

UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM DOENÇAS
INFECCIOSAS

SANDRA FAGUNDES MOREIRA DA SILVA

**COORTE RETROSPECTIVA DE CRIANÇAS E ADOLESCENTES,
INFECTADOS PELO HIV POR TRANSMISSÃO VERTICAL, NO
ESPÍRITO SANTO: COMORBIDADES, MORTALIDADE E
SOBREVIDA**

VITÓRIA-ES

2015

SANDRA FAGUNDES MOREIRA DA SILVA

**COORTE RETROSPECTIVA DE CRIANÇAS E ADOLESCENTES,
INFECTADOS PELO HIV POR TRANSMISSÃO VERTICAL, NO
ESPÍRITO SANTO: COMORBIDADES, MORTALIDADE E
SOBREVIDA**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Doenças Infecciosas do Centro de Ciências da Saúde, da Universidade Federal do Espírito Santo, como pré-requisito para obtenção do título de Doutor em Doenças Infecciosas.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Angélica Espinosa Miranda

Coorientadora: Prof^a. Dr^a. Eliana Zandonade

VITÓRIA-ES

2015

Dados Internacionais de Catalogação-na-publicação (CIP)
(Biblioteca Setorial do Centro de Ciências da Saúde da Universidade
Federal do Espírito Santo, ES, Brasil)

M835c Moreira-Silva, Sandra Fagundes, 1957 -
Coorte retrospectiva de crianças e adolescentes, infectados
pelo HIV por transmissão vertical, no Espírito Santo :
comorbidades, mortalidade e sobrevida / Sandra Fagundes
Moreira da Silva – 2015.
177 f. : il.

Orientador: Angélica Espinosa Miranda.
Coorientador: Eliana Zandonade.

Tese (Doutorado em Doenças Infecciosas) – Universidade
Federal do Espírito Santo, Centro de Ciências da Saúde.

1. Síndrome de Imunodeficiência Adquirida. 2. HIV.
3. Criança. 4. Comorbidade. 5. Mortalidade. 6. Sobrevida.
I. Miranda, Angélica Espinosa. II. Zandonade, Eliana.
III. Universidade Federal do Espírito Santo. Centro de Ciências
da Saúde. IV. Título.

CDU: 61



UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM DOENÇAS INFECCIOSAS

PARECER ÚNICO DA COMISSÃO JULGADORA DE
TESE DE DOUTORADO

A doutoranda SANDRA FAGUNDES MOREIRA DA SILVA apresentou a tese intitulada “Coorte Retrospectiva de Crianças e Adolescentes, Infectados Pelo HIV Por Transmissão Vertical, no Espírito Santo: Comorbidades, Mortalidade e Sobrevida” em sessão pública, como requisito final para obtenção do título de Doutora em Doenças Infecciosas, do Programa de Pós-Graduação em Doenças Infecciosas do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo.

Considerando a apresentação oral dos resultados, a qualidade e relevância dos mesmos, a Comissão Examinadora decidiu () **aprovar** () **reprovar** a tese para habilitar a mestre em Doenças Infecciosas SANDRA FAGUNDES MOREIRA DA SILVA a obter o Grau de DOUTORA EM DOENÇAS INFECCIOSAS.

Vitória, ES, 25 de março de 2015

Prof. Dr. Jorge Andrade Pinto
(Membro Externo)

Prof. Dra. Daisy Maria Machado
(Membro Externo)

Prof. Dr. Crispim Cerutti Junior
(Membro Interno)

Prof. Dr. Reynaldo Dietze
(Membro Interno)

Prof. Dra. Angelica Espinosa Barbosa Miranda
(Orientadora)

Prof. Dra. Eliana Zandonade
(Coorientadora)

A meu querido e amado pai, **SARGENTO MOREIRA**, *in memoriam*,
exemplo para toda minha vida.

Ao **MARCOS** por todo apoio, paciência sempre e companheirismo.

À minha amada filha **TAINAH**, meu raio de sol, pois para mim é um exemplo de perseverança, sabedoria e inteligência. Obrigada por toda colaboração na formatação deste trabalho, obrigada por todo apoio e amor.

À minha mãe, **IZABEL**, a meus **IRMÃOS (Haydêe, Robson e Marcos)**.
À princesa **SOPHIE muito linda** ,minhas sobrinhas e sobrinhos e toda minha
família, sempre unida e me dando força.

“Eu quase que nada não sei, mas desconfio de muitas coisas”.

“Na vida, o que aprendemos mesmo é a sempre fazer maiores perguntas”.

João Guimarães Rosa, médico, poeta mineiro, meu guru.

AGRADECIMENTOS

À Prof^a.Dr^a. Angélica Espinosa Miranda, por sua excelência na pesquisa clínica e epidemiológica e ser exemplo para todos nós, pela paciência na orientação, por ter sempre acreditado em mim e tornado possível esta pesquisa.

À Prof^a.Dr^a. Eliana Zandonade pela orientação e pela sabedoria nas questões estatísticas.

Ao Prof. Dr. Fausto Edmundo Lima Pereira por sempre inspirar sabedoria e pelo incentivo ao crescimento acadêmico.

Ao Prof. Dr. Reynaldo Dietze, pelo exemplo de vida dedicada à pesquisa e pelo incentivo à busca contínua do conhecimento.

Ao Prof. Dr. Crispim Cerutti pelos ensinamentos na construção da minha tese.

A Dr. Jorge Andrade Pinto e Dra. Daisy Maria Machado, doutores da banca examinadora, por se disporem a participar e pelos ensinamentos.

A toda Equipe do Serviço de Infectologia Pediátrica aids do Hospital Infantil Nossa Senhora da Glória (HINSG) pelo carinho e toda dedicação às crianças e adolescentes vivendo com HIV / aids, e pelo apoio à minha pesquisa: Dr^a. Alba Lilia, Dr^a. Diana Frauches, Dr^a. Ludmila Dalvi, Dr^a. Vera Pina, Dr^a. Elizabete Yamaguti, Dr^a. Fátima Reis, Dr^a. Sabrina Fonseca, Dr^a. Ana Paula Lima, Enfermeira Edilza Scárdua, Enfermeira Cristina Ribeiro, Enfermeira Josefa Batista, Enfermeira Neide Torezani, Técnica de Enfermagem Rita Zardo, Técnica de Enfermagem Rose, Farmacêuticas Maria Inês e Larissa Gilles, Psicóloga Keila Guimarães e Dorotéia Sagrillo, Assistente Social Glória Maria, Assistente Social Maria Aparecida Ciano, Assistente Social Sâmia e a todas as técnicas de enfermagem do Setor de Infectologia.

Aos Residentes de Pediatria e às Residentes de Infectologia do HINSG, Sabrina Veloso, Lívia Duque e Polyanna Querido, pela dedicação e carinho no atendimento e cuidado aos nossos pacientes, e pela troca de aprendizado.

Aos diretores do HINSG Dr. Nélio Almeida e Dr^a. Rachel Lacourt por tornar possível o meu trabalho, e pelo carinho e atenção às causas dos nossos pacientes.

A toda Equipe do Serviço de Arquivo de Prontuários Médicos do HINSG por sua disposição em colaborar sempre.

Aos acadêmicos da UFES: Lays Lopes e Elisa Machado e da EMESCAM: Mirian Gomes e Rafael Silva pelo apoio e participação na pesquisa.

À equipe do laboratório do Núcleo de Doenças Infecciosas-UFES pela colaboração com presteza nos resultados dos exames de biologia molecular. E à colaboração da Wayna Stringari e Lorenzo.

A todos os profissionais da Equipe da Coordenação Estadual de DST, aids e Hepatites Virais/SESA-ES, pela colaboração, e por se dedicarem à causa e fazerem um grandioso trabalho em apoio às pessoas vivendo com HIV, aids e Hepatites Virais.

Às crianças e adolescentes com aids, e seus familiares, por permitirem nosso cuidado, pelo carinho sempre e esperança de viver.

RESUMO

INTRODUÇÃO: O diagnóstico e terapia antirretroviral precoce em lactentes, infectados pelo HIV por transmissão vertical, reduz a progressão do HIV e comorbidades que podem levar ao óbito. **OBJETIVO GERAL:** Avaliar o perfil clínico e epidemiológico em uma coorte de crianças e adolescentes com aids, infectados por transmissão vertical do HIV, por um período de onze anos, atendidos em hospital estadual de referência, no Estado do Espírito Santo. **OBJETIVOS ESPECÍFICOS:** 1. Descrever a frequência das comorbidades diagnosticadas após o diagnóstico de HIV e verificar sua distribuição, segundo dados demográficos, epidemiológicos e clínicos, e segundo a classificação dos casos em uma coorte de crianças e adolescentes com aids. 2. Avaliar os fatores preditores de risco de progressão para aids e óbito e causas de morte. 3. Estimar a taxa de sobrevivência. **MÉTODOS:** Coorte retrospectiva de crianças e adolescentes infectados pelo HIV, por transmissão vertical (TV), atendidas no Serviço de Atendimento Especializado (SAE) do Hospital Infantil Nossa Senhora da Glória (HINSG), de janeiro 2001 a dezembro 2011, em Vitória – ES/Brasil. A coleta de dados foi realizada em protocolo específico padronizado, e dados sobre as comorbidades, mortalidade e sua causa básica foram obtidos dos prontuários médicos, da Declaração de Óbito e do banco de dados SIM (Sistema de Informação sobre Mortalidade). O diagnóstico de aids e comorbidades foi de acordo com CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*)/1994. **RESULTADOS:** Foi arrolado um total de 177 pacientes, sendo 97 (55%) do sexo feminino; 60 (34%) eram menores de 1 ano, 67 (38%) tinham de 1 a 5 anos e 50 (28%) tinham 6 anos ou mais de idade no ingresso ao serviço. A mediana das idades na admissão foi de 30 meses (Intervalo Interquartil (IIQ) 25-75%: 5-72 meses). Em relação à classificação clínico-imunológica, 146 pacientes (82,5%) apresentavam a forma moderada/grave no momento do ingresso no Serviço e 26 (14,7%) foram a óbito. Os sinais clínicos mais frequentes foram hepatomegalia (81,62%), esplenomegalia (63,8%), linfadenopatia (68,4%) e febre persistente (32,8%). As comorbidades mais frequentes foram anemia (67,2%), pneumonia/sepses/meningite - primeiro episódio (64,2%), OMA/sinusite recorrente (55,4%), infecções bacterianas

graves recorrentes (47,4%) e dermatites (43,1%). Encontrou-se associação entre classificação clínico-imunológica grave e ingresso no serviço com menos de um ano de idade com algumas comorbidades ($p < 0,001$). O tempo total do acompanhamento dos pacientes foi de 11 anos, com mediana de cinco anos (IIQ: 2-8 anos). No final do período estudado, 132 (74,6%) pacientes estavam em acompanhamento, 11 (6,2%) foram transferidos para outros serviços e oito (4,5%) houve perda de seguimento. Quanto ao óbito, observou-se uma redução de casos ao longo do tempo. A maioria dos pacientes que foram a óbito deu entrada no serviço com classificação clínica imunológica grave (77%-20/26), apresentava anemia moderada/grave e estava em uso de terapia antirretroviral (TARV) por mais de 3 meses (17/24-71%). Os principais fatores de risco para o óbito foram: faixa etária < 1 ano ($p = 0,005$), pneumonia por *P. jirovecii* ($p = 0,010$), percentual de linfócito T CD4+ nadir $< 15\%$ ($p = 0,012$), anemia crônica ($p = 0,012$), estágio clínico imunológico grave ($p = 0,003$), infecções bacterianas graves recorrentes ($p = 0,003$) e tuberculose ($p = 0,037$). Ter iniciado TARV antes dos 6 meses de vida (diagnóstico e tratamento precoces) foi associado à sobrevida (OR 2,86, [Intervalo de Confiança (IC) de 95%: 1,12-7,25] $p = 0,027$). O principal diagnóstico registrado para os óbitos foram infecções bacterianas graves (12/21-57%). Foi encontrada uma elevada taxa de sobrevida, com 85,3% de probabilidade de sobrevivência por mais de 10 anos (IC 95% 9,6-10,7). **CONCLUSÕES:** A maioria das crianças teve diagnóstico tardio da infecção pelo HIV aumentando o risco de progressão para aids e óbito por falta de tratamento precoce. A tendência de mortalidade das crianças infectadas pelo HIV se mostrou uma constante com queda nos dois últimos anos do estudo, e ainda persistem as infecções bacterianas como maior causa de óbito. Portanto, melhoria no cuidado pré-natal e acompanhamento pediátrico com vista ao diagnóstico precoce das crianças infectadas verticalmente devem fazer parte do cuidado integral à criança com aids, o que poderia reduzir a mortalidade destas crianças.

PALAVRAS-CHAVE: 1. Síndrome de Imunodeficiência Adquirida. 2. HIV. 3. Criança. 4. Adolescente. 5. Comorbidade. 6. Mortalidade. 7. Sobrevida. 8. Transmissão Vertical de Doença Infecciosa.

ABSTRACT

BACKGROUND: Early diagnosis and antiretroviral therapy in infants infected with HIV through vertical transmission, reduces HIV progression and comorbidities that can lead to death. **OBJECTIVE:** The goal of this study was to describe the frequency of comorbidities and to verify their distribution according to demographic, epidemiological and clinical data; to evaluate risk factors for progression to death, late diagnosis and trend of mortality in a cohort of children and adolescents infected by HIV vertical transmission in a reference hospital in the state of Espírito Santo. **SPECIFIC OBJECTIVES:** 1. To describe the frequency of comorbidity diagnosed after the diagnosis of HIV and verify their distribution according to demographic, epidemiological and clinical data, and according to the classification of cases in a cohort of children and adolescents with AIDS. 2. To evaluate the progression of predictors of risk factors for AIDS and death and cause of death. 3. To estimate the survival rate.

METHODS: Retrospective cohort study of children and adolescents infected by HIV by vertical transmission (VT), treated at the Hospital Infantil Nossa Senhora da Glória (HINSG) from January 2001 to December 2011 in Vitória - ES / Brazil. Data collection was carried out in a specific protocol standardized, and data on comorbidities, mortality and its underlying causes were obtained from medical records, death certificates and SIM database (Mortality Information System). The aids diagnosis and comorbidities were according to CDC(*Centers for Disease Control and Prevention*)/1994. **RESULTS:** From a total of 177 patients, 97 (55%) were female and 60 (34%) were less than 1 year, 67 (38%) had 1-5 years and 50 (28%) were 6 or more years old at enrollment into the service. Median age at admission was 30 months (IQR 25-75%: 5-72 months). In relation to clinical and immunological classification (146, 82.5%) had a moderate / severe status at the time of entry into service and 26 (14.7%) died. The most frequent clinical signs were hepatomegaly (81.62%), splenomegaly (63.8%), lymphadenopathy (68.4%) and persistent fever (32.8%). The most frequent comorbidities were anemia (67.2%), pneumonia / sepsis / Bacterial Meningitis (64.2%), Acute Otitis Media (AMO)/ recurrent sinusitis (55.4%), recurrent severe bacterial infections (47.4%) and dermatitis (43.1%). An association was found

between clinical and immunological classification in a severe form and entry into service at less than one year old with few comorbidities ($p < 0.001$). The total time of the follow-up of the patients was 11 years, median of five years (interquartils range, IQR: 2-8 years). At the end of the study period 132(74.6%) patients were followed up, 11 (6.2%) were transferred to other services and eight (4.5%) were lost to follow-up. Regarding death as an outcome we observed a reduction of cases over time. Most patients who died were admitted to the service with classification of severe immune clinical status (77 % -20/26) had moderate / severe anemia and were on HAART for more than 3 months (17/24-71 %). The main risk factors for death were: age < 1 year ($p = 0.005$), *P.jirovecii* pneumonia ($p = 0.010$), the percentage of T lymphocyte CD4 + nadir $< 15\%$ ($p = 0.012$), chronic anemia ($p = 0.012$), severe clinical and immune status ($p = 0.003$), recurrent severe bacterial infections ($p = 0.003$) and tuberculosis ($p = 0.037$). Having started HAART before 6 months of life (early diagnosis and treatment) was associated with being alive (OR 2.86, [CI 95%: 1.12 to 7.25] $p = 0.027$). The principal diagnosis recorded for deaths were severe bacterial infections (12/21-57%). A high survival rate was observed, with 85.3 % probability of survival for more than 10 years (95%CI: 9.6-10.7).

CONCLUSIONS: Most children that had late diagnosis of HIV infection also had an increased the risk of progression to aids and death because of lack of early treatment. The trend of mortality of HIV-infected children showed a steady decline in the past two years of the study, and bacterial infections persisted as major cause of death. Therefore, improvements in prenatal care and pediatric follow-up with a view to early diagnosis of vertically infected children should be part of comprehensive care for children with AIDS which could reduce mortality of these children.

KEYWORDS: 1. Acquired Immunodeficiency Syndrome. 2. HIV. 3. Child. 4. Adolescent. 5. Comorbidity. 6. Mortality. 7. Survival 8. Infectious Disease Transmission, Vertical.

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

3TC	Lamivudina
ACTG O76	<i>Aids Clinical Trial Group 076 / Grupo 076 de ensaio clínico de Aids</i>
AIDS	<i>AcquiredImmundeficiencySyndrome/</i> Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
ARV	Antirretroviral
AZT	Zidovudina
BAAR	Bacilo Álcool Ácido Resistente
BK	Bacilo de Kock
CASCADE	<i>Concerted Action on Sero-Conversion to AIDS and Death in Europe collaboration / Colaboração Coordenada Ação sobre Soro-Conversão para Aids e Morte na Europa</i>
CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention / Centro de Controle e Prevenção das Doenças</i>
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CHER	<i>Children with HIV Early Antiretroviral Therapy (CHER) trial / Ensaio de terapia antirretroviral precoce para crianças HIV</i>
CMV	Citomegalovírus
CV	Carga Viral
DDI	Didanosina
DNA	<i>Desoxiribonucleic acid / Ácido Desoxirribonucleico</i>
DO	Declaração de Óbito
DRV	Darunavir
DST	Doenças Sexualmente Transmissíveis

EFV	Efavirenz
ES	Espírito Santo
EUA	Estados Unidos da América
GE	Gastroenterite
HAART	<i>Highly Active Antiretroviral Therapy</i> / Terapia Antirretroviral Altamente Potente
HBsAg	Antígeno de superfície do Vírus B da Hepatite
HINSG	Hospital Infantil Nossa Senhora da Glória
HIV	<i>Human Immunodeficiency Virus</i> / Vírus da Imunodeficiência Humana
HPPMCS	<i>HIV Paediatric Prognostic Markers Collaborative Study</i> / Estudo Colaborativo de Marcadores Prognósticos em HIV Pediátrico
HVC	<i>Hepatitis virus C</i> / Vírus C da hepatite
IC	Intervalo de Confiança
IgG	Imunoglobulina G
IgM	Imunoglobulina M
IIQ	Intervalo Interquartis
IO	Infecção Oportunista
IP	Inibidores da Protease
lrpm	Incurções respiratórias por minuto
ITRN	Inibidores da Transcriptase Reversa Análogos de Nucleosídeos
ITRNN	Inibidores da Transcriptase Reversa Não Análogos de Nucleosídeos
IVAS	Infecções de Vias Aéreas Superiores
LACEN	Laboratório Central

LPV	Lopinavir
MBA	Meningite Bacteriana Aguda
MS	Ministério da Saúde do Brasil
NDI	Núcleo de Doenças Infecciosas
NICHD	<i>The Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development.</i>
NISDI	<i>The NICHD International Study in Site Development Initiative</i> – Protocolo perinatal e Protocolo LILAC
LILAC Protocolo	<i>Longitudinal Study in Latin American Countries</i> – Estudo longitudinal em países da América Latina.
OMA	Otite Média Aguda
OMS	Organização Mundial de Saúde
FACTS	<i>Perinatal AIDS Collaborative Transmission Study</i> / Estudo Colaborativo de Transmissão Perinatal Aids
PAP	Pressão da Artéria Pulmonar
PCP	Pneumocistose
PCR	<i>Polimerase Chain Reaction</i> / Reação em Cadeia da Polimerase
PIL	Pneumonia Intersticial Linfocítica
PPD	<i>Purified Protein Derivative</i> / Prova Tuberculínica
RAL	Raltegravir
RNA	<i>Ribonucleic Acid</i> / Ácido Ribonucleico
RR	Risco Relativo
SAE	Serviço de Assistência Especializado
SICLOM	Sistema de Informação e Controle Logístico de Medicamentos
SIM	Sistema de Informação sobre Mortalidade

SINAN	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
SISCEL	Sistema de Controle de Exames Laboratoriais
SMZ/TMP	Sulfametoxazol/Trimetropin
SPSSInc	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i> / Pacote Estatístico para a Ciência Social
SUS	Sistema Único de Saúde
T20	Enfuvirtide
TARV	Terapia Antirretroviral
TB	Tuberculose
TPV	Tipranavir
UFES	Universidade Federal do Espírito Santo
UNAIDS	<i>Joint United Nations Programme on HIV/AIDS/WHO</i>
VDRL	<i>Veneral Disease Reserch Laboratories</i> / Teste não Treponêmico, quantitativo, para Sífilis
WHO	<i>World Health Organization</i> / Organização Mundial da Saúde

LISTA DE FIGURAS

Figura 2-1 - Número estimado de crianças menores de 15 anos vivendo com HIV no mundo até 2013. Total: 3,2 milhões (2,9 milhões - 3,5 milhões).	32
Figura 2-2 - Número estimado de mortes em crianças menores de 15 anos devido à aids em 2013. Total: 190.000 (170.000 – 220.000).	32
Figura 2-3 - 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).	34
Figura 2-4 - Taxa de detecção de aids (por 100.000 habitantes) em indivíduos menores de 5 anos, por sexo e ano de diagnóstico. Estado do Espírito Santo - 2004-2013*	35
Figura 2-5 - Número de casos de aids em crianças e adolescentes, notificados no SINAN, declarados no SIM e registrados no SISCEL/SICLOM(1), por faixa etária e ano de diagnóstico. Brasil, 2001 - 2012	39
Figura 5-1 - Derivação de População do Estudo para esta Análise.	45
Figura 6-1 - Análise de tendência temporal durante os 11 anos dos casos de aids em crianças em Vitória, Brasil, de acordo com as categorias pediátricas do CDC para doenças do HIV (A, B, ou C).	55
Figura 6-2 - Distribuição da amostra, número absoluto de crianças e adolescentes total e óbitos, segundo ano de diagnóstico, de crianças e adolescentes com aids, por transmissão vertical do HIV, atendidos no SAE-HEINSG, no período de 2001 a 2011. (N=177).....	73
Figura 6-3 - Curva de Kaplan-Meier com tempo médio de sobrevida para amostra total das crianças e adolescentes com aids, por transmissão vertical do HIV, atendidos no SI-HINSG, no período de 2001 a 2012. (N=177).	94
Figura 6-4 - Probabilidade de Sobrevida para tempos determinados em coorte de crianças e adolescentes com aids, por transmissão vertical do HIV, atendidos no SI-HINSG, no período de 2001 a 2012. (N=177).	99
Figura 6-5 - Curvas de Kaplan-Meier com significância estatística para os <i>Hazard Ratio</i> ajustado pela regressão de Cox de coorte de crianças e adolescentes com aids, por transmissão vertical do HIV, atendidos no SI-HINSG, no período de 2001 a 2012. (N=177)	102

LISTA DE TABELAS

Tabela 6-1 - Perfil dos pacientes com aids, por transmissão vertical do HIV, atendidos no SI-HEINSG, no período de 2001 a 2011. Vitória/ES. (N=177)....	55
Tabela 6-2 - Comorbidades diagnosticadas nos pacientes com aids por transmissão vertical do HIV, atendidos no SI-HEINSG, no período de 2001 a 2011. Vitória/ES. (N=177).	57
Tabela 6-3 - Relação entre comorbidade e alteração clínico-imunológica nos pacientes com aids, por transmissão vertical do HIV, atendidos no SI-HEINSG, no período de 2001 a 2011 (N=177)	58
Tabela 6-4 - Relação entre comorbidade e faixa etária de ingresso no serviço dos pacientes com aids, por transmissão vertical do HIV, atendidos no SI-HEINSG, no período de 2001 a 2011(N=177).....	59
Tabela 6-5 - Características das mães dos pacientes com aids, por transmissão vertical do HIV, atendidos no SI-HEINSG, no período de 2001 a 2011. Vitória/ES. (N=177).	60
Tabela 6-6 - Associação entre variáveis demográficas, clínicas, tratamento, situação materna, carga viral plasmática do HIV e contagem de linfócitos T CD4+ e a mortalidade em crianças e adolescentes com aids, por transmissão vertical do HIV, atendidos no SAE-HEINGS.....	75
Tabela 6-7 - Associação com o óbito para valores de linfócitos T CD4+ nadir e linfócitos T CD8+ inicial de crianças e adolescentes com Aids, por transmissão vertical do HIV, atendidos no SAE-HEINSG, no período de 2001 a 2011. (N=177)	76
Tabela 6-8 - Associação entre comorbidade e óbito das crianças e adolescentes com aids, por transmissão vertical do HIV, atendidos no SAE-HEINSG, no período de 2001 a 2011 (N=177), apresentadas por ordem de significância estatística do teste qui quadrado.	77
Tabela 6-9 – Análise de regressão logística em blocos (bloco 1 - variáveis sócio-demográficas e clínicas e o bloco 2 – comorbidades) de fatores de risco para o óbito de crianças e adolescentes com Aids, por transmissão vertical do HIV	79

Tabela 6-10 - Total de pacientes, número de óbitos, média do tempo de sobrevivência pelo método Kaplan Meier, com os limites inferiores e superiores de confiança de 95% e o resultado do teste de <i>log-rank</i> para as categorias das variáveis sociodemográficas, exames realizados e tratamento das crianças, e dados do pré-natal e características das mães. Coorte de crianças e adolescentes com aids, por transmissão vertical do HIV, atendidos no SI-HINSG, no período de 2001 a 2012. (N=177)	96
Tabela 6-11 - Total de pacientes, número de óbitos, média do tempo de sobrevivência pelo método Kaplan Meier, com os limites inferiores e superiores de confiança de 95% e o resultado do teste de <i>log-rank</i> para as variáveis comorbidades. Coorte de crianças e adolescentes com aids, por transmissão vertical do HIV, atendidos no SI-HINSG, no período de 2001 a 2012. (N=177).	98
Tabela 6-12 - <i>Hazard Ratio</i> bruto e ajustado pela regressão de Cox em coorte de crianças e adolescentes com aids, por transmissão vertical do HIV, atendidos no SI-HINSG, no período de 2001 a 2012. (N=177).	101

LISTA DE QUADROS

Quadro 5-1 - Lista e Classificação das Variáveis do Estudo.....	47
---	----

SUMÁRIO

1	APRESENTAÇÃO.....	25
2	INTRODUÇÃO.....	31
2.1	EPIDEMIOLOGIA.....	31
2.2	DIAGNÓSTICO TARDIO DA INFECÇÃO PELO HIV EM CRIANÇAS	35
2.3	HISTÓRIA NATURAL DA DOENÇA DO HIV.....	40
2.4	PREDITORES DE MORTALIDADE: CARGA VIRAL DO HIV E LINFÓCITO T CD4+ (CONTAGEM E PERCENTUAL).....	40
3	JUSTIFICATIVA.....	42
4	OBJETIVOS.....	43
4.1	OBJETIVO GERAL:.....	43
4.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS:.....	43
5	MÉTODOS.....	44
5.1	DELINEAMENTO DO ESTUDO.....	44
5.2	LOCAL DO ESTUDO.....	44
5.3	POPULAÇÃO DO ESTUDO.....	44
5.4	COLETA DE DADOS.....	46
5.5	ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	48
5.6	ASPECTOS ÉTICOS.....	49
6	RESULTADOS.....	50
6.1	ARTIGO 1. COMORBIDADES EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM AIDS, ADQUIRIDA POR TRANSMISSÃO VERTICAL DO HIV, EM VITÓRIA-ES.....	50
6.1.1	Resumo.....	51
6.1.2	Introdução.....	52
6.1.3	Métodos.....	53
6.1.4	Resultados.....	54

6.1.5	Discussão	60
6.1.6	Conclusão.....	63
6.1.7	Referências	63
6.2	ARTIGO 2. MORTALIDADE EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES INFECTADOS PELO VÍRUS HIV POR TRANSMISSÃO VERTICAL, EM HOSPITAL DE REFERÊNCIA: EM VITÓRIA, BRASIL.....	66
6.2.1	Resumo	67
6.2.2	Introdução.....	68
6.2.3	Métodos.....	70
6.2.4	Resultados.....	72
6.2.5	Discussão	79
6.2.6	Referências	84
6.3	ARTIGO 3. ANÁLISE DE SOBREVIVÊNCIA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM AIDS DO ESTADO DO ESPÍRITO SANTO: 2001- 2012.....	88
6.3.1	Resumo	89
6.3.2	Introdução.....	91
6.3.3	Métodos.....	92
6.3.4	Resultados.....	94
6.3.5	Discussão	102
6.3.6	Referências	105
7	CONSIDERAÇÕES FINAIS	109
8	CONCLUSÕES	115
9	REFERÊNCIAS.....	116
	APÊNDICE 1 - PROTOCOLO DE COLETA DE DADOS	125
	ANEXO I - CARTA DE APROVAÇÃO NO CEP	131
	ANEXO II - EMENDA APROVADA NO CEP	132

ANEXO III - ARTIGO PUBLICADO: COMORBIDITIES IN CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH AIDS ACQUIRED BY HIV VERTICAL TRANSMISSION IN VITÓRIA, BRAZIL.....	133
ANEXO IV - RESUMO APRESENTADO EM CONGRESSO INTERNACIONAL: MORTALITY IN CHILDREN AND ADOLESCENTS VERTICALLY INFECTED BY HIV RECEIVING CARE AT A REFERRAL HOSPITAL IN VITÓRIA, BRAZIL	141
ANEXO V - ARTIGO PUBLICADO: MORTALITY IN CHILDREN AND ADOLESCENTS VERTICALLY INFECTED BY HIV RECEIVING CARE AT A REFERRAL HOSPITAL IN VITORIA, BRAZIL	142
ANEXO VI - CONTRIBUIÇÕES ADICIONAIS:.....	153
1. ARTIGO PUBLICADO: ACUTE COR PULMONALE DUE TO LYMPHOCYTIC INTERSTITIAL PNEUMONIA IN A CHILD WITH AIDS ...	153
2. RESUMO APRESENTADO EM CONGRESSO NACIONAL: AVALIAÇÃO DO IMPACTO DO USO DE NOVAS TERAPIAS ANTIRRETROVIRAIS DE RESGATE EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM AIDS, MULTIFALHADOS ÀS TERAPIAS DE PRIMEIRA E SEGUNDA LINHA....	158
3. PRÊMIO 1º LUGAR DE MELHOR TRABALHO CIENTÍFICO NA CATEGORIA PÔSTER ELETRÔNICO NA ÁREA DE ASSISTÊNCIA NO IX CONGRESSO DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE DOENÇAS SEXUALMENTE TRANSMISSÍVEIS E DO V CONGRESSO BRASILEIRO DE AIDS, 2013.	160
4. RESUMO APRESENTADO EM CONGRESSO INTERNACIONAL: PERFIL DA COINFECÇÃO TB / HIV EM CRIANÇAS COM AIDS, VITÓRIA-ES, BRASIL.....	161
5. RESUMO APRESENTADO EM CONGRESSO NACIONAL: PERFIL CLÍNICO DA COINFECÇÃO CITOMEGALOVÍRUS/HIV EM CRIANÇAS COM AIDS, POR TRANSMISSÃO VERTICAL, EM UM HOSPITAL PÚBLICO ESTADUAL DE VITÓRIA-ES.....	163
ANEXO VII - CRITÉRIOS DE DEFINIÇÃO DE AIDS EM MENORES DE 13 ANOS DE IDADE.	165

ANEXO VIII - ALGORITMO PARA UTILIZAÇÃO DE TESTES PARA QUANTIFICAÇÃO DE RNA VIRAL – CARGA VIRAL EM CRIANÇAS ENTRE 1 E 18 MESES	167
ANEXO IX - FLUXOGRAMA PARA DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DA INFECÇÃO PELO HIV EM INDIVÍDUOS COM IDADE ACIMA 18 MESES...	170
ANEXO X - CATEGORIAS CLÍNICAS DE CLASSIFICAÇÃO DA INFECÇÃO PELO HIV EM MENORES DE 13 ANOS	172
ANEXO XI - PARÂMETROS CLÍNICOS, IMUNOLÓGICOS E VIROLÓGICOS PARA INÍCIO DA TERAPIA ANTIRRETROVIRAL EM CRIANÇAS, POR FAIXA ETÁRIA	175
ANEXO XII - CATEGORIAS IMUNOLÓGICAS DE CLASSIFICAÇÃO DA INFECÇÃO PELO HIV EM CRIANÇA E ADOLESCENTES MENORES DE 13 ANOS	176

1 APRESENTAÇÃO

Após trinta anos do início da epidemia da aids e 20 anos após o primeiro estudo demonstrando a eficácia de zidovudina em reduzir a transmissão vertical do HIV [1], os casos de aids por transmissão vertical continuam a ocorrer em todo mundo. No Brasil, no ano de 2013, ocorreram 374 novos casos de aids em menores de cinco anos, com uma taxa de detecção de 2,7/100.000 habitantes, e, do total acumulado de casos de aids em crianças, a maioria ocorreu devido à transmissão vertical do HIV (99,6%) [2]. A avaliação das taxas de transmissão vertical do HIV no Brasil tem sido objeto de vários estudos [3] [4] [5] [6]. O primeiro estudo multicêntrico nacional observacional que avaliou a transmissão vertical no país foi conduzido entre os 20 Estados da Federação e o Distrito Federal nos anos de 2000 e 2001, e incluiu a avaliação no Estado do Espírito Santo com a participação do serviço de infectologia do Hospital Infantil Nossa Senhora da Glória de Vitória (HINSG), e fizemos parte do Grupo de Estudo da Sociedade Brasileira de Pediatria para Avaliar a Transmissão Materno Infantil do HIV [5]. Desde então, temos acompanhado a coorte de crianças que se infectaram por transmissão vertical do HIV, fazendo parte do grupo gestor da Secretaria de estado da Saúde no Projeto da Redução da Transmissão Vertical do HIV no estado.

