2004) *CID* 2011;53(10):1024-1034.
6. Patel K, Hernán MA, Williams PL et al: Long-Term Effectiveness of Highly Active Antiretroviral Therapy on the Survival of Children and Adolescents with HIV Infection: A 10-Year Follow-up Study, *Clinical Infectious Diseases* 2008; 46:507-15.
7. Dollfus C, Le Chenadec J, Faey A, et al: Long-Term Outcomes in Adolescents Perinatally Infected with HIV-1 and Followed Up since Birth in the French Perinatal Cohort (EPF/ANRS CO10), *Clinical Infectious Diseases* 2010;51(2):214-224.
8. Bernays S, Jarrett P, MBBS, Kranzer K and Ferrand RA: Children Growing with HIV infection: the responsibility of success, *Lancet* 2014, 383:1355-57.
9. Hazra R, Siberry GK, Mofenson LM: Growing Up with HIV: Children, Adolescents, and Young Adults with Perinatally Acquired HIV Infection *Annu. Rev. Med.* 2010. 61:169-85
10. COMMITTEE ON PEDIATRIC AIDS : Transitioning HIV-Infected Youth Into Adult Health Care DOI: 0.1542/peds.2013-1073 *Pediatrics* 2013;132;192;.
11. UNAIDS, The Gap Report (Geneva, September 2014). Available at http://www.unaids.org/.../unaidspublication/2014/UNAIDS_Gap_report_en.pdf Accessed July 28, 2015.
12. Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. Available at <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/lvguidelines/pediatricguidelines.pdf>. Accessed : August 22, 2015.
13. Cooper ER, Charurat M, Mofenson L, 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(5):484-94.
14. Siberry, GK : Preventing and Managing HIV Infection in Infants, Children, and Adolescents in the United States, *Pediatrics in Review* 2014;35(7):268-86.
15. Gonçalves, VLMA, Troiani C, Ribeiro, AA, et al: Vertical transmission of HIV-1 in the western region of the State of São Paulo, *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical* 44(1):4-7, jan-fev, 2011.
16. Scott, GB, Hutto, C, Makuch RW, et al : Survival in Children with Perinatally Acquired Human Immunodeficiency Virus Type 1 Infection, *N Engl J Med* 1989; 321:1791-1796 December 28, 1989.
17. Newell ML, Coovadia H, Cortina-Borja M, et al: Mortality of infected and uninfected infants born to HIV-infected mothers in Africa: a pooled analysis, *Lancet*. 2004;364(9441):1236-43.
18. Violari A, Paed FC, Cotton M, et al: Early antiretroviral therapy and mortality among HIV-infected infants. *N Engl J Med*. 2008;359: 2233-44.
19. Bamford A, Turkova A, Lyall H, et al: Paediatric European Network for Treatment of AIDS (PENTA) guidelines for treatment of paediatric HIV-1 infection 2015: optimizing health in preparation for adult life *HIV Medicine* (2015)

20. Ministry of Health (BR). Secretariat of Health Surveillance in DST and AIDS. Clinical Protocol and Therapeutic Guidelines for HIV Management in Children and Adolescents, Brasilia, 2014.
21. Puthanakit T, Vonthanak S, Ananworanich J, et al: Early versus deferred antiretroviral therapy for children older than 1 year infected with HIV (PREDICT): a multicenter, randomised, open-label trial, *Lancet Infect Dis*. 2012 December; 12(12):933-941.
22. Judd A, Doerholt K, Tookey PA, et al: Morbidity, Mortality, and Response to Treatment by Children in the United Kingdom and Ireland with Perinatally Acquired HIV Infection during 1996-2006: Planning for Teenage and Adult Care, *Clinical Infectious Disease* 2007;45:918-24
23. Zandoni BC, Phungula T, Zandoni HM, et al: Risk Factors Associated with Increased Mortality among HIV Infected Children Initiating Antiretroviral Therapy (ART) in South Africa *PLoS ONE* 2011 6(7): e22706.
24. Edmonds A, Yotebieng M, Lusiana J, et al (2011) The Effect of Highly Active Antiretroviral Therapy on the Survival of HIV-Infected Children in a Resource-Deprived Setting: A Cohort Study. *Plos Med* 8(6): e1001044.
25. Kabue MM, Buck WC, Wanless SR, et al: Mortality and Clinical outcomes in HIV-Infected Children on Antiretroviral Therapy in Malawi, Lesotho and Swaziland, *Pediatrics* 2012; 130:e591
26. Gebremedhin A, Gebremariam S, Haile F, Weldearegawi B and Decotelli C: Predictors of mortality among HIV infected children on anti-retroviral therapy in Mekelle Hospital, Northern Ethiopia: a retrospective cohort study, *BMC Public Health* 2013, 13:1047
27. Diniz LM, Maia MM, Camargos LS, Amaral LC, Goulart EM, Pinto JA: Impact of HAART on growth and hospitalization rates among HIV-infected children. *J Pediatr (Rio J)*. 2011;87(2):131-137
28. Collins, I, Jourdain G, Hansudewechakul R, et al: Long-Term Survival of HIV-Infected Children Receiving Antiretroviral Therapy in Thailand: A 5-Year Observational Cohort Study *Clinical Infectious Diseases* 2010; 51(12):1449–1457
29. Sutcliffe CG, van Dijk JH, Munsanje B, et al. (2011) Risk Factors for Pre-Treatment Mortality among HIV-Infected Children in Rural Zambia: A Cohort Study. *PLoS ONE* 6(12): e29294.
30. Sturt AS, Halpern MS, Sullivan B, Maldonado Y: Timing of Antiretroviral Therapy Initiation and its Impact on Disease Progression in Perinatal Human Immunodeficiency Virus-1 Infection, *Pediatr Infect Dis J*. 2012 January; 31(1):53-60.
31. Lemos LMD, Anglemyer A, Lippi JD et al. Mortality of children following a diagnosis of HIV infection in northeastern Brazil, *Braz J Infect Dis*. 2014;18(1):104-105
32. Taye B, Shiferaw S, Enquselassie F. The impact of malnutrition in survival of HIV infected children after initiation of antiretroviral treatment (ART). *Ethiop Med J*. 2010 Jan;48(1):1-10.
33. Albarez-Uria G, Naik PK, Midde M et al. Mortality and loss to follow-up before initiation of antiretroviral therapy among HIV-infected children eligible for HIV treatment. *Infectious Disease Reports* 2014;6:5167
34. Souza ES, Santos NR, Valentini SZ, et al : Predictors of Long-Term Anti-retroviral Therapy Effectiveness Among Brazilian HIV-1-Infected Children in a Hybrid Scenario: What Really Matters? *Journal of Tropical Pediatrics*, vol. 57, no. 3, 2011
35. Cruz MLS, Hance LF, Korelitz J, et al. Characteristics of HIV Infected Adolescents in Latin America: Results from the NISDI Pediatric Study *JOURNAL OF TROPICAL PEDIATRICS*, VOL. 57, NO. 3, 2011 pag:165-172
36. Cruz ML, Cardoso CA, Darmont MQ, et al. Viral suppression and adherence among HIV-infected children and adolescents on antiretroviral therapy: results of a multicenter study. *J Pediatr (Rio J)*. 2014.
37. Yin DE, Warshaw MG., Miller WC, et al. Using CD4 Percentage and Age to Optimize Pediatric Antiretroviral Therapy Initiation. *PEDIATRICS* Volume 134, Number 4, October 2014
38. Massavon W, Barlow-Mosha L, Mugenyi L, et al: Factors Determining Survival and Retention among HIV-Infected Children and Adolescents in a Community Home-Based Care

and a Facility-Based Family-Centred Approach in Kampala, Uganda: A Cohort Study ISRN AIDS Volume 2014, Article ID 852489

39. CDC. 1994 Revised classification system for human immunodeficiency virus infection in children less than 13 years of age. MMWR 1994;43(No. RR-12).
40. The WHO Child Growth Standards,2006 (<http://www.who.int/childgrowth/en/>) Assessed: May 22,,2015.