No estudo multicêntrico nacional observacional que avaliou a transmissão vertical, foram 2.924 crianças envolvidas, acompanhadas em 63 serviços médicos situados em cinco macrorregiões geográficas do país, e a taxa de transmissão foi de 8,6% (Intervalo de Confiança (IC) de 95%: 7,2-10,2) para o ano de 2000 e 7,1% (95%IC: 5,8-8,6) para o ano de 2001, taxas consideradas ainda altas [5]. Variáveis associadas à menor taxa de transmissão foram parto cesáreo eletivo, diagnóstico da infecção da mãe antes ou durante a gravidez, acesso à carga viral e contagem de linfócitos T CD4+ durante o cuidado pré-natal, e não amamentação [5]. As taxas de transmissão vertical variam em diferentes populações, em países desenvolvidos. Como consequência das intervenções na mulher grávida, estas taxas caíram para menos de 2% [7], e esta transmissão tem sido relatada raramente [8], mas, nos países em desenvolvimento a prevenção tem sido negligenciada [5] [9]. Um estudo descritivo retrospectivo que analisou pares de mães e seus recém-nascidos em

São Paulo encontrou uma taxa de transmissão de 6% na região oeste do Estado [6].

No estado do Espírito Santo, Miranda demonstrou uma prevalência de 0,8 % (95%IC: 0,4-1,2) de infecção pelo HIV entre 1.608 grávidas atendidas nos hospitais do município de Vitória em 1999 [10]. Em outro estudo mais recente, que incluiu 1.380 parturientes atendidas nas maternidades públicas de Vitória, verificou-se uma prevalência do HIV de 0,6% (95%IC: 0,2-1,1) [11]. A primeira avaliação sobre a taxa de transmissão vertical foi realizada pelo estudo descritivo, com base no sistema nacional de vigilância, que pesquisou o ocorrido com o desfecho de 208 grávidas infectadas pelo HIV, atendidas nos hospitais de Vitória, no período dos anos de 1997 a 2001 e que relatou uma taxa de transmissão vertical de 3,1% (95%IC: 1,9-4,3) [3].

Desde o primeiro caso de recém-nascido exposto ao HIV no Estado do Espírito Santo, no ano de 1989, atendido no nosso Serviço de Infectologia do Hospital Infantil Nossa Senhora da Glória (HINSG), em Vitória, temos acompanhado, inicialmente, o crescimento da epidemia entre as crianças, por transmissão vertical do HIV, e, posteriormente, uma redução no número de casos, após a implantação do protocolo de prevenção da transmissão materno infantil do HIV no início da década de 2000 pela Secretaria de Estado da Saúde, por meio da Coordenação Estadual de DST/Aids. Em 2005, no período de maior número de casos novos por ano de crianças com aids por transmissão vertical, realizamos um estudo para verificar o impacto de terapia antirretroviral (TARV) nas internações destas crianças e comparar o ano de 1995 e o ano de 2005. Foram também avaliados o tratamento precoce e a frequência das internações por doenças oportunistas e/ou bacterianas, se havia se modificado com o surgimento em 1996 da terapia antirretroviral de alta potência. Na comparação dos dois períodos, foi observado que, no ano de 1995, das vinte crianças acompanhadas, 17(85%) foram internadas, e no ano de 2005, das 142 crianças acompanhadas, apenas 20(14%) foram internadas. Foi também observada diferença estatisticamente significativa ($p < 0,005$), entre os dois períodos estudados, quanto ao início do tratamento com TARV, mais precoce no ano de 2005. O estudo concluiu que o uso de TARV reduziu a morbidade das crianças com aids, demonstrado pela redução na frequência de internações, e retardou

a idade em que estas ocorreram, mas não houve mudança significativa nas comorbidades associadas [12].

Anterior a este período e posteriormente, vários outros estudos, brasileiros e internacionais, têm demonstrado o impacto de TARV nas internações de pacientes com aids, além de avaliar a presença de comorbidades. Alguns estudos têm demonstrado a mudança no perfil das comorbidades [13] [14] [15] [16] [17] [18]. Um estudo norte-americano coorte prospectivo PACTS (Perinatal AIDS Collaborative Transmission Study) pelo Centers for Disease Control and Prevention (CDC), que acompanhou 364 crianças infectadas pelo HIV, nascidas entre 1986 e 1998, monitoradas até 2004, observou que 113 crianças desenvolveram 165 episódios de infecções oportunistas. O estudo analisou dois períodos: pré e pós-terapia antirretroviral de alta potência (antes e após janeiro de 1997, respectivamente) para verificar índices de infecções oportunistas entre crianças infectadas por transmissão materno-infantil do HIV e caracterizar o decréscimo temporal em percentagem de células T CD4+ e taxas de mortalidade entre os pacientes com e sem infecções oportunistas. Foi observado declínio na incidência de infecções oportunistas de 14,4 para 1,1 casos por 100 pacientes-anos [14]. Uma redução estatisticamente significativa foi observada na incidência das mais comuns infecções oportunistas, como pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* (5,8 vs 0,3 casos por 100 pacientes-anos) e infecções bacterianas recorrentes (4,7 vs 0,2 casos por 100 pacientes-anos). A taxa de mortalidade foi significativamente mais alta entre crianças com infecções oportunistas. Foi observada redução da taxa de incidência de infecções e prolongamento do tempo para o primeiro episódio de infecção oportunista no período pós-terapia antirretroviral de alta potência, e crianças menores de 3 anos foram as que tiveram maior número de infeções e mais rápido declínio no percentual de células T CD4+ [14]. E, também, em estudos de vários países desenvolvidos têm se observado queda da mortalidade, redução de comorbidades infecciosas e aumento de comorbidades devido à cronicidade da doença e uso crônico de TARV, como dislipidemia, alterações ósseas e renais [16] [19] [20] [21] [22] [23] [24].

Além disto, os pesquisadores têm avaliado, por meio de estudos coortes, a mudança de padrão de mortalidade e o impacto de TARV na mortalidade, além

da sobrevida de crianças e adolescentes com aids por transmissão vertical do HIV, tanto em países industrializados, como em países de média ou baixa renda [4] [13] [17] [23] [25] [26] [27] [28].

A avaliação da ampliação da sobrevida de crianças com aids, por transmissão vertical do HIV, no Brasil, foi realizada em 2006, na qual fizemos parte do Grupo Nacional de Estudos da Sobrevivência em Crianças com HIV/AIDS do Ministério da Saúde. O estudo coorte retrospectivo nacional de sobrevivência avaliou a probabilidade de sobrevida em cinco anos de crianças com aids por transmissão vertical, no período de 1999 a 2002, acompanhadas até 2006. Com uma amostra de 920 crianças menores de 13 anos de idade, com diagnóstico de aids no Sistema Nacional de Informações de Agravos de Notificação do Brasil, de 1999 a 2002, nos 27 estados brasileiros, o estudo demonstrou que a probabilidade de sobrevida por mais de 60 meses foi de 0,833 (95%IC: 0,809-0,854) e comparou casos diagnosticados antes de 1998 com aqueles diagnosticados entre 2001-2002, demonstrando uma melhoria da sobrevida [25] [29].

Este projeto de pesquisa **“Coorte Retrospectiva de Crianças e Adolescentes, Infectados Pelo HIV por Transmissão Vertical, no Espírito Santo: Comorbidades, Mortalidade e Sobrevida”** originou-se da necessidade de conhecermos a realidade das crianças e adolescentes acompanhados no maior Serviço de Referência Especializada em aids pediátrica do estado do Espírito Santo. O propósito do estudo foi avaliar o diagnóstico e tratamento precoce, a frequência de comorbidades, e se ocorreu alteração no seu perfil. Além disso, teve como objetivo estudar a tendência de mortalidade das crianças com aids por transmissão vertical no nosso meio, descrever a situação da doença do HIV e a função imune das crianças, bem como se as que nasceram no final da década tiveram melhor prognóstico devido ao acesso precoce aos avanços da terapia antirretroviral. Posteriormente, foi objetivo do projeto, estudar a sobrevida das crianças para traçar ações de melhoria na qualidade da assistência prestada, com vistas a tomar medidas para redução da mortalidade e das comorbidades infecciosas, aumentando a sobrevida e a qualidade de vida das crianças vivendo com HIV/aids no nosso estado.

A tese está sendo apresentada sob a forma de coletânea de artigos, segundo as normas regimentais da Pós-graduação em Doenças Infecciosas da Universidade Federal do Espírito Santo. Foram elaborados os seguintes artigos:

a) Artigo 1. Comorbidades em crianças e adolescentes com aids, adquirida por transmissão vertical do HIV, em Vitória-ES

(Comorbidities in children and adolescents with AIDS acquired by HIV vertical transmission in Vitória, Brazil)

Autores: SANDRA FAGUNDES MOREIRA-SILVA^{1,3}, ELIANA ZANDONADE², DIANA DE OLIVEIRA FRAUCHES¹, ELISA ALVES MACHADO³, LAYS IGNACIA ALTOÉ LOPES³, LÍVIA LOPES DUQUE¹, POLYANA PUPPIO QUERIDO¹, ANGÉLICA ESPINOSA MIRANDA³

Instituições: ¹Serviço de Infectologia do Hospital Estadual Infantil Nossa Senhora da Glória (SI-HEINSG), ²Departamento de Estatística da Universidade Federal do Espírito Santo, ³Programa de Pós-Graduação em Doenças Infecciosas da Universidade Federal do Espírito Santo-Vitória-ES.

Publicado: “*PLOS ONE*”, www.plosone.org , 1 December 2013 | Volume 8 | Issue 12 | e 82027 (Anexo III)

b) Artigo 2. Mortalidade em crianças e adolescentes infectados pelo vírus HIV por transmissão vertical, em hospital de referência: em Vitória, Brasil

(Mortality in children and adolescents vertically infected by HIV receiving care at a referral hospital in Vitória, Brazil)

Autores: SANDRA FAGUNDES MOREIRA DA SILVA^{1,3}, ELIANA ZANDONADE² e ANGÉLICA ESPINOSA MIRANDA³

Instituições: ¹Serviço de Infectologia do Hospital Estadual Infantil Nossa Senhora da Glória (SI-HEINSG), ²Departamento de Estatística da Universidade Federal do Espírito Santo, ³ Programa de Pós-Graduação em Doenças Infecciosas da Universidade Federal do Espírito Santo. Vitória - ES.

Publicado no *Journal BMC Infectious Diseases* em março de 2015. (Anexo IV).

c) Artigo 3. Análise de sobrevivência em crianças e adolescentes com aids do Estado do Espírito Santo: 2001-2011

(Survival Analysis in Children and Adolescents with AIDS of the State Espírito Santo-Brazil: 2001-2012)

Autores: SANDRA FAGUNDES MOREIRA-SILVA^{1,3}, ELIANA ZANDONADE², ALBA LILIA ROSETTI DE ALMEIDA¹, ELIZABETE PIRES YAMAGUTI¹, LUDMILA GONÇALVES DALVI DIAS¹, CRISTINA RIBEIRO MACEDO¹ e ANGÉLICA ESPINOSA MIRANDA³.

Instituições: ¹Serviço de Infectologia do Hospital Estadual Infantil Nossa Senhora da Glória (SI-HEINSG), ²Departamento de Estatística da Universidade Federal do Espírito Santo, ³ Programa de Pós-Graduação em Doenças Infecciosas da Universidade Federal do Espírito Santo. Vitória - ES.

2 INTRODUÇÃO

2.1 EPIDEMIOLOGIA

A prevenção e tratamento do HIV pediátrico tem alcançado sucesso nos países desenvolvidos e tem mudado a face da epidemia [30] [31]. Uma criança infectada pelo HIV, por transmissão vertical, apresenta agora uma doença crônica e não mais a doença com progressão rapidamente fatal, diante dos avanços das pesquisas clínicas e dos novos antirretrovirais, levando à possibilidade de sobreviver até à adolescência e juventude [30]. Houve grande progresso em poucos anos no diagnóstico e tratamento de crianças infectadas pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV). Desde 1994, quando foi demonstrado que terapia antirretroviral (TARV) administrada à mulher grávida e ao seu recém-nascido poderia prevenir a transmissão vertical do vírus [1], e de 2002, quando outro estudo demonstrou que tratamento de grávidas HIV positivas com TARV de alta potência reduziu as taxas de transmissão vertical do vírus de 25% para menos de 2%, o número de crianças com aids por transmissão vertical tem sido reduzido em países desenvolvidos [7]. As crianças que se infectaram no início da epidemia se beneficiaram dos avanços das pesquisas de antirretrovirais e desde 1996, em uso de potentes antirretrovirais têm melhorado sua condição imunológica e têm desenvolvido poucas infecções oportunistas [32]. Porém, esta realidade não é comum a muitas crianças que vivem em países de média e baixa renda, apesar dos esforços da Organização Mundial de Saúde para prevenção e tratamento para todos. Em 2013, 54% das mulheres grávidas em países de média e baixa-renda não receberam um teste HIV e nem qualquer dos passos chave para a prevenção, tratamento e cuidado. Além disso, em 2013, ocorreram cerca de 660 novas infecções em crianças por dia, menos que 15 anos atrás, porém 90% ocorreram por transmissão vertical e em países em desenvolvimento [33].

No final do ano de 2013, um número estimado de 35,0 (95%IC: 33,2 – 37,2) milhões de pessoas estavam vivendo com HIV no mundo e 3,2 (95%IC: 2,9 – 3,5) milhões eram crianças [33]. No ano de 2013, ocorreram 240.000 (95%IC: 210.000 – 280.000) novas infecções em crianças menores de 15 anos no mundo (**Figura 2-1**) [33].

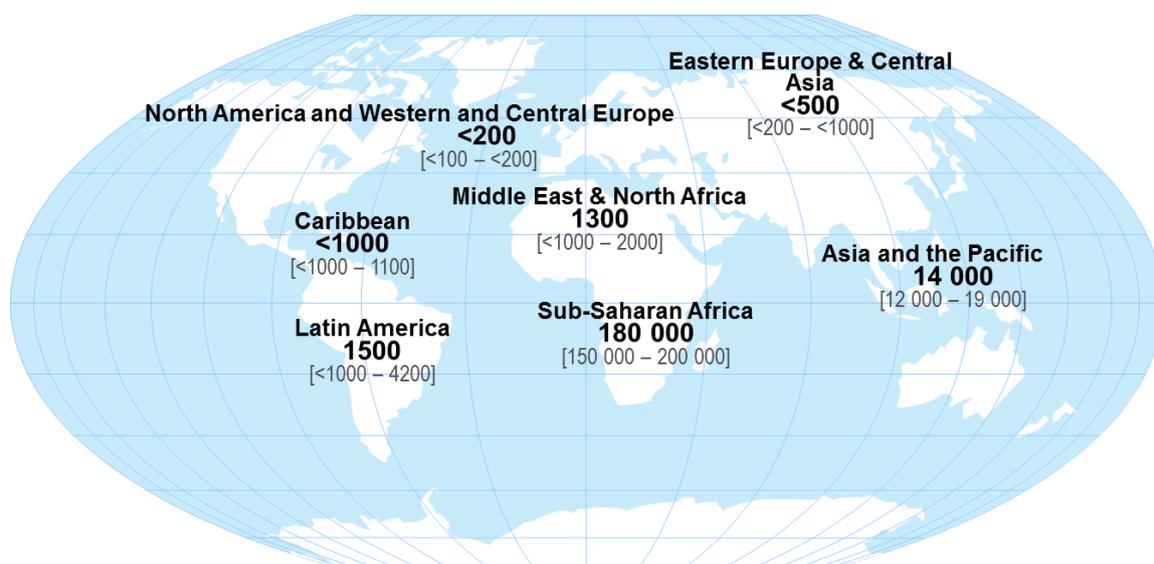
Figura 2-1 - Número estimado de crianças menores de 15 anos vivendo com HIV no mundo até 2013. Total: 3,2 milhões (2,9 milhões - 3,5 milhões).



Fonte: THE GAP REPORT 2014. UNAIDS/WHO

Apesar do aumento do cuidado e acesso ao tratamento antirretroviral em muitas regiões do mundo, 190.000 (95%IC: 170.000 – 220.000) crianças menores de 15 anos morreram devido à síndrome de imunodeficiência adquirida (aids) em 2013 (**Figura 2-2**) [33].

Figura 2-2 - Número estimado de mortes em crianças menores de 15 anos devido à aids em 2013. Total: 190.000 (170.000 – 220.000).



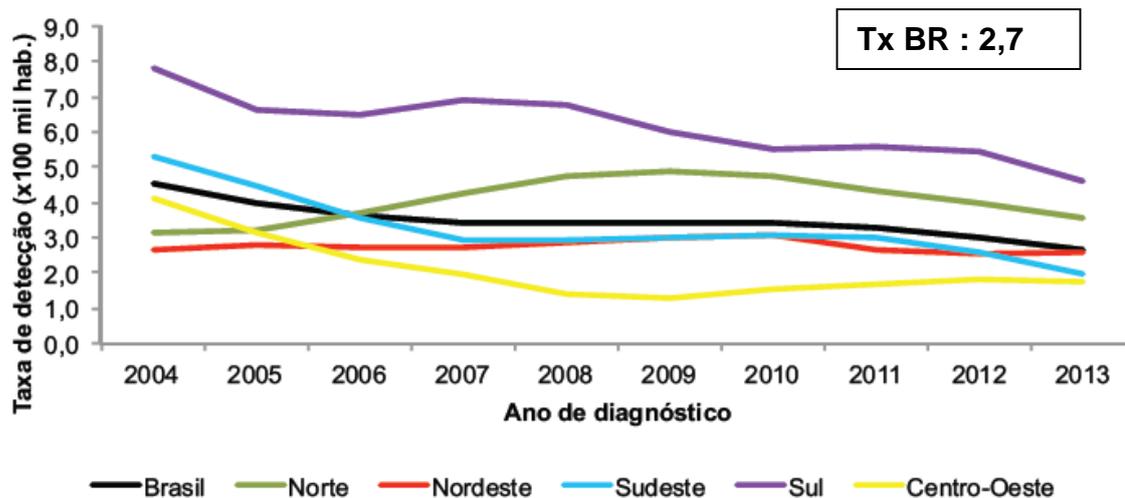
Fonte: THE GAP REPORT 2014. UNAIDS/WHO

Apesar do alto risco de mortalidade precoce em crianças infectadas pelo HIV, a média de idade de início de terapia antirretroviral em crianças, em países em

desenvolvimento, permanece alta, demonstrando diagnóstico tardio e tratamento tardio [31]. Vários obstáculos permanecem para melhoria da assistência pediátrica, incluindo não realização de teste anti HIV por falta de acesso ou falta de recursos humanos com capacidade para o diagnóstico, entre outros. Os sistemas de saúde permanecem inábeis para atender à demanda e providenciar o mais precocemente possível a terapia antirretroviral para crianças menores de 18 meses. Além disto, a necessidade de tratar um grande número de crianças infectadas pelo HIV realça a importância da prevenção da transmissão vertical do HIV em primeiro lugar [31].

A infecção pelo HIV continua sendo um sério problema de saúde pública no Brasil. No país, em 2012, cerca de 40 mil pessoas vivendo com HIV foram atendidas pela primeira vez na rede pública de Serviços de Assistência Especializada (SAE) e cerca de 300 mil receberam medicamentos antirretrovirais pelo Sistema Único de Saúde (SUS) [34]. Desde o início da epidemia em 1980 até 2013, foram notificados **757** mil casos de aids no Brasil, com taxa de detecção nacional de 20,4/100.000 habitantes [2]. De 1980 a junho de 2013, foram notificados 15.819 casos de aids em crianças menores de 13 anos de idade. Destes, 15.564 casos ocorreram em menores de cinco anos de idade. Em 2013, ocorreram 374 novas infecções nesta faixa etária, com taxa de detecção de 2,7/100.000 habitantes [2]. No Brasil, a taxa de detecção de aids em menores de cinco anos tem sido utilizada como indicador “*proxy*” para avaliar a transmissão vertical do HIV. Ao longo dos últimos 10 anos, observa-se uma tendência de queda estatisticamente significativa, no Brasil como um todo, de 35,7%. No entanto, constatam-se diferenças importantes entre as macrorregiões geográficas quanto a essa tendência; a taxa de detecção aumentou no Norte e Nordeste, e diminuiu nas demais regiões (**Figura 2-3**) [2]. As políticas nacional e estadual vêm centrando esforços nas intervenções para a redução da transmissão vertical do HIV desde 1997, oferecendo testes sorológicos para o HIV durante o pré-natal e no momento do parto, a administração de esquemas antirretrovirais (TARV) altamente eficazes, cesarianas eletivas e a substituição do aleitamento materno por fórmula láctea, contribuindo para a redução da incidência de casos de aids por transmissão por esta via [4] [5] [35] [36].

Figura 2-3 - 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).

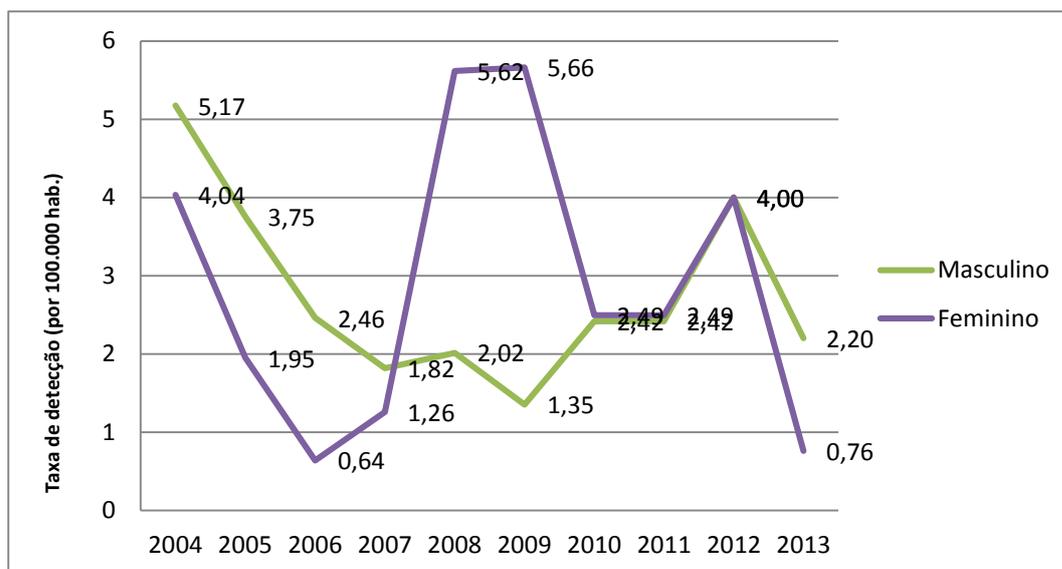


Fonte: MS/SVS/Departamento e DST, Aids e Hepatites Virais

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

No estado do Espírito Santo, entre 1985 e dezembro de 2013 foram notificados 9.803 casos de AIDS, sendo **394** em crianças por transmissão vertical do HIV, que correspondem a 4,0% de todos os casos. Deste total, 315 casos são crianças menores de cinco anos. Em 2013, foram notificados no Estado seis novos casos de Aids em crianças por transmissão vertical, sendo quatro crianças menores de cinco anos de idade, com taxa de detecção de 0,7 por 1.000 nascidos vivos, taxa bem maior que a preconizada pela Organização Panamericana de Saúde para eliminação da Transmissão Vertical do HIV (inferior a 0,3). Isto demonstra a persistência de casos de infecção pelo HIV em lactentes e crianças por transmissão vertical no estado do Espírito Santo (**Figura 2-4**) (www.saude.es.gov.br).

Figura 2-4 - Taxa de detecção de aids (por 100.000 habitantes) em indivíduos menores de 5 anos, por sexo e ano de diagnóstico. Estado do Espírito Santo - 2004-2013*.



Fonte: SESA-ES / C.E. DST-AIDS - SINAN

*** Dados preliminares até dezembro/2013, sujeitos a revisão.**

2.2 DIAGNÓSTICO TARDIO DA INFECÇÃO PELO HIV EM CRIANÇAS

O Brasil foi um dos primeiros países a adotar políticas para prover acesso à assistência de qualidade às pessoas vivendo com HIV/Aids. Em 1985, o Ministério da Saúde criou o Programa Nacional de Controle da Aids, reestruturado em 1992. A partir de 1996, após publicação da LEI n. 9.313, tornou-se política obrigatória do Estado brasileiro a distribuição universal e gratuita dos medicamentos para o tratamento dos pacientes com aids [4] [22] [37]. Mas, apesar da implantação, desde 1997, do protocolo para profilaxia da transmissão vertical do HIV e do uso de terapia antirretroviral para grávidas, o número de casos de aids por transmissão vertical ainda é alto. Importantes diferenças na aplicação do protocolo são observadas nas diversas regiões do país, com dificuldades face à rede pública de saúde. Desde insuficiente cobertura pré-natal, até deficiência na qualidade do pré-natal levam a não aplicação do protocolo [4]. O resultado disto é o persistente número de casos novos de crianças com aids por transmissão vertical, apesar da redução observada ao longo dos anos [5].

Durante anos o país tem desenvolvido diferentes estratégias de controle da aids em crianças. Dez protocolos nacionais com recomendações sobre administração de terapia antirretroviral e manejo clínico da infecção pelo HIV foram publicados nestes 27 anos, como um importante progresso para o cuidado com a criança com aids. [22]. A primeira definição de caso de aids em criança no Brasil foi elaborada em 1988. Em 1994, após uma revisão do sistema de classificação para infecção pelo HIV em crianças nos Estados Unidos, o Ministério da Saúde publicou o documento com a definição com idade abaixo de 13 anos e os estágios da doença em crianças com evidências laboratoriais da infecção pelo HIV [38]. Em 1999, a definição de casos de aids em crianças foi revisada, incluindo tuberculose como doença definidora de aids, além de incluir mais um critério: contagem de linfócito T CD4+ ou imunossupressão baseada na evidência laboratorial de número absoluto de células T CD4+. Outra modificação importante na definição de casos de aids ocorreu em 2004, que originou a atual definição de criança com aids, em relação à modificação na idade para evidência laboratorial da infecção pelo HIV de 24 para 18 meses com relação à presença de anticorpos maternos. Portanto, para crianças expostas ao HIV por transmissão vertical menores de 18 meses, a infecção é definida pela presença de RNA viral plasmático - carga viral - detectável em duas amostras obtidas em diferentes momentos. Para crianças maiores de 18 meses de idade, os testes sorológicos de anticorpos anti-HIV 1 e 2 definem a infecção [22] [39]. Simultaneamente, foi feita a adaptação brasileira dos critérios de categorias clínicas leve, moderada ou grave, A, B, e C, respectivamente, que define condição clínica de acordo com a classificação do CDC, tornando-a internacionalmente comparável [38] [39].

O critério para iniciar terapia antirretroviral e para tratar crianças no Brasil está baseado na classificação da infecção do HIV, como definido nas recomendações para tratamento de crianças infectadas pelo HIV. Tal critério tem sido modificado durante esses anos, desde o uso de monoterapia com Zidovudina (AZT) em 1996, passando pelo início da dupla terapia em 1998, com uso de Didanosina (DDI), Lamivudina (3TC) e de todos os inibidores de transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (ITRN) até, em 1999, a introdução do uso de inibidores da transcriptase reversa não-análogos de

nucleosídeos (ITRNN) e dos inibidores da protease (IP) [22] [39]. O atual protocolo brasileiro inclui mais antirretrovirais que os de outros países em desenvolvimento. O protocolo atual, de 2014, representa avanços, com inclusão de opções de terapia com novas drogas antirretrovirais de alta potência, como novos inibidores de protease (Tipranavir-TPV e Darunavir-DRV), inibidores de fusão (Enfuvirtida-T20) e inibidores de integrase (Raltegravir-RAL). Outro importante avanço é a realização de teste de genotipagem do HIV para toda criança antes de iniciar a terapia antirretroviral, para melhor indicação da terapia. Finalmente, há que ser citada a indicação do início de tripla terapia antirretroviral para todo lactente menor de um ano de idade, com diagnóstico confirmado da infecção pelo HIV, independentemente de sintomatologia clínica, classificação imunológica ou carga viral [39].

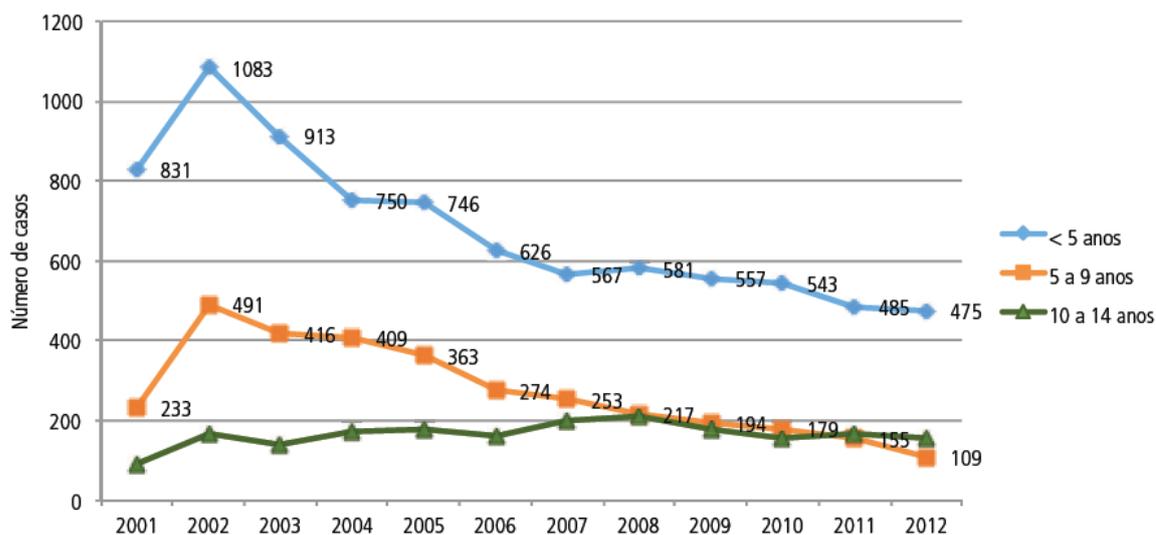
O diagnóstico precoce da infecção pelo HIV em lactentes nascidos de mães infectadas, detectadas antes, durante ou no momento do parto, é essencial, pois estas crianças requerem cuidados médicos especializados e início de terapia antirretroviral que irá determinar o seu prognóstico [39]. O estudo de uma coorte de 213 crianças infectadas pelo HIV por transmissão vertical no Rio de Janeiro demonstrou que fatores associados à patogênese do HIV (contagem inicial de CD4), bem como o uso de profilaxia com AZT no período neonatal e o início terapia antirretroviral potente antes dos pacientes evoluírem para classificação C (condição de grave imunossupressão) foram associados a não progressão para aids por longo prazo [40]. O último relatório da UNAIDS afirma que iniciar terapia antirretroviral antes de doze semanas de vida reduz em 75% a mortalidade relacionada ao HIV em crianças vivendo com HIV [33]. Vários estudos nacionais e internacionais demonstram a importância do início precoce da terapia antirretroviral para crianças com aids com redução da morbi-mortalidade e aumento da sobrevivência [14] [18] [19] [25] [26] [27] [32] [41]. Em estudo na África do Sul, o estudo clínico CHER, o risco de morte em crianças menores de dois meses, infectadas pelo HIV-1, durante uma mediana de acompanhamento de 40 semanas, foi quatro vezes menor em lactentes randomizados para iniciarem TARV imediatamente comparados com os randomizados para iniciarem TARV guiados pelo valor de linfócito T CD4+ (16 vs 4%), demonstrando que o risco de morrer é inversamente proporcional à

idade e que, no grupo tratado tardiamente, a maioria das mortes ocorreu antes dos seis meses de vida [26].

Porém, estudos nacionais têm relatado diagnóstico tardio da infecção pelo HIV em crianças. Na análise de duas coortes retrospectivas (1983-1998 e 1999-2002) de crianças brasileiras expostas ao HIV por transmissão vertical, os autores observaram a ocorrência de diagnóstico em estágio tardio (categoria C-CDC) para 731 crianças (41,6%). Em menores de um ano de idade, o risco de diagnóstico tardio foi maior do que para as mais velhas (OR = 1,70; p = 0,004). A alta proporção de diagnóstico na categoria C de crianças nascidas em anos recentes enfatiza a necessidade de efetivos programas de diagnóstico e estratégias dirigidas para gestantes e crianças HIV positivas [42]. Um estudo coorte ambidirecional de 371 crianças infectadas pelo HIV, de 1989 a 2003, em Belo Horizonte, mostrou que, na primeira consulta, 39,1% das crianças já apresentavam uma infecção oportunista, a qual foi a primeira manifestação de imunossupressão causada pelo HIV, revelando, portanto, diagnóstico tardio [15].

Relatórios do boletim epidemiológico do Departamento Nacional de aids, DST e hepatites virais demonstram diagnóstico tardio de aids em 56% dos casos de aids por transmissão vertical nos anos de 2009 e 2010, pois ocorreram 537 novas notificações de aids na faixa etária de 5 a 13 anos de idade de crianças infectadas pelo HIV por transmissão vertical. (**Figura 2-5**). A **Figura 2-5** mostra a evolução dos casos de aids em crianças menores de 5 anos, entre 5 e 9 anos e entre 10 e 14 anos de idade. Nos últimos anos, verifica-se uma estabilização em patamares insatisfatórios, em torno de 500 casos/ano em menores de 5 anos de idade [2] [39] [43].

Figura 2-5 - Número de casos de aids em crianças e adolescentes, notificados no SINAN, declarados no SIM e registrados no SISCEL/SICLOM(1), por faixa etária e ano de diagnóstico. Brasil, 2001 - 2012



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

NOTA: (1) Siclom utilizado para validação dos dados do Siscel.

O curso clínico da aids é mais rápido na criança em relação ao adulto devido à imaturidade imunológica, com rápida progressão para o óbito nos primeiros anos de vida se não forem tratadas [39] [44]. O diagnóstico em crianças é um desafio, já que as apresentações clínicas lembram a maioria das outras doenças comuns da infância. Lactentes infectados pelo HIV frequentemente se apresentam com sintomas clínicos no primeiro ano de vida sem tratamento específico. Estima-se que uma terça parte irá ao óbito no primeiro ano de vida e metade no segundo ano de vida [31]. Apesar do progresso em prevenir novas infecções em lactentes, há necessidade de grandes esforços de intervenções efetivas de prevenção e melhoria nos serviços de atendimento e tratamento [31] [42].

As manifestações clínicas da aids em crianças incluem febre prolongada ou recorrente (muitas vezes considerada como de origem indeterminada), diarreia recorrente ou crônica, linfadenopatia generalizada, tosse persistente ou crônica, infecções recorrentes de vias aéreas superiores (IVAS), incluindo sinusites e otites, pneumonias de repetição, candidíase oral persistente, déficit ponderoestatural, lesões de pele, especialmente eczema, hepatoesplenomegalia e atraso no desenvolvimento neuropsicomotor [39].

2.3 HISTÓRIA NATURAL DA DOENÇA DO HIV

A história natural da infecção pelo HIV em crianças tem sido estudada por vários autores, tanto em crianças sem acesso à terapia antirretroviral em países de baixa renda como em crianças em uso de antirretrovirais. Têm sido feitas avaliações do tempo estimado de infecção para o óbito, por várias interações patógeno-hospedeiro ou por parâmetros como carga viral, contagem de linfócitos T CD4+, e patogenicidade, assim como outros marcadores de progressão da doença [27] [45] [46] [47] [48]. Crianças infectadas pelo HIV por transmissão vertical podem desenvolver a doença precocemente com rápida progressão (progressores rápidos), por deteriorização dos mecanismos celulares e moleculares dos linfócitos T CD4+ e CD8+, ou tardiamente por lenta progressão (progressores lentos) [49]. Um estudo prospectivo que envolveu crianças infectadas pelo HIV por transmissão vertical de onze centros europeus demonstrou que 15% delas tiveram progressão para categoria C ou morte até um ano de idade. Aproximadamente 50% ficaram sem graves sinais ou sintomas por mais tempo, até dez anos de idade. O prognóstico foi melhor com a ampla viabilidade e uso de combinações de antirretrovirais [50].

2.4 PREDITORES DE MORTALIDADE: CARGA VIRAL DO HIV E LINFÓCITO T CD4+ (CONTAGEM E PERCENTUAL)

Os parâmetros laboratoriais relacionados à pior progressão da doença em crianças com aids têm sido objeto de vários estudos internacionais. A situação dos níveis séricos de RNA do vírus da imunodeficiência humana tipo 1 (HIV-1) de 254 crianças norte-americanas foi avaliada em um estudo clínico de profilaxia de infecção com imunoglobulina intravenosa. O risco de morrer foi de 2,1 se os níveis basais de carga viral do HIV fossem maiores que 100.000 cópias/ml (95%IC: 2,2 - 4,0). Se os níveis de RNA plasmáticos aumentassem após o basal, o risco relativo (RR) seria de 1,8 (95%IC, 1 - 32,6). Se o percentual de células T CD4+ caísse para menos que 15%, o RR seria de 2,8 (95%IC, 1,6-4,9). No modelo multivariado, ambos níveis basais de RNA e percentual de linfócitos T CD4+ foram associados independentemente ao risco para mortalidade [47].

Palumbo et al, em 1998, avaliaram o valor prognóstico de dois marcadores laboratoriais chave - o RNA viral plasmático e a contagem de linfócito T CD4+ - para progressão da doença do HIV em uma coorte de 566 lactentes e crianças. Demonstraram que ambos, valores basais de níveis de RNA plasmático e contagem de linfócitos T CD4+, foram preditores independentes de curso clínico da doença. Houve importante redução na progressão da doença e morte, de 49% para 64%, para cada redução de log10 no RNA plasmático após ajuste com contagem de linfócitos T CD4+ [48].

Uma metanálise de 17 estudos, oito coortes e nove ensaios clínicos randomizados, com um total de 3.941 crianças, na Europa e nos EUA, concluiu que o percentual de linfócitos T CD4+ e a carga viral plasmática do HIV são preditores independentes de risco para progressão para aids e que crianças menores de um ano de idade tem pior prognóstico que crianças mais velhas com o mesmo percentual de linfócitos T CD4+ [51]. O estudo concluiu também que o percentual de linfócitos T CD4+ foi melhor preditor para progressão da doença e mortalidade que a carga viral, comparando crianças de 5 anos e menores de um ano de idade com mesmo valor percentual de linfócitos T CD4+ de 25%. As crianças menores de um ano de idade tiveram quatro vezes mais risco para aids. Crianças com carga viral plasmática do HIV igual ou maior que 100.000 cópias/ml (log 5) têm maior risco de progressão para Aids e morte [51].

A análise realizada em dois grandes estudos de crianças com aids por transmissão vertical do HIV (HPPMCS [HIV Paediatric Prognostic Markers Collaborative Study]) e de adultos com soroconversão (CASCADE [Concerted Action on Sero-Conversion to AIDS and Death in Europe] collaboration), tendo sido incluídas 3.244 crianças e 3.497 adultos, permitiu verificar que crianças menores de cinco anos de idade têm maiores taxas de mortalidade e que o mesmo critério de contagem de células T CD4+ para iniciar terapia antirretroviral pode ser aplicado para adultos e crianças maiores de 5 anos de idade, com aumento da mortalidade com células T CD4+ igual ou maior que 350 células/mm³ [21].

3 JUSTIFICATIVA

A ideia desta tese e a escolha do tema surgiram desde a minha participação no primeiro estudo multicêntrico nacional observacional que avaliou a transmissão vertical do HIV no país, nos anos de 2000 e 2001. O meu interesse em estudar casos pediátricos de aids, suas comorbidades, progressão da doença e mortalidade, fez com que me aprofundasse no estudo de sobrevida e mortalidade das crianças e adolescentes acompanhadas no nosso Serviço de Infectologia/Aids do HINSG, maior serviço de referência do Estado, atendendo cerca de 90% dos casos pediátricos de aids de todo estado.

O ponto de partida foi um relato de caso de uma criança com doença definidora de aids, Pneumonia Intersticial Linfocítica (PIL), que evoluiu de forma grave, com *Cor Pulmonale*, cujo diagnóstico da aids por transmissão vertical foi tardio aos cinco anos de idade (***Acute cor pulmonale due to lymphocytic interstitial pneumonia in a child with aids. BRAZ J INFECT DIS. 2012;16(3):289-293.***

No estado do Espírito Santo, até o momento, não existe um estudo coorte sobre casos pediátricos de aids representativo em relação ao perfil clínico e laboratorial das crianças e adolescentes com aids por transmissão vertical do HIV. Com o conhecimento gerado por este estudo da coorte de crianças e adolescentes do HINSG será possível um acompanhamento mais eficaz e um diagnóstico mais precoce, com melhoria na qualidade da assistência, melhorando assim a sobrevida destas crianças.

4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GERAL:

Avaliar o perfil clínico e epidemiológico em uma coorte de crianças e adolescentes com aids, infectados por transmissão vertical do HIV, por um período de onze anos, atendidos em hospital estadual de referência, no Estado do Espírito Santo.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Descrever a frequência das comorbidades diagnosticadas após o diagnóstico de HIV e verificar sua distribuição, segundo dados demográficos, epidemiológicos e clínicos, e segundo a classificação dos casos em uma coorte de crianças e adolescentes com aids.
- Avaliar os fatores preditores de risco de progressão para aids e óbito, e causas de morte.
- Estimar a taxa de sobrevivência.

5 MÉTODOS

5.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO

Coorte retrospectiva conduzida em crianças e adolescentes com aids, sendo a infecção adquirida por transmissão vertical do HIV, acompanhadas no Serviço de Assistência Especializado em Infectologia Pediátrica e aids (SAE Pediátrico), do Hospital Infantil Nossa Senhora da Glória (HINSG), em Vitória – ES, no período de janeiro de 2001 a dezembro de 2011.

5.2 LOCAL DO ESTUDO

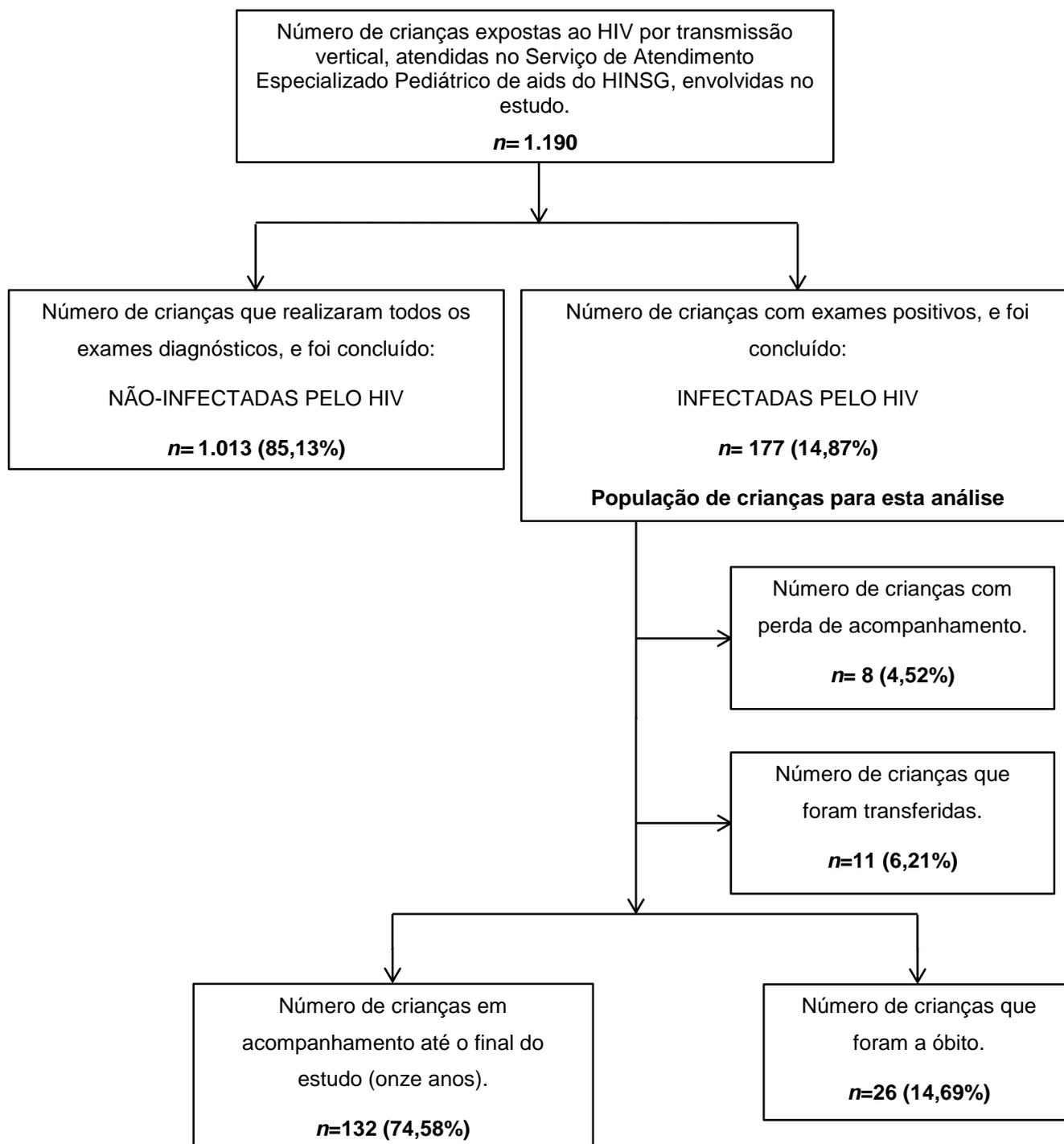
O Hospital Infantil Nossa Senhora da Glória (HINSG) é um hospital público de gestão estadual, vinculado ao Sistema Único de Saúde do estado do Espírito Santo, e constitui referência terciária para o atendimento de urgência/emergência e especialidades pediátricas à população de 0 a 18 anos de idade. Possui capacidade de internação de 160 leitos hospitalares, sendo composto por onze enfermarias, Centro de Terapia Intensiva (CTI), Unidade de Terapia Intensiva Neonatal (UTIN), Centro de Tratamento de Queimados (CTQ), centro cirúrgico, pronto socorro e ambulatório de diversas especialidades, entre elas o Setor de internação de Infectologia Pediátrica e o Serviço de Atendimento Especializado ambulatorial de DST, aids e hepatites virais para crianças e adolescentes. Desenvolve programa de residência médica em Pediatria desde 1976 e de Infectologia Pediátrica desde o ano 2000. O Serviço de Atendimento Especializado em Infectologia Pediátrica e aids é referência para todo o estado do Espírito Santo, com uma demanda de 80% de todos os casos pediátricos de aids do Estado, atendendo também pacientes provenientes do sul da Bahia e leste de Minas Gerais.

5.3 POPULAÇÃO DO ESTUDO

A população do estudo foi composta por todos os pacientes com aids, adquirida por transmissão vertical do HIV, de 0 a 18 anos de idade, com diagnóstico definido de acordo com critérios estabelecidos pelo Ministério da Saúde do Brasil [38].

No período estudado, foram acompanhadas 1.190 crianças expostas ao HIV por transmissão vertical, sendo que, em 1.013 (85,13%) todos os exames diagnósticos realizados levaram à conclusão de ausência de infecção pelo HIV, sendo, portanto expostas não-infectadas. As 177 crianças restantes (14,87%) estavam infectadas (**Figura 5-1**).

Figura 5-1 - Derivação de População do Estudo para esta Análise.



5.4 COLETA DE DADOS

A coleta de dados foi realizada no período de 2011 e 2012 a partir dos prontuários médicos dos pacientes, utilizando instrumento específico (APÊNDICE 1) contendo informações clínicas da mãe (pré-natal e protocolo ACTG 076 completo na gravidez, no parto ou no recém-nascido), aspectos relacionados à família, informações demográficas da criança e condição de diagnóstico, quantificação da carga viral plasmática do HIV inicial, contagem de linfócitos T CD4+ nadir, contagem de linfócito T CD8 inicial, exames laboratoriais da rotina do acompanhamento do paciente, exames de imagem e outros necessários para o diagnóstico de comorbidades, uso de antirretroviral (ARV) com início antes dos 6 meses de vida e uso por mais de 3 meses de ARV, além de comorbidades de acordo com Categorias de Classificação Clínica dos *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC1994) e da presença de sífilis congênita [38].

Quanto aos exames laboratoriais, a quantificação da carga viral do HIV no período de 2001 a 2008 foi realizada por meio da técnica RT-PCR com o Kit CobasAmplicor® HIV-1 Monitor™ Test, Version 1.5 Roche Molecular System Inc, NJ,USA, com limite de detecção de 400 cópias/mL. Já a partir de 2009, o Kit utilizado passou a ser o b-DNA Versant® HIV-1 RNA 3.0 Assay Siemens, NY,USA com limite de detecção de 50 cópias/mL. A contagem de linfócitos T CD4+ foi realizada por citometria de fluxo, pelo método de Imunofenotipagem, BD Biosciences, CA, USA. Ambos os exames foram realizados no Núcleo de Doenças Infecciosas da Universidade Federal do Espírito Santo, com Kits fornecidos pelo Ministério da Saúde, do Brasil. Os exames da carga viral do HIV e exames de contagem de linfócitos T CD4+ foram coletados no intervalo preconizado no protocolo do Ministério da Saúde de acompanhamento de crianças e adolescentes com aids [39].

Quanto aos exames de imagem e outros necessários para o diagnóstico de comorbidades, foram realizados no serviço de radiologia e laboratório de análises clínicas do próprio hospital. Algumas comorbidades como pneumonia por *P.jirovecci* foram definidas por critérios clínico/radiológicos e resposta ao tratamento. Os casos de tuberculose foram definidos por critério epidemiológico/clínico/radiológico e em 21/24 dos casos (87,5%) por algum

exame confirmatório da doença (BAAR, cultura para BK ou histopatológico) em qualquer material coletado (lavado gástrico, escarro, líquor, líquido pleural, urina ou gânglio).

Quadro 5-1 - Lista e Classificação das Variáveis do Estudo.

VARIÁVEL	TIPO DE VARIÁVEL	CATEGORIA
Sexo	Qualitativa nominal	Masculino, Feminino
Raça/cor	Qualitativa nominal	Branca, parda, negra, amarela
Categoria clínica-imunológica	Qualitativa ordinal	A1 a C3
Situação Atual	Qualitativa nominal	Vivo, Falecido
Faixa etária de ingresso no serviço	Qualitativa nominal	Menor de 1 ano, 1 a 5 anos, 6 anos e mais
Região de residência	Qualitativa nominal	Metropolitana, Interior, Outros Estados
Cuidador atual	Qualitativa nominal	Pai/mãe, Parentes, Adotivo, Instituição
Diagnóstico do caso	Devido ao adoecimento da criança	Sim, Não
Carga Viral plasmática HIV à admissão no estudo		<100.000cps/ml 100.000cps/ml ou mais
Linfócito T CD4+nadir menor que 15%	Qualitativa nominal	Sim, Não
Linfócito T CD4+nadir entre 15% e 24%	Qualitativa nominal	Sim, Não
Linfócito T CD4+nadir maior ou igual a 25%	Qualitativa nominal	Sim, Não
Linfócito T CD8 nadir	Qualitativa nominal	Sim, Não
Comorbidade? Qual?	Qualitativa nominal	Sim, Não
SE iniciou TARV até 6 meses de vida	Qualitativa nominal	Sim, Não
Mais de três meses de uso de TARV	Qualitativa nominal	Sim, Não
Controle pondo-estatural adequado para idade	Qualitativa nominal	Sim, Não
Mãe fez pré-natal	Qualitativa nominal	Sim, Não
Mãe fez Profilaxia com protocolo ACTG 076 completo	Qualitativa nominal	Sim, Não
Recém Nascido fez profilaxia	Qualitativa nominal	Sim, Não
Amamentou	Qualitativa nominal	Sim, Não
Tipo de Parto	Qualitativa nominal	Vaginal, Cesariano, desconhecido
Categoria de exposição da mãe	Qualitativa nominal	UDI, Sexual, Transfusão sanguínea, Indeterminado
Diagnóstico do HIV materno	Qualitativa nominal	Antes deste parto, Neste parto, Após este parto, Desconhecido

5.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram incluídos numa planilha do programa *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS Inc.), para Windows, versão 18.0, Chicago, IL, USA, para a análise estatística.

Inicialmente foi realizada uma análise descritiva, incluindo distribuição de frequência para variáveis qualitativas e cálculo de mediana e distância interquartil para variáveis quantitativas. Para avaliação das informações sobre carga viral plasmática do HIV e contagem de linfócitos T CD4+ foram computadas as médias, as medianas e os intervalos interquartis (IIQ). As variáveis categóricas foram analisadas mediante cálculo de frequência relativa. Utilizou-se o teste exato de Fisher para situações em que valores esperados foram menores que 5. Utilizou-se o teste qui-quadrado, para medir a associação entre as variáveis categóricas independentes e os desfechos (artigo 1: comorbidades, artigo 2: óbito, não óbito, e artigo 3: sobrevida). Para as variáveis do estudo que apresentaram significância estatística de 10% no teste qui-quadrado, calculou-se o odds ratio bruto e ajustado pelo modelo de regressão logística. Considerou-se a análise da regressão logística em blocos, sendo o bloco 1 composto pelas variáveis sociodemográficas e clínicas e o bloco 2 pelas comorbidades. Adotou-se, como processo de inclusão das variáveis o método “Forward Stepwise, Likelihood Ratio”, que inclui as variáveis uma a uma e observa a significância. Só serão apresentados os odds ratio ajustados das variáveis que permaneceram no modelo final. O nível de significância final considerado foi de 5%.

No primeiro artigo, foi avaliada a incidência de comorbidades (desfecho), as variáveis demográficas, a gravidade da alteração clínico-imunológica, bem como a faixa etária de ingresso no serviço.

No segundo artigo, a incidência de casos de aids e a taxa de mortalidade foram acessados a partir dos casos com diagnóstico da infecção pelo HIV realizado entre Janeiro de 2001 e Dezembro de 2011. Os desfechos primários foram a progressão clínica da infecção (diagnóstico de aids) e a mortalidade durante o período de acompanhamento. Para avaliação da mortalidade (desfecho), estratificou-se os pacientes em óbito e não óbito.

Para o terceiro artigo, a sobrevida foi calculada como o tempo da data da definição da positividade da infecção pelo HIV e a data do diagnóstico da aids ou óbito da criança (ou censura). As probabilidades de sobrevida foram calculadas de acordo com o método proposto por Kaplan-Meier, com estimativas de curvas de sobrevida, agrupando-se os pacientes segundo as variáveis selecionadas para o estudo. O teste de log-rank foi empregado para a comparação das funções de sobrevida para cada variável. A regressão de Cox foi usada para examinar as covariáveis (idade no diagnóstico de HIV, contagem de linfócitos T CD4+, carga viral, morbidades, uso de antirretrovirais, etc) e sua influência na progressão da infecção e na sobrevida da criança. Utilizou-se o modelo multivariado de riscos proporcionais de *Cox (Hazards Ratio - HR)* objetivando a verificação do efeito ajustado das variáveis de estudo que apresentaram significância estatística até 10% no teste *Log Rank*.

5.6 SPECTOS ÉTICOS

Este estudo foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HINSG, sob o número 50/2009 (Anexos I e II). As informações coletadas dos prontuários foram utilizadas somente para a realização da pesquisa. A confidencialidade das informações foi protegida para que a identidade do paciente fosse resguardada por meio de anotações codificadas.

Como o estudo foi realizado por levantamento de prontuários, o que dificulta a obtenção do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, os pesquisadores se comprometeram a não revelar a identidade dos pacientes, bem como a utilizar as informações obtidas para fins estritamente científicos, conforme requisitos da **Resolução 196/1996 e 476/2012, do Conselho Nacional de Saúde**, e suas complementares.

6 RESULTADOS

6.1 ARTIGO 1. COMORBIDADES EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM AIDS, ADQUIRIDA POR TRANSMISSÃO VERTICAL DO HIV, EM VITÓRIA-ES

Comorbidities in children and adolescents with AIDS acquired by HIV vertical transmission in Vitória, Brazil

Autores: SANDRA FAGUNDES MOREIRA-SILVA^{1,3}, ELIANA ZANDONADE², DIANA DE OLIVEIRA FRAUCHES¹, ELISA ALVES MACHADO³, LAYS IGNACIA ALTOÉ LOPES³, LÍVIA LOPES DUQUE¹, POLYANA PUPPIO QUERIDO¹, ANGÉLICA ESPINOSA MIRANDA³

Instituições: ¹Serviço de Infectologia do Hospital Estadual Infantil Nossa Senhora da Glória (SI-HEINSG), ² Departamento de Estatística da Universidade Federal do Espírito Santo, ³Programa de Pós-Graduação em Doenças Infecciosas da Universidade Federal do Espírito Santo.

Vitória-ES.

Correspondência:

Dr^a. Sandra Fagundes Moreira da Silva

Programa de Pós-Graduação em Doenças Infecciosas – UFES

Av. Marechal Campos, 1468. Vitória – ES - Brasil

sandrafagundesmoreira@gmail.com

Publicado: “PLOS ONE”, www.plosone.org, 1 December 2013 | Volume 8 | Issue 12 | e82027. (ANEXO III)

6.1.1 Resumo

INTRODUÇÃO: Estudar as doenças associadas à aids é essencial para estabelecer estratégias de intervenção, pois as comorbidades podem levar ao óbito. **OBJETIVOS:** Descrever a frequência das comorbidades e verificar sua distribuição segundo dados demográficos, epidemiológicos e clínicos e segundo a classificação da doença em crianças e adolescentes com Aids em Vitória. **MÉTODOS:** Coorte retrospectiva conduzida em crianças com Aids, adquirida por transmissão vertical do HIV, de 0-18 anos de idade, definida de acordo com critérios estabelecidos pelo Ministério da Saúde, acompanhados em hospital de referência, no período de janeiro de 2001 a dezembro de 2011. **RESULTADOS:** Foi avaliado um total de 177 pacientes, sendo 97 (55%) do sexo feminino; 60 (34%) eram menores de um ano, 67 (38%) tinham de um a cinco anos e 50 (28%) tinham idade igual ou maior que seis anos no ingresso ao serviço. Em relação à classificação clínico-imunológica, 146 (82,5%) apresentavam a forma moderada/grave no momento do ingresso no Serviço e 26 (14,7%) foram a óbito. Os sinais clínicos mais frequentes foram hepatomegalia (81,62%), esplenomegalia (63,8%), linfadenopatia (68,4%) e febre persistente (32,8%). As comorbidades mais frequentes foram anemia (67,2%), pneumonia/septicemia/MBA (64,2%), OMA/sinusite recorrente (55,4%), infecções bacterianas graves de repetição (47,4%) e dermatites (43,1%). Encontrou-se associação entre classificação clínico-imunológica grave e ingresso no serviço com menos de um ano de idade com algumas comorbidades ($p < 0,001$). **CONCLUSÃO:** Observou-se diagnóstico tardio, pois a maioria dos pacientes ingressou no serviço com idade igual ou maior que um ano, já apresentando doenças graves. O pediatra geral deve estar atento para suspeitar e fazer um diagnóstico precoce de crianças infectadas pelo HIV.

PALAVRAS-CHAVE: Síndrome da Imunodeficiência Adquirida; HIV; Comorbidade; Criança; Adolescente.

6.1.2 Introdução

O uso da terapia antirretroviral (TARV) reduziu a morbidade e a mortalidade dos casos de aids e alterou o padrão das causas de óbito nesses pacientes. Portanto, estudar as doenças associadas à aids é ferramenta importante para estabelecer estratégias de intervenção para esta população [1].

O curso clínico da aids é mais rápido na criança em relação ao adulto, devido à imaturidade imunológica [2]. O diagnóstico em crianças é um desafio, já que as apresentações clínicas lembram a maioria das outras doenças comuns da infância. As manifestações clínicas incluem febre prolongada ou recorrente (muitas vezes considerada como de origem indeterminada), diarreia recorrente ou crônica, linfadenopatia generalizada, tosse persistente ou crônica, infecções recorrentes de vias aéreas superiores (IVAS), incluindo sinusites e otites, pneumonias de repetição, candidíase oral persistente, déficit ponderoestatural, lesões de pele, especialmente eczema, hepatoesplenomegalia e atraso no desenvolvimento neuropsicomotor [3].

O diagnóstico precoce da infecção pelo HIV vai determinar o prognóstico dessas crianças, tanto nas crianças nascidas de mães soropositivas detectadas antes da ou na gestação ou no parto, como naquelas que apresentam sintomas constitucionais inespecíficos, mas que demandam atenção médica recorrente [4]. As crianças diagnosticadas como infectadas pelo HIV apresentam maior frequência de infecções e comumente maior gravidade. O seguimento dessas crianças é importante no sentido de poder instruir os familiares quanto à gravidade da aids e a importância da adesão ao tratamento para um melhor prognóstico, reduzindo suas consequências para a qualidade de vida [5].

No estado do Espírito Santo, entre 1985 e dezembro de 2011, foram notificados 8.505 casos de aids, sendo 377 em menores de 13 anos, que corresponde a 4,4 % dos casos. Quase a totalidade ocorreu por transmissão vertical. Tem ocorrido queda considerável nesta categoria de exposição no estado, demonstrada pelos casos em crianças abaixo de 5 anos de idade, de 27 em 2000 para três em 2011. A taxa de incidência de aids em crianças menores de 5 anos em 2011 foi de 2,49. Porém, ainda acontecem casos novos

a cada ano e o cuidado na atenção primária com a gestante deveria ser integral e de melhor qualidade [6].

O objetivo deste estudo foi descrever a frequência das comorbidades e verificar sua distribuição segundo dados demográficos, epidemiológicos e clínicos, e segundo a classificação dos casos, em crianças e adolescentes com aids em Vitória.

6.1.3 Métodos

Coorte retrospectiva conduzida em crianças infectadas pelo HIV, por transmissão vertical, atendidas em hospital de referência para casos pediátricos de aids entre janeiro de 2001 e dezembro de 2011. Este hospital é vinculado ao Sistema Único de Saúde do estado do Espírito Santo e constitui referência terciária para o atendimento de urgência/emergência e especialidades pediátricas à população de 0 a 18 anos de idade.

A população de estudo foi composta por todos os pacientes com aids, adquirida por transmissão vertical do HIV, de 0 a 18 anos de idade, com diagnóstico definido de acordo com critérios estabelecidos pelo Ministério da Saúde [4].

O protocolo do estudo considerou o período de acompanhamento dos pacientes no serviço e incluiu a coleta de informações demográficas, aspectos relacionados à família e à condição de diagnóstico, quantificação da carga viral plasmática do HIV, contagem de linfócitos T CD4+, bem como comorbidades, de acordo com os critérios do CDC/Atlanta1994, considerando o período em que eram diagnosticadas, e a presença de sífilis congênita [7]. Todas as infecções foram classificadas com o diagnóstico presuntivo ou definitivo, segundo os critérios de definição de casos de aids pediátrico do Ministério da Saúde. Diagnósticos sugestivos foram aceitos em casos de tuberculose pulmonar e pneumonia por *P. jirovecii*, devido à dificuldade diagnóstica. As infecções bacterianas invasivas consideradas foram pneumonias, sepse e meningites.

Os dados foram processados no programa *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS), para Windows, versão 18.0. Para avaliação das informações

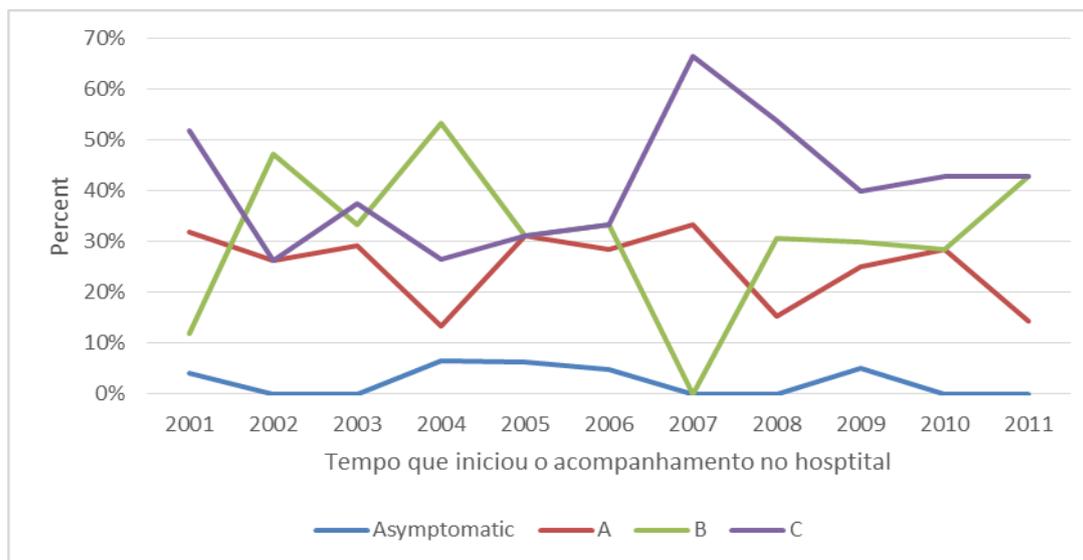
sobre carga viral plasmática do HIV e contagem de linfócitos T CD4+ foram computadas as médias, as medianas e os intervalos interquartis (IIQ). As demais variáveis foram analisadas mediante cálculo de frequência relativa. Utilizou-se o teste qui-quadrado, ou o teste exato de Fisher, o mais apropriado, para medir a associação entre as comorbidades (desfecho) e a gravidade da alteração clínico-imunológica, bem como a faixa etária de ingresso no serviço. O nível de significância considerado foi de 5%.

Este estudo foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HEINSG, protocolo número 50/2009.

6.1.4 Resultados

No estudo, foram incluídos 177 pacientes com aids por transmissão vertical do HIV, 80 (45%) masculinos e 97 (54,8%) femininos. Houve predomínio da raça/cor parda, com 111 (62,7%), e a faixa etária distribuiu-se em 60(33,9%) menores de um ano, 67 (37,9%) entre 1 e 5 anos e 50 (28,2%) com 6 anos ou mais anos de idade. A maioria, ou 124 (70,0%), era procedente dos cinco municípios que compõem a região metropolitana de Vitória. Um total de 106/175 (60,6%) residia em companhia dos pais. Não houve diferença, considerando a análise de tendência temporal dos casos de aids em crianças, de acordo com as categorias pediátricas do CDC para doenças do HIV (**Figura 6-1**).

Figura 6-1 - Análise de tendência temporal durante os 11 anos dos casos de aids em crianças em Vitória, Brasil, de acordo com as categorias pediátricas do CDC para doenças do HIV (A, B, ou C).



A mediana, em anos, do tempo de acompanhamento dos pacientes foi de cinco anos, com intervalos interquartis de 2 a 8 anos, sendo o tempo máximo de acompanhamento de 11 anos. Quando da entrada no serviço, 146 (82,5%) pacientes apresentavam classificação clínica imunológica moderada/grave. O diagnóstico se deu em 75/174 (43%) dos casos devido ao adoecimento da criança. Ocorreram 26 (14,7%) óbitos no período, porém um óbito ocorreu após transferência e um óbito ocorreu após abandono (**Tabela 6-1**).