Table 1.

Characteristics of 245 HIV-prenatally-infected children followed-up at the Specialized Center for Diagnosis, Assistance and Research (CEDAP), Salvador, Bahia, 2002-2014.

Characteristics	n= 245
Median age at admission, months (IQR)	40.1 (4.9-79.4)
Median age at firstART, months (IQR)*	51.6 (18.0-94.2)
Median of follow-up, months (IQR)	81.6 (43.6-110.2)
Median age at death, months (IQR)	8.2 (1.7-10.1)
Median age at end of follow-up, years (IQR)	10.7 (7.0-14.1)
Male sex, n (%)	124 (50.6)
Born in Salvador (capital), n (%) ¹	167 (68.2)
Reason for child diagnoses, n (%)	
HIV/Aids signs and symptoms	78 (31.8)
Disease or death of a family member	81 (33.1)
Positive HIV screening of mother's new pregnancy	7 (2.9)
HIV screening in infants bellow 18 months of age	76 (31.0)
Others/unknown	3 (1.2)
Follow-up, n (%)	
Currently in follow-up	167 (68.2)
Left-to-follow-up	21 (8.6)
Deaths	27 (11.0)
Transferred	
Other health service	18 (7.3)
Adult care	12 (4.9)
CD4 (cels/ml) for age range, (IIQ) ²	
< 1 year	1510 (1069-2290)
1-5 years	688 (409-1242)
≥ 6 years	410 (53-645)
CD4 , % (IIQ) ³	23.3 (8.1-30)
Viral load, Log ₁₀ (IIQ) ⁴	5.1 (4.4-5.7)
Moderate or severe symptoms (categories B and C, CDC/94) ⁵	131 (54.1)

Notes:

IQR= Interquartile range;

* 28 patients were not in ART (without clinical or immunological criteria for treatment according to Brazilian Guidelines at time)

1- Remaining patients were from the countryside of Bahia and 3 from other states

2 - 9 unknown data (3 for each age range)

3 - n=84 (34.2% of sample)

4 - n=235 (96.0% of sample)

5 - n=242 (98.8% of sample), CDC 94 (MMRW Recomm. Rep.1994;43 (RR-12:1-10)39)

Table 2

Clinical and laboratorial risk factors associated with mortality in subjects followed-up at the Specialized Center for Diagnosis, Assistance and Research (CEDAP), Salvador, Bahia, 2002-2014.

Variables	Deaths (n=27)	Alive (n=218)	p*
Male sex, n (%)	20 (74.1)	104 (47.7)	<0.01
Born in Salvador (capital), n (%) ‡	20 (74.1)	147 (67.3)	0.83
Year of birth, n (%)			
until 2001	16 (59.3)	96 (44.0)	0.64
2002-2008	9 (33.3)	96 (44.0)	
after 2009	2 (7.4)	26 (11.9)	
Age range at admission, n (%)			
< 1 year	8 (29.6)	66 (30.3)	0.31
1-5 years	9 (33.3)	92 (42.2)	
...>6 years	10 (37.1)	60 (27.5)	
Late health care access, n (%)	21 (77.8)	148 (67.9)	0.43
Breastfeeding, n (%) a	15 (75.0)	118 (64.8)	0.25
Weight for age ≤ 2 z-score, n (%) b	10 (47.6)	51 (27.3)	0.07
Opportunistic infection, n (%) c	24 (92.3)	74 (33.9)	<0.01
Moderate/severe symptoms(B,C), n (%)d	21 (80.8)	110 (50.9)	<0.01
Severe Immune suppression (3), n (%)e	10 (41.7)	53 (25.0)	0.03
Viral load, log ₁₀ ≥ 5 , n (%)f	18 (78.3)	106 (50.0)	<0.01

Notes:

* Log-rank test

‡ 3 subjects came from others federal states.

Weight for age: Ref:WHO,2006 (<http://www.who.int/childgrowth/em/>)⁴⁰

Symptomatology and Immune classification, CDC 94 (MMRW Recomm. Rep.1994;43(RR-12):1-10)³⁸

Unknown data: (a)=43 (b)=31(8 in death group) (c)=1(d)=3 (e)=9 (f)=10 (4 in death group)

Table 3.

Characteristics of early and late access groups‡ followed-up at the Specialized Center for Diagnosis, Assistance and Research (CEDAP), Salvador, Bahia, 2002-2014.

Characteristics	Early access (n=76)	Late access (n=169)	p
Median age at admission, months (IQR)	1.4 (0.5-4.5)	62.3(34.3-98.3)	<0.01
Median age at first ART, months (IQR)	12 (7.2-33.6)	70.2(37.2-109.2)	<0.01
Median of follow-up, months (IQR)	76 (39.3-103.1)	86.3(47.8-116.6)	0.09
No prenatal care, n (%) a	32 (44.4)	54 (43.9)	0.94
Vaginal delivery, n (%)b	34 (45.9)	107 (81.7)	<0.01
Breastfeeding, n (%)c	12 (16.0)	121 (95.3)	<0.01
No MTCT prophylaxis, n (%)d	11 (14.9)	166 (100.0)	<0.01
Weight-age ≤ 2 z score, n (%)e	18 (29.0)	47 (30.9)	0.46
Moderate or severe symptoms (B,C), n (%)f	25 (32.9)	106 (63.9)	<0.01
Severe immune suppression (3), n (%)g	8 (10.5)	55 (34.4)	<0.01
Deaths by length of follow-up, n (%)			
< 6 months	1	7	
7-12 months	3	1	
12-24 months	0	2	
> 24 months	2	11	
Total	6 (7.9)	21 (12.4)	0.38

Notes:

‡Early access: child < 18 months referred for care due to HIV exposure; Late access: child \geq 18 months HIV positive or < 18 months with HIV signs or symptoms

IQR= Interquartile range; ARV= antiretroviral therapy; MTCT= Mother-to-child-Transmission

Weight for age, Ref: WHO,2006 (<http://www.who.int/childgrowth/em/>)⁴⁰

Symptomatology and Immune classification, CDC 94. (MMRW Recomm.Rep.1994;43(RR-12):1-1039

Unknown data early/late access groups: (a)= 4/46 (b)=2/38 (c)=1/42 (d)=2/3 (e)=13/18 (f)=0/3 (g)=0/9

Variables compared by X² or Mann-Whitney

Table 4

Variables associated with ART response (viral load after 6 months therapy)*in subjects followed-up at the Specialized Center for Diagnosis, Assistance and Research (CEDAP), Salvador, Bahia, 2002-2014.