Tabela 6-1 - Perfil dos pacientes com aids, por transmissão vertical do HIV, atendidos no SI-HEINSG, no período de 2001 a 2011. Vitória/ES. (N=177).

Variável	Categorias	Nº	%
Sexo	Masculino	80	45,0
	Feminino	97	55,0
Raça/cor	Branca	34	19,0
	Negra	30	17,0
	Parda	111	63,0
	Amarela	2	1,0
Faixa etária de ingresso no serviço	Menor de 1 ano	60	34,0
	1 a 5 anos	67	38,0
	6 anos e mais	50	28,0
Região de residência	Metropolitana	124	70,0
	Interior	44	24,9
	Outros Estados	09	5,1
Cuidador	Pai/mãe	106	60,6
	Parentes	44	25,1
	Adotivo	11	6,3
	Instituição	14	8,0
Diagnóstico do caso (N=174)	Devido ao adoecimento	75	43,0

Variável	Categorias	Nº	%
	da criança		
Carga Viral do HIV	< 100.000 cópias/ml	72	41,7
	≥ 100.000cópias/ml	102	58,3%
CD4 Nadir < 15%	Sim	85	48,5%
	Não	92	52,5
Situação atual	Vivo	151	85,3
	Falecido	26	14,7
Categoria clínica-imunológica	A1	31	17,5
	A2	17	9,6
	A3	2	1,1
	B1	24	13,6
	B2	20	11,3
	B3	11	6,2
	C1	15	8,5
	C2	15	8,5
	C3	42	23,7

Entre 175 pacientes com informação sobre o valor do primeiro exame da contagem de linfócitos T CD4+, a mediana de CD4+ foi de 845,0 (IIQ: 440 – 1352). A mediana dos valores da carga viral foi de 180.000 (IIQ: 30.900 – 750.000), e a mediana do log da carga viral do HIV inicial foi de 5,25 (IIQ: 4,47 – 5,98). Entre 162 pacientes com informação sobre o valor do primeiro exame de linfócitos CD8, a mediana dos valores foi de 1270,0 (IIQ: 839,0 – 2091,8). Um total de 11 (6,2%) foi transferido. Em oito (4,5%), houve perda de seguimento e 158 pacientes (89,3%) continuaram sendo acompanhados, incluindo os 24 que morreram durante este período.

Os principais sinais clínicos apresentados pelos pacientes foram hepatomegalia em 81,6% (142/174), esplenomegalia em 63,8% (111/174), linfadenopatia em 68,4% (119/174) e febre persistente em 32,8% (57/174). Quanto à frequência das comorbidades diagnosticadas, observou-se que anemia crônica (117/174, 67,2%), primeiro episódio de infecção bacteriana invasiva (pneumonia - PN, meningite bacteriana aguda - MBA ou sepse, 111/173, 64,2%), otite média aguda - OMA ou sinusite recorrente (97/175, 55,4%), outros episódios de infecções bacterianas graves (PN, MBA ou sepse, 82/173, 7,4%), dermatites (75/174, 43,1%), diarreia prolongada ou gastroenterite - GE (71/174, 40,8%) e candidíase (60/174, 34,5%) foram as mais frequentes. Micobacteriose, leucoencefalopatia multifocal progressiva e criptosporidíase foram menos frequentes, não sendo registrado nenhum caso de infecção pulmonar pelo vírus herpes simples e de histoplasmosose

disseminada (**Tabela 6-2**). Ocorreram 24 casos de tuberculose (13,6%) e foi significativo o estado de imunossupressão grave destes casos ($p=0,001$). Nenhum dos pacientes com tuberculose fez uso profilático de isoniazida, porém apenas três pacientes com coinfeção TB/HIV apresentavam Prova Tuberculínica igual ou maior que 5mm.

Tabela 6-2 - Comorbidades diagnosticadas nos pacientes com aids por transmissão vertical do HIV, atendidos no SI-HEINSG, no período de 2001 a 2011. Vitória/ES. (N=177).

Comorbidade	Presença	
	Nº	%
Anemia crônica	117	67,2
Primeiro episódio de PN, MBA ou Sepse	111	64,2
Otite média aguda ou sinusite de repetição	97	55,4
Infecção bacteriana grave de repetição	82	47,4
Dermatites	75	43,1
Diarreia prolongada ou gastroenterite	71	40,8
Candidíase	60	34,5
Varicela ou herpes zoster	50	28,7
Síndrome da emaciação	39	22,4
Pneumonia por <i>P. jirovecii</i>	34	19,7
Pneumonia intersticial linfocítica	34	19,2
Hepatite pelo HIV	32	18,4
Encefalopatia pelo HIV	25	14,4
Trombocitopenia	24	13,8
Tuberculose	24	13,6
Aumento crônico de parótida	23	13,4
Citomegalovirose	17	9,7
Dislipidemia	12	6,9
Toxoplasmose	12	6,9
Pancreatite	9	5,2
Miocardiopatia	5	2,9
Sífilis congênita	5	2,8
Gengivo-estomatite ou herpes recorrente	5	2,9

Outras: alteração renal, criptococose, isosporidíase, linfoma, criptosporidíase, leucoencefalopatia multifocal progressiva e micobacteriose disseminada.

PN: pneumonia; MBA: meningite bacteriana aguda

As comorbidades que apresentaram diferença de frequência com significância estatística ($p<0,05$) em relação à classificação clínico-imunológica foram: anemia crônica; primeiro episódio de PN, MBA ou sepse; diarreia prolongada ou GE; outros episódios de infecções bacterianas graves; tuberculose; pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*; síndrome da emaciação; encefalopatia pelo HIV; hepatite pelo HIV; trombocitopenia; candidíase; e dermatites (**Tabela 6-3**).

Tabela 6-3 - Relação entre comorbidade e alteração clínico-imunológica nos pacientes com aids, por transmissão vertical do HIV, atendidos no SI-HEINSG, no período de 2001 a 2011 (N=177)

Comorbidade	Alteração clínico-imunológica				p-valor
	Grave (B3C123)		Não grave		
	Nº	%	Nº	%	
Anemia crônica	67	79,8	50	55,6	0,001
Aumento crônico de parótida	7	8,5	16	17,8	0,059
Dermatites	42	50,6	33	36,3	0,040
Otite média aguda ou sinusite de repetição	45	53,6	52	57,1	0,373
Diarreia prolongada ou gastroenterite	49	58,3	22	24,4	0,000
Hepatite pelo HIV	21	25,3	11	12,1	0,020
Trombocitopenia	17	20,2	7	7,8	0,015
Varicela ou herpes zoster	23	27,7	27	29,7	0,454
Primeiro episódio PN, MBA ou Sepse	74	89,2	37	41,1	0,000
Pneumonia intersticial linfocítica	20	23,8	14	15,6	0,119
Tuberculose	19	22,4	5	5,4	0,001
Encefalopatia pelo HIV	21	25,0	4	4,4	0,000
Infecção bacteriana grave de repetição	67	79,8	15	16,9	0,000
Pneumonia por <i>P. jirovecii</i>	31	37,3	3	3,3	0,000
Pancreatite	8	9,5	1	1,1	0,013
Dislipidemia	7	8,4	5	5,6	0,328
Candidíase	49	59,8	11	12,2	0,000
Citomegalovirose	12	14,1	5	5,5	0,046
Toxoplasmose congênita ou toxoplasmose adquirida	5	5,9	7	7,8	0,424

Em relação à faixa etária de ingresso no serviço (**Tabela 6-4**), em menores de um ano apresentaram diferença de frequência com significância estatística: anemia; primeiro episódio de PN, MBA ou sepse; diarreia prolongada ou GE; hepatite pelo HIV; candidíase; outros episódios de infecções bacterianas graves; pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*; síndrome da emaciação; e dermatites. Aumento crônico de parótidas, adenomegalia e pneumonia intersticial linfocítica-PIL foram mais frequentes em crianças acima de um ano.

Tabela 6-4 - Relação entre comorbidade e faixa etária de ingresso no serviço dos pacientes com aids, por transmissão vertical do HIV, atendidos no SI-HEINSG, no período de 2001 a 2011(N=177)

Comorbidade	Faixa etária de ingresso no serviço						p-valor
	Menor de 1		1 a 5 anos		6 e mais		
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	
Aumento crônico de parótida	1	1,7	15	22,7	7	14,6	0,003
Dermatites	29	49,2	28	41,8	18	37,5	0,463
Otite média aguda ou sinusite de repetição	29	49,2	35	52,2	33	67,3	0,133
Anemia crônica	49	83,1	44	65,7	24	50,0	0,010
Diarreia prolongada ou gastroenterite	34	57,6	20	30,3	17	34,7	0,005
Hepatite pelo HIV	19	32,7	10	14,9	3	6,1	0,001
Varicela ou herpes zoster	13	22,4	24	35,8	13	26,5	0,236
Primeiro episódio PN, MBA ou Sepse	44	74,6	43	65,2	24	50,0	0,030
Trombocitopenia	9	15,2	12	17,9	3	6,3	0,187
Miocardiopatia	1	1,7	2	3,0	2	4,3	A
Alteração renal	0	0,0	1	1,5	2	4,3	A
Pneumonia intersticial linfocítica	6	10,2	17	25,4	11	23,9	0,078
Tuberculose	13	21,7	6	8,9	5	10,0	0,077
Criptococose	2	3,4	0	0,0	1	2,1	A
Criptosporidíase	0	0,0	1	1,5	0	0,0	A
Encefalopatia pelo HIV	11	18,6	11	16,4	3	6,3	0,159
Histoplasmose disseminada	0	0,0	0	0,0	0	0,0	A
Infecção bacteriana grave de repetição	37	62,7	28	41,8	17	36,2	0,012
Isosporidíase	1	16,7	1	1,5	0	0,0	A
Leucoencefalopatia	0	0,0	0	0,0	1	2,1	A
Linfoma	0	0,0	1	1,5	1	2,1	A
Pneumonia por <i>P. jirovecii</i>	20	33,9	11	16,7	3	6,3	0,001
Micobacteriose	0	0,0	1	1,5	0	0,0	A
Síndrome da emaciação	17	28,8	11	16,4	11	22,9	0,249
Pancreatite	2	3,4	2	3,0	5	10,4	A
Dislipidemia	2	3,4	6	8,9	4	8,5	A
Candidíase	30	50,8	16	24,2	12	24,5	0,002
Citomegalovirose	6	10,0	8	11,9	3	6,1	0,574
Toxoplasmose congênita/adquirida	3	5,0	3	4,5	6	12,5	A
Sífilis congênita	4	6,8	1	1,5	0	0,0	A

a: não foi possível calcular o teste de hipótese pois havia caselas iguais a zero.

A **Tabela 6-5** descreve as características das mães das 177 crianças. Em 134 (75,7%) a categoria de exposição ao HIV foi transmissão sexual, em 16 (9%) uso de drogas injetáveis. Em duas (1,1%), transfusão sanguínea e em 25 (14,2%) desconhecida. **Em 118 (66,7%) casos, o diagnóstico do HIV materno foi realizado após o parto deste filho e apenas 12/175 (6,9%) realizaram o protocolo completo de prevenção da transmissão vertical do HIV (gestação/parto/RN e não amamentar).** Um total de 56 em 89 mães (62,9%) amamentaram seus filhos. Quanto à realização de pré-natal, 95 mães (53,7%) tiveram acompanhamento de pré-natal, porém, destas, 49 (51,6%)

tiveram diagnóstico do HIV após este parto. O parto foi vaginal em 52/86 (60,5%).

Tabela 6-5 - Características das mães dos pacientes com aids, por transmissão vertical do HIV, atendidos no SI-HEINSG, no período de 2001 a 2011. Vitória/ES. (N=177).

Variável	Categorias	Nº	%
Categoria de exposição da mãe	Sexual	134	75,7
	UDI	16	9
	Transfusão	2	1,1
	Desconhecido	25	14,2
Se a mãe fez pré-natal	Sim	95	53,7
	Não	77	43,5
	Desconhecido	5	2,8
Diagnóstico do HIV materno	Antes deste parto	47	26,5
	Neste parto	9	5,1
	Após este parto	118	66,7
	Desconhecido	3	1,7
Realização de Protocolo ACTG	Completo	12	6,9
Completo (N=175)	Incompleto ou Não	163	93,1
Aleitamento (N=155)	Sim	113	72,9
	Não	42	27,1
Tipo de parto	Vaginal	105	59,2
	Cesárea	40	22,6
	Desconhecido	32	18,1
Idade da mãe	27 anos(\pm 5,89)	Min 15 Max 44	

6.1.5 Discussão

Neste estudo, foi observada alta frequência de comorbidades em crianças atendidas no hospital de referência terciária para assistência em urgência/emergência e especialidades pediátricas. A alta frequência pode ser explicada por este ser o principal serviço de referência estadual em casos pediátricos de aids no Espírito Santo e por muitas crianças já chegarem com idade avançada e diagnóstico tardio da exposição/infecção pelo HIV.

Crianças infectadas por transmissão vertical do HIV, de acordo com estudos recentes, apresentam comportamento clínico bimodal. Assim, 10 a 30% dos pacientes, chamados de progressores rápidos, começam a apresentar os sintomas da aids no primeiro ano de vida e um grupo minoritário de pacientes, denominados progressores lentos, permanece assintomático por vários anos e pode inclusive chegar à idade escolar sem alterações [8].

Muitas crianças no nosso estudo apresentavam manifestações moderadas e graves, com 42 pacientes (23,7%) classificados como categoria clínica C3, sendo que a maioria apresentava níveis elevados de carga viral do HIV. Em estudo de meta-análise sobre avaliação de preditores de mortalidade em crianças infectadas pelo HIV, não tratadas, na África e Brasil, o CD4% e os valores de linfócitos T CD4 foram os fatores preditores mais importantes de mortalidade, seguidos pelo baixo peso para idade e a hemoglobina [9]. Outros estudos brasileiros descrevem sintomas clínicos e alterações imunológicas em crianças e adolescentes infectados pelo HIV e com progressão da doença [10] [11] [12] [13].

A anemia foi a comorbidade mais prevalente em todas as faixas etárias à admissão no serviço e foi mais frequente em crianças menores de um ano de idade e em pacientes na categoria clínico-imunológica grave (C3). A anemia foi mais prevalente no nosso estudo e teve uma associação estatisticamente significativa ($p=0,007$) com crianças com alteração clínico-imunológica grave. Recentes estudos em indivíduos com HIV têm demonstrado que anemia é uma das mais comuns manifestações hematológicas. Alguns dados têm sugerido que a supressão da medula óssea é o mecanismo fisiopatológico primário da anemia nestes pacientes [14] [15].

As infecções bacterianas foram frequentes em nossa amostra. Mais de 60% das crianças desenvolveram ao menos um episódio de bacteremia, mesmo em uso de antirretroviral, muito provavelmente devido ao diagnóstico tardio da infecção pelo HIV. Um estudo norte-americano encontrou uma redução significativa na incidência de bacteremia e um tempo prolongado para o primeiro episódio de bacteremia após o advento de antirretrovirais potentes [16].

Um total de 14% das crianças em nossa amostra apresentou tuberculose (TB). O estado de imunossupressão grave nestes casos foi significativo ($p=0,001$), e tuberculose foi associada significativamente com a faixa etária de ingresso no serviço menor que um ano de idade ($p=0,02$). Um estudo sobre a prevalência de Aids em crianças diagnosticadas com TB ativa no estado do Espírito Santo mostrou que, de 411 casos de TB pediátrica de 2000 a 2006, 27 (7%) eram

coinfectados com o HIV [17]. Em um estudo chileno, de 246 crianças com aids, por transmissão vertical pelo HIV, seis apresentavam a coinfeção TB/HIV [18].

Outra manifestação relativamente comum em crianças com aids, que raramente é observada em adultos, é a pneumonia intersticial linfóide (PIL), caracterizada por uma pneumonia intersticial difusa crônica, com um infiltrado folicular linfocítico, que pode progredir para *cor pulmonale* por alterações cardíacas resultado de contínuo aumento da resistência vascular pulmonar [19]. A frequência de PIL no nosso estudo foi de 19,5%, e PIL foi associada significativamente à faixa etária maior que um ano de idade ($p=0,001$). A pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* tem mais alta incidência em crianças infectadas pelo HIV no primeiro ano de vida, a maioria dos casos ocorrendo entre 3 e 6 meses de idade [1] [20].

A redução da transmissão vertical do HIV torna-se viável quando as grávidas infectadas são identificadas e tratadas com drogas antirretrovirais durante a gravidez e parto e o recém-nascido também é tratado ao nascer [21]. Embora o governo brasileiro ofereça terapia antirretroviral gratuita, a proporção de mulheres grávidas HIV-positivas que não têm acesso às medidas profiláticas recomendadas pelo protocolo brasileiro de prevenção da transmissão materno-infantil e são sujeitas a falhas fundamentais de não realização do teste do HIV permanece alta em função da condição social da mulher ou devido a inadequações no cuidado da saúde. Detecção tardia da infecção pelo HIV durante o cuidado pré-natal representa uma oportunidade perdida na intervenção nos casos de pacientes HIV-infectadas, então limitando as possibilidades de reduzir o número de casos pediátricos causados pela transmissão vertical do HIV [22].

Embora dados retrospectivos não sejam ideais para avaliação da ocorrência de comorbidades e associação com dados epidemiológicos e clínicos, sua aplicação se justifica porque implementar a assistência à saúde dessas mães e crianças é importante para demonstrar a susceptibilidade da população a esta via de transmissão do HIV e é importante para melhora progressiva da qualidade de vida. A possibilidade de ter ocorrido viés de resposta por parte das mães não pode ser descartada devido à tendência de se dar respostas mais socialmente aceitáveis. A falta de acurácia a respeito de dados sobre a

situação do acompanhamento à gestação e ao parto também não pode ser excluída.

6.1.6 Conclusão

Apesar da redução significativa em anos recentes devido à TARV, as doenças oportunistas ainda são comuns em crianças brasileiras com aids, especialmente as doenças bacterianas. Estes dados reforçam a necessidade de intensificar a prevenção da transmissão vertical, o diagnóstico precoce da infecção e a melhoria no atendimento pediátrico. Portanto, o pediatra geral deve ter alto índice de suspeição e considerar a hipótese diagnóstica de HIV/aids para fazer um diagnóstico precoce em crianças infectadas pelo HIV.

6.1.7 Referências

- [1] Centers for Disease Control and Prevention. **Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections Among HIV-Exposed and HIV-Infected Children.** *MMWR*, 2009; 58: 1-166.
- [2] Bagenda D, Nassali A, Kalyesubula I, Sherman B, Drotar D, Boivin MJ, Olness K. **Health, Neurologic, and Cognitive Status of HIV-Infected, Long-Surviving, and Antiretroviral-Naive Ugandan Children** *Pediatrics*, 2006; 117:729-740. DOI: 10.1542/peds.2004-2699
- [3] Machado ARL, Silva CLO, Dutra CE, Galvão NAM. **AIDS na infância: orientação básica no atendimento.** *Jornal de Pediatria*, 1994 1(70): 5-9.
- [4] Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e Aids. **Recomendações para Terapia Antirretroviral em Crianças e Adolescentes Infectados pelo HIV:** manual de bolso/ Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Programa Nacional de DST e Aids. – Brasília: Ministério da Saúde, 2009.200 p. : il. – (Série Manuais, n. 85).
- [5] Yoshimoto CE, Diniz EMA, Vaz FAC. **Evolução Clínica e Laboratorial de Recém-Nascidos de mães HIV Positivas.** *Rev Assoc Med Bras*, 2005; 51(2): 100-105.

- [6] SESA ES: **Boletim Epidemiológico Aids Dez/2011**- SINAN – C.E. DST-AIDS. www.saude.es.gov.br
- [7] BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e Aids. **Critérios de definição de casos de aids em adultos e crianças**. Brasília: Ministério da Saúde, 56p. il. – (Série Manuais n. 60), 2003.
- [8] Alfonzo MA, Diaz A, Siciliano L, López MG, Hung A, Garcia JF. **Functional state of CD4+ and CD8+ T lymphocytes and their role in the slow progression of HIV infection in pediatric patients**. *J. Pediatr.* (Rio J.), 2012, 88 (2):161-168.
- [9] Cross Continents Collaboration for Kids (3Cs4kids) Analysis and Writing Committee. **Markers for predicting mortality in untreated HIV-infected children in resource-limited settings: a meta-analysis**. *AIDS*, 2008; 22:97–105. ISSN 0269-9370 Q2008 Wolters Kluwer Health.
- [10] Araujo Cardoso CA, Pinto JA, Sanchez Candiani TM, Carvalho IR, Grossi Dantas A, Andrade Goulart EM. **Assessment of the Prognostic Value of the World Health Organization Clinical Staging System for HIV/AIDS in HIV-Infected Children and Adolescents in a Cohort in Belo Horizonte, Brazil**. *Journal of Tropical Pediatrics*, 2012, 1: 1-7.
- [11] Silva EB, Grotto HZW, Vilela MMS. **Aspectos clínicos e o hemograma em crianças expostas ao HIV-1: comparação entre pacientes infectados e soro-reversores**. *Jornal de Pediatria*, 2001; 6 (77):503-511.
- [12] Centeville M, Morcillo AM, Barros Filho AA, Silva MTN, Dalbo AA, Toro C, Vilela MMS. **Lack of association between nutritional status and change in clinical category among HIVinfected children in Brazil**. Sao Paulo. *Med J* 2005;123(2): 62-5.
- [13] Vieira MBC, Cardoso CAA, Carvalho AL, Fonseca EBM, Freire HBM. **Perfil das crianças infectadas pelo vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), internadas em hospital de referência em infectologia pediátrica de Belo Horizonte/MG, 2003**. *Revista Médica de Minas Gerais*, 2008; 18(2): 82-86.

- [14] Feitosa SMC, Cabral PC. **Anemia em pacientes HIV-positivo atendidos em um hospital universitário de Pernambuco – Nordeste do Brasil.** *Jornal Brasileiro de Doenças Sexualmente Transmissíveis*, 2011, 23 (2): 69-75.
- [15] Daminelli EN, Tritinger A, Spada C. **Alterações hematológicas em pacientes infectados pelo vírus da imunodeficiência humana submetidos à terapia antirretroviral com e sem inibidor de protease.** *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.* [serial on the Internet]. 2010; 32(1):10-15.
- [16] Kapogiannis BG, Soe M M, Nesheim SR, Sullivan KM, Abrams E, Farley J, Palumbo P, Koenig LJ and Bulterys M. **Trends in Bacteremia in the Pre-and Post-Highly Active Antiretroviral Therapy Era Among HIV-Infected Children in teh US Perinatal AIDS Collaborative Transmission Study (1986-2004).** *Pediatrics*, 2008; 121e1229.
- [17] Miranda AE, Dietze R, Maciel EL, Prado TN, Caus AL, Silva MM and Golub JE. **Tuberculosis and AIDS Co-Morbidity in Children Linkage of Databases from Espírito Santo State, Brazil.** *Journal of Tropical Pediatrics*; 2011, 57(4): 296-298.
- [18] Villarroel JB, Vizueta ER, Álvarez AMP, Galaz MIL, Peña AD, Schuffeneger PR y Chávez AP. **Tuberculosis y SIDA en Pediatría: A propósito de cinco casos.** *Rev. chil. Infectol*, 2007, 24(6): 472-476.
- [19] Moreira-Silva SF, Moreno LMC, Dazzi M, Freire CMC, Miranda AE. **Acute cor pulmonale due to lymphocytic interstitial pneumonia in a child with AIDS.** *Braz J Infect Dis*, 2012; 16(3): 289-293.
- [20] COMMITTEE ON PEDIATRIC AIDS. **Evaluation and Medical Treatment of the HIV-Exposed Infant.** *Pediatrics*, 1997; 99 (6): 909 -917.
- [21] Connor EM, Sperling RS, Gelber R, Kiselev P, Scot G, O'Sullivan MJ, et al. **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* 1994; 331:1173-1180.
- [22] Souza-Júnior PRB, Szwarcwald CL, Barbosa Júnior A, Carvalho MF, Castilho EA. **HIV infection during pregnancy: the Sentinel Surveillance Project, Brazil, 2002.** *Rev Saude Publica* 2004; 38:764-772.

6.2 **ARTIGO 2.** MORTALIDADE EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES INFECTADOS PELO VÍRUS HIV POR TRANSMISSÃO VERTICAL, EM HOSPITAL DE REFERÊNCIA: EM VITÓRIA, BRASIL

Mortality in children and adolescents vertically infected by HIV receiving care at a referral hospital in Vitória, Brazil

Autores: SANDRA FAGUNDES MOREIRA DA SILVA^{1,3}, ELIANA ZANDONADE² e ANGÉLICA ESPINOSA MIRANDA³

Instituições:¹Serviço de Infectologia do Hospital Estadual Infantil Nossa Senhora da Glória (SI-HEINSG), ² Departamento de Estatística da Universidade Federal do Espírito Santo, ³ Programa de Pós-Graduação em Doenças Infecciosas da Universidade Federal do Espírito Santo. Vitória - ES.

Correspondência:

Programa de Pós-Graduação em Doenças Infecciosas – UFES

Av. Marechal Campos, 1468. Vitória – ES - Brasil

Informe sobre financiamento: O estudo foi realizado com suporte financeiro da Universidade Federal do Espírito Santo. Os recursos não tiveram nenhum papel no desenho do estudo, coleta de dados e análise, decisão de publicar ou preparação do manuscrito. Não houve utilização de nenhuma fonte de recursos externos para o estudo.

Publicado no *Journal BMC Infectious Diseases* em março de 2015.

6.2.1 Resumo

Introdução: O diagnóstico precoce e a terapia antirretroviral precoce em lactentes, infectados pelo HIV por transmissão vertical reduz a mortalidade precoce e a progressão do HIV. **Objetivo:** Avaliar causas e fatores de risco de progressão para o óbito, diagnóstico tardio e tendência de mortalidade em uma coorte de crianças e adolescentes infectados pelo HIV por transmissão vertical. **Método:** Coorte retrospectiva em crianças e adolescentes infectados pelo HIV, por transmissão vertical (TV), atendidas no SAE do Hospital Estadual Infantil Nossa Senhora da Glória (HEINSG), de janeiro 2001 a dezembro 2011, em Vitória – ES/Brasil. A coleta de dados foi dos prontuários médicos dos pacientes, em protocolo específico padronizado, e dados sobre a mortalidade e sua causa básica foram obtidos dos prontuários médicos, da Declaração de Óbito e do SIM (Sistema de Informação sobre Mortalidade). O diagnóstico de aids e comorbidades foi de acordo com CDC/1994. **Resultados:** Um total de 177 pacientes com aids foi incluído no estudo. Noventa e sete eram do sexo feminino (54,8%) e a mediana das idades na admissão foi de 30 meses (Intervalo interquartis (IIQ): 5-72 meses). O tempo total do acompanhamento dos pacientes foi de 11 anos, com mediana de cinco anos (IIQ: 2-8 anos). No final do período estudado, 132 (74,6%) pacientes estavam em acompanhamento, 11 (6,2%) foram transferidos para outros serviços e em oito (4,5%) houve perda de seguimento. No período estudado, ocorreram 26 óbitos (14,7%). A maioria era menor de 3 anos de idade (16/26-61,5%) no momento do óbito. Observou-se uma diminuição de casos ao longo do tempo e a distribuição homogênea das mortes ao longo dos anos estudados. A maioria dos pacientes que foram a óbito deu entrada no serviço com classificação clínica imunológica grave (77%-20/26), apresentava anemia moderada/grave e estava em uso de TARV por mais de 3 meses (17/24-71%). O diagnóstico do caso entre as crianças que foram a óbito ocorreu em 17/25 (68%) devido ao seu adoecimento. As variáveis que representaram fator de risco para o óbito foram: faixa etária < 1 ano ($p=0,005$), pneumonia por *P. jirovecii* ($p=0,010$), percentual de linfócito T CD4+ nadir <15% ($p=0,012$), anemia crônica ($p=0,012$), estágio clínico imunológico grave ($p=0,003$), infecções bacterianas graves de repetição ($p=0,003$), tuberculose ($p=0,037$), além de criptococose

extrapulmonar ($p=0,04$) e alteração renal ($p=0,02$). Ter iniciado TARV antes dos 6 meses de vida (diagnóstico e tratamento precoces) foi associado a estar vivo (OR 2,86, [95%IC 1,12-7,25] $p=0,027$). Os principais diagnósticos registrados para os óbitos foram infecções bacterianas graves (12/21-57%) e infecções oportunistas (7/21-33,3%). **Conclusões:** A maioria das crianças infectadas pelo HIV teve um diagnóstico tardio da infecção pelo HIV, aumentando o risco de progressão para aids e óbito por falta de tratamento precoce. A tendência de mortalidade das crianças infectadas pelo HIV se mostrou uma constante com queda nos dois últimos anos do estudo. Ainda persistem as infecções bacterianas como maior causa de óbito. Portanto, melhoria no cuidado pré-natal e acompanhamento pediátrico com vista ao diagnóstico precoce das crianças infectadas verticalmente devem fazer parte do cuidado integral à criança com aids, o que poderia reduzir a mortalidade destas crianças.

Palavras-Chave: HIV; Criança; Mortalidade; Diagnóstico Tardio; Causas de Morte.

6.2.2 Introdução

Desde 1996, com início de terapia antirretroviral de alta potência (TARV) e introdução dos inibidores de protease, ocorreu uma importante redução de morbidade e mortalidade relacionadas ao vírus da imunodeficiência humana (HIV) em adultos e crianças [1] [2] [3] [4]. Estudos observacionais [5] e ensaios clínicos têm demonstrado acentuada redução das taxas de mortalidade entre adultos [6] [7] e crianças HIV-infectados [8] [9].

Dezenove anos após o primeiro estudo ter demonstrado a eficácia da zidovudina em reduzir a transmissão vertical do HIV [10], as falhas de cobertura de prevenção no pré-natal continuam evidentes em vários países de baixa renda, inclusive o Brasil [11] [12] [13] [14], o que tem levado centenas de crianças ao diagnóstico tardio da infecção pelo HIV aumentando o risco de progressão para aids e óbito por falta de tratamento precoce [15] [16]. Um estudo comparando mortalidade de crianças com aids pós era TARV entre

países desenvolvidos e países com recursos limitados demonstrou que as taxas de mortalidade pós-TARV foram nove vezes maiores em países com recursos limitados [17].

No ano de 2011, ocorreram em média, por dia, 900 novas infecções pelo HIV e 630 mortes em crianças no mundo devido a complicações da aids e a maioria destas infecções na população pediátrica ocorreu associada à transmissão vertical do HIV [18].

Há mais de 10 anos tem-se tentado implementar a estratégia “testar e tratar” no cuidado do HIV pediátrico [13]. O estudo clínico randomizado CHER (the **C**hildren with **HIV** **E**arly anti**R**etroviral therapy trial), sobre estratégias de tratamento antirretroviral (TARV) na África do Sul, demonstrou que diagnóstico precoce e terapia antirretroviral precoce em lactentes infectados pelo HIV por transmissão vertical reduziu em 76% a mortalidade precoce e a progressão do HIV em 75%, comparado com tratamento de acordo com os consensos [19].

De acordo com as recomendações da Organização Mundial de Saúde [20], deve-se tratar precocemente com antirretroviral toda criança menor de 2 anos de idade infectada pelo HIV, mesmo sem nenhum sintoma e independentemente de valores de Linfócitos T CD4+. Lactentes infectados pelo HIV apresentam sinais clínicos no primeiro ano de vida e, sem efetivo tratamento, um terço morre antes de completar um ano de idade e metade morre antes de completar o segundo aniversário [20].

O diagnóstico precoce da infecção pelo HIV vai determinar o prognóstico tanto nas crianças nascidas de mães soropositivas detectadas antes da ou na gestação ou no parto, como naquelas que apresentam sintomas constitucionais inespecíficos, mas que demandam atenção médica recorrente [4] [13] [14]. As crianças diagnosticadas como infectadas pelo HIV apresentam maior frequência de infecções e sempre com maior gravidade. O seguimento dessas crianças é importante no sentido de poder instruir os familiares quanto à gravidade da AIDS e suas consequências, promover melhor assistência para melhoria da qualidade de vida e garantir sua maior sobrevivência. [21].

Um estudo com crianças infectadas pelo HIV, na África e no Brasil, demonstrou que os preditores mais importantes de mortalidade destas crianças, não

tratadas, foram os valores de linfócitos T CD4, baixo peso para idade e a hemoglobina [22]. Um estudo coorte de crianças e adolescentes infectados pelo HIV em Belo Horizonte concluiu que os mais importantes fatores de progressão para aids foram estágios avançados da doença, $CD4+ < 15\%$ e Carga Viral do HIV $> 5 \log_{10}$ [23]. O propósito do nosso estudo foi avaliar fatores de risco de progressão para o óbito, diagnóstico tardio e tendência de mortalidade em uma coorte de crianças e adolescentes, infectados pelo HIV por transmissão vertical, por um período de onze anos, atendidas em hospital estadual de referência, em Vitória, Estado do Espírito Santo, Brasil.

6.2.3 Métodos

Coorte retrospectiva em crianças e adolescentes infectados pelo HIV, por transmissão vertical, atendidas no Hospital Estadual Infantil Nossa Senhora da Glória (HEINSG) e acompanhadas no Serviço de Assistência Especializada em Infectologia e AIDS Pediátrica (SAE), de janeiro de 2001 a dezembro de 2011, em Vitória - ES.

A população de estudo foi composta por todos os pacientes com Aids adquirida por transmissão vertical do HIV, acompanhados no SAE/HEINSG-Vitória/ES, no período de janeiro de 2001 a dezembro de 2011.

Os dados sobre a mortalidade e sua causa básica para os pacientes em acompanhamento foram obtidos dos prontuários médicos e diretamente da Declaração de Óbito (DO) e, para os pacientes com perda de seguimento e transferidos, foram obtidos mediante consulta ao Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM) do estado do Espírito Santo, no período considerado e atualizado até dezembro de 2012. Esta base de dados compreende as declarações de óbitos coletadas pela Secretaria de Estado da Saúde e tem o objetivo de oferecer informações da maior relevância para a definição de prioridades nos programas de prevenção e controle de doenças [24].

A coleta de dados foi realizada no período de 2011 a 2012, a partir dos prontuários médicos dos pacientes, em protocolo específico padronizado de informações clínicas da mãe (pré-natal, protocolo completo de prevenção da transmissão vertical do HIV - na gravidez, parto ou recém-nascido), aspectos

relacionados à família, informações demográficas da criança e condição de diagnóstico, quantificação da carga viral plasmática do HIV inicial, contagem de linfócitos T CD4+ nadir, contagem de linfócito T CD8 inicial, uso de TARV com início antes dos 6 meses de vida e uso por mais de 3 meses, além de comorbidades de acordo com Categorias de Classificação Clínica dos *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC, 1994) [25] e presença de sífilis congênita.

Quanto aos exames laboratoriais, a quantificação da carga viral plasmática do HIV no período de 2001 a 2008 foi realizada por meio da técnica RT-PCR com o Kit CobasAmplicor® HIV-1 Monitor™ Test, Version 1.5 Roche Molecular System Inc, NJ, USA, com limite de detecção de 400 cópias/mL. Já a partir de 2009, o Kit utilizado passou a ser o b-DNA Versant® HIV-1 RNA 3.0 Assay Siemens, NY - USA com limite de detecção de 50 cópias/mL. A contagem de linfócitos T CD4+ foi realizada por citometria de fluxo, pelo método de Imunofenotipagem, BD Biosciences, CA, USA. Ambos os exames foram realizados no Núcleo de Doenças Infecciosas da Universidade Federal do Espírito Santo, com Kits fornecidos pelo Ministério da Saúde do Brasil.

Os dados foram incluídos numa planilha do programa *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS Inc.), para Windows, versão 18.0, Chicago, IL, USA. Para avaliação da mortalidade (desfecho), estratificaram-se os pacientes em óbito e não óbito. Calcularam-se os percentuais das variáveis qualitativas nos grupos considerados. Utilizou-se o teste qui-quadrado, ou o teste exato de Fisher, o mais apropriado, para medir a associação entre as variáveis qualitativas e o desfecho. Para as variáveis quantitativas, foram computadas as médias, as medianas, os desvios-padrão e intervalos interquartis, e realizado o teste não paramétrico de Mann-Whitney. Para as variáveis do estudo que apresentaram significância estatística de 10% no teste qui-quadrado, calculou-se o odds ratio bruto e ajustado pelo modelo de regressão logística. Considerou-se a análise da regressão logística em blocos, sendo o bloco 1 composto pelas variáveis sociodemográficas e clínicas e o bloco 2 pelas comorbidades. Adotou-se como processo de entrada das variáveis no modelo “Forward Stepwise Likelihood Ratio”, que inclui as variáveis uma a uma e observa a significância. Só serão apresentados os odds ratio ajustados das

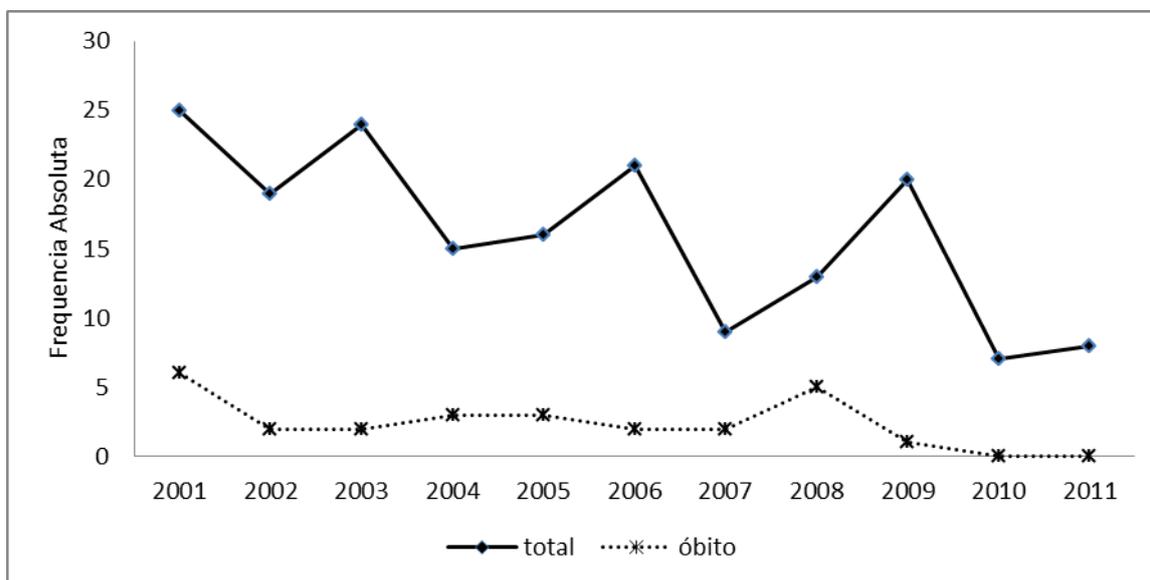
variáveis que permaneceram no modelo final. O nível de significância final considerado foi de 5%.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Estadual Infantil Nossa Senhora da Glória (Nº 50/2009) (ANEXOS I e II). As informações coletadas dos prontuários foram somente utilizadas para a realização da pesquisa. A confidencialidade das informações foi protegida, para que a identidade do paciente fosse resguardada, por meio de anotações codificadas.

6.2.4 Resultados

Foram incluídas 177 crianças e adolescentes com Aids por transmissão vertical do HIV durante o período do estudo. Houve perda de seguimento de oito (4,5%) pacientes e 11(6,2%) foram transferidos. No final do período estudado, 132 pacientes (74,86%) estavam em acompanhamento. Um total de 97 era do sexo feminino (54,8%) e a mediana das idades na admissão era de 30 meses (IIQ: 5-72 meses). A maioria da raça/cor era parda 111 (62,7%) e 124 (70,0%) eram procedentes da região metropolitana de Vitória. O tempo total do acompanhamento dos pacientes avaliados na pesquisa foi de 11 anos, com mediana de cinco anos (IIQ: 2-8 anos). De 33 crianças que iniciaram TARV nos anos 2001 e 2002, 25 continuaram vivas e foram acompanhadas durante todo o período do estudo. Do total de pacientes, 26 (14,7%) foram a óbito (**Figura 6-2**).

Figura 6-2 - Distribuição da amostra, número absoluto de crianças e adolescentes total e óbitos, segundo ano de diagnóstico, de crianças e adolescentes com aids, por transmissão vertical do HIV, atendidos no SAE-HEINSG, no período de 2001 a 2011. (N=177).



A maioria das crianças era menor de três anos de idade (16/26-61,5%) no momento do óbito, distribuídos entre os anos da década de 2000. A **Figura 6-2** apresenta a distribuição absoluta dos pacientes vivos e óbitos segundo o ano de diagnóstico. Observa-se uma diminuição de casos ao longo do tempo e a distribuição homogênea das mortes ao longo dos anos estudados.

A maioria dos pacientes que foram a óbito deu entrada no serviço com menos de um ano de idade, já com classificação clínica imunológica grave (77%-20/26). A maioria apresentava anemia moderada/grave [valores da mediana da hemoglobina: 9,7 IIQ: 8,4-11,1] e estava em uso de TARV por mais de três meses (17/24-71%). À admissão no Serviço de Assistência Especializada - SAE, a maioria (20/26-77%) dos pacientes que foram a óbito se encontrava, de acordo com a classificação da Organização Mundial de Saúde, no Estágio Clínico 4, o mais grave, sendo fator preditor de mortalidade ($p=0,005$). O diagnóstico do caso entre as crianças que foram a óbito ocorreu em 17/25 (68%) devido ao seu adoecimento.

A associação entre as variáveis qualitativas e a situação final (vivo/óbito) dos pacientes está demonstrada na **Tabela 6-6**. Em relação ao desfecho (óbito), apresentaram associação, com significância estatística ($p<0,05$): a faixa etária

de ingresso no serviço menor de um ano de idade, o uso de ARV por mais de três meses, a classificação clínica e imunológica grave, o valor percentual de Linfócitos T CD4+ < 15% e o valor de carga viral plasmática do HIV ≥ 100.000 cópias/ml³, além de diagnóstico do caso por adoecimento do paciente. Ter iniciado TARV antes dos seis meses de vida foi associado a estar vivo (OR 2,86, [95%IC 1,12-7,25] p=0,027).

Tabela 6-6 - Associação entre variáveis demográficas, clínicas, tratamento, situação materna, carga viral plasmática do HIV e contagem de linfócitos T CD4+ e a mortalidade em crianças e adolescentes com aids, por transmissão vertical do HIV, atendidos no SAE-HEINGS.

Variável	Categoria	Situação Final						p-valor*
		Total		Vivo		Óbito		
		N	%	N	%	N	%	
Sexo	Masculino	80	45%	71	47%	9	35%	0,240
	Feminino	97	55%	80	53%	17	65%	
Faixa etária de ingresso no serviço	<1ano	60	34%	43	28%	17	65%	0,001
	=>1ano	117	66%	108	72%	9	35%	
Raça-cor	Branca	33	19%	30	20%	3	12%	0,314
	Não	144	81%	121	80%	23	88%	
Região Metropolitana ou não	Região Metropolitana	123	69%	107	71%	16	62%	0,340
	Não	54	31%	44	29%	10	38%	
Se iniciou TARV até 6 meses de vida	Sim	34	20%	25	17%	9	38%	0,023
	Não	134	80%	119	83%	15	63%	
Mais de 3 meses de TARV	Sim	161	96%	144	100%	17	71%	0,001
	Não	7	4%	0	0%	7	29%	
Classificação clínica em uma grave	SIM	85	48%	65	43%	20	77%	0,001
	NÃO	92	52%	86	57%	6	23%	
Valor percentual de Linfócitos T CD4+	>25%	67	38%	62	41%	5	20%	0,024
	15-24%	61	35%	53	35%	8	32%	
	<15%	47	27%	35	23%	12	48%	
Carga Viral do HIV inicial	>= 100000	102	58%	80	53%	22	88%	0,001
	<100000	73	42%	70	47%	3	12%	
Se a mãe fez pré-natal	Sim	95	55%	81	55%	14	56%	0,933
	Não	77	45%	66	45%	11	44%	
Diagnóstico da mãe	Antes ou no parto	56	32%	48	32%	8	32%	0,983
	Após o parto	118	68%	101	68%	17	68%	
Se fez alguma profilaxia	Sim	39	22%	32	21%	7	28%	0,469
	Não	135	78%	117	79%	18	72%	
Gestação	Sim	25	14%	20	13%	5	20%	0,386
	Não	149	86%	129	87%	20	80%	
Parto	Sim	33	19%	28	19%	5	21%	0,813
	Não	140	81%	121	81%	19	79%	
Recém Nascido	Sim	38	22%	31	21%	7	29%	0,359
	Não	135	78%	118	79%	17	71%	
Se fez protocolo ACTG 076 completo	Sim	12	7%	10	7%	2	8%	0,807
	Não	163	93%	140	93%	23	92%	
Tipo de parto	Vaginal	105	72%	86	70%	19	83%	0,233
	Cesárea	40	28%	36	30%	4	17%	
Aleitamento	Sim	113	73%	98	75%	15	63%	0,212
	Não	42	27%	33	25%	9	38%	
Categoria de exposição da mãe	UDI	16	11%	14	10%	2	12%	0,869
	Sexual	134	88%	119	88%	15	88%	
	Transfusão sanguínea	2	1%	2	1%	0	0%	
Origem do diagnóstico do caso	Mãe Aids e engravidou	7	4%	4	3%	3	12%	0,003
	Mãe pré-natal	30	17%	30	20%	0	0%	
	Mãe parto ou após parto, ou pai	61	35%	56	38%	5	20%	
	Adoecimento da criança	75	43%	58	39%	17	68%	
	Diagnóstico do irmão	1	1%	1	1%	0	0%	
Cuidador atual	Mãe pai ou parentes	149	85%	126	84%	23	92%	0,298
	Adotivo ou instituição	26	15%	24	16%	2	8%	
Controle ponderoestatural adequado à idade	Sim	26	34%	23	38%	3	18%	0,111
	Não	51	66%	37	62%	14	82%	

* p-valor do teste qui-quadrado TARV: Terapia Antirretroviral

UDI: Usuário de Drogas Injetáveis

Para as variáveis quantitativas, quanto ao valor do primeiro exame da contagem de linfócitos T CD4+ e do primeiro exame de contagem de linfócitos T CD8+, foram computadas as médias, as medianas, os desvios-padrão e intervalos interquartil e realizado o teste não paramétrico de Mann-Whitney. Não se observou significância estatística quanto ao desfecho (óbito), como demonstrado na **Tabela 6-7**. Entre os 26 pacientes que foram a óbito, a mediana de linfócito T CD4+ foi de 610,0 (IIQ:324 – 1222) e dos valores de linfócitos T CD8+ foi de 1.152 (IIQ: 778 – 2.394).

Tabela 6-7 - Associação com o óbito para valores de linfócitos T CD4+ nadir e linfócitos T CD8+ inicial de crianças e adolescentes com Aids, por transmissão vertical do HIV, atendidos no SAE-HEINSG, no período de 2001 a 2011. (N=177)

Variável	Estatísticas	Situação Atual		p-valor*
		Vivo	Óbito	
Linfócito T CD4+ nadir	Média	1102,8	969,2	0,158
	Mediana	877,0	610,0	
	Máximo	4556,0	5189,0	
	Mínimo	8,0	44,0	
	Percentil 25	520,0	324,0	
	Percentil 75	1352,0	1222,0	
	Desvio padrão	884,0	1111,1	
Linfócito T CD8+ inicial	Média	1646	1690	0,538
	Mediana	1331	1152	
	Máximo	7318	6784	
	Mínimo	58	408	
	Percentil 25	845	778	
	Percentil 75	2042	2394	
	Desvio padrão	1218	1515	

* Teste não paramétrico de Mann-Whitney

A **Tabela 6-8** demonstra a associação de comorbidades e óbito. As que apresentaram significância estatística no teste qui quadrado foram: pneumonia por *P. jirovecii*, trombocitopenia, infecções bacterianas graves de repetição, candidíase - alguma forma, anemia crônica, hepatite HIV, síndrome da emaciação, criptococose extrapulmonar, alteração renal, tuberculose, linfadenopatia >0.5cm em mais de dois sítios.

Tabela 6-8 - Associação entre comorbidade e óbito das crianças e adolescentes com aids, por transmissão vertical do HIV, atendidos no SAE-HEINSG, no período de 2001 a 2011 (N=177), apresentadas por ordem de significância estatística do teste qui quadrado.

Comorbidade	Situação Atual				p-valor
	Vivo		Óbito		
	N	%	N	%	
Pneumonia por <i>P. jirovecii</i>	21	14%	13	54%	0,000
Trombocitopenia	15	10%	9	36%	0,002
Infecções bacterianas graves de repetição	63	43%	19	76%	0,002
Candidíase - alguma forma	45	30%	15	60%	0,004
Anemia crônica	94	63%	23	92%	0,004
Hepatite HIV	22	15%	10	40%	0,009
Síndrome da emaciação	29	19%	10	40%	0,023
Criptococose extra-pulmonar	1	1%	2	8%	0,054
Alteração Renal	1	1%	2	8%	0,056
Tuberculose	17	11%	7	27%	0,056
Linfadenopatia >0.5cm em mais de dois sítios	106	71%	13	52%	0,057
Primeiro episódio de PN, MBA ou septicemia	91	61%	20	80%	0,074
Diarreia prolongada ou gastroenterite	57	38%	14	56%	0,095
Encefalopatia pelo HIV	19	13%	6	24%	0,138
Toxoplasmose cerebral	1	1%	1	4%	0,148
Linfoma não-Hodgkin	1	1%	1	4%	0,150
Miocardite pelo HIV	3	2%	2	8%	0,152
Esplenomegalia	92	62%	19	76%	0,170
Febre persistente	46	31%	11	44%	0,196
Parotidite crônica HIV	22	15%	1	4%	0,205
Pneumonia intersticial linfocítica	31	21%	3	12%	0,304
Sífilis congênita	5	3%	0	0%	0,351
Alguma verminose ou protozoários	14	9%	1	4%	0,374
Herpes simples muco cutâneo	4	3%	0	0%	0,404
Dislipidemia	11	7%	1	4%	0,532
Isosporíase	2	1%	0	0%	0,556
Hepatomegalia	120	81%	22	88%	0,577
Dermatites	63	42%	12	48%	0,593
Infecção de urina	30	20%	6	24%	0,659
Leucoencefalopatia multifocal progressiva	1	1%	0	0%	0,681
Micobacteriose disseminada	1	1%	0	0%	0,681
Otite média aguda ou sinusite de repetição	84	56%	13	52%	0,709
Citomegalovirose	14	9%	3	12%	0,725
Pancreatite HIV	8	5%	1	4%	0,775
Toxoplasmose congênita ou adquirida	10	7%	2	8%	0,902
Varicela ou Herpes zoster	43	29%	7	28%	0,930
Gengivostomatite ou herpes recorrente	5	3%	0	0%	1
Criptosporidiose	1	1%	0	0%	1

PN: pneumonia; MBA: meningite bacteriana aguda; *P-valor do teste qui-quadrado

Os diagnósticos agrupados registrados nos prontuários médicos para os óbitos foram infecções bacterianas graves (12/21-57%), infecções oportunistas (7/21-33,3%), insuficiência renal aguda (1/21-4,7% e linfoma de Burkitt (1/21-4,7%), sendo cinco com causa desconhecida.

As variáveis que apresentaram maior fator de risco para o óbito foram: faixa etária menor de um ano (OR ajustado 10,20 [95% IC 1,99-52,21] p=0,005), pneumonia por *P. jirovecii* (OR 7,26 [95% IC 1,62-32,54] p=0,010), percentual de linfócito T CD4+ nadir <15% (OR 4,25 [95% IC 1,38-13,06] p=0,012), anemia crônica (OR 6,73 [95% IC 1,53-29,64] p=0,012), estágio clínico imunológico grave (OR 4,41 [95% IC 1,68-11,61] p=0,003), infecções bacterianas graves de repetição (OR 4,27 [95% IC 1,61-11,32] p=0,003), tuberculose (OR 2,90 [95% IC 1,07-7,92] P=0,037), além de criptococose extrapulmonar (OR 12,87 [95% IC 1,12-147,70] p=0,04) e alteração renal (OR 12,61 [95% IC 1,10-144,72] p=0,042). Quanto ao diagnóstico do caso, a mãe ter seu diagnóstico no momento do parto ou após este parto foi fator protetor em relação às mães com aids que engravidaram. Além disto, o início do uso de TARV antes dos seis meses de vida (diagnóstico precoce e tratamento precoce) foi também fator protetor (**Tabela 6-9**).

Tabela 6-9 – Análise de regressão logística em blocos (bloco 1 - variáveis sócio-demográficas e clínicas e o bloco 2 – comorbidades) de fatores de risco para o óbito de crianças e adolescentes com Aids, por transmissão vertical do H

Variável	Categoria	OR Bruto				OR Ajustado*			
		p-valor	OR	LI	LS	p-valor	OR	LI	LS
Faixa etária de ingresso serviço	<1ano	0,001	4,74	1,96	11,46	0,005	10,20	1,99	52,21
	=>1ano		1,00				1,00		
Se iniciou TARV até 6 m de vida	Sim	0,027	2,86	1,12	7,25	0,860	0,86	0,16	4,63
	Não		1,00				1,00		
Tempo de uso de TARV >3 m	Sim	a	a	a	a				
	Não		1,00						
Clínica e imune grave (B3C123)	Sim	0,003	4,41	1,68	11,61				
	Não		1,00						
Valor percentual linfócitos T CD4+	>25%		1,00				1,00		
	15-24%	0,296	1,87	0,58	6,07	0,244	2,62	0,52	13,22
	<15%	0,012	4,25	1,38	13,06	0,107	5,06	0,71	36,29
Valor inicial da Carga Viral HIV	>= 100000	0,004	6,42	1,84	22,36	0,115	3,31	0,75	14,71
	<100000		1,00				1,00		
Origem do diagnóstico do caso	Mãe Aids e engravidou		1,00				1,00		
	Mãe pré-natal	a	a	a	a	a	a	a	a
	Mãe parto ou após parto, ou pai	0,017	0,12	0,02	0,69	0,108	0,13	0,01	1,57
	Adoecimento da criança	0,247	0,39	0,08	1,92	0,532	0,49	0,05	4,64
	Diagnóstico do irmão	a	a	a	a	a	a	a	a
Comorbidades	Pneumonia por <i>P. jirovecii</i>	0,001	7,20	2,85	18,19	0,010	7,26	1,62	32,54
	Trombocitopenia	0,001	5,02	1,89	13,33				
	Infecções bacterianas graves de repetição	0,003	4,27	1,61	11,32				
	Candidíase - alguma forma	0,005	3,47	1,45	8,30				
	Anemia crônica	0,012	6,73	1,53	29,64				
	Hepatite HIV	0,004	3,85	1,53	9,65				
	Síndrome da emaciação	0,027	2,76	1,12	6,77				
	Criptococose extrapulmonar	0,040	12,87	1,12	147,70				
	Alteração Renal	0,042	12,61	1,10	144,72	0,020	50,92	1,84	1411.87**
	Tuberculose	0,037	2,90	1,07	7,92				
	Linfadenopatia >0.5cm em mais de dois sítios	0,061	0,44	0,19	1,04				
	Primeiro episódio de PN, MBA ou septicemia	0,082	2,51	0,89	7,05				
	Diarreia prolongada ou gastroenterite	0,099	2,05	0,87	4,84				

a: não calculado, casela com 0

* Análise realizada com 153 dados (86,4% da amostra)

** Este valor é alto devido a problemas na estimação do intervalo de confiança, pois são poucos os casos da variável

6.2.5 Discussão

A taxa de incidência acumulada de mortalidade foi de quase 15% na análise da coorte por um período de onze anos, em hospital infantil estadual de referência em Vitória - ES, maior que a observada em coorte de 320 crianças e adolescentes em Belo Horizonte - MG (9,7%) [8] e também maior que a taxa de 12,1% relatada em estudo sobre impacto de HAART antirretroviral, infecções oportunistas, hospitalizações e mortalidade entre 371 crianças e adolescentes de BH [9]. Porém, essa taxa foi menor que a observada no *US Perinatal Aids Collaborative* (1986-2004) de 26,9% [4].

A análise da coorte norte-americana perinatal do HIV demonstrou tendência de declínio gradual da mortalidade correspondendo ao marco sequencial no avanço da terapia antirretroviral, com queda significativa na média anual da mortalidade entre as três eras terapêuticas. Houve redução maior que 60% nos óbitos do período de nenhuma terapia/mono para mono/dupla terapia e uma redução de 90% na era tripla/ART comparada com a era de mono/dupla terapia antirretroviral, com notável aumento na proporção de mortes com causas não associadas a infecções oportunistas [4]. Ao contrário, no nosso estudo, o principal diagnóstico agrupado para o óbito foram infecções bacterianas graves, provavelmente devido às diferenças entre países industrializados e de recursos-limitados. Como também relatado na coorte de Belo Horizonte, as duas principais causas de óbito foram pneumonia e sepse [8]. Na Tailândia, em um estudo coorte de 586 crianças infectadas pelo HIV que iniciaram terapia antirretroviral, foi observado que todas as 42 mortes foram atribuídas à infecção [26].

No presente estudo, observou-se distribuição homogênea dos óbitos ao longo dos anos do estudo (2001 a 2011). No Brasil, em 2011, o coeficiente padronizado de mortalidade em pacientes com aids foi de 5,6 por 100.000 habitantes, porém com distribuições diferentes ao longo das décadas [28].

O resultado do OR ajustado por meio de análise da regressão logística de fatores de risco para o óbito de crianças e adolescentes com aids, por transmissão vertical do HIV, em Vitória, demonstrou ser significativa a associação entre o óbito e a faixa etária de ingresso no serviço abaixo de um ano de idade (17/26-65%). No momento do óbito, distribuídos entre os anos da década de 2000, a maioria das crianças era menor de três anos de idade. No relato da coorte norte-americana, entre as 364 crianças infectadas pelo HIV, ocorreram 98 óbitos. Destes, 81% e 62% eram crianças menores que três e dois anos de idade respectivamente, e a maioria (84%) nasceu antes de 1994, três anos antes da disponibilidade de antirretroviral inibidor de protease (tripla terapia) [4]. O mesmo foi observado na coorte francesa de 348 crianças infectadas pelo HIV. Quarenta e sete (13,5%) e 58(17%) morreram antes de completar dois anos e após dois anos de idade, respectivamente. A maioria das mortes ocorreu antes de 1996 [27]. Nossa análise é de uma coorte que foi

acompanhada na década de 2000, e os pacientes fizeram uso de dupla terapia antirretroviral ou posteriormente tripla terapia, conforme as recomendações do tratamento de crianças infectadas pelo HIV, do Ministério da Saúde.

Avaliamos as características de crianças e adolescentes com aids somente por transmissão vertical do HIV, que representou 90% dos casos do nosso serviço, e a maioria não foi exposta à profilaxia perinatal. Este dado é semelhante ao observado entre crianças com aids no Brasil. Dos 15.775 casos de aids em crianças menores de 13 anos, notificados até 2011, 14.329 (90,8%) ocorreram por transmissão vertical [28]. O presente estudo tem limitações inerentes ao método retrospectivo. Para minimizar, foi utilizado formulário padronizado para coleta de dados, todos os prontuários foram revisados e, na falta de dados de importância para o estudo, foram solicitadas informações sociais à família ou cuidadores.

Ao ingresso no serviço, a maioria das crianças que foram a óbito no presente estudo já se encontrava, de acordo com a classificação da Organização Mundial de Saúde, no Estágio Clínico 4, o mais grave, sendo este um fator preditor de mortalidade ($p=0,005$). Além disto, o diagnóstico do caso, na maioria destas crianças foi devido a doenças definidoras de aids, indicando diagnóstico tardio da infecção pelo HIV. Dados de outra coorte brasileira, conduzida em Belo Horizonte, que avaliou o valor prognóstico dos estágios clínicos da Organização Mundial de Saúde em 335 crianças e adolescentes infectados pelo HIV, demonstraram que pacientes em risco de progressão para aids ou morte estavam no estágio clínico 3 e 4, com maior risco para pior prognóstico entre os do estágio clínico 4. Quando controlado por contagem de linfócito T CD4+ e carga viral plasmática do HIV em análise multivariada, o estágio 4 permaneceu como importante preditor para óbito [23]. Um estudo conduzido em Uganda que analisou 23.367 pacientes, dos quais 810 crianças e 575 adolescentes, demonstrou associação significativa entre mortalidade e estágios clínicos avançados para a doença, da OMS. A taxa bruta de mortalidade foi menor em crianças que em adolescentes, população vulnerável e de maior complexidade [29].

Consistente com achados de outros estudos, o uso de ARV por mais de 3 meses, a classificação clínica e imunológica grave, o valor percentual de

linfócitos T CD4+ < 15%, o valor de carga viral plasmática do HIV ≥ 100.000 cópias/ml³ e o diagnóstico do caso por adoecimento do paciente foram fatores independentes de mortalidade. O estudo das crianças em Belo Horizonte (Brasil) encontrou semelhantes resultados, com pacientes apresentando linfócitos T CD4+ < 15% e carga viral plasmática do HIV de 5 log associados a maior índice de progressão clínica adversa, com o maior risco para morte [8]. Em ensaio clínico placebo-controlado, randomizado, e duplo-cego que envolveu 566 lactentes e crianças norte-americanas sintomáticas, infectadas pelo HIV, com idades entre três meses e 18 anos de idade, Palumbo e colaboradores avaliaram o risco de progressão da doença baseado nos valores de RNA viral basal e contagem de linfócitos T CD4+, demonstrando que a combinação dos dois marcadores tem poder preditivo para indicar progressão da doença e mortalidade. Também demonstraram que no cuidado com as crianças infectadas pelo HIV, a supressão da replicação viral possibilita a chance de manter o sistema imune intacto [30]. Monfenso et al demonstraram que níveis de carga viral plasmática do HIV de 100.000 cópias e percentual de linfócitos T CD4+ menor que 15% em crianças menores de 30 meses de idade foram fatores preditores independentes do aumento de risco para progressão clínica da doença e morte [31]. O estudo longitudinal 3Cs4kids, de crianças acima de 12 meses de idade, na África, demonstrou que tanto linfócitos T CD4+% como valor de células T CD4+ foram os maiores preditores de mortalidade. Além disto, esse estudo mostrou que crianças menores de 2 anos de idade, com baixo peso e anemia, têm alta mortalidade, independente do seu estado imunológico [22].

Em concordância com esse estudo, foi observado em nossa coorte que anemia moderada também foi associada significativamente à mortalidade, porém o controle pômdero-estatural para idade não apresentou significância estatística. Na coorte Tailandesa, o valor percentual de linfócito T CD4+ foi independentemente associado com mortalidade, com um risco aumentado de 67% para um decréscimo de 5% no percentual de células T CD4+ nadir. O percentual de células T CD4+ nadir, caquexia, e níveis de hemoglobina foram associados a alto risco de mortalidade mesmo após o primeiro ano de terapia antirretroviral [26].

Neste estudo, o fato de ter iniciado TARV antes dos seis meses de vida, o diagnóstico precoce e o tratamento precoce foram fatores protetores, semelhantemente ao que foi observado no estudo de coorte norte-americano entre crianças infectadas pelo HIV que receberam ART nos primeiros seis meses de vida. A probabilidade de seis anos de sobrevivência foi de 94% [4]. O benefício de iniciar terapia antirretroviral antes de três meses de vida para evitar a progressão para aids e morte em crianças infectadas pelo HIV foi bem demonstrado em ensaio clínico randomizado na África do Sul [19]. Também o *European Infant Collaborative study* concluiu que iniciar TARV antes de três meses de vida teve um dramático efeito em reduzir progressão para Aids e morte em países de alta renda [14].

Nestes onze anos de acompanhamento, ocorreu uma pequena perda (4,5%) no acompanhamento de pacientes, valor menor que o relatado em outros estudos, como o percentual de 10,9% em Belo Horizonte, Brasil [8], e 9,5% na coorte francesa de adolescentes infectados pelo HIV de origem perinatal [27]. A mediana de tempo de acompanhamento até à última consulta foi de cinco anos. De 33 crianças que iniciaram TARV nos anos 2001 e 2002, 25 continuaram vivas e em acompanhamento nestes onze anos. A mediana das idades à admissão ao serviço foi de 30 meses, caracterizando o diagnóstico tardio da infecção pelo HIV, como relatado em outros estudos brasileiros [16] [32]. Ao contrário dos nossos relatos de diagnóstico e tratamento tardio, o estudo coorte de adolescentes franceses infectados HIV perinatal demonstrou diagnóstico precoce da infecção do HIV e início de tratamento da maioria das crianças antes dos nove meses de vida [27].

A não realização de diagnóstico tem levado dezenas de crianças à descoberta tardia da infecção pelo HIV aumentando o risco de progressão para aids e óbito por falta de tratamento precoce no nosso estado. A tendência de mortalidade das crianças infectadas pelo HIV se mostrou uma constante, com queda nos dois últimos anos do estudo. Ainda persistem as infecções bacterianas como maior causa de óbito. Portanto, a melhoria no cuidado pré-natal, o acompanhamento pediátrico com vista ao diagnóstico precoce das crianças infectadas verticalmente, e o tratamento de desnutrição e da anemia devem

fazer parte do cuidado integral à criança com ids, o que poderia reduzir a mortalidade destas crianças.

6.2.6 Referências

- [1] Mocroft A, Katlama C, Johnson AM, et al. **AIDS across Europe, 1994-98: the EuroSIDA study.** *Lancet*, 2000; 356(9226):291-296.
- [2] Moore RD, Chaisson RE. **Natural history of HIV infection in the era of combination antiretroviral therapy.** *AIDS*, 1999;13(14):1933-1942.
- [3] Nesheim SR, Kapogiannis BG, Soe MM, et al. **Trends in opportunistic infections in the pre- and post-highly active antiretroviral therapy eras among HIV-infected children in the Perinatal AIDS Collaborative Transmission Study, 1986–2004.** *Pediatrics*, 2007; 120:100–109.
- [4] Kapogiannis BG, Soe MM, Nesheim SR, Abrams E, J. Carter RJ, Farley J, Palumbo P, Koenig LJ, and Bulterys M. **Mortality Trends in the US Perinatal AIDS Collaborative Transmission Study (1986–2004).** *Clin Infect Dis*, 2011;53:1024-1034.
- [5] Mocroft A, Vella S, Benfield TL, Chiesi A, Miller V. **Changing patterns of mortality across Europe in patients infected with HIV-1. EuroSIDA Study Group.** *Lancet*, 1998; 352:1725-1730
- [6] EL-Sadr WM, Lundgren JD, Neaton JD, et al. **CD4+ Count-Guided Interruption of Antiretroviral Treatment.** *N Engl J Med*, 2006; 355:2283-2296.
- [7] Melo LSW, Lacerda HR, Campelo E, Moraes E, Ximenes RAA. **Survival of AIDS Patients and Characteristics of Those Who Died Over Eight Years of Highly Active Antiretroviral Therapy, at a Referral Center in Northeast Brazil.** *BJID*, 2008; 12(4):269-277.
- [8] Araújo Cardoso CA; Pinto JA; Candiani TMS; Carvalho IR; Linhares RM; Goulart EMA. **The impact of highly active antiretroviral therapy on the survival of vertically HIV-infected children and adolescents in Belo Horizonte, Brazil.** *Mem Inst Oswaldo Cruz*, 2012;107(4):532-538.