Variables	Undetectable viral load (n=70)	Therapeutic failure (n=122)	p
Male sex, n (%)	34 (48.6)	59 (48.4)	0.55
Born in Salvador, n (%)	42 (60.0)	87 (71.3)	0.07
Late access‡, n (%)	53 (75.7)	83 (68.0)	0.17
Year of birth, n (%)			
until 2001	28 (40.0)	60 (68.2)	
2002-2008	37 (52.9)	48 (38.1)	0.17
after 2009	5 (7.1)	14 (13.5)	
Year of HIV-diagnosis, n (%) ^a			
until 2005	18 (25.7)	67 (55.8)	
2006-2008	30 (42.9)	32 (26.7)	0.000
after 2009	22 (31.4)	21 (17.5)	
Age range at admission, n (%)			
< 12 months	16 (22.9)	42 (33.3)	0,04
12- 60 months	27 (38.6)	56 (44.4)	
≥ 60 months	27 (38.6)	28 (22.2)	
Moderate/severe symptoms, n (%) ^b	37 (52.9)	68 (56.7)	0.36
Severe Immune suppression, n (%) ^c	28 (40.0)	29 (24.4)	0.02
Viral load, log ₁₀ ≥ 5- n (%) ^d	30 (42.9)	75 (63.0)	0.005
Age at ART start < 3 years, n (%)	15 (21.4)	57 (47.1)	0.000
No prior ART genotyping test, n (%)	47 (67.1)	97 (79.5)	0.043
First ART regimen - n (%)			
2 NRTI + 1 NNRTI	41(58.6)	49 (40.2)	
2 NRTI + 1 PI without ritonavir	7 (10.0)	25 (20.5)	0.001
2 NRTI + 1 PI with ritonavir	20 (28.6)	24 (19.7)	
Dual-therapy	2 (2.9)	24 (19.7)	

*28 patients were not in ART (without criteria for treatment according to Brazilian Guidelines at time), 11 patients had no viral load available after six months and 14 had less than 6 months of ART (n=192)

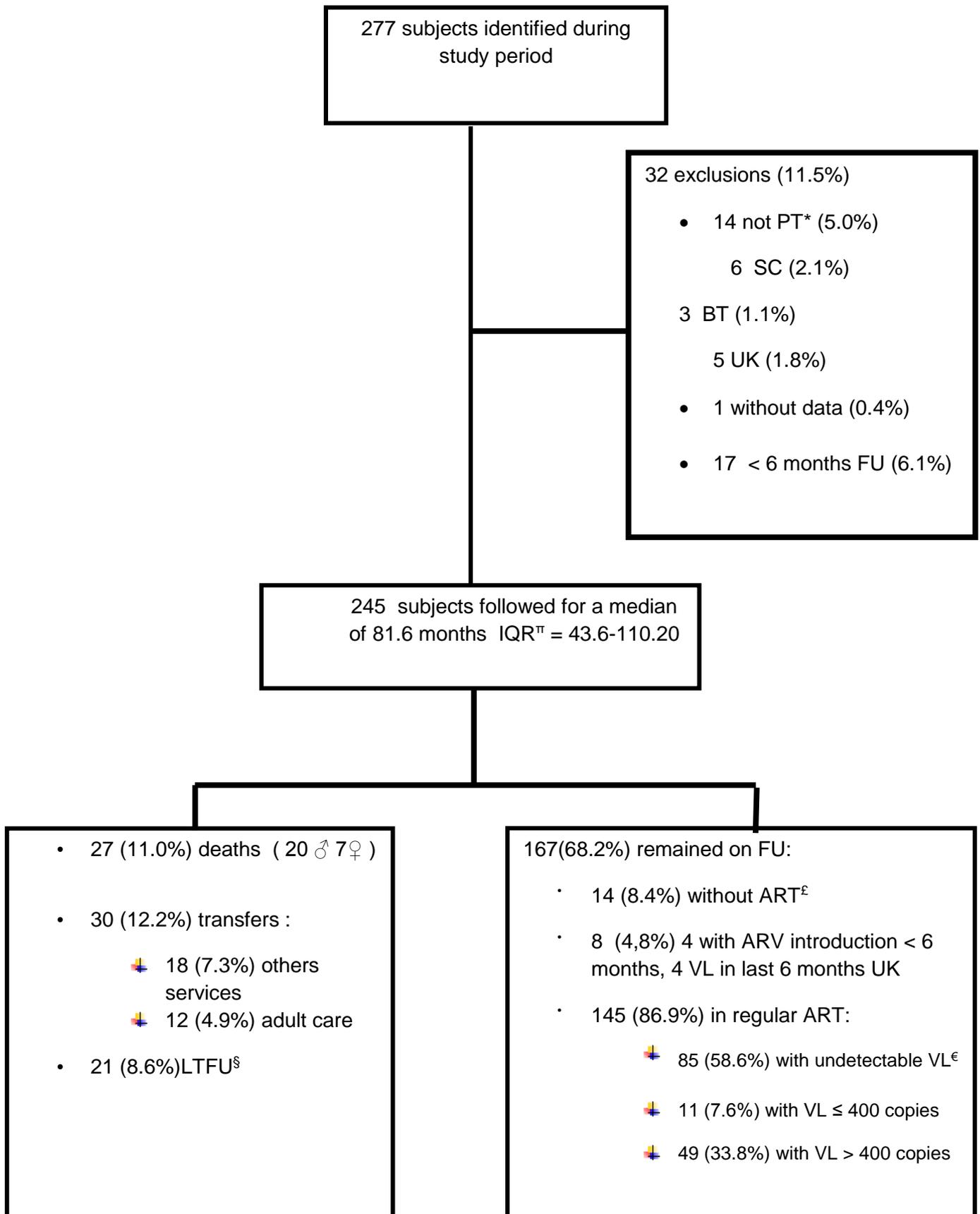
‡Early access: child < 18 months referred for care due to HIV exposure; Late access: child ≥ 18 months HIV positive or < 18 months with HIV signs or symptoms

ART= Antiretroviral therapy

(a)- unknown information (UKI) in 2 patients (b)- UKI in 2 patients (c)- UKI in 3 patients (d)- UKI in 3 patients

Variables compared by X²

Figure 1. Screening and follow-up of subjects enrolled at the Specialized Center for Diagnosis, assistance and Research (CEDAP), Salvador, Bahia, 2002-2014.



*PT=perinatal transmission SC=sexual contact BT=blood transfusion UK=unknown FU=follow-up [¶]IQR=interquartile range [§]LTFU=left-to-follow-up [£] ARV= antiretroviral therapy [€]VL=viral load

Figure 2. Overall Survival Curve of subjects followed-up at the Specialized Center for Diagnosis, Assistance and Research (CEDAP), Salvador, Bahia, 2002-2014.