- [9] Candiani TMS, Pinto J, Cardoso CAA, Carvalho IR, Dias ACM, Carneiro M, Goulart EA. **Impact of highly active antiretroviral therapy (HAART) on the incidence of opportunistic infections, hospitalizations and mortality among children and adolescents living with HIV/AIDS in Belo Horizonte, Minas Gerais State, Brazil.** *Cad. Saúde Pública*, 2007; 23(S3):S414-S423.
- [10] Connor EM, Sperling RS, Gelber R, Kiselev P, Scott G, O'Sullivan MJ, et al. **Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group.** *N Engl J Med* 1994; 331:1173-1180.
- [11] Matida LH, Ramos Jr. AN, Moncau JEC, Marcopito LF, Marques HHS, Succi RCM, Della Negra M, Hearst N, Grupo Brasileiro de Estudo da Sobrevida em Crianças com AIDS. **AIDS by mother-to-child transmission: survival analysis of cases followed from 1983 to 2002 in different regions of Brazil.** *Cad. Saúde Pública*, 2007; 23 (S3):S435-S444.
- [12] Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e Aids. **Recomendações para Terapia Antirretroviral em Crianças e Adolescentes Infectados pelo HIV: manual de bolso/** Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Programa Nacional de DST e Aids. – Brasília: *Ministério da Saúde*, 2009. 200 p. : il. – (Série Manuais, n. 85).
- [13] Lallemand M, Chang S, Cohen R and Pecoul B. **Pediatric HIV – A Neglected Disease?.** *N Engl J Med*, 2011; 365(7):581-583.
- [14] Goetghebuer T, Haelterman E, Le Chenadec J, Dollfus C, Gibb D, Judd A, Green H, Galli L, Ramos JT, Giaquinto C, Warszawski J, Levy J, for the European Infant Collaboration group. **Effect of early antiretroviral therapy on the risk of AIDS/death in HIV-infected infants.** *AIDS*, 2009; 23:597-604.
- [15] Zilli RH. **XLIX Congresso Brasileiro de Medicina Tropical.** Campo Grande, MS. 06 a 10 de Agosto de 2013. www.aids.gov.br
- [16] Dias CF, Moreira-Silva SF, Reis MA, Patrício LR, Gavioli CFB and Miranda AE. **Late diagnosis and HIV infection in children attending a service of specialized care for pediatric AIDS in Brazil.** *Rev Soc Bras Med Trop*, 2014; Jan-Feb; 47(1):93-96.

- [17] Peacock-Villada E, Richardson BA, John-Stewart GC2011. **Post-HAART outcomes in pediatric populations: comparison of resource-limited and developed countries.** *Pediatrics*, 2011; 127: 423-441.
- [18] Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS) and World Health Organization. **Global report: UNAIDS report on the global AIDS epidemic 2012.** “UNAIDS / JC2417E”.
- [19] Violari A, Paed FC, Cotton MF, Med M, Gibb DM, Babiker AG, Steyn J, Madhi SA, Jean-Philippe P, McIntyre JA, for the CHER Study Team . **Early antiretroviral therapy and mortality among HIV-infected infants.** *N Engl J Med*, 2008; 359: 2233-2444.
- [20] World Health Organization. **Antiretroviral Therapy of HIV Infection in Infants and Children: towards universal access: recommendations for a public health approach – 2010 revision.** Geneva: *World Health Organization*, 2010.
- [21] Yoshimoto CE, Diniz EMA, Vaz FAC. **Evolução Clínica e Laboratorial de Recém-Nascidos de mães HIV Positivas.** *Rev Assoc Med Bras* 2005; 51(2): 100-105.
- [22] Cross Continents Collaboration for Kids (3Cs4kids). **Analysis and Writing Committee. Markers for predicting mortality in untreated HIV-infected children in resource-limited settings: a meta-analysis.** *AIDS*. 2008; 22:97–105.
- [23] Araújo Cardoso CA, Pinto JA, Candiani TMS, Carvalho IR, Dantas AG, Goulart EMA. **Assessment of the Prognostic Value of the World Health Organization Clinical Staging System for HIV/AIDS in HIV-Infected Children and Adolescents in a Cohort in Belo Horizonte, Brazil.** *Journal of Tropical Pediatrics*. 2012,1: 1-7.
- [24] Brasil. Sistema de Informação de Mortalidade. [citado 2012 nov 11] Disponível em: <http://svs.aids.gov.br/cgiae/sim/>.
- [25] Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e aids. **Critérios de definição de casos de AIDS em adultos e crianças.** / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde.

Programa Nacional de DST e aids. 2ª edição. 56p.il - (Série Manuais n. 60). Brasília: *Ministério da Saúde*, 2003.

[26] Collins IJ, Jourdain G, Hansudewechakul R, Kanjanavanit S, Hongsiriwon S, Nngampiyasukul C, Sriminiphant S, Technakunakorn P, Ngoo-Gian-Huong N, Duong T, Le Coeur S, Jaffar S and Lallemand M. **Long-term survival of HIV-infected children receiving a antiretroviral therapy in Thailand: a 5-year observational cohort study.** *Clin Infect Dis* 2010; 127:e423-e441.

[27] Dollfus C, Le Chenadec J, Faye A, Blanche S, Briand N, Rouzioux C and Warszawski J. **Long-Term Outcomes In Adolescents Perinatally Infected with HIV-1 and Follow Up since Birth in the French Perinatal Cohort. (EPF/ANRS CO10).** *Clin Infect Dis*, 2010; 51:214-224.

[28] Brasil. Ministério da Saúde, 2012. Boletim Epidemiológico – Aids e DST. Ano VIII – nº 1. www.aids.gov.br

[29] Bakanda C, Birungi J, Mwesigwa R, Nachega JB, Chan K, et al. (2011). **Survival of HIV-Infected Adolescents on Antiretroviral Therapy in Uganda: Findings from a Nationally Representative Cohort in Uganda.** *PLoS ONE* 6(4):e19261, 2011.

[30] Palumbo PE, Raskino CR, Fiscus S, Pahwa S, Fowler MG, Spector SA, Englund JA, Baker CJ. **Predictive Value of Quantitative Plasma HIV RNA and CD4+ Lymphocyte Count in HIV-Infected Infants and Children.** *JAMA*, 1998; 279:756-761.

[31] Mofenson LM, Korelitz J, Meyer III WA, Bethel J, Rich K, Pahwa S, Moyer J Jr, Nugent R, Read J. **The Relationship between Serum Human Immunodeficiency Virus Type 1 (HIV-1) RNA Level, CD4 Lymphocyte Percent, and Long-Term Mortality Risk in HIV-1–Infected Children.** *Journal Infect Dis*, 1997; 175:1725-1730.

[32] Soeiro CMO, Miranda AE, Saraceni V, Talhari S, Ferreira LCL. **Clinical aspects of pediatric AIDS cases notified in the state of Amazonas, 1991-2009.** *Braz J Infect Dis*, 2011; 15(4): 411-412.

6.3 **ARTIGO 3.** ANÁLISE DE SOBREVIDA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM AIDS DO ESTADO DO ESPÍRITO SANTO: 2001-2012.

Survival Analysis in Children and Adolescents with AIDS of the State Espírito Santo-Brazil: 2001-2012

Autores: SANDRA FAGUNDES MOREIRA-SILVA^{1,3}, ELIANA ZANDONADE², ALBA LILIA ROSETTI DE ALMEIDA¹, ELIZABETE PIRES YAMAGUTI¹, LUDMILA GONÇALVES DALVI DIAS¹, CRISTINA RIBEIRO MACEDO¹ e ANGÉLICA ESPINOSA MIRANDA³.

Instituições: ¹Serviço de Infectologia do Hospital Infantil Nossa Senhora da Glória (SI-HINSG), ² Departamento de Estatística da Universidade Federal do Espírito Santo, ³ Programa de Pós-Graduação em Doenças Infecciosas da Universidade Federal do Espírito Santo. Vitória - ES.

Correspondência:

Programa de Pós-Graduação em Doenças Infecciosas – UFES

Av. Marechal Campos, 1468. Vitória – ES - Brasil

Informe sobre financiamento: O estudo foi realizado com suporte financeiro da Universidade Federal do Espírito Santo. Os recursos não tiveram nenhum papel no desenho do estudo, coleta de dados e análise, decisão de publicar ou preparação do manuscrito. Não houve utilização de nenhuma fonte de recursos externos para o estudo.

6.3.1 Resumo

INTRODUÇÃO: Estudos têm demonstrado a mudança de padrão de mortalidade da aids, e o impacto de terapia antirretroviral de alta potência (TARV) na sobrevivência de crianças e adolescentes com aids por transmissão vertical do HIV. **OBJETIVO:** Estimar a taxa de sobrevivência e os fatores associados com o tempo de sobrevivência em uma coorte de crianças e adolescentes, infectados pelo HIV por transmissão vertical. **MÉTODOS:** Coorte de crianças e adolescentes infectados pelo HIV, por transmissão vertical (TV), atendidas no Serviço de Infectologia do Hospital Infantil Nossa Senhora da Glória (SI-HINSG), de janeiro 2001 a dezembro 2012, em Vitória – ES/Brasil. A coleta de dados foi dos prontuários médicos dos pacientes, em protocolo específico padronizado, e dados sobre a mortalidade e sua causa básica foram obtidos dos prontuários médicos, da Declaração de Óbito e do SIM (Sistema de Informação sobre Mortalidade). O diagnóstico de aids e comorbidades foi de acordo com CDC/1994. **RESULTADOS:** Um total de 177 pacientes com aids foi incluído no estudo, 97 eram do sexo feminino (54,8%) e a mediana das idades na admissão foi de 30 meses (Intervalo interquartil (IIQ): 5-72 meses). O tempo total do acompanhamento dos pacientes foi de 11 anos, com mediana de cinco anos (IIQ: 2-8 anos). No período, ocorreram 26 mortes (15%). O tempo médio de sobrevivência foi de 10,2 anos (IC 95%: 9,6-10,7). As variáveis com significância estatística no modelo final de cox foram a faixa etária ao ingresso no serviço ($p=0,019$); o percentual de Linfócitos T CD4+ entre 15 e 24% ($p=0,024$) e menor que 15% ($p=0,005$); a Pneumonia por *P. Jirovecci* ($p=0,007$) e a Linfadenopatia >0.5cm em mais de dois sítios ($p=0,015$). **CONCLUSÕES:** O uso de TARV para crianças sem alterações imunológicas graves e sem doenças relacionadas à aids foi fator preditor de maior sobrevivência. A melhoria no diagnóstico para que TARV seja iniciada precocemente tende a contribuir para qualidade de vida e maior sobrevivência de crianças infectadas pelo HIV por transmissão vertical.

PALAVRAS-CHAVE: HIV; Síndrome da Imunodeficiência Adquirida; Sobrevivência; Estudos de Coortes; Criança.

Abstract

Background: Studies have shown a change in the pattern of AIDS mortality, and the impact of highly active antiretroviral therapy (HAART) on the survival of children and adolescents with AIDS by vertical transmission of HIV.

Objectives: To estimate the survival rate and the factors associated with survival time in a cohort of children and adolescents infected with HIV through vertical transmission.

Methods: Cohort study performed in children and adolescents infected with HIV through vertical transmission (VT) attending the Infectious Disease Department of the Children's Hospital *Nossa Senhora da Glória* (CH-NSG), from January 2001 to December 2012 in Vitória - ES / Brazil. Data collection included medical records of patients filled in a standardized specific protocol. Data on mortality and its underlying causes were obtained from medical records, from the death certificates and from Mortality Information System database. The diagnosis of AIDS and comorbidities was according to CDC / 1994.

Results: A total of 177 patients with AIDS was included in the study, 97 were female (54.8 %) and the median age at admission was 30 months (interquartile range (IQR): 5-72 months). The total time of the follow-up of patients was 11 years, with a median of five years (IQR: 2-8 years). In the period there were 26 deaths (15%). The median survival time was 10.2 years (95% CI: 9.6 to 10.7). Variables with statistical significance in the final model of Cox were the age group to enter the service ($p = 0.019$); the percentage of CD4 + T lymphocytes between 15 and 24% ($p = 0.024$) and less than 15% ($p = 0.005$); Pneumonia *P. Jirovecci* ($p = 0.007$) and Lymphadenopathy > 0.5cm in more than two sites ($p = 0.015$).

Conclusions: The use of ART for children without serious immunological abnormalities or AIDS -related illnesses was a predictor of longer survival. The improvement in the diagnosis so that ART is started early tends to contribute to quality of life and survival of HIV-infected children by vertical transmission.

Key-words: HIV; Acquired immunodeficiency syndrome; Survival; Cohort study; Child.

6.3.2 Introdução

Após trinta anos do início da epidemia da aids, e 20 anos após o primeiro estudo demonstrando a eficácia de zidovudina em reduzir a transmissão vertical do HIV [1], os casos de aids por transmissão vertical continuam a ocorrer em todo mundo. No Brasil, no ano de 2013, ocorreram 374 novos casos de aids em menores de cinco anos, com uma taxa de detecção de 2,7/100.000 habitantes e, do total acumulado de casos de aids em crianças, a maioria ocorreu devido à transmissão vertical do HIV (99,6%) [2].

Vários estudos têm demonstrado a mudança de padrão de mortalidade da aids e o impacto de terapia antirretroviral de alta potência (TARV) na mortalidade e na sobrevida de crianças e adolescentes com aids por transmissão vertical do HIV, tanto em países industrializados, como em países de média ou baixa renda [3] [4] [5] [6] [7] [8] [9] [10]. Estudos têm relatado que as infecções oportunistas e outras doenças relacionadas à aids têm sido reduzidas significativamente em crianças com aids desde o início da era da terapia antirretroviral de alta potência [11] [12].

No Brasil, foi realizado um estudo de coorte retrospectivo de abrangência nacional para avaliar a probabilidade de sobrevida em cinco anos de crianças com aids por transmissão vertical no período de 1999 a 2002, acompanhadas até 2006. Com uma amostra de 920 crianças menores de 13 anos de idade, com diagnóstico de aids no Sistema Nacional de Informações de Agravos de Notificação do Brasil, de 1999 a 2002, nos 27 estados brasileiros, o estudo demonstrou que a probabilidade de sobrevida por mais de 60 meses foi de 0,833(IC 95%: 0,809-0,854), e comparou casos diagnosticados antes de 1998 com estes diagnosticados entre 2001-2002, demonstrando uma melhoria da sobrevida [7] [13].

No estado do Espírito Santo, entre 1985 e dezembro de 2013, foram notificados 9.803 casos de aids, sendo 394 em crianças por transmissão vertical do HIV, que correspondem a 4,0% de todos os casos. Deste total, 315 casos são crianças menores de cinco anos de idade. Em 2013, foram notificados no estado seis novos casos de aids em crianças por transmissão vertical, sendo quatro crianças menores de cinco anos, com taxa de detecção de 0,7 por 1.000 nascidos vivos, taxa bem maior que a preconizada pela

Organização Panamericana de Saúde (OPAS) para eliminação da transmissão vertical do HIV (inferior a 0,3) [14] [15].

O objetivo deste estudo foi estimar a taxa de sobrevivência e o risco de um menor tempo de sobrevivência em crianças e adolescentes infectados pelo HIV, por transmissão vertical, acompanhadas em serviço de assistência especializada em infectologia pediátrica e aids, de janeiro de 2001 a dezembro de 2012.

6.3.3 Métodos

Coorte de crianças e adolescentes infectados pelo HIV, por transmissão vertical, atendidas e acompanhadas no Serviço de Infectologia do Hospital Infantil Nossa Senhora da Glória (SI-HINSG), de janeiro de 2001 a dezembro de 2012, em Vitória - ES.

A população de estudo foi composta por todos os pacientes com ids adquirida por transmissão vertical do HIV, acompanhados no SI/HINSG-Vitória/ES, no período de janeiro de 2001 a dezembro de 2012.

Os dados sobre a sobrevivência para os pacientes em acompanhamento foram obtidos dos prontuários médicos e diretamente da Declaração de Óbito (DO) e, para os pacientes com perda de seguimento e transferidos, foram obtidos mediante consulta ao Sistema de Informação sobre Mortalidade (SIM) do estado do Espírito Santo, no período considerado e atualizado até dezembro de 2012. Esta base de dados compreende as declarações de óbitos coletadas pela Secretaria de Estado da Saúde e tem o objetivo de oferecer informações da maior relevância para a definição de prioridades nos programas de prevenção e controle de doenças transmissíveis [16].

A coleta de dados foi realizada no período de 2011 a 2012 a partir dos prontuários médicos dos pacientes, em protocolo específico padronizado de informações clínicas da mãe (pré-natal, protocolo completo de prevenção da transmissão vertical do HIV - na gravidez, parto ou recém-nascido), aspectos relacionados à família, informações demográficas da criança e condição de diagnóstico, quantificação da carga viral plasmática do HIV inicial, contagem de linfócitos T CD4+ nadir, contagem de linfócito T CD8+ inicial, uso de TARV com início antes dos seis meses de vida e uso por mais de três meses, além de

comorbidades de acordo com Categorias de Classificação Clínica dos *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC, 1994) [17].

Quanto aos exames laboratoriais, a quantificação da carga viral no período de 2001 a 2008 foi realizada por meio da técnica RT-PCR com o Kit CobasAmplicor® HIV-1 Monitor™ Test, Version 1.5 Roche Molecular System Inc, NJ, USA, com limite de detecção de 400 cópias/mL. Já a partir de 2009, o Kit utilizado passou a ser o b-DNA Versant® HIV-1 RNA 3.0 Assay Siemens, NY - USA com limite de detecção de 50 cópias/mL. A contagem de linfócitos T CD4+ foi realizada por citometria de fluxo, pelo método de Imunofenotipagem, BD Biosciences, CA, USA. Ambos os exames foram realizados no Núcleo de Doenças Infecciosas da Universidade Federal do Espírito Santo, com Kits fornecidos pelo Ministério da Saúde do Brasil.

Os dados foram incluídos numa planilha do programa *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS Inc.), para Windows, versão 18.0, Chicago, IL, USA. O tempo de sobrevida foi definido como tempo em anos entre a data da definição da positividade da infecção pelo HIV ou a data do diagnóstico da aids até a data do desfecho: data da última consulta (censura) ou óbito da criança (desfecho de interesse na análise de sobrevida).

Realizou-se a análise de sobrevida por meio do método Kaplan-Meier com o intuito de se determinar o tempo de sobrevida global e por categorias das variáveis do estudo. A significância estatística das diferenças entre estratos foi testada por meio do método *Log-Rank*, do qual também se utilizou para comparar as curvas de sobrevida acumulada entre os diferentes estratos. Utilizou-se o modelo multivariado de riscos proporcionais de Cox (*Hazards Ratio* - HR) objetivando a verificação do efeito ajustado das variáveis de estudo que apresentaram significância estatística até 10% no teste *Log Rank*.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Infantil Nossa Senhora da Glória (Nº 50/2009). As informações coletadas dos prontuários foram somente utilizadas para a realização da pesquisa. A confidencialidade das informações foi protegida para que a identificação do paciente fosse resguardada por meio de anotações codificadas.

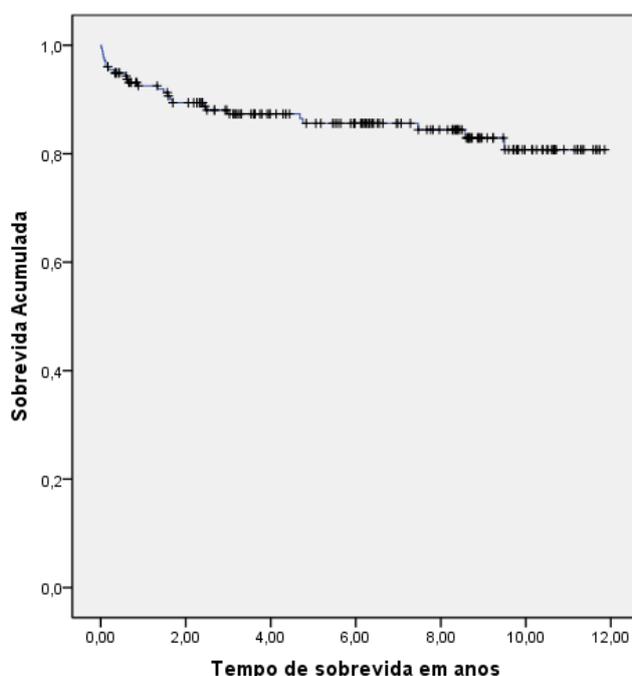
6.3.4 Resultados

No período do estudo foram acompanhadas 1.190 crianças expostas ao HIV por transmissão vertical. Destas, 1.013 foram acompanhadas com todos os exames diagnósticos preconizados e consideradas soronegativas, não-infectadas pelo HIV. Cento e setenta e sete crianças foram consideradas infectadas pelo HIV, com diagnóstico de aids. Houve perda de seguimento de oito pacientes (4,5%) e 11 (6,2%) foram transferidos.

Noventa e sete crianças eram do sexo feminino (54,8%) e a mediana das idades na admissão era de 30 meses (IIQ: 5-72 meses). A maioria da raça/cor era parda (62,7%) e 124 (70,0%) eram procedentes da região metropolitana de Vitória. O tempo máximo do acompanhamento dos pacientes avaliados no estudo foi de 11 anos, com mediana de cinco anos (IIQ: 2-8 anos). De 33 crianças que iniciaram TARV nos anos 2001 e 2002, 25 continuaram vivas e foram acompanhadas durante todo o período do estudo.

A **Figura 6-3** descreve a Curva de Kaplan-Meier para amostra total das crianças acompanhadas no estudo. No período, ocorreram 26 mortes (15%). O tempo médio de sobrevida foi de 10,2 anos (IC 95%: 9,6-10,7).

Figura 6-3 - Curva de Kaplan-Meier com tempo médio de sobrevida para amostra total das crianças e adolescentes com aids, por transmissão vertical do HIV, atendidos no SI-HINSG, no período de 2001 a 2012. (N=177).



O total de pacientes, o número de óbitos, a média do tempo de sobrevida pelo método Kaplan Meier, com os limites inferiores e superiores de confiança de 95% e o resultado do teste de *log-rank* para as categorias das variáveis sociodemográficas, exames realizados e tratamento das crianças, e dados do pré-natal e características das mães estão descritos na **Tabela 6-10**. Algumas variáveis foram estatisticamente significativas em relação à sobrevida das crianças, como a faixa etária de ingresso no serviço ($p=0,001$) e o início de TARV antes de seis meses de vida ($p=0,006$), ambos fatores para maior sobrevida, e o ano de ingresso no serviço ($p=0,032$), uso por mais de três meses ($p=0,001$), o estado imunológico ($p=0,001$), o percentual de Linfócitos T CD4+ ($p=0,018$) e o valor da carga viral plasmática do HIV inicial ($p=0,002$) como fatores de risco de menor sobrevida.

Tabela 6-10 - Total de pacientes, número de óbitos, média do tempo de sobrevida pelo método Kaplan Meier, com os limites inferiores e superiores de confiança de 95% e o resultado do teste de *log-rank* para as categorias das variáveis sociodemográficas, exames realizados e tratamento das crianças, e dados do pré-natal e características das mães. Coorte de crianças e adolescentes com aids, por transmissão vertical do HIV, atendidos no SI-HINSG, no período de 2001 a 2012. (N=177)

Variável	Categoria	Total	Óbito		Tempo sobrevida (meses)			Log-rank
		N	N	%	Média	LI 95%	LS 95%	p-valor
Total	-	177	26	15%	10,20	9,62	10,79	-
Ano de entrada	2001 a 2002	44	8	18%	10,39	9,37	11,40	0,032
	2003 a 2004	39	5	13%	8,76	7,84	9,68	
	2005 a 2006	37	5	14%	6,89	6,12	7,65	
	2007 a 2008	22	7	32%	4,25	3,25	5,25	
	2009 a 2011	35	1	3%	3,70	3,54	3,87	
Sexo	Masculino	80	9	11%	10,46	9,69	11,22	0,234
	Feminino	97	17	18%	9,87	9,02	10,73	
Faixa etária de ingresso no serviço	<1ano	60	17	28%	8,54	7,27	9,80	0,001
	=>1ano	117	9	8%	11,01	10,48	11,54	
Raça-cor	Branca	33	3	9%	10,52	9,37	11,66	0,401
	Não	144	23	16%	10,09	9,43	10,75	
Região Metropolitana ou não	Região Metropolitana	123	16	13%	10,44	9,79	11,09	0,206
	Não	54	10	19%	9,21	8,04	10,39	
SE iniciou TARV até 6 meses de vida	Sim	34	9	26%	8,61	6,88	10,33	0,006
	Não	134	15	11%	10,66	10,09	11,23	
Tempo de uso de TARV > 3 meses	Sim	161	17	11%	10,71	10,19	11,22	0,001
	Não	7	7	100%	0,17	0,01	0,32	
Clínica e Imune grave (B3C123)	SIM	85	20	24%	9,21	8,20	10,22	0,001
	NÃO	92	6	7%	11,01	10,45	11,57	
Percentual de Linfócitos T CD4+ inicial	>25%	67	5	7%	10,91	10,21	11,61	0,018
	15-24%	61	8	13%	10,29	9,40	11,17	
	<15%	47	12	26%	8,96	7,55	10,36	
Valor inicial de Carga Viral plasmática do HIV	>= 100000	102	22	22%	9,52	8,65	10,38	0,002
	<100000	73	3	4%	10,90	10,40	11,41	
Se a mãe fez pré-natal	Sim	95	14	15%	10,10	9,31	10,89	0,901
	Não	77	11	14%	10,18	9,29	11,08	
Diagnóstico do HIV materno	Antes ou no Parto	56	8	14%	10,12	9,08	11,16	0,931
	Após o Parto	118	17	14%	10,24	9,53	10,94	
Se a mãe fez alguma profilaxia	Sim	39	7	18%	9,77	8,45	11,09	0,518
	Não	135	18	13%	10,37	9,73	11,00	
Gestação	Sim	25	5	20%	9,15	7,54	10,77	0,484
	Não	149	20	13%	10,34	9,73	10,96	
Parto	Sim	33	5	15%	10,11	8,80	11,42	0,939
	Não	140	19	14%	10,33	9,69	10,96	
RN	Sim	38	7	18%	9,41	8,11	10,71	0,394
	Não	135	17	13%	10,45	9,83	11,07	
Realização de Protocolo ACTG Completo	Sim	12	2	17%	8,31	6,42	10,20	0,903
	Não	163	23	14%	10,27	9,67	10,87	

Variável	Categoria	Total	Óbito		Tempo sobrevida (meses)			Log-rank
		N	N	%	Média	LI 95%	LS 95%	p-valor
Tipo de parto	Vaginal	105	19	18%	9,65	8,84	10,46	0,208
	Cesárea	40	4	10%	10,61	9,55	11,66	
Aleitamento	Sim	113	15	13%	10,35	9,64	11,05	0,227
	Não	42	9	21%	9,21	7,81	10,60	
Categoria de exposição da mãe	UDI	16	2	13%	9,57	7,88	11,27	0,873
	Sexual	134	15	11%	10,61	10,01	11,20	
	Transfusão	2	0	0%	A	a	A	
Origem do diagnóstico do caso	Mãe aids e engravidou	7	3	43%	6,41	2,82	10,01	0,018
	Mãe pré-natal	30	0	0%	A	a	A	
	Mãe parto ou após parto ou pai	61	5	8%	10,69	9,90	11,49	
	Adoecimento da criança	75	17	23%	9,29	8,24	10,35	
	Diagnóstico irmão	1	0	0%	A	a	A	
Cuidador atual	Mãe Pai ou Parentes	149	23	15%	9,48	8,69	10,27	0,218
	Adotivo ou Instituição	26	2	8%	10,95	9,76	12,14	
Controle pondero-estatural adequado para idade	Sim	26	3	12%	9,65	8,01	11,29	0,172
	Não	51	14	27%	8,30	6,79	9,82	

a: não foi possível estimar pois não houve óbito na categoria

Na **Tabela 6-11** estão descritos o total de pacientes, o número de óbitos, a média do tempo de sobrevida pelo método Kaplan Meier, com os limites inferiores e superiores de confiança de 95% e o resultado do teste de *log-rank* para as diversas comorbidades presentes durante o período do estudo. Várias comorbidades tiveram influência na sobrevida das crianças, como pneumonia por *P. jirovecci* ($p=0,001$), púrpura trombocitopênica ($p=0,001$), infecções bacterianas graves de repetição ($p=0,002$), candidíase - alguma forma ($p=0,006$), anemia crônica ($p=0,004$), hepatite pelo HIV ($p=0,001$), síndrome da emaciação ($p=0,026$), criptococose extra-pulmonar ($p=0,021$), alteração renal ($p=0,013$) e linfadenopatia $>0.5\text{cm}$ em mais de dois sítios ($p=0,021$). Para as comorbidades a seguir não foi possível estimar o tempo de sobrevida, pois não houve óbito em alguma categoria: histoplasmosse disseminada, gengivo-estomatite ou herpes recorrente, criptosporidiose, isosporíase, herpes simples mucocutâneo, leucoencefalopatia multifocal progressiva, toxoplasmose congênita ou adquirida, sífilis congênita e micobacteriose disseminada.

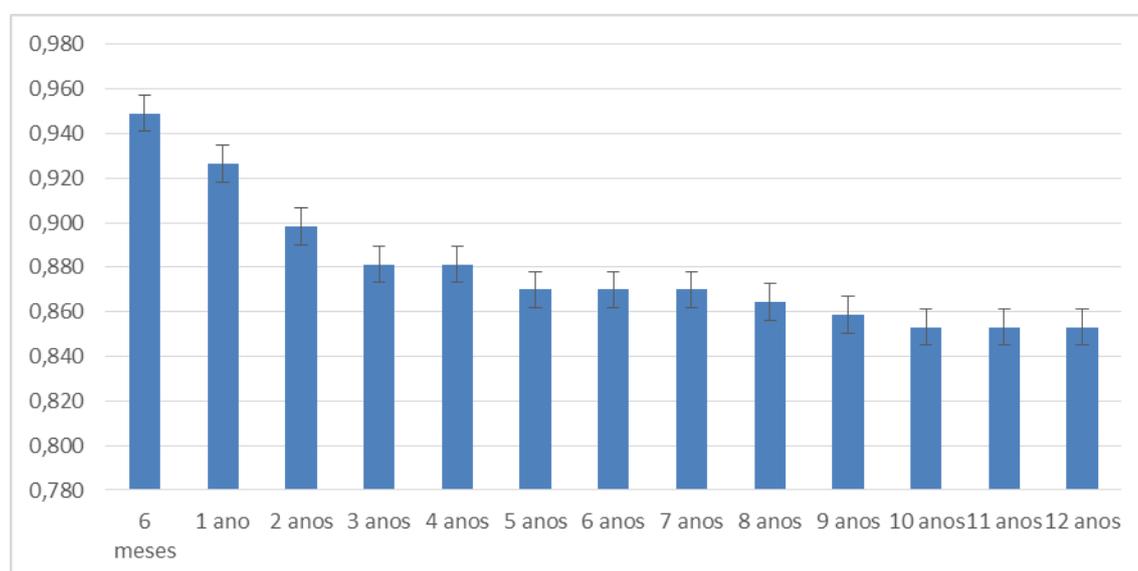
Tabela 6-11 - Total de pacientes, número de óbitos, média do tempo de sobrevida pelo método Kaplan Meier, com os limites inferiores e superiores de confiança de 95% e o resultado do teste de *log-rank* para as variáveis comorbidades. Coorte de crianças e adolescentes com aids, por transmissão vertical do HIV, atendidos no SI-HINSG, no período de 2001 a 2012. (N=177).

Comorbidade		Total		Óbito		Tempo sobrevida (meses)			<i>log-rank</i> p-valor
		N	N	%	Média	LI 95%	LS 95%		
Pneumonia por <i>P. jirovecci</i>	sim	34	13	38%	6,89	5,37	8,41	0,001	
	não	139	11	8%	10,96	10,45	11,47		
Púrpura trombocitopênica	sim	24	9	38%	7,30	5,26	9,35	0,001	
	não	150	16	11%	10,67	10,12	11,22		
Infecções bacterianas graves de repetição	sim	82	19	23%	9,30	8,29	10,30	0,002	
	não	91	6	7%	11,00	10,42	11,57		
Candidíase - alguma forma	sim	60	15	25%	9,09	7,96	10,22	0,006	
	não	114	10	9%	10,82	10,22	11,43		
Anemia crônica	sim	117	23	20%	9,65	8,84	10,45	0,004	
	não	57	2	4%	11,31	10,80	11,83		
Hepatite HIV	sim	32	10	31%	7,84	6,03	9,64	0,001	
	não	142	15	11%	10,71	10,17	11,26		
Síndrome da emaciação	sim	39	10	26%	9,16	7,73	10,58	0,026	
	não	135	15	11%	10,48	9,88	11,08		
Criptococose extra-pulmonar	sim	3	2	67%	6,86	0,89	12,83	0,020	
	não	171	23	13%	10,33	9,75	10,91		
Alteração Renal	sim	3	2	67%	6,37	0,00	13,45	0,013	
	não	168	23	14%	10,31	9,72	10,89		
Linfadenopatia >0.5cm em mais de dois sítios	sim	119	13	11%	10,72	10,13	11,30	0,021	
	não	55	12	22%	9,18	7,92	10,43		
Tuberculose	sim	24	7	29%	8,97	7,11	10,83	0,067	
	não	153	19	12%	10,33	9,74	10,92		
Primeiro episódio de pneumonia, meningite ou sepse	sim	111	20	18%	9,83	9,03	10,63	0,067	
	não	62	5	8%	10,84	10,08	11,59		
Diarreia prolongada ou gastroenterite	sim	71	14	20%	9,53	8,53	10,52	0,087	
	não	103	11	11%	10,63	9,94	11,31		
Encefalopatia pelo HIV	sim	25	6	24%	8,95	7,09	10,81	0,118	
	não	149	19	13%	10,42	9,82	11,02		
Toxoplasmose cerebral	sim	2	1	50%	4,41	0,00	10,27	0,099	
	não	172	24	14%	10,29	9,71	10,87		
Linfoma não-Hodgkin	sim	2	1	50%	1,84	1,35	2,32	0,066	
	não	171	24	14%	10,29	9,71	10,87		
Miocardite pelo HIV	sim	5	2	40%	7,61	2,91	12,30	0,109	
	não	168	23	14%	10,31	9,72	10,89		
Esplenomegalia	sim	111	19	17%	9,86	9,09	10,63	0,190	
	não	63	6	10%	10,76	9,93	11,58		
Febre persistente	sim	57	11	19%	9,68	8,54	10,83	0,163	
	não	117	14	12%	10,42	9,77	11,07		
Parotidite crônica HIV	sim	23	1	4%	11,14	10,18	12,10	0,148	
	não	149	24	16%	10,05	9,39	10,71		
Pneumonia intersticial linfocítica	sim	34	3	9%	10,93	10,01	11,85	0,289	
	não	140	22	16%	9,95	9,27	10,64		
Alguma verminose protozoários	sim	15	1	7%	11,46	10,76	12,16	0,302	
	não	159	24	15%	10,04	9,42	10,67		
Dislipidemia	sim	12	1	8%	10,90	9,32	12,48	0,547	
	não	161	24	15%	10,19	9,57	10,80		
Hepatomegalia	sim	142	22	15%	10,16	9,50	10,81	0,491	
	não	32	3	9%	8,69	7,80	9,57		
Dermatites	sim	75	12	16%	10,08	9,17	11,00	0,646	
	não	99	13	13%	10,29	9,55	11,02		

Comorbidade		Total	Óbito		Tempo sobrevida (meses)			log-rank
		N	N	%	Média	LI 95%	LS 95%	p-valor
Infecção de urina	sim	36	6	17%	9,43	8,11	10,76	0,546
	não	138	19	14%	10,31	9,66	10,95	
CMV congênita ou adquirida	sim	6	1	17%	5,98	4,08	7,89	0,683
	não	168	24	14%	10,27	9,68	10,85	
Pacreatite HIV	sim	9	1	11%	10,43	8,93	11,93	0,805
	não	165	24	15%	10,22	9,61	10,82	
Toxoplasmose adquirida	sim	8	1	13%	10,44	10,03	10,85	0,687
	não	165	24	15%	10,20	9,59	10,81	
Toxoplasmose congênita	sim	4	1	25%	6,52	2,94	10,11	0,507
	não	170	24	14%	10,27	9,69	10,86	
Varicela ou Herpes zoster	sim	50	7	14%	10,43	9,45	11,41	0,768
	não	124	18	15%	10,08	9,38	10,79	
OMA / sinusite recorrente	sim	97	13	13%	10,41	9,68	11,14	0,588
	não	78	12	15%	9,96	9,05	10,86	

A **Figura 6-4** mostra a probabilidade de sobrevida para tempos determinados. Vale a pena ressaltar as probabilidades de sobrevida em seis meses (sobrevida: 0,949 (IC 95%: 0,913 – 0,984)), um ano (sobrevida: 0,927 (IC 95%: 0,885 – 0,967)), cinco anos (sobrevida: 0,870 (IC 95%: 0,817 – 0,922)) e 10 anos (sobrevida: 0,853 (IC 95%: 0,798 = 0,908)).

Figura 6-4 - Probabilidade de Sobrevida para tempos determinados em coorte de crianças e adolescentes com aids, por transmissão vertical do HIV, atendidos no SI-HINSG, no período de 2001 a 2012. (N=177).



O *Hazard Ratio* bruto e ajustado pela regressão de Cox está descrito na **Tabela 6-12**. As variáveis significantes no modelo final de Cox foram a faixa etária de ingresso no serviço ($p=0,019$; HR = 4,97 IC95%: 1,30- 19,04); o

percentual de linfócito T CD4+ entre 15 e 24% ($p=0,024$; HR=5,11 IC95%: 1,24-21,08) e o percentual de linfócito T CD4+ menor que 15% ($p=0,005$; HR = 11,22 IC95%: 2,07 – 60,81); a Pneumonia por *P. Jirovecci* ($p=0,007$; HR = 5,34 IC95%: 1,60 – 17,85); e a Linfadenopatia >0.5cm em mais de dois sítios ($p=0,015$; HR = 0,29 IC95%: 0,11-0,79).

Tabela 6-12 - Hazard Ratio bruto e ajustado pela regressão de Cox em coorte de crianças e adolescentes com aids, por transmissão vertical do HIV, atendidos no SI-HINSG, no período de 2001 a 2012. (N=177).

Variável	Categoria	Hazard Ratio não ajustado				Hazard Ratio ajustado Cox*			
		p-valor	Estimativa	LI 95%	LS 95%	p-valor	Estimativa	LI 95%	LS 95%
Faixa etária ao ingresso no serviço	<1ano	0,001	4,20	1,87	9,42	0,019	4,97	1,30	19,04
SE iniciou TARV até 6 meses de vida	Sim	0,008	3,05	1,33	6,98	0,379	0,55	0,14	2,09
Tempo de uso de TARV > 3 meses	Não	0,000	145,36	34,51	612,26	B	b	b	B
Clínica Imune grave (B3C123)	Sim	0,003	4,08	1,64	10,18	0,455	0,51	0,09	2,98
Percentual de Linfócito T CD4 +	>25%		1,00				1,00		
	15-24%	0,311	1,78	0,58	5,46	0,024	5,11	1,24	21,08
	<15%	0,011	3,87	1,36	11,01	0,005	11,22	2,07	60,81
Valor inicial de CV plasmática do HIV	>= 100000	0,006	5,38	1,61	17,97	0,176	2,54	0,66	9,77
Origem do diagnóstico do caso	Mãe Aids e engravidou	0,236	2,11	0,61	7,21	B	b	b	B
	Mãe pré-natal		A	A	A	B	b	b	B
	Mãe parto ou após parto ou pai	0,035	0,34	0,13	0,93	B	b	b	B
	Adoecimento da criança		1,00			B	b	b	B
	Diagnóstico irmão		A	A	A	B	b	b	B
Comorbidades	Pneumonia por <i>P. jirovecii</i>	0,000	5,93	2,65	13,30	0,007	5,34	1,60	17,85
	Trombocitopenia	0,000	4,42	1,95	10,03	0,084	2,84	0,87	9,26
	Infecções bacterianas graves de repetição	0,004	3,83	1,53	9,59	0,847	1,16	0,26	5,04
	Candidíase - alguma forma	0,009	2,89	1,30	6,44	0,701	0,78	0,22	2,76
	Anemia crônica	0,013	6,26	1,47	26,54	0,133	5,25	0,60	45,64
	Hepatite HIV	0,001	3,90	1,75	8,70	0,091	2,47	0,87	7,06
	Síndrome da emaciação	0,031	2,42	1,09	5,38	0,472	0,64	0,19	2,13
	Criptococose extra-pulmonar	0,035	4,72	1,11	20,04	0,679	0,60	0,05	6,74
	Alteração Renal	0,026	5,17	1,22	22,00	0,056	14,10	0,94	212,40
Linfadenopatia >0.5cm em mais de dois sítios	0,025	0,41	0,18	0,89	0,015	0,29	0,11	0,79	

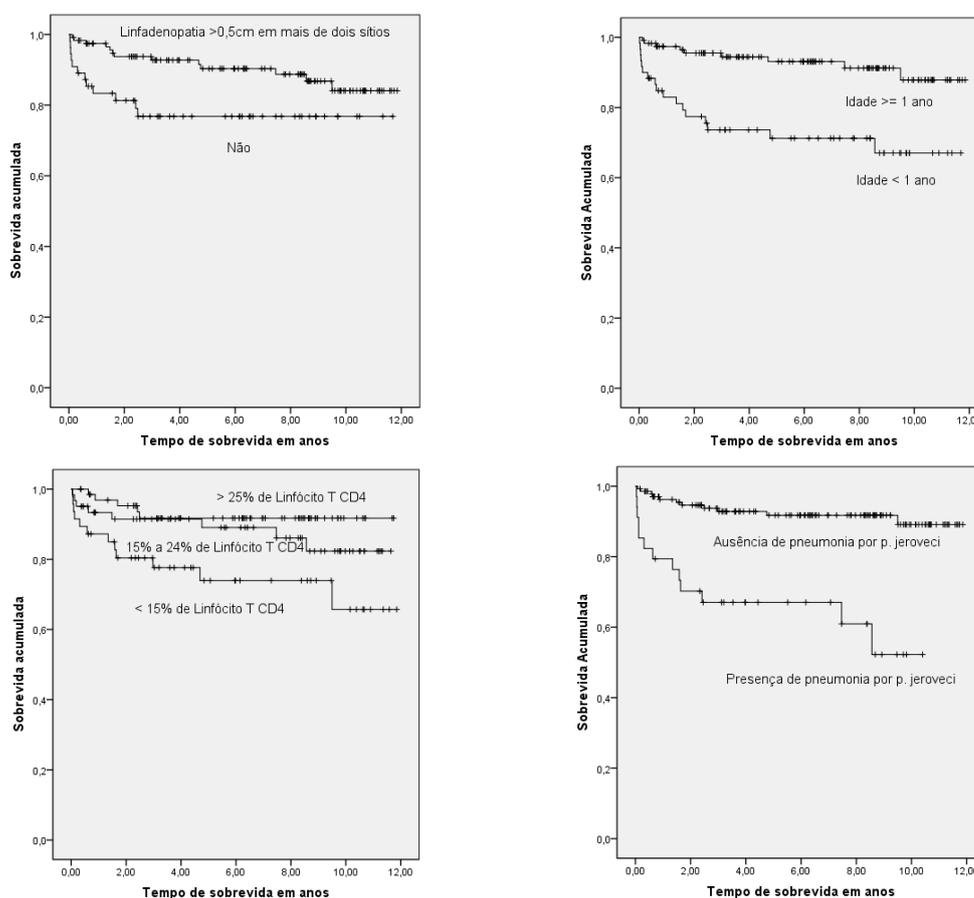
a: não calculado, pois não apresentaram óbito

b: não estimados, pois estas variáveis entrarem no modelo causaram problemas de estimação do modelo

* Análise realizada com 157 dados, 88,7% da amostra.

A **Figura 6-5** demonstra as Curvas de Kaplan-Meier com significância estatística para os *Hazard Ratio* ajustados pela regressão de Cox ressaltando as variáveis que foram significantes no modelo final de Cox.

Figura 6-5 - Curvas de Kaplan-Meier com significância estatística para os *Hazard Ratio* ajustado pela regressão de Cox de coorte de crianças e adolescentes com aids, por transmissão vertical do HIV, atendidos no SI-HINSG, no período de 2001 a 2012. (N=177)



6.3.5 Discussão

O tempo médio em anos de sobrevida em crianças e adolescentes infectados pelo HIV, por transmissão vertical, descrito neste estudo, foi de 10,2 anos. Este dado está de acordo com o estudo coorte brasileiro que comparou dois períodos, 1999-1998 e 1999-2002, com 920 crianças acompanhadas até o ano 2007. Este estudo coorte analisou a sobrevida após 60 meses de crianças brasileiras infectadas pelo HIV. A probabilidade de sobrevida aumentou de 25% para 86,3%, comparando casos diagnosticados em 1988 com os casos diagnosticados entre 2001-2002. O uso de antirretrovirais e classificação clínica nos estágios iniciais da doença foram preditores significantes ($p < 0,001$) de sobrevida [13]. Este resultado foi semelhante

ao observado no nosso estudo, pois, as crianças que ingressaram no serviço com mais de um ano de idade ($p=0,019$) e com poucos sinais clínicos (presença de linfadenopatia $>0,5\text{cm}$ em mais de dois sítios, $p=0,015$) foram as que apresentaram maiores taxas de sobrevida.

Alguns estudos nacionais têm relatado diagnóstico tardio da infecção pelo HIV, com pior prognóstico e menor sobrevida dessas crianças [2] [11] [18] [19] [20]. Na análise de duas coortes retrospectivas (1983-1998 e 1999-2002) de crianças brasileiras expostas ao HIV por transmissão vertical, os autores observaram a ocorrência de diagnóstico de aids em estágio tardio (categoria C-CDC) para 731 crianças (41,6%), especialmente em menores de 1 ano de idade. Nessa faixa etária, o risco para diagnóstico em estágio tardio foi maior do que entre as mais velhas (OR = 1,70; $p = 0,004$) [18]. Estudo coorte de 371 crianças infectadas pelo HIV, de 1989 a 2003, em Belo Horizonte, mostrou que, à primeira consulta, 39,1% das crianças já apresentavam uma infecção oportunista, a qual foi a primeira manifestação de imunossupressão causada pelo HIV, denotando portanto, diagnóstico tardio [11]. Dias e colaboradores, em estudo de 193 crianças expostas ao HIV por transmissão vertical no período de 2005 a 2008, em Vitória, observou diagnóstico tardio na maioria das crianças infectadas pelo HIV, as quais chegaram ao serviço já apresentando manifestações moderadas a graves da doença. [19].

O relato de diagnóstico tardio também tem ocorrido em estudos da população de adultos infectados pelo HIV no Brasil. Na região Nordeste, um estudo que analisou a curva de sobrevida de 597 adultos com aids, entre 1997 e 2004, demonstrou que, ao ingresso ao serviço, a maioria dos pacientes já tinha presença de sinais graves de imunodeficiência, demonstrando diagnóstico tardio. Vinte e cinco por cento do total foram a óbito por doenças relacionadas à aids, principalmente doenças pulmonares. [21]. O estudo também demonstrou que a probabilidade de sobrevida dessa população foi de 88%, 86% e 82% para um, dois e cinco anos, respectivamente, e que o uso de TARV resultou em significativa redução da morbimortalidade, além de modificar as causas de morte em pacientes com aids. [21].

Na coorte por um período de onze anos, em hospital infantil estadual de referência em Vitória - ES, no modelo final de Cox, o percentual de linfócitos T CD4+ entre 15 e 24% ($p=0,024$) e menor que 15% ($p=0,005$) foram as duas variáveis estatisticamente significantes como fatores de risco para menor sobrevida. Este fato também foi

observado em vários outros estudos [21] [22] [23]. Alteração imunológica moderada ou grave quando o paciente ingressa ao serviço representa geralmente diagnóstico tardio e, mesmo em países desenvolvidos, este marcador foi o mais importante fator para reduzir expectativa de vida entre 10.854 pacientes de um estudo que analisou 14 coortes norte-americanas e europeias, entre 1996 e 2005. [24].

O efeito da terapia antirretroviral precoce e do tratamento de infecções oportunistas na redução da morbimortalidade já está bem estabelecido. O início de terapia potente antirretroviral para crianças infectadas pelo HIV reduziu amplamente o número de doenças relacionadas à aids, doenças oportunistas e morte, e aumentou a sobrevida [7] [8] [9] [10] [16] [25] [26]. Mocroft e colaboradores, analisando dados da coorte de pacientes europeus (EUROSIDA), observaram a redução da mortalidade entre pacientes infectados pelo HIV, entre 1995 e 1998, relacionando com novos tratamentos constituídos de combinações de antirretrovirais [4].

No nosso estudo, algumas variáveis foram estatisticamente significativas em relação à sobrevida das crianças, como a faixa etária de ingresso no serviço ($p=0,001$) e o início de TARV antes de seis meses de vida ($p=0,006$), ambos fatores para maior sobrevida. No acompanhamento da coorte de 578 crianças Tailandesas, infectadas pelo HIV, recebendo antirretrovirais, Collins e colaboradores observaram que crianças que iniciaram TARV após alterações imunológicas, ou com categoria de estágio clínico mais grave, tiveram alto risco para morte, o que persistiu durante o primeiro ano do uso de TARV. Eles concluíram que estes achados confirmam a hipótese de que o diagnóstico precoce e o tratamento antirretroviral potente antes do avanço da doença melhoram a sobrevida das crianças [23].

Na coorte de Vitória, o início precoce de TARV antes de seis meses de vida foi fator protetor para maior sobrevida ($p=0,006$). Araújo-Cardoso e colaboradores, em estudo coorte em Belo Horizonte, avaliaram o impacto do uso de terapia antirretroviral potente (TARV) nas taxas de sobrevida e de mortalidade de crianças e adolescentes infectadas pelo HIV, entre 1989 e 2006. A média de sobrevida para o grupo que não usou TARV e para o que usou TARV foi de 31,5 e 55,9 meses respectivamente (log rank=22,11. $P<0,0001$). Em análise multivariada, as variáveis que foram estatisticamente significativas foram o uso de TARV e a desnutrição, sendo uso de TARV fator protetor (RR:0,13 ICI95%0,05-0,33). [22].

O delineamento retrospectivo pode ser citado como limitação deste estudo. Não se pode desprezar os dados faltosos e o viés de memória no momento de completá-los com informações dos cuidadores. Para minimizar esta limitação, foi utilizado formulário padronizado para coleta de dados, todos os prontuários foram revisados e, na falta de dados de importância para o estudo, foram solicitadas informações à família ou cuidadores. Os dados também foram revisados nas bases de dados dos sistemas de informação de agravos notificáveis e de mortalidade.

Além da oferta universal da terapia antirretroviral de alta potência, a estruturação do sistema de saúde também foi importante para melhorar a qualidade de vida das crianças que vivem com aids. Os testes de carga viral plasmática do HIV, testes de genotipagem do HIV pré-tratamento e exames de contagem de linfócitos T CD4+, por exemplo, permitem reconhecer ao longo do acompanhamento a falha do esquema terapêutico antes que o paciente apresente doenças oportunistas. Mas, se fazem necessários maiores esforços para que ocorra um diagnóstico precoce de crianças expostas verticalmente ao HIV. As crianças e adolescentes do nosso estudo permanecem em acompanhamento e, os avanços no tratamento, o acesso a antirretrovirais mais potentes contra o HIV, a melhor posologia das medicações, e o estímulo à adesão ao tratamento provavelmente farão com que cresçam e tenham maior sobrevida.

6.3.6 Referências

- [1] Connor EM, Sperling RS, Gelber R, Kiselev P, Scott G, O'Sullivan MJ, et al. **Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group.** *N Engl J Med*, 1994; 331:1173-1180.
- [2] Brasil. Ministério da Saúde - Secretaria de Vigilância em Saúde - Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. **Boletim Epidemiológico - Aids e DST. Ano III - nº 1 - 27ª à 52ª semanas epidemiológicas - julho a dezembro de 2013. Ano III - nº 1 - 01ª à 26ª semanas epidemiológicas - janeiro a junho de 2014.** ISSN: 1517-1159. *Ministério da Saúde*. Brasília, 2014. www.aids.gov.br
- [3] Matida LH, Ramos Jr. AN, Moncau JEC, Marcopito LF, Marques HHS, Succi RCM, Della Negra M, Hearst N, Grupo Brasileiro de Estudo da Sobrevida em

Crianças com AIDS. **AIDS by mother-to-child transmission: survival analysis of cases followed from 1983 to 2002 in different regions of Brazil.** *Cad. Saúde Pública*, 2007; 23 (S3):S435-S444.

[4] Mocroft A, Vella S, Benfield TL, Chiesi A, Miller V. **Changing patterns of mortality across Europe in patients infected with HIV-1.** EuroSIDA Study Group. *Lancet*, 1998; 352 (9142):1725 – 1730.

[5] Nesheim SR, Kapogiannis BG, Soe MM, et al. **Trends in opportunistic infections in the pre- and post-highly active antiretroviral therapy eras among HIV-infected children in the Perinatal AIDS Collaborative Transmission Study, 1986–2004.** *Pediatrics*, 2007; 120:100–109.

[6] Kapogiannis BG, Soe MM, Nesheim SR, Abrams E, J. Carter RJ, Farley J, Palumbo P, Koenig LJ, and Bulterys M. **Mortality Trends in the US Perinatal AIDS Collaborative Transmission Study (1986–2004).** *Clin Infect Dis*, 2011; 53:1024-1034.

[7] Matida LH, Ramos Jr AN, Marques HHS, Della Negra M, Succi RCM, Hearst N e Grupo Nacional de Estudos de Sobrevivência em Crianças com HIV/AIDS. **Ampliação da sobrevivência de crianças com AIDS: uma resposta brasileira sustentável.** Coordenação Nacional de DST-AIDS. *Ministério da Saúde*. Boletim Epidemiológico - Aids e DST Ano V - nº 1 - 27^a - 52^a - semanas epidemiológicas - julho a dezembro de 2007 Ano V - nº 1 - 01^a - 26^a - semanas epidemiológicas - janeiro a junho de 2008. <http://www.aids.gov.br/>

[8] Violari A, Paed FC, Cotton MF, Med M, Gibb DM, Babiker AG, Steyn J, Madhi SA, Jean-Philippe P, McIntyre JA, for the CHER Study Team . **Early antiretroviral therapy and mortality among HIV-infected infants.** *N Engl J Med*, 2008; 359: 2233-2444.

[9] Goetghebuer T, Haelterman E, Le Chenadec J, Dollfus C, Gibb D, Judd A, Green H, Galli L, Ramos JT, Giaquinto C, Warszawski J, Levy J, for the European Infant Collaboration group. **Effect of early antiretroviral therapy on the risk of AIDS/death in HIV-infected infants.** *AIDS*, 2009; 23:597-604.

[10] Bakanda C, Birungi J, Mwesigwa R, Nachega JB, Chan K, et al. (2011). **Survival of HIV-Infected Adolescents on Antiretroviral Therapy in Uganda:**

Findings from a Nationally Representative Cohort in Uganda. *PLoS ONE* 6(4):e19261, 2011.

[11] Candiani TMS, Pinto JA, Cardoso CAA, Carvalho IR, Dias ACM, Carneiro M, Goulart EA. **Impact of highly active antiretroviral therapy (HAART) on the incidence of opportunistic infections, hospitalizations and mortality among children and adolescents living with HIV/AIDS in Belo Horizonte, Minas Gerais State, Brazil.** *Cad. Saúde Pública*, 2007; 23 (Suppl. 3): S414-S423.

[12] Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children. **Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. 2015.** Available at <http://aidsinfo.nih.gov>.

[13] Matida LH, Ramos Jr. AN, Heukelbach J, Sañudo A, Succi RCM, Marques HHS, Della Negra M, Hears N. **Improving survival in children with AIDS in Brazil: results of the second national study, 1999-2002.** Ampliação da sobrevivência em crianças com AIDS no Brasil: resultados do segundo estudo nacional de 1999 a 2002. *Cad. Saúde Pública*, 2011; 27 (Sup 1):S93-S103.

[14] Espírito Santo. Secretaria de Estado da Saúde. **Boletim Epidemiológico de DST/Aids, 2014.** C.E.de DST/Aids - SESA/ES. www.saude.es.gov.br

[15] OPAS – 152ª Sessão do Comitê Executivo. **Estratégia e Plano de Ação para a Eliminação da Transmissão Materno-Infantil do HIV e da Sífilis Congênita: Avaliação Intermediária.** OPAS/WHO, 2013.

[16] Brasil. Sistema de Informação de Mortalidade. [citado 2012 nov 11]. SIM. Disponível em: <http://svs.aids.gov.br/cgiae/sim/>

[17] Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e aids. **Critérios de definição de casos de AIDS em adultos e crianças.** / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e aids. 2ª edição. 56p.il - (Série Manuais n. 60). Brasília: *Ministério da Saúde*, 2003.

[18] Ramos Jr. AN, Matida LH, Alencar CH, Hearst N, Heukelbach J. **Late-stage diagnosis of HIV infection in Brazilian children: evidence from two national cohort studies.** *Cad. Saúde Pública*, 2013; 29(7):1291-1300.

[19] Dias CF, Moreira-Silva SF, Reis MA, Patrício LR, Gavioli CFB and Miranda AE. **Late diagnosis and HIV infection in children attending a service of specialized**

care for pediatric AIDS in Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop*, 2014; Jan-Feb;47(1):93-96.

[20] Zilli RH. **Vigilância e resposta à transmissão vertical do HIV.** *XLIX Congresso Brasileiro de Medicina Tropical*. Campo Grande, MS. 06 a 10 de Agosto de 2013. www.aids.gov.br

[21] Melo LSW, Lacerda HR, Campelo E, Moraes E and Ximenes RAA. **Survival of AIDS Patients and Characteristics of Those Who Died Over Eight Years of Highly Active Antiretroviral Therapy, at a Referral Center in Northeast Brazil.** *BJID*, 2008;12(4):269-277.

[22] Araújo Cardoso CA; Pinto JA; Candiani TMS; Carvalho IR; Linhares RM; Goulart EMA. **The impact of highly active antiretroviral therapy on the survival of vertically HIV-infected children and adolescents in Belo Horizonte, Brazil.** *Mem Inst Oswaldo Cruz*, 2012;107(4):532-538.

[23] Collins IJ, Jourdain G, Hansudewechakul R, Kanjanavanit S, Hongsiriwon S, Nngampiyasukul C, Sriminiphant S, Technakunakorn P, Ngoo-Gian-Huong N, Duong T, Le Coeur S, Jaffar S and Lallemand M. **Long-term survival of HIV-infected children receiving a antiretroviral therapy in Thailand: a 5-year observational cohort study.** *Clin Infect Dis* 2010; 127:e423-e441.

[24] The Antiretroviral Therapy Cohort Collaboration* cohort studies in Europe and North America. **Life expectancy of individuals on combination antiretroviral therapy in high-income countries: a collaborative analysis of 14 cohort studies** *Lancet* 2008; 372: 293–99 See Comment page 266

[25] Dollfus C, Le Chenadec J, Faye A, Blanche S, Briand N, Rouzioux C and Warszawski J. **Long-Term Outcomes In Adolescents Perinatally Infected with HIV-1 and Follow Up since Birth in the French Perinatal Cohort. (EPF/ANRS CO10).** *Clin Infect Dis*, 2010; 51:214-224.

[26] Resino S, Bellón JM, Resino R, Navarro ML, Ramos JT, José MI, Mellad MJ and Muñoz-Fernandez MA. **Extensive Implementation of Highly Active Antiretroviral Therapy Shows Great Effect on Survival and Surrogate Markers in Vertically HIV–Infected Children.** *Clin Infect Dis*, 2004; 38:1605-1612.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este estudo coorte apresenta o comportamento epidemiológico da infecção pelo HIV em crianças no nosso Estado. Avaliamos as características de 177 crianças e adolescentes com aids, somente por transmissão vertical do HIV, que representou 90% dos casos do nosso serviço e a maioria não foi exposta a profilaxia perinatal. Este dado é semelhante ao observado entre crianças com aids no Brasil. Dos **15.819** casos de Aids em crianças menores de 13 anos, notificados até junho de 2014, **13.881 (92,8%)** ocorreram por transmissão vertical [2]. Isto demonstra que novos casos de transmissão vertical pelo HIV continuam acontecendo no Brasil e no estado do Espírito Santo, apesar dos esforços das políticas públicas com a distribuição de insumos como testes rápidos sorológicos para HIV no pré-natal, antirretrovirais de alta potência, zidovudina injetável e oral para mães HIV positivas e seus recém-nascidos (RN), distribuição da nevirapina oral para RN cujas mães não fizeram uso de TARV na gravidez, e também distribuição de fórmula láctea infantil para todo RN filho de mãe HIV positiva. Este fato demonstra que no Brasil e em países em desenvolvimento persistem as falhas em implementar programas de prevenção, levando a infecção pelo HIV em criança para o grupo das doenças negligenciadas. [52].

No nosso estudo, **a maioria (66%) das crianças estava em faixas etárias maiores** de um ano de idade ao diagnóstico e tiveram diagnóstico tardio da infecção pelo HIV, pois suas mães (68%) não foram diagnosticadas na gestação ou parto e **apenas 7% fizeram uso do protocolo de profilaxia completa para redução da transmissão vertical do HIV**. Estes resultados são semelhantes aos encontrados no estudo multicêntrico conduzido no Brasil de 2000 a 2001, que também observou baixas taxas de diagnóstico e profilaxia da transmissão materno-infantil no pré-natal [5], e em outros estudos brasileiros com iguais resultados [6] [42] [53] [54].

O contrário foi observado nos resultados de duas coortes prospectivas perinatais do NICHD (*The Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development*): o Protocolo Perinatal NISDI (*The NICHD International Study in Site Development Initiative*) e o LILAC Protocolo (*Longitudinal Study in Latin American Countries*) que analisaram dados de acompanhamento de gestantes infectadas pelo vírus HIV e seus recém-nascidos em países da América Latina e Caribe entre 2002 e 2009. Estes estudos analisaram os dados de acompanhamento de 1.548

gestantes infectadas pelo HIV e seus 1.481 filhos nascidos vivos e envolveu 24 serviços de seis países da América Latina e Caribe (Argentina, Brasil, Peru, México, Jamaica e Bahamas). No Brasil, os serviços envolvidos encontravam-se nas cidades de Belo Horizonte, Ribeirão Preto, São Paulo, Rio de Janeiro, Caxias do Sul e Porto Alegre. As conclusões destes estudos foram que o uso de antirretroviral durante a gravidez destas pacientes foi alto (99,0%), muitos recém-nascidos receberam profilaxia antirretroviral (99,7%), poucas crianças foram amamentadas (0,5%) ou se infectaram pelo HIV (1,2%). Portanto, os resultados indicaram que as políticas de prevenção da transmissão vertical do HIV foram efetivas entre as pacientes com acesso aos serviços de saúde nestas regiões [55] [56].

A falha de diagnóstico durante a gravidez leva a um recém-nascido infectado com alto risco de morbimortalidade durante os primeiros anos de vida, quando o sistema imunológico ainda está imaturo, e quando é alto o risco de progressão rápida do HIV-1 [57]. No nosso estudo, no momento do ingresso no Serviço, muitas crianças apresentavam manifestações graves da doença. Setenta e dois pacientes (40,7%) eram categoria C123 na classificação clínica-imunológica inicial. Portanto, apresentavam sinais ou sintomas clínicos e alteração imunológica graves no momento do diagnóstico. De forma mais abrangente, 82,5% apresentavam a forma moderada/grave ao ingresso no Serviço. Encontramos associação entre classificação clínico-imunológica grave e ingresso no serviço com menos de um ano de idade com algumas comorbidades ($p < 0,001$), o que demonstra a importância de um diagnóstico precoce para o início imediato de TARV evitando a progressão para aids.

Em estudo de meta-análise sobre avaliação de preditores de mortalidade em crianças infectadas pelo HIV, não tratadas, na África e Brasil, os valores e o percentual de linfócito T CD4+ foram os fatores preditores mais importantes de mortalidade, seguidos pelo baixo peso para idade e pela hemoglobina [16]. Em outro estudo conduzido para avaliar estágios clínicos preconizados pela Organização Mundial da Saúde (OMS) e risco de progressão para aids em 335 pacientes de uma coorte de crianças e adolescentes infectados pelo HIV admitidos entre 1989 e 2003, em Belo Horizonte, idade, estágio clínico, percentual de linfócitos T CD4+ $< 15\%$ e carga viral plasmática do HIV $> 5 \log(10)$ foram estatisticamente significante [58]. Este dado é concordante com o proposto pela Organização Mundial de Saúde, no

novo arranjo de estágios clínicos da doença, com o estágio 3 incluindo apresentação clínica grave, como diarreia persistente, candidíase oral e pneumonia intersticial linfocítica (PIL), e o estágio 4 incluindo doenças definidoras de aids, como pneumonia por *P. jirovecii*, encefalopatia pelo HIV, entre outras. A OMS propõe que a doença clínica em estágio 3 ou 4 deva ser considerada como doença avançada HIV/AIDS, requerendo início imediato de terapia antirretroviral [59].

As comorbidades foram frequentes no nosso estudo, principalmente as relacionadas às infecções bacterianas. Anemia, infecções bacterianas graves (pneumonia, meningite ou sepse), diarreia prolongada, hepatite pelo HIV, candidíase, pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*, síndrome da emaciação e dermatites foram as comorbidades que apresentaram diferença de frequência com significância estatística em crianças menores de um ano. Quanto a aumento crônico de parótidas, linfadenopatia e pneumonia intersticial linfocítica-PIL, foram mais frequentes em crianças acima de um ano de idade.

Em nossa amostra, as infecções bacterianas foram as comorbidades mais frequentes. Mais de 60% das crianças desenvolveram ao menos um episódio de bacteremia, mesmo em uso de antirretroviral, muito provavelmente devido ao diagnóstico tardio da infecção pelo HIV. Alarcón e colaboradores para o NISDI *Pediatric Study Group* 2011 avaliaram a prevalência e a incidência de infecções oportunistas (IO) e outras infecções em uma coorte de crianças infectadas verticalmente pelo HIV na América Latina, durante a era HAART, entre 2002 e 2007. Foram incluídas e acompanhadas 731 crianças para verificar a ocorrência de 29 infecções-alvo. Entre as crianças do estudo, 568 (78%) tiveram ao menos uma IO ou outras infecções durante o período estudado. A incidência global de infecção foi de 23,5 por 100 pessoas/ano. As infecções mais comuns (por 100 pessoas/ano) foram pneumonias bacterianas, candidíase oral, varicela, tuberculose, herpes zoster, pneumonia por *P. jirovecii* e diarreia infecciosa [60]. Os autores avaliaram que estas altas taxas de IO foram similares ao observado na coorte norte-americana do estudo PACTC 219C. Os dados foram também semelhantes aos dados de comorbidades do nosso estudo, com presença de taxas elevadas de infecções principalmente bacterianas. Pesquisas são necessárias para determinar as razões destas taxas elevadas.

A anemia foi a comorbidade mais prevalente em todas as faixas etárias de ingresso no nosso serviço. Estudos recentes em indivíduos HIV-positivos têm relatado que a anemia é uma das manifestações hematológicas mais comuns [61]. Vários autores têm sugerido que a supressão da medula óssea é o principal mecanismo fisiopatológico da anemia nesses pacientes, com a hipótese que poderia haver comprometimento na síntese de novas células na medula óssea, causando uma redução significativa de eritrócitos, ou poderia ocorrer a formação de anticorpos antieritrócitos, com redução na concentração de hemoglobina, provavelmente uma consequência não específica da hipergamaglobulinemia observada na infecção pelo HIV [62]. A anemia, no nosso estudo, foi associada, com significância estatística ($p=0,007$), à alteração clínico-imunológica grave.