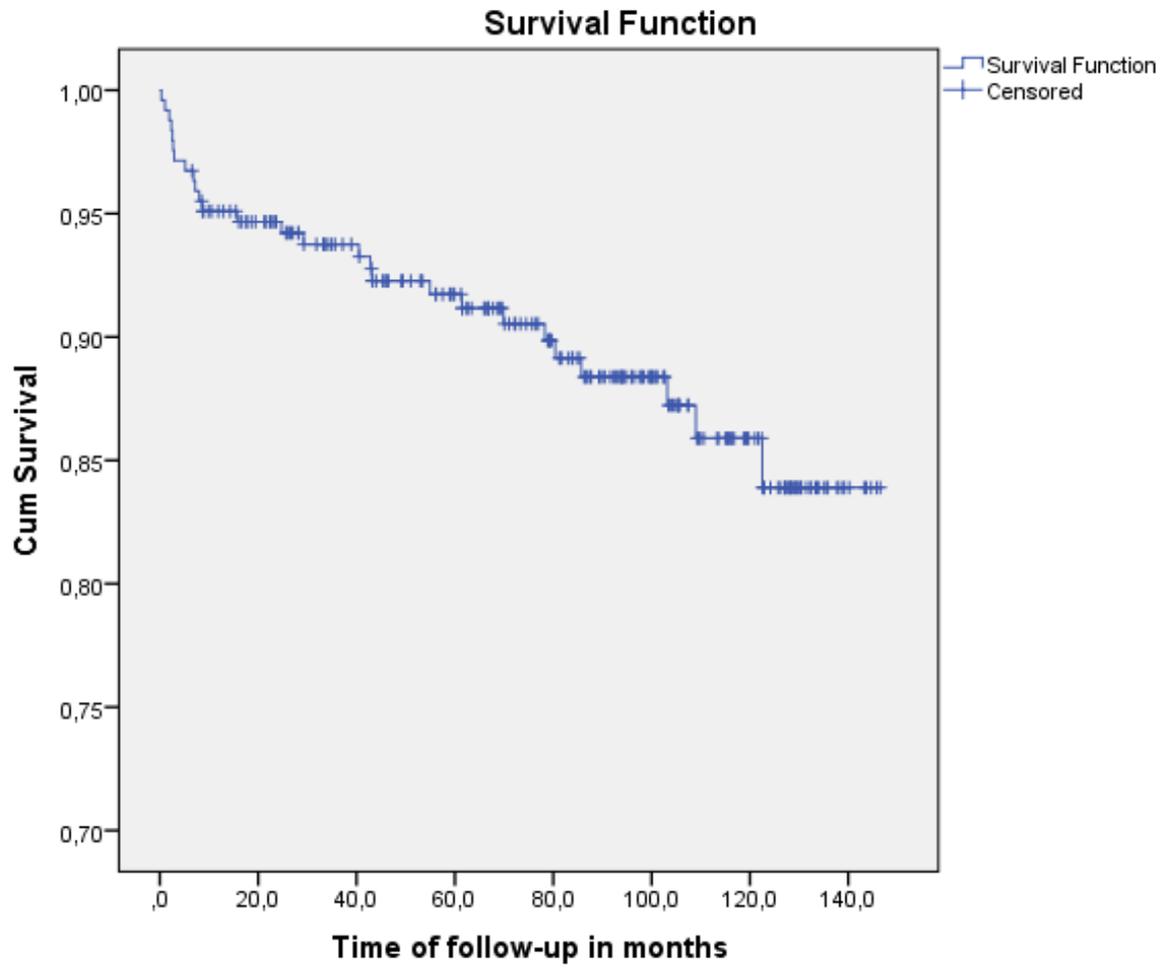
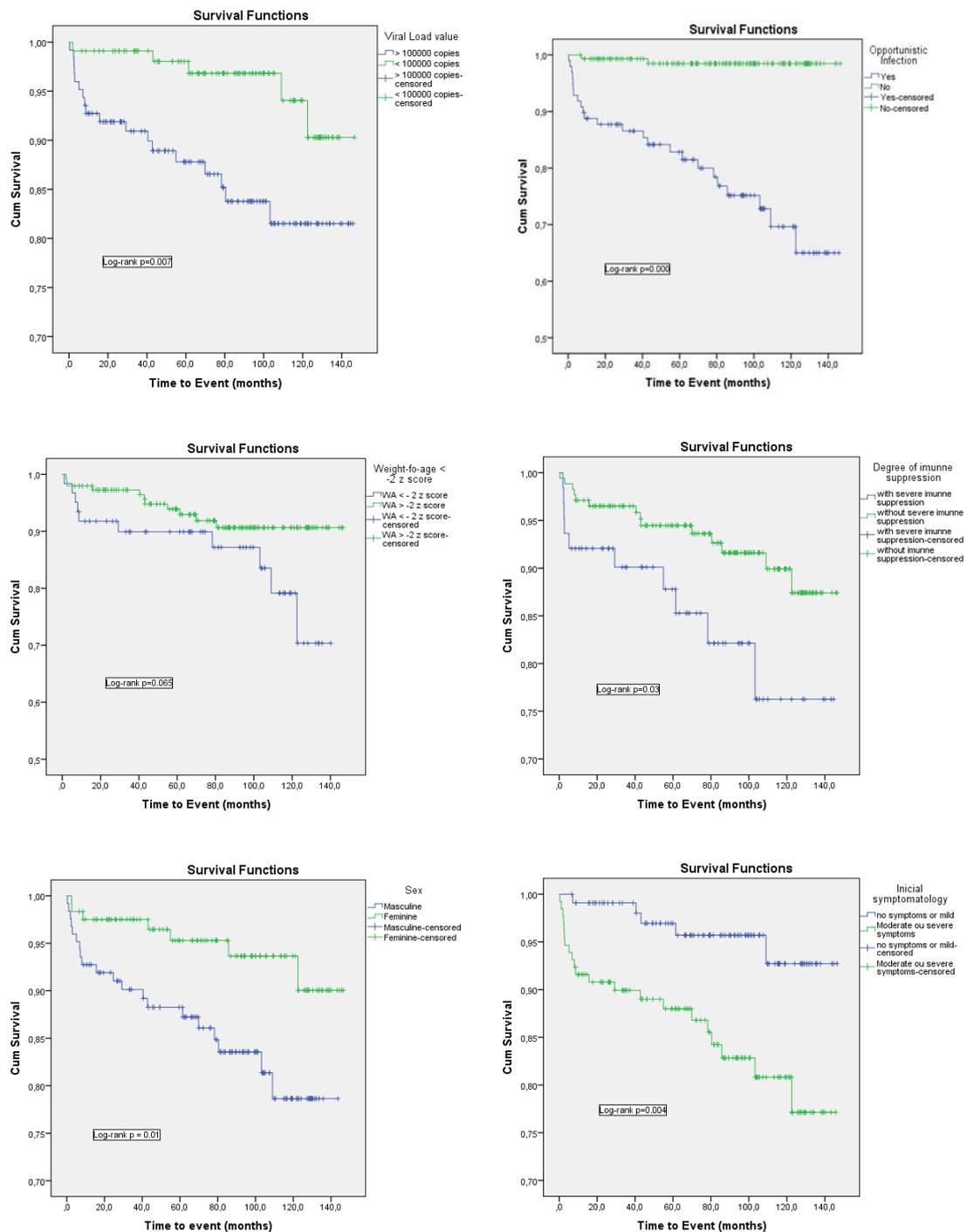


Figure 3. Kaplan-Meier survival analysis by mortality risk factors of subjects followed-up at the Specialized Center for Diagnosis, Assistance and Research (CEDAP), Salvador, Bahia, 2002-2014. A: cumulative survival according to viral load at the moment of diagnosis; B: cumulative survival according to Opportunistic infection occurrence; C: cumulative survival according to weight for age z score D: cumulative survival according to CD4 at the moment of diagnosis; E: cumulative survival according to sex; F: cumulative survival according to symptomatology at the moment of diagnosis.



4 CONCLUSÕES

- Taxa de transmissão de 1,7 por 100 pessoas/ano e sobrevida geral de 83,9%, está compatível com um padrão intermediário entre países desenvolvidos e subdesenvolvidos.
- Os fatores de risco associados à mortalidade foram: sexo masculino, imunossupressão severa, carga viral > 100.000 cópias/ml, histórico de infecção oportunista e sintomatologia moderada/severa.
- Destes, apenas sintomatologia permaneceu associada quando corrigida para idade.
- As causas que mais levaram ao óbito foram pneumonia e sepses
- Não houve associação entre menor mortalidade no grupo de acesso precoce quando comparado ao tardio,
- Os fatores de risco associados à falha terapêutica inicial foram tratamento sem TARVC, CV > 100.000 cópias/ml, menor imunossupressão, idade < 12 anos ao início do acompanhamento e idade < 3 anos ao início da TARV.
- A resposta terapêutica à TARV ainda está aquém do desejável, porém houve tendência à melhora nos últimos anos (51% com CV < limite mínimo no geral x 58,6% nos pacientes ainda em seguimento ao final do estudo).
- Abandono de seguimento foi mais significativamente mais frequente em pacientes que não faziam uso de TARV
- 73,3% dos pacientes em regime de resgate estavam com CV < limite mínimo, mostrando que é viável controle virológico mesmo em pacientes multiexperimentados.

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

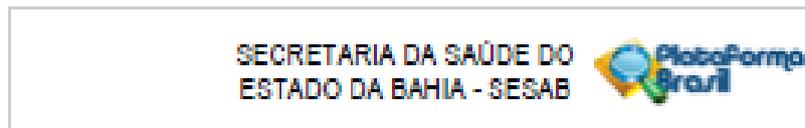
Estamos progredindo em relação a diagnóstico e tratamento mais precoces, mesmo que ainda aquém do desejável. Isso deve refletir em melhoria nas nossas taxas de sobrevida nos próximos anos. Porém fica clara a dificuldade para se tratar crianças pequenas, sobretudo quando assintomáticas, o que poderá acarretar em resistência viral no futuro. A disponibilização de novas drogas antirretrovirais voltadas para esta população é imprescindível (combinadas e com melhor palatalidade) para viabilizar tratamento das crianças pequenas, sobretudo agora que o diagnóstico tem sido mais precoce e com indicação de tratamento independentemente de sintomas e sinais e de alteração imunológica. Além de suporte e cuidados multidisciplinares para estas crianças e seus cuidadores permitindo entrada na idade adulta com qualidade de vida.

6. PERSPECTIVAS DE ESTUDOS

Poderemos iniciar um acompanhamento prospectivo das crianças que continuam a dar entrada no serviço e verificar se a o diagnóstico tem sido mais precoce, assim como o início da TARV e se a mortalidade está declinando. Será importante comparar com os dados já existentes, visto que se tratou de uma coorte muito heterogênea diante dos avanços conquistados no cuidado da criança e adolescente portador de HIV/AIDS ao longo deste período. Além de tentar responder às questões que permaneceram em aberto devido ao número pequeno de crianças expostas infectadas nos últimos 5 anos na população do nosso estudo.

7 ANEXOS

ANEXO A – Parecer Consubstanciado do CEP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Sobrevida e fatores de risco para morbimortalidade em uma coorte de indivíduos infectados pelo HIV por transmissão vertical em Serviço de Referência em Salvador, Bahia.

Pesquisador: Cynthia Rodemiliana Serra Lorenzo

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 34030214.8.0000.0052

Instituição Proponente: CENTRO ESTADUAL ESPECIALIZADO EM DIAGNÓSTICO ASSISTÊNCIA E

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 831.120

Data da Relatoria: 15/10/2014

Apresentação do Projeto:

Trata-se de uma proposta de pesquisa que visa estimar a sobrevida de indivíduos infectados pelo HIV por transmissão vertical.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Avaliar a produção dos anticorpos anti-HBs para a vacina da hepatite B, nos trabalhadores do Laboratório Central de Saúde Pública do estado da Bahia.

Objetivo Secundário:

1. Determinar a prevalência do anti-HBs reagente; 2. Determinar a prevalência do anti-HBs > 100UI/ml; 3. Determinar o tempo e o número de imunizações para a hepatite B de cada trabalhador; 4. Determinar o perfil sócio demográfico dos trabalhadores do LACEN-BA, caracterizado por gênero, idade e grau de escolaridade.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Endereço: R. Conselheiro Pedro Luís, 171
Bairro: Rio Vermelho **CEP:** 41.320-010
UF: BA **Município:** SALVADOR
Telefone: (71)3334-1888 **Fax:** (71)3116-5333 **E-mail:** sesab-cep@saude.ba.gov.br

SECRETARIA DA SAÚDE DO
ESTADO DA BAHIA - SESAB



Continuação do Parecer: 631.122

O estudo será realizado através de revisão de prontuários clínicos, não envolvendo coleta de material biológico ou entrevista com os participantes. Assim, acredita-se que os riscos serão mínimos, especialmente considerando os cuidados dos pesquisadores com o sigilo e confidencialidade das informações.

Benefícios:

Os achados deste estudo poderão auxiliar na tomada de decisões, tanto clínicas quanto de gestão de saúde, e avaliar se as medidas já tomadas ao longo desse período foram efetivas.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Não resta dúvida quanto à relevância social e científica da proposta de pesquisa. Além disso, deve ser ressaltada a qualidade do projeto apresentado pelos pesquisadores.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os documentos de apresentação obrigatória foram encaminhados.