A tuberculose (TB) foi diagnosticada como coinfeção em 24 crianças (14%) da nossa amostra, com associação significativa com faixa etária menor que um ano ($p<0,02$) e com estado de imunossupressão grave destes pacientes ($p<0,001$). Nenhum dos pacientes com tuberculose fez uso profilático de isoniazida. Porém, apenas três pacientes com coinfeção TB/HIV apresentavam Prova Tuberculínica ≥ 5 mm. A tuberculose ainda é um grave problema de saúde pública. O Relatório da UNAIDS informa que, em 2011, dos 8,7 milhões de pessoas que desenvolveram TB no mundo, 1,1 milhão (13%) eram pessoas vivendo com HIV/aids [63]. Um estudo de prevalência de aids em crianças diagnosticadas com TB ativa no estado do Espírito Santo mostrou que, de 411 casos de TB em crianças de 2000 a 2006, 27 (7%) eram coinfectedados com o HIV [64].

Em nossa coorte, avaliamos fatores de risco de progressão para o óbito, tendência de mortalidade e sua causa básica em 177 crianças com aids, por transmissão vertical do HIV, com um tempo total do acompanhamento de 11 anos e mediana de cinco anos (intervalo interquartis, IIQ: 2-8 anos). A maioria das crianças que foram a óbito era menor de 3 anos de idade (61,5%) no momento do óbito, deu entrada no serviço com classificação clínica imunológica grave (77%), apresentava anemia moderada/grave e estava em uso de TARV por mais de 3 meses (71%). O diagnóstico das crianças que foram a óbito ocorreu na maioria das vezes devido ao seu adoecimento.

A taxa de incidência acumulada de mortalidade foi de 14,6% na análise da coorte de Vitória. Foi maior que a taxa de 12,1% relatada em estudo sobre impacto de TARV,

infecções oportunistas, hospitalizações e mortalidade entre 371 crianças e adolescentes de BH [15], e menor que a taxa de 26,9% observada no estudo *US Perinatal AIDS Collaborative Transmission Study (1986-2004)* [23].

No nosso estudo, o principal diagnóstico para o óbito foram infecções bacterianas graves, como também relatado na coorte de Belo Horizonte. As duas principais causas de óbito foram pneumonia e sepse [18]. Collins estudou crianças infectadas pelo HIV que iniciaram terapia antirretroviral na Tailândia e relatou 42 mortes que foram atribuídas à infecção [17]. Kapogiannis, 2011, analisando mortalidade na coorte norte-americana de infecção perinatal pelo HIV, demonstrou tendência de declínio gradual da mortalidade correspondendo ao marco sequencial no avanço da terapia antirretroviral e um maior aumento na proporção de mortes com causas não associadas a infecções oportunistas [23]. Esta diferença pode ser devida às diferenças entre países de média ou baixa renda e países industrializados. Um estudo sobre resultados após TARV de alta potência na população pediátrica, comparando países de recursos-limitados e países desenvolvidos, analisando publicações de 40 países de recursos-limitados e 28 publicações de países desenvolvidos, demonstrou que a percentagem média de mortes por 100 crianças-anos após TARV de alta potência foi significativamente mais alta em países de recursos-limitados que em países desenvolvidos (8,0 vs 0,9; $p < 0,001$). O diagnóstico e tratamento precoce do HIV pediátrico em países de recursos-limitados poderiam levar a melhores resultados [24].

Na nossa coorte, a associação entre óbito e a faixa etária de ingresso no serviço abaixo de 1 ano de idade foi significativa ($p < 0,005$). A maioria das crianças que foram a óbito se encontrava em Estágio Clínico 4 (OMS), sendo fator preditor de mortalidade ($p = 0,005$). No momento do óbito a maioria das crianças era menor de 3 anos de idade no nosso serviço. Os fatores independentes associados à mortalidade foram o percentual de linfócitos T CD4+ $< 15\%$, o valor de carga viral plasmática do HIV ≥ 100.000 cópias/mm³ e o diagnóstico por adoecimento do paciente. Esses resultados também foram observados na coorte de Belo Horizonte que demonstrou que pacientes apresentando linfócitos T CD4+ $< 15\%$ e carga viral plasmática do HIV de 5 log tinham maior índice de progressão clínica adversa, com o maior risco para morte [58].

Iniciar TARV antes dos seis meses de vida foi traduzido por diagnóstico e tratamento precoces e foi fator protetor, assim como relatado em outras coortes. Na coorte francesa de crianças infectadas pelo HIV, por transmissão vertical, a maioria iniciou TARV antes de nove meses de vida [19]. A coorte *European Infant Collaborative study* demonstrou que iniciar TARV antes de três meses de vida teve um dramático efeito em reduzir progressão para aids e morte em países de alta renda [27].

Na nossa coorte o tempo médio de sobrevida foi de 10 anos. O ingresso no serviço de crianças sem alterações imunológicas graves e sem doenças relacionadas à aids foram fatores preditores de maior sobrevida. A melhoria no diagnóstico para que TARV seja iniciada precocemente tende a contribuir para uma maior sobrevida de crianças infectadas pelo HIV por transmissão vertical. No nosso meio, a não realização de diagnóstico tem levado dezenas de crianças ao diagnóstico tardio da infecção pelo HIV, aumentando o risco de progressão para aids e óbito. Portanto, a melhoria no cuidado pré-natal, o acompanhamento pediátrico com vista ao diagnóstico e tratamento precoce das crianças infectadas verticalmente pelo HIV no nosso estado poderia aumentar a chance de maior sobrevida para estas crianças.

8 CONCLUSÕES

Neste estudo, foi observada alta frequência de comorbidades em crianças atendidas no HINSG. Observou-se diagnóstico tardio, pois **a maioria dos pacientes ingressou no serviço com idade igual ou maior que um ano, já apresentando doenças graves**. A maioria dos pacientes estava na classificação clínico-imunológica moderada/grave no momento do ingresso no Serviço e 26 crianças foram a óbito.

As comorbidades mais frequentes foram anemia, pneumonia/sepse/meningite bacteriana aguda, otite média aguda/sinusite recorrente, infecções bacterianas graves de repetição. Encontrou-se associação entre classificação clínico-imunológica grave e ingresso no serviço com menos de um ano de idade com algumas comorbidades.

A tendência de mortalidade das crianças infectadas pelo HIV se mostrou uma constante com queda nos dois últimos anos do estudo. **Ainda persistem as infecções bacterianas como maior causa de morte. A taxa acumulada de mortalidade foi de quase 15% na análise da coorte por um período de onze anos.**

Ao ingresso no serviço, a maioria das crianças que foram a óbito no presente estudo já se encontrava, de acordo com a classificação da Organização Mundial de Saúde, no Estágio Clínico 4, o mais grave, sendo fator preditor de mortalidade. **O uso de ARV por mais de 3 meses, a classificação clínica e imunológica grave, o valor percentual de linfócitos T CD4+ menor que 15%, o valor de carga viral plasmática do HIV igual ou maior que 100.000 cópias/ml³, e o diagnóstico do caso por adoecimento do paciente foram fatores independentes de mortalidade.**

O tempo médio em anos de sobrevida em crianças e adolescentes infectados pelo HIV, por transmissão vertical, descrita neste estudo foi de 10,2 anos. As crianças que ingressaram no serviço com mais de um ano de idade ($p=0,019$), assintomáticas ou com sinais clínicos iniciais da doença (presença de linfadenopatia $>0,5\text{cm}$ em mais de dois sítios, $p=0,015$) foram as que apresentaram maiores taxas de sobrevida.

9 REFERÊNCIAS

- [1] Connor EM, Sperling RS, Gelber R, Kiselev P, Scott G, O'Sullivan MJ, et al. **Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group.** *N Engl J Med*, 1994; 331:1173-1180.
- [2] Brasil. Ministério da Saúde - Secretaria de Vigilância em Saúde - Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. **Boletim Epidemiológico - Aids e DST. Ano III - nº 1 - 27ª à 52ª semanas epidemiológicas - julho a dezembro de 2013. Ano III - nº 1 - 01ª à 26ª semanas epidemiológicas - janeiro a junho de 2014.** ISSN: 1517-1159. *Ministério da Saúde*. Brasília, 2014. www.aids.gov.br
- [3] Miranda AE, Soares RA, Prado BC, Monteiro RB & Figueiredo NC. **Mother to child transmission of HIV in Vitória, Brazil: Factors associated with lack of HIV prevention.** *AIDS Care*, 2005; 17(6):721-728.
- [4] Matida LH, Ramos Jr. AN, Moncau JEC, Marcopito LF, Marques HHS, Succi RCM, Della Negra M, Hearst N, Grupo Brasileiro de Estudo da Sobrevida em Crianças com AIDS. **AIDS by mother-to-child transmission: survival analysis of cases followed from 1983 to 2002 in different regions of Brazil.** *Cad. Saúde Pública*, 2007; 23 (S3):S435-S444.
- [5] Succi RCM and Grupo de Estudo da Sociedade Brasileira de Pediatria para Avaliar a Transmissão Materno-Infantil do HIV. **Mother-to-child transmission of HIV in Brazil during the years 2000 and 2001: results of a multi-centric study. Transmissão vertical do HIV no Brasil em 2000 e 2001: resultados de um estudo multicêntrico.** *Cad. Saúde Pública*, 2007; 23(S3):S379-S389.
- [6] Gonçalves VLMA , Troiani C, Ribeiro AA, Spir PRN, Gushiken EKK, Vieira RB and Prestes-Carneiro LE. **Vertical transmission of HIV-1 in the western region of the State of São Paulo.** *Rev Soc Bras Med Trop*, 2011; 44(1):4-7.
- [7] Cooper ER, Charurat M, Mofenson L, Hanson IC, Pitt J, Diaz C, Hayani K, Handelsman E, Smeriglio V, Hoff R, Blattner W; Women and Infants' Transmission Study Group. **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; Apr 15;29(5):484-494.

- [8] Frange P, Burgard M, Lachassinne E, Le Chenadec J, Chaix M-L, Chaplain C, Warszawski J, Dolfus C, Faye A, Rouzioux C, Blanche S, for the ANRS French Perinatal Cohort Study Group. **Late postnatal HIV infection in children born to HIV-1-infected mothers in a high-income country.** *AIDS*, 2010; 24:1771-1776.
- [9] Mofenson LM. **Prevention in Neglected Subpopulations: Prevention of Mother-to-Child Transmission of HIV Infection.** *Clin Inf Dis*, 2010; 50(Suppl 3):S130-S144.
- [10] Miranda AE, Alves MC, Neto RL, Areal KR and Gerbase AC. **Seroprevalence of HIV, Hepatitis B Virus, and Syphilis in Women at Their First Visit to Public Antenatal Clinics in Vitória, Brazil.** *Sexually Transmitted Diseases*, 2001; 28(12):710-713.
- [11] Miranda AE, Rosetti Filho E, Trindade CR, Gouvêa GM, Costa DM, Oliveira TG, França LC e Dietze R. **Prevalência de sífilis e HIV utilizando testes rápidos em parturientes atendidas nas maternidades públicas de Vitória, Estado do Espírito Santo.** *Rev Soc Bras Med Trop*, 2009; 42(4):386-391.
- [12] Moreira-Silva SF, Frauches DO, Prebianchi PA, Neves TM, Yamaguti EP, Lima APB. **Impacto da Terapia Anti-Retroviral nas Internações Hospitalares de Crianças com AIDS em Vitória-ES.** *Jornal Brasileiro de Aids*, 2008; 9(3):104-110.
- [13] Mocroft A, Vella S, Benfield TL, Chiesi A, Miller V. **Changing patterns of mortality across Europe in patients infected with HIV-1.** EuroSIDA Study Group. *Lancet*, 1998; 352 (9142):1725 – 1730.
- [14] Nesheim SR, Kapogiannis BG, Soe MM, et al. **Trends in opportunistic infections in the pre- and post-highly active antiretroviral therapy eras among HIV-infected children in the Perinatal AIDS Collaborative Transmission Study, 1986–2004.** *Pediatrics*, 2007; 120:100–109.
- [15] Candiani TMS, Pinto JA, Cardoso CAA, Carvalho IR, Dias ACM, Carneiro M, Goulart EA. **Impact of highly active antiretroviral therapy (HAART) on the incidence of opportunistic infections, hospitalizations and mortality among children and adolescents living with HIV/AIDS in Belo Horizonte, Minas Gerais State, Brazil.** *Cad. Saúde Pública*, 2007; 23 (Supl. 3): S414-S423.

- [16] Cross Continents Collaboration for Kids (3Cs4kids) Analysis and Writing Committee. **Markers for predicting mortality in untreated HIV-infected children in resource-limited settings: a meta-analysis.** *AIDS*, 2008; 22:97–105.
- [17] Collins IJ, Jourdain G, Hansudewechakul R, Kanjanavanit S, Hongsiriwon S, Nngampiyasukul C, Sriminiphant S, Technakunakorn P, Ngoo-Gian-Huong N, Duong T, Le Coeur S, Jaffar S and Lallemand M. **Long-term survival of HIV-infected children receiving a antiretroviral therapy in Thailand: a 5-year observational cohort study.** *Clin Infect Dis*, 2010; 127:e423-e441.
- [18] Araújo Cardoso CA; Pinto JA; Candiani TMS; Carvalho IR; Linhares RM; Goulart EMA. **The impact of highly active antiretroviral therapy on the survival of vertically HIV-infected children and adolescents in Belo Horizonte, Brazil.** *Mem Inst Oswaldo Cruz*, 2012; 107(4):532-538.
- [19] Dollfus C, Le Chenadec J, Faye A, Blanche S, Briand N, Rouzioux C and Warszawski J. **Long-Term Outcomes In Adolescents Perinatally Infected with HIV-1 and Follow Up since Birth in the French Perinatal Cohort. (EPF/ANRS CO10).** *Clin Infect Dis*, 2010; 51:214-224.
- [20] Kapogiannis BG, Soe M M, Nesheim SR, Sullivan KM, Abrams E, Farley J, Palumbo P, Koenig LJ and Bulterys M. **Trends in Bacteremia in the Pre-and Post-Highly Active Antiretroviral Therapy Era Among HIV-Infected Children in teh US Perinatal AIDS Collaborative Transmission Study (1986-2004).** *Pediatrics*, 2008; 121:e1229-e1239.
- [21] Dunn D, Woodburn P, Duong t, Peto J, Phillips A, Di Gibb, and Porter K, for the HIV Paediatric Prognostic Markers Collaborative Study (HPPMCS) and the Concerted Action on Sero-Conversion to AIDS and Death in Europe (CASCADE) Collaboration. **Current CD4 Cell Count and the Short-Term Risk of AIDS and Death before the Availability of Effective Antiretroviral Therapy in HIV-Infected Children and Adults.** *JID*, 2008; 197:398-404.
- [22] Ramos Jr.NA, Matida LH, Hearst N and Heukelbach J. **AIDS in Brazilian Children: History, Surveillance, Antiretroviral Therapy, and Epidemiologic Transition, 1984-2008.** *AIDS PATIENT CARE and STDs*, 2011; (25)4:245-255.
- [23] Kapogiannis BG, Soe MM, Nesheim SR, Abrams E, J. Carter RJ, Farley J, Palumbo P, Koenig LJ, and Bulterys M. **Mortality Trends in the US Perinatal AIDS**

Collaborative Transmission Study (1986–2004). *Clin Infect Dis*, 2011; 53:1024-1034.

[24] Peacock-Villada E, Richardson BA, John-Stewart GC2011. **Post-HAART outcomes in pediatric populations: comparison of resource-limited and developed countries.** *Pediatrics*, 2011; 127: 423-441.

[25] Matida LH, Ramos Jr AN, Marques HHS, Della Negra M, Succi RCM, Hearst N e Grupo Nacional de Estudos de Sobrevivência em Crianças com HIV/AIDS. **Ampliação da sobrevivência de crianças com AIDS: uma resposta brasileira sustentável.** Coordenação Nacional de DST-AIDS. Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico - Aids e DST Ano V - nº 1 - 27^a - 52^a - semanas epidemiológicas - julho a dezembro de 2007 Ano V - nº 1 - 01^a - 26^a - semanas epidemiológicas - janeiro a junho de 2008. <http://www.aids.gov.br/>

[26] Violari A, Paed FC, Cotton MF, Med M, Gibb DM, Babiker AG, Steyn J, Madhi SA, Jean-Philippe P, McIntyre JA, for the CHER Study Team . **Early antiretroviral therapy and mortality among HIV-infected infants.** *N Engl J Med*, 2008; 359: 2233-2444.

[27] Goetghebuer T, Haelterman E, Le Chenadec J, Dollfus C, Gibb D, Judd A, Green H, Galli L, Ramos JT, Giaquinto C, Warszawski J, Levy J, for the European Infant Collaboration group. **Effect of early antiretroviral therapy on the risk of AIDS/death in HIV-infected infants.** *AIDS*, 2009; 23:597-604.

[28] Bakanda C, Birungi J, Mwesigwa R, Nachega JB, Chan K, et al. (2011). **Survival of HIV-Infected Adolescents on Antiretroviral Therapy in Uganda: Findings from a Nationally Representative Cohort in Uganda.** *PLoS ONE* 6(4):e19261, 2011.

[29] Matida LH, Ramos Jr. AN, Heukelbach J, Sañudo A, Succi RCM, Marques HHS, Della Negra M, Hears N. **Improving survival in children with AIDS in Brazil: results of the second national study, 1999-2002.** Ampliação da sobrevivência em crianças com AIDS no Brasil: resultados do segundo estudo nacional de 1999 a 2002. *Cad. Saúde Pública*, 2011; 27 (Sup 1):S93-S103.

[30] Hazra R, Siberry GK, and Mofenson LM. **Growing Up with HIV: Children, Adolescents, and Young Adults with Perinatally Acquired HIV Infection.** *Annu Rev Med*, 2010; 61:169-85.

- [31] World Health Organization. **Antiretroviral Therapy of HIV Infection in Infants and Children: towards universal access: recommendations for a public health approach – 2010 revision.** Geneva: *World Health Organization*, 2010. www.who.org.
- [32] Van Dyke RB, Patel K, Siberry GK, Burchett SK, Spector SA, Chernoff MC, Read JS, Monfenso LM, and Seage III GR, for the Pediatric HIV/AIDS Cohort Study. **Antiretroviral Treatment of U.S. Children with Perinatally-Acquired HIV Infection: Temporal Changes in Therapy between 1991 and 2009 and Predictors of Immunologic and Virologic Outcomes.** *J Acquir Immune Defic Syndr.*, 2011; 57(2):165-173.
- [33] Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). **THE GAP REPORT 2014.** *UNAIDS / WHO*. <http://www.unaids.org/documents>.
- [34] Brasil. Ministério da Saúde - Secretaria de Vigilância em Saúde - Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. **Boletim Epidemiológico – Aids e DST. Ano VIII – nº 1.** *Ministério da Saúde*. Brasília, 2012 www.aids.gov.br
- [35] São Paulo. Secretaria Estadual de Saúde. Centro de Referência e Treinamento DST/Aids-Coordenação Estadual de DST/Aids. **Dados para repensar a Aids no Estado de São Paulo: resultados da parceria entre Programa Estadual de DST/Aids e Fundação Seade.** 2010. 256p.
- [36] Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e Aids. **Recomendações para Profilaxia da Transmissão Vertical do HIV e Terapia Antirretroviral nas Gestantes.** Manual de bolso/Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Programa Nacional de DST e Aids. – Brasília: *Ministério da Saúde*, 2010, 172 p.: il. – (Série Manuais, n. 46).
- [37] Levi GC and Vitória MAA. **Fighting against AIDS: the Brazilian experience.** *AIDS*, 2002; 16:2373-2383.
- [38] Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e aids. **Critérios de definição de casos de AIDS em adultos e crianças.** / Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e aids. 2ª edição. 56p.il - (Série Manuais n. 60). Brasília: *Ministério da Saúde*, 2003.

- [39] Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. **Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção Pelo HIV em Crianças e Adolescentes.** *Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais.* – Brasília, 2014. www.aids.gov.br
- [40] Hofer CB, Oliveira RH, Machado ES, Pala A, Evangelista L, Fernandes I, and Abreu TF. **Neonatal Factors Associated with HIV Long Term Non-Progressors in a Cohort of Vertically Infected Children in Rio de Janeiro, Brazil (“Peixe” Project).** *Braz. J. Inf. Dis.*, 2009; 13(4):276-279.
- [41] Resino S, Bellón JM, Resino R, Navarro ML, Ramos JT, José MI, Mellad MJ and Munõz-Fernandez MA. **Extensive Implementation of Highly Active Antiretroviral Therapy Shows Great Effect on Survival and Surrogate Markers in Vertically HIV–Infected Children.** *Clin Infect Dis*, 2004; 38:1605-1612.
- [42] Ramos Jr. AN, Matida LH, Alencar CH, Hearst N, Heukelbach J. **Late-stage diagnosis of HIV infection in Brazilian children: evidence from two national cohort studies.** *Cad. Saúde Pública*, 2013; 29(7):1291-1300.
- [43] Zilli RH. **Vigilância e resposta à transmissão vertical do HIV.** *XLIX Congresso Brasileiro de Medicina Tropical.* Campo Grande, MS. 06 a 10 de Agosto de 2013. www.aids.gov.br
- [44] Tiemessen CT and Kuhn L. **Immune pathogenesis of pediatric HIV-1 infection.** *Curr HIV/AIDS Rep.*, 2006; 3(1):13-19.
- [45] Spira R, Lepage P, Msellati P, Van de Perre P, Leroy V, Simonon A, Karita E, Dabis F and the Mother-to-Child HIV-1 Transmission Study Group. **Natural History of Human Immunodeficiency Virus Type 1 Infection in Children: A Five-Year Prospective Study in Rwanda.** *Pediatrics* 1999; 104:e56.
- [46] Bagenda D, Nassali A, Kalyesubula I, Sherman B, Drotar D, Boivin MJ, Olness K. **Health, Neurologic, and Cognitive Status of HIV-Infected, Long-Surviving, and Antiretroviral-Naive Ugandan Children.** *Pediatrics*, 2006; 117:729-740.
- [47] Mofenson LM, Korelitz J, Meyer III WA, Bethel J, Rich K, Pahwa S, Moyo J Jr, Nugent R, Read J. **The Relationship between Serum Human Immunodeficiency**

Virus Type 1 (HIV-1) RNA Level, CD4 Lymphocyte Percent, and Long-Term Mortality Risk in HIV-1–Infected Children. *Journal Infect Dis*, 1997; 175:1725-1730.

[48] Palumbo PE, Raskino CR, Fiscus S, Pahwa S, Fowler MG, Spector SA, Englund JA, Baker CJ. **Predictive Value of Quantitative Plasma HIV RNA and CD4+ Lymphocyte Count in HIV-Infected Infants and Children.** *JAMA*, 1998; 279:756-761.

[49] Alfonzo MA, Diaz A, Siciliano L, López MG, Hung A, Garcia JF. **Functional state of CD4+ and CD8+ T lymphocytes and their role in the slow progression of HIV infection in pediatric patients.** *J. Pediatr. (Rio J.)*, 2012; 88 (2):161-168.

[50] Gray L, Newell MI, Thorne C, Peckham C, Levy J, European Collaborative Study. **Fluctuations in symptoms in human immunodeficiency virus-infected children: the first 10 years of life.** *Pediatrics*, 2001; 10(1):116-122.

[51] HIV Paediatric Prognostic Markers Collaborative Study Group. **Short-term risk of disease progression in HIV-1-infected children receiving no antiretroviral therapy or zidovudine monotheapy: a meta-analysis.** *Lancet*, 2003; 362:1605-1611.

[52] Lallemand M, Chang S, Cohen R and Pecoul B. **Pediatric HIV – A Neglected Disease?.** *N Engl J Med*, 2011; 365(7):581-583.

[53] Souza-Júnior PRB, Szwarcwald CL, Barbosa Júnior A, Carvalho MF, Castilho EA. **HIV infection during pregnancy: the Sentinel Surveillance Project, Brazil, 2002.** *Rev Saúde Pública*, 2004; 38:764-772.

[54] Soeiro CMO, Miranda AE, Saraceni V, Talhari S, Ferreira LCL. **Clinical aspects of pediatric AIDS cases notified in the state of /Amazonas, 1991-2009.** *Braz J Infect Dis*, 2011; 15(4): 411-412.

[55] Read JS, Duarte G, Hance LF, Pinto J, Gouvea MI, Cohen RA, Santos B, Teles E, Succi R, Alarcon J, Stoszek SK; NISDI Perinatal Study Group. **The NICHD International Site Development Initiative perinatal cohorts (2002-09).** *Int J Epidemiol.* 2012 Jun;41(3):642-9.

[56] Stoszek SK, Duarte G, Hance LF, Pinto J, Gouvea MI, Cohen RA, Santos B, Teles E, Succi R, Alarcon JO, Read JS; NISDI Perinatal/LILAC Study Group. **Trends in the management and outcome of HIV-1-infected women and their**

infants in the NISDI Perinatal and LILAC cohorts, 2002-2009. *Int J Gynaecol Obstet.* 2013 Jul;122(1):37-43.

[57] Shafer, W. R. The challenge of antiretroviral drug resistance in HIV-1-infected children. **O desafio da resistência à medicação antirretroviral em crianças infectadas pelo HIV-1.** *Jornal de Pediatria*, 2009; v. 85, n. 2, p. 91-94.

[58] Araújo Cardoso CA, Pinto JA, Candiani TMS, Carvalho IR, Dantas AG and Goulart EMA. **Assessment of the Prognostic Value of the World Health Organization Clinical Staging System for HIV/AIDS in HIV-Infected Children and Adolescents in a Cohort in Belo Horizonte, Brazil.** *Journal Tropical Pediatrics*, 2012; 58(5):353-359.

[59] World Health Organization. **Antiretroviral Therapy of HIV Infection in Infants and Children: towards universal access: recommendations for a public health approach – 2010 revision.** Geneva: *World Health Organization*, 2010. www.who.org.

[60] Alarcón JO, Freimanis-Hance L, Krauss M, Reyes MF, Araújo-Cardoso CA, Mussi-Pinhata MM, Cardoso E, and Hazra R, for the NISDI Pediatric Study Group 2011. **Opportunistic and Other Infections in HIV-Infected Children in Latin America Compared to a Similar Cohort in the United States.** *AIDS RESEARCH AND HUMAN RETROVIRUSES*. Volume 28, Number 3, 2012.

[61] Feitosa SMC, Cabral PC. **Anemia em pacientes HIV-positivo atendidos em um hospital universitário de Pernambuco – Nordeste do Brasil.** *Jornal Brasileiro de Doenças Sexualmente Transmissíveis*, 2011; 23 (2): 69-75.

[62] Daminelli EN, Tritinger A, Spada C. **Alterações hematológicas em pacientes infectados pelo vírus da imunodeficiência humana submetidos à terapia antirretroviral com e sem inibidor de protease.** *Rev. Bras. Hematol. Hemoter.* [serial on the Internet]. 2010; 32(1):10-15.

[63] UNAIDS. **Global report: UNAIDS report on the global AIDS epidemic 2012.** “UNAIDS / JC2417E”. Genebra. *UNAIDS/WHO*, 2012. p. 1-104.

[64] Miranda AE, Dietze R, Maciel EL, Prado TN, Caus AL, Silva MM and Golub JE. **Tuberculosis and AIDS Co-Morbidity in Children Linkage of Databases from Espírito Santo State, Brazil.** *Journal of Tropical Pediatrics*, 2011; 57(4): 296-298.

[65] Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. **Manual Técnico Para o Diagnóstico da Infecção Pelo HIV**. *Ministério da Saúde*. Brasília, dezembro de 2013. www.saude.gov.br

APÊNDICE 1 - PROTOCOLO DE COLETA DE DADOS

APÊNDICE

PROTOCOLO DE COLETA DE DADOS

PROJETO: PERFIL DAS CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM AIDS, INFECTADOS POR TRANSMISSÃO VERTICAL DO HIV, ATENDIDOS NO SERVIÇO DE ATENDIMENTO ESPECIALIZADO AIDS PEDIÁTRICO DO HOSPITAL ESTADUAL INFANTIL NOSSA SENHORA DA GLÓRIA, EM VITÓRIA-ES, PERÍODO 2001-2011

I:

Data entrada no serviço: ___/___/___	
Nome: _____	
Número do Prontuário: _____	
Data do Nascimento (dd/mm/aaaa): ___/___/___	Sexo: ___ (M=1; F=2)
Categoria de Exposição: ___ (Transmissão Vertical = 1)	
Município de Residência: _____	
Raça/Cor: ___ (Branca=1; Preta=2; Parda=3; Amarela=4; Indígena=5; ign=9)	
Situação Atual: ___ (Vivo=1; Morto=2; Ign=9)	
Data do Óbito: ___/___/___	Causa do Óbito: _____
Data da Última Consulta: ___/___/___	

II:

Transmissão vertical:	
Pré-Natal: ___ (Sim=1; Não=2; Ign=9)	No.de consultas: ___ consultas (ign=99)
Diagnóstico do HIV: ___ (Antes deste parto=1; no parto=2; no Parto=3; No pré-natal =3; ign=9)	
Profilaxia: ___ (Sim=1; Não=2; Ign=9)	
Na gestação: ___ (Sim=1; Não=2; Ign=9)	
No Parto: ___ (Sim=1; Não=2; Ign=9)	
No Recém-Nascido: ___ (Sim=1; Não=2; Ign=9)	
Parto Vaginal: ___ (Sim=1; Não=2; Ign=9)	Cesariana: ___ (Sim=1; Não=2; Ign=9)
Rotura das Membranas >4horas: ___ (Sim=1; Não=2; Ign=9)	
Aleitamento Materno: ___ (Sim=1; Não=2; Ign=9)	Tempo do Aleitamento: ___mês(es)
Categoria de exposição da mãe: ___ (UDI=1; Sexual=2; Transfusão=3; Indeterminado=4; Ign=9)	
Idade Mãe (no parto): ___ anos	

III:

Origem do diagnóstico do caso: ___ (diagnóstico de infecção da mãe antes da gravidez =1; diagnóstico da mãe no pré natal=2; diagnóstico da mãe durante/ou após este parto=3; adoecimento do caso/criança=4; diagnóstico no(a) irmão(ã)=5; ign=9)
--

IV:

Cuidador atual: ___ (Pai e/ou Mãe=1; Parentes=2; Adotivo=3; Institucionalizado=5; ign=9)
--

V:

Data da 1ª consulta: ___/___/___	
Data do diagnóstico de doença (AIDS): ___/___/___	Idade ao diagnóstico: ___ meses <u>ou</u> ano(s) (assinalar)

VI:

Tanner: ___ Data: ___/___/___ Adequado para a idade: ___ (Sim=1; Não=2; Ign=9)	
Controle Pondo-Estatural adequado para a idade: ___ (Sim=1; Não=2; Ign=9)	Data: ___/___/___

VII: DOENÇA, SINAIS OU SINTOMAS - CRITÉRIO CDC
DATA : Mês/Ano:
CARÁTER LEVE: CLASSIFICAÇÃO CLÍNICA N ou A:

1. () Aumento crônico de parótida _____/_____/_____
2. () Dermatite persistente _____/_____/_____
3. () Esplenomegalia _____/_____/_____
4. () Hepatomegalia _____/_____/_____
5. () Linfadenopatia >=0,5cm em mais de dois sítios _____/_____/_____
6. () Infecções persistentes ou recorrentes de vias aéreas superiores (OMA ou Sinusite) _____/_____/_____

CARÁTER MODERADO: CLASSIFICAÇÃO CLÍNICA B:

1. () Anemia por mais de 30 dias _____/_____/_____
2. () Candidíase Oral resistente ao tratamento em crianças > de 6 (seis) meses de idade _____/_____/_____
3. () Diarreia Recorrente ou Crônica _____/_____/_____
4. () Febre persistente com duração superior a um (1) mês _____/_____/_____
5. () Gengivo-Estomatite Herpética recorrente >1 episódio/ano _____/_____/_____
6. () Hepatite _____/_____/_____
7. () Herpes Simples em brônquios, pulmões ou TGI < 1 Mês de idade _____/_____/_____
8. () Herpes Zoster _____/_____/_____
9. () CMV antes de 1 mês de vida _____/_____/_____
10. () Leiomiossarcoma _____/_____/_____
11. () Linfopenia por mais de 30 dias _____/_____/_____
12. () Meningite Bacteriana ou Sepsis ou Pneumonia (um único episódio) _____/_____/_____
13. () Miocardiopatia _____/_____/_____
14. () Nefropatia _Alterações renais _____/_____/_____
15. () Nocardiose _____/_____/_____
16. () Pneumonia Intersticial Linfocítica (PIL) _____/_____/_____
17. () Toxoplasmose antes de 1 Mês de idade _____/_____/_____
18. () Trombocitopenia (plaquetopenia) por mais de 1 mês _____/_____/_____
19. () Tuberculose Pulmonar _____/_____/_____
20. () Varicela disseminada / H. zoster _____/_____/_____

CRITÉRIOS DEFINIÇÃO AIDS PEDIÁTRICO – MS 2004
CARÁTER GRAVE: CLASSIFICAÇÃO CLÍNICA C

- 1 Candidíase (esôfago) _____/_____/_____
2. () Candidíase de ,traquéia,brônquios,pulmão) _____/_____/_____
- 3 Citomegalovirose > 1 mês de idade _____/_____/_____
- 4 Criptococose (extra-pulmonar) _____/_____/_____
- 5 Criptosporíase em diarreia persistente _____/_____/_____
- 6 Encefalopatia pelo HIV _____/_____/_____
- 7 Herpes Simples brônquios, pulmões, TGI _____/_____/_____
- 8 Herpes simples (muco-cutânea, em criança ≥ 1 mês) _