Recomendações:

Sugere-se que os achados do estudo sejam amplamente divulgados entre os gestores envolvidos com a gestão do cuidado em crianças infectadas pelo HIV-aids.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Todas as pendências e inadequações foram devidamente atendidas pelos pesquisadores.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Endereço: R. Conselheiro Pedro Luiz, 171
Bairro: Rio Vermelho CEP: 41.950-610
UF: BA Município: SALVADOR
Telefone: (71)3334-1888 Fax: (71)3119-6333 E-mail: sesab.cep@saude.ba.gov.br

SECRETARIA DA SAÚDE DO
ESTADO DA BAHIA - SESAB



Contratado(a) Parcelar: 631.120

SALVADOR, 14 de Outubro de 2014

Assinado por:
CARLOS ALBERTO LIMA DA SILVA
(Coordenador)

Endereço: R. Conselheiro Pedro Luiz, 171
Bairro: Rio Vermelho CEP: 41.960-610
UF: BA Município: SALVADOR
Telefone: (71)3034-1888 Fax: (71)3116-6300 E-mail: sesab.esp@saude.ba.gov.br

ANEXO B - Classificação CDC - 1994 59

Categorias clínicas

Categoria N – Assintomática:

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

Categoria A – Sinais e/ou sintomas leves:

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

- linfadenopatia (maior que 0,5 cm em mais de 2 cadeias diferentes);
- hepatomegalia;
- esplenomegalia;
- parotidite; e
- infecções persistentes ou recorrentes de vias aéreas superiores (otite média ou sinusite).

Categoria B – Sinais e/ou sintomas moderados:

• anemia (Hb < 8g/dl), neutropenia (<1.000/mm³) ou trombocitopenia (<100.000/mm³), por mais de 30

dias;

- meningite bacteriana, pneumonia ou sepse;
- TB pulmonar (critérios CDC modificados pelo MS)
- candidíase oral persistindo por mais de 2 meses;
- miocardiopatia;
- infecção por Citomegalovírus (CMV), antes de 1 mês de vida;
- diarreia recorrente ou crônica;
- hepatite;
- estomatite pelo vírus do Herpes Simples (HSV) recorrente (mais do que 2 episódios/ano);
- pneumonite ou esofagite por HSV, com início antes de 1 mês de vida;
- herpes zoster, com 2 episódios ou mais de um dermatomo;
- pneumonia intersticial linfocítica (LIP);
- nefropatia;
- nocardiose;
- febre persistente (> 1 mês);
- toxoplasmose antes de 1 mês de vida; e
- varicela disseminada ou complicada

Categoria C – Sinais e/ou sintomas graves.

Crianças com quaisquer das condições listadas abaixo:

• Infecções bacterianas graves, múltiplas ou recorrentes (confirmadas por cultura, 2 episódios em intervalo

de 1 ano): sepse, pneumonia, meningite, infecções osteoarticulares, abscessos de órgãos internos;

- candidíase esofágica ou pulmonar;
- coccidioidomicose disseminada;
- criptococose extra-pulmonar;
- criptosporidíase ou isosporíase com diarreia (> 1 mês);
- CMV em locais além do fígado, baço ou linfonodos, a partir de 1 mês de vida;
- encefalopatia pelo HIV (achados que persistem por mais de 2 meses), em razão de:
 - déficit do desenvolvimento neuropsicomotor;

- evidência de déficit do crescimento cerebral ou microcefalia adquirida identificada por medidas de perímetro cefálico ou atrofia cortical mantida em tomografias computadorizadas ou ressonâncias magnéticas sucessivas de crânio; E
- déficit motor simétrico com 2 ou mais dos seguintes achados: parestias, reflexos patológicos, ataxia e outros;
- infecção por HSV, úlceras mucocutâneas com duração maior do que 1 mês ou pneumonite ou esofagite (crianças > 1 mês de vida);
- histoplasmose disseminada;
- Mycobacterium tuberculosis disseminada ou extrapulmonar;
- Mycobacterium, outras espécies ou não identificadas, disseminadas;
- Mycobacterium avium ou M. kansasii disseminados;
- pneumonia por Pneumocystis jirovecii;
- salmonelose disseminada recorrente;
- toxoplasmose cerebral com início após o 1º mês de vida;
- síndrome da caquexia, manifestada por:
 - perda de peso > 10% do peso anterior; OU
 - queda de dois ou mais percentis nas tabelas de peso para a idade; OU
 - peso abaixo do percentil 5, em duas medidas sucessivas; E
 - diarreia crônica (duração maior que 30 dias); OU
 - febre por 30 dias ou mais, documentada.
- leucoencefalopatia multifocal progressiva;
- sarcoma de Kaposi; e
- linfoma primário do cérebro ou outros linfomas.

Categorias imunológicas

Quadro. Categorias imunológicas da classificação da infecção pelo HIV em crianças e adolescentes menores de 13 anos.

Alteração Imunológica	Contagem de LT-CD4+		
	Idade		
	< 12 meses	1 a 5 anos	6 a 12 anos
Ausente (1)	> 1500 (> 25%)	≥ 1000 (≥ 25%)	≥ 500 (≥ 25%)
Moderada (2)	750 – 1499 (15-24%)	500-999 (15-24%)	200 - 499 (15-24%)
Grave (3)	< 750 (< 15%)	< 500 (< 15%)	< 200 (< 15%)

Classificação da infecção pelo HIV em crianças e adolescentes menores de 13 anos.**Alteração imunológica - Ausente (1)**

N1 Ausência de sinais e/ou sintomas clínicos

A1 Sinais e/ou sintomas clínicos leves

B1 Sinais e/ou sintomas clínicos moderados

C1 Sinais e/ou sintomas clínicos graves

Alteração imunológica - Moderada (2)

N2 Ausência de sinais e/ou sintomas clínicos

A2 Sinais e/ou sintomas clínicos leves

B2 Sinais e/ou sintomas clínicos moderados

C2 Sinais e/ou sintomas clínicos graves

Alteração imunológica - Grave (3)

N3 Ausência de sinais e/ou sintomas clínicos

A3 Sinais e/ou sintomas clínicos leves

B3 Sinais e/ou sintomas clínicos moderados

C3 Sinais e/ou sintomas clínicos graves

ANEXO C - Doenças Oportunistas definidoras do estágio 3 do HIV60

- Infecções bacterianas múltiplas ou recorrentes*
- Candidíase de brônquio, traqueia ou pulmão
- Candidíase esofágica
- Câncer de colo de útero, invasivo†
- Coccidioomicose disseminada ou extrapulmonar
- Criptococose extrapulmonar
- Criptosporidiose intestinal crônica (> 1 mês de duração)
- Citomegalovirose (exceto hepática, esplênica ou ganglionar), início após primeiro mês de vida
- Retinite por citomegalovírus (com perda da visão)
- Encefalopatia atribuível ao HIV§
- Herpes simples: úlceras crônicas (> 1 mês de duração), bronquite, pneumonite ou esofagite (início após primeiro mês de vida)
- Histoplasmose disseminada ou extrapulmonar
- Isosporíase intestinal crônica (> 1 mês de duração)
- Sarcoma de Kaposi
- Linfoma de Burkitt (ou termo equivalente)
- Linfoma imunoblástico (ou termo equivalente)
- Linfoma primário de SNC
- Complexo *Mycobacterium avium* ou *Mycobacterium kansasii* disseminado ou extrapulmonar
- Tuberculose de qualquer sítio: pulmonar†, disseminada ou extrapulmonar
- *Mycobacterium* de outras espécies ou não identificadas disseminada ou extrapulmonar
- Pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* (previamente conhecida como “*Pneumocystis carinii*”)
- Pneumonia de repetição†
- Leucoencefalopatia progressiva multifocal
- Sepses por *Salmonella* recorrente
- Toxoplasmose cerebral (início após primeiro mês de vida)
- Síndrome da caquexia atribuível ao HIV§

* apenas para crianças < 6 anos

† apenas para adultos, adolescentes e crianças ≥ 6 anos

§ utilizar os mesmos critérios descritos na classificação CDC. 1994 Revised classification system for human immunodeficiency virus infection in children less than 13 years of age. MMWR 1994;43(No. RR-12)

ANEXO D - Estadiamento Clínico Adultos Crianças e Adolescentes – OMS

Adultos e Adolescentes (≥ 15 anos)	Crianças (< 15 anos)
Estágio 1	
Assintomático Linfadenopatia generalizada persistente	Assintomático Linfadenopatia generalizada persistente
Estágio 2	
Perda de peso moderada sem explicação (< 10% do peso presumido/medido) Infecções trato respiratório de repetição (amigdalite, otite média, sinusite, faringite) Herpes zoster Queilite angular Ulceras orais recorrentes Erupção papularprurítica Infecção fúngica nas unhas Dermatite seborreica	Hepatoesplenomegalia persistente sem causa Infecções trato respiratório superior de repetição (otite média, otorréia, sinusite, amigdalite) Herpes zoster Eritema gingival linear Ulceras orais recorrentes Erupção papularprurítica Infecção verrugas planas difusa Infecção molusco contagioso difusa Hipertrofia de parótidas persistente sem causa
Estágio 3	
Perda de peso severa sem explicação (> 10% do peso presumido/medido) Diarréia crônica sem causa por mais de 1 mês Febre persistente sem causa (intermitente ou constante por mais de 1 mês) Candidíase oral persistente Leucoplasia oral pilosa Tuberculose pulmonar	Desnutrição ^a moderada sem causa sem resposta a terapia padrão Diarréia persistente sem causa (14 dias ou mais) Febre persistente sem causa (> 37,5, intermitente ou constante por mais de 1 mês) Candidíase oral persistente (após primeiras 6 semanas de vida) Leucoplasia oral pilosa Tuberculose ganglionar

<p>Infecções bacterianas graves (ex: pneumonia, empiema, piomiosite, osteoartrite, osteomielite, meningite, bacteremia)</p> <p>Estomatite, gengivite ou periodontite ulcerativa necrotizante aguda</p> <p>Anemia(< 8 g/dl), neutropenia (<0,5x10⁹/l) e/ou trombocitopenia (<50x10⁹/l) sem causa</p>	<p>Tuberculose pulmonar</p> <p>Pneumonia bacteriana severa recorrente</p> <p>gengivite ou periodontite ulcerativa necrotizante aguda</p> <p>Anemia(< 8 g/dl), neutropenia (<0,5x10⁹/l) e/ou trombocitopenia (<50x10⁹/l) sem causa</p> <p>Pneumonite intersticial linfoide sintomática</p> <p>Doença pulmonar crônica associada ao HIV, incluindo bronquiectasia</p>
Estágio 4 ^b	
<p>Síndrome da caquexia atribuível ao HIV</p> <p>Pneumonia <i>Pneumocists (jirovecchi)</i></p> <p>Pneumonia bacteriana severa recorrente</p> <p>Infecção crônica por Herpes simples (orolabial, genital ou anorretal com mais de 1 mês de duração ou visceral em qualquer sítio)</p> <p>Candidíase esofágica (ou traqueal, brônquica ou pulmonar)</p> <p>Tuberculose extra-pulmonar</p> <p>Sarcoma de Kaposi</p> <p>Infecção por CMV (retinite ou infecção de outros órgãos)</p> <p>Neurotoxoplasmose</p> <p>Encefalopatia pelo HIV</p> <p>Criptococose extrapulmonar (incluindo meningite)</p> <p>Infecção disseminada por micobacteria não tuberculosa</p> <p>Leucoencefalopatia multifocal progressiva</p> <p>Criptosporidiose crônica</p>	<p>Perda de peso severa, parada no crescimento ou desnutrição severa^c sem causa sem resposta à terapia padrão</p> <p>Pneumonia <i>Pneumocists (jirovecchi)</i></p> <p>Infecções bacterianas graves recorrentes (como empiema, piomiosite, pioartrite, osteomielite, meningite, excluindo pneumonia)</p> <p>Infecção crônica por Herpes simples (orolabial, genital ou anorretal com mais de 1 mês de duração ou visceral em qualquer sítio)</p> <p>Candidíase esofágica (ou traqueal, brônquica ou pulmonar)</p> <p>Tuberculose extra-pulmonar</p> <p>Sarcoma de Kaposi</p> <p>Infecção por CMV (retinite ou infecção de outros órgãos com início após 1 mês de vida)</p> <p>Neurotoxoplasmose (após o período neonatal)</p> <p>Encefalopatia pelo HIV</p> <p>Criptococose extrapulmonar (incluindo meningite)</p>

Isosporíase crônica	Infecção disseminada por micobacteria não tuberculosa
Infecções fúngicas disseminadas (histoplasmose extrapulmonar, coccidiomicose)	Leucoencefalopatia multifocal progressiva
Linfoma (SNC ou não Hodgkin célula B)	Criptosporidiose crônica (com diarreia)
Cardiomiopatia ou nefropatia sintomáticas associada ao HIV	Infecção fúngica endêmica disseminada (histoplasmose, coccidiomicose, peniciliose)
Septicemia recorrente (incluindo <i>Salmonella</i> não <i>typhi</i>)	Linfoma (SNC ou não Hodgkin célula B)
Carcinoma cervical invasivo	Cardiomiopatia ou nefropatia sintomáticas associada ao HIV
Leishmaniose disseminada atípica	

a=para crianças < 5 anos desnutrição moderada é definida como peso para altura < -2 z-score ou circunferência do braço ≥ 115 mm a < 125 mm.

b=algumas condições específicas adicionais podem ser incluídas em classificações regionais como peniciliose na Ásia, fístula reto-vaginal no sudoeste da África ou reativação de tripanossomíase na América Latina.

c=para crianças < 5 anos desnutrição moderada é definida como peso para altura < -3 z-score, parada no crescimento é definida como altura para idade < -2 z-score e desnutrição severa aguda é definida como peso para altura < -3 z-score ou circunferência do braço < 115 mm ou presença de edema.

ANEXO E - Congresso Brasileiro Sobre HIV/Aids e Vírus Relacionados**AO-02**

TÍTULO: CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICAS E FATORES ASSOCIADOS À MORTALIDADE EM UMA COORTE DE INDIVÍDUOS INFECTADOS PELO HIV POR TRANSMISSÃO VERTICAL (TV) EM SERVIÇO DE REFERÊNCIA EM SALVADOR, BAHIA. AUTOR(ES): CYNTHIA RODAMILANS SERRA LORENZO, CARLOS ROBERTO BRITES ALVES, FÁTIMA REJANE PATRÍCIO

INSTITUIÇÃO: CEDAP

Introdução: Desde a introdução da terapia antirretroviral combinada (TARV) houve importante redução na morbimortalidade de crianças infectadas pelo HIV. As crianças necessitam diagnóstico e tratamento precoce, já que tem progressão rápida e alta mortalidade até 2 anos de vida. O objetivo deste trabalho é descrever as características clínico-epidemiológicas e fatores associados à mortalidade em uma coorte pediátrica acompanhada em serviço de referência no Estado da Bahia. Métodos: Estudo de sobrevivência composto por coorte retrospectiva de crianças infectadas pelo HIV admitidas entre janeiro de 2002 e dezembro de 2013. Coleta de dados feita através de revisão de prontuários e análise pelo SPSS versão 20. Resultados: Foram analisados 245 indivíduos infectados por TV (95%). Destes, 50,6% do sexo masculino e 68,2% de Salvador. Apenas 30,9% das crianças iniciaram acompanhamento por exposição ao HIV (1,8% nascidos até 2001, 47,6% 2001-2009 e 82% após 2009), os demais por sintomas clínicos, doença/óbito de familiar ou outra gestação materna. A média de idade à primeira consulta foi de 4 anos (por exposição ao HIV 6,7 meses e 5,6 anos para os demais); por época de nascimento: 6,7 anos até 2001, 2,2 anos 2002-2008 e 6,3 meses após 2009. Crianças submetidas a profilaxia para prevenção da TV evoluíram para óbito em 6,6% comparado a 12,9% dos que não se submeteram, diferença não significativa. O mesmo ocorreu com o grau de imunossupressão, sem diferença entre os sem ou com imunossupressão. 4,8% dos pacientes assintomáticos/sintomas leves evoluíram para óbito comparado a 17% com sintomatologia moderada/grave, dado estatisticamente significativo ($p=0,004$, $OR=4$). Permaneceram em acompanhamento no serviço 68,2% dos indivíduos, 51,9% com carga viral < limite mínimo; Óbito ocorreu em 11%, com média de idade de 7,5 anos. Discussão: A não diferença de mortalidade entre as crianças expostas e as não expostas pode ser justificada pelo início ainda tardio no acompanhamento, não favorecendo tratamento em tempo hábil. Conclusões: O fator mais associado ao óbito foi a sintomatologia clínica inicial. As crianças continuam com diagnóstico e início de tratamento tardio, porém isso vem melhorando ao longo do tempo.

ISSN ON-LINE 2177-9264

ISSN 0103-4055

DST

Jornal Brasileiro de Doenças Sexualmente Transmissíveis

Volume 27, Suplemento 1; 2015

www.dst.ufl.br

Brazilian Journal of Sexually Transmitted Diseases



**X Congresso da Sociedade Brasileira
de Doenças Sexualmente Transmissíveis
VI Congresso Brasileiro de Aids**

JBSTD

26 anos publicando
conhecimento científico
novo e de qualidade.

Órgão Oficial da Sociedade Brasileira de Doenças Sexualmente Transmissíveis

Órgão Oficial da Associação Latino-Americana e Caribenha para o Controle das DST

Órgão Oficial para a América Latina da União Internacional Contra Infecções de Transmissão Sexual

Órgão Oficial do Setor de Doenças Sexualmente Transmissíveis / MIP / CMB / Universidade Federal Fluminense



VOLUME 27, SUPLEMENTO 1; 2015

EPIDEMIOLOGIA/O70

PERFIL CLÍNICO-EPIDEMIOLÓGICO DE UMA POPULAÇÃO PEDIÁTRICA INFECTADA PELO HIV/AIDS ACOMPANHADAS EM UM CENTRO DE REFERENCIA PARA O ESTADO DA BAHIA

CYNTHIA RODAMILANS SERRA LORENZO, PATRÍCIO, F R L, BRITES, C R A

CENTRO DE EDUCAÇÃO E ACESSORIA POPULAR/SECRETARIA DA SAÚDE DO ESTADO DA BAHIA - SALVADOR (BA), BRASIL. COMPLEXO HOSPITALAR UNIVERSITÁRIO PROFESSOR EDGARD SANTOS, UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA - SALVADOR (BA), BRASIL.

Introdução: Prevenção da transmissão vertical (TV) do HIV é uma realidade, com taxas <2%, e atenção voltada para consequências da exposição a antirretrovirais, multiresistência e transição para idade adulta. No Brasil, ainda temos muitos desafios, com grandes disparidades regionais. As crianças necessitam de diagnóstico precoce para garantir início de tratamento em tempo hábil, já que 20% tem progressão da doença no primeiro ano e mortalidade de 30% até 2 anos. **Objetivo:** Descrever as características clínico-epidemiológicas de crianças e adolescentes em um serviço de referência no Estado da Bahia. **Métodos:** Realizado estudo epidemiológico com delineamento transversal. Informações coletadas através de revisão de prontuários de crianças infectadas pelo HIV/Aids, de 01 de janeiro de 2002 a 31 de dezembro de 2013. Os dados foram analisados utilizando o *Statistical Package for the Social Sciences (SPSS)* versão 20. **Resultados:** Revisados 253 prontuários: 48,2% do sexo masculino e 51,8% do sexo feminino; 240 infectadas por TV (95%), 6 por transmissão sexual, 3 por transfusão sanguínea e 4 não tiveram a via de transmissão identificada; 68% eram da capital e 31% do interior; das 240 crianças infectadas por TV, a média de idade inicial foi de 4,1 anos; 33% foram diagnosticadas por apresentarem sinais e sintomas de doença, 32% por óbito ou doença de outro familiar, 31% por exposição ao HIV e 3% por diagnóstico materno em outra gestação; 44% das mães não havia realizado pré-natal; 74% não fizeram qualquer medida para profilaxia da TV, 7% profilaxia completa e 19% alguma etapa de profilaxia; 65% das crianças foram amamentadas. Quanto a classificação clínico imunológica, 42,6% tinham sintomas leves ou eram assintomáticas, 57,4% já tinham sintomatologia moderada a grave, com 20% já com doença definidora de Aids; 66% mantêm acompanhamento no serviço de pediatria, 15% foram transferidas, 9,6% abandonaram o serviço e 9% foram a óbito. Das 158 crianças em acompanhamento, 57% estão com boa resposta terapêutica, 34% em falha e 9% ainda não usam antirretrovirais. **Conclusão:** Apesar de melhor qualidade de vida e possibilidade de atingir a idade adulta, ainda temos crianças com diagnóstico tardio e mulheres sem pré-natal ou profilaxia para prevenção de TV. Abandono e falha terapêutica ainda são problemas enfrentados, sendo necessárias medidas que permitam um melhor acolhimento de pacientes e cuidadores, além de controle das gestantes para que diagnósticos de crianças infectadas sejam eventos cada vez mais raros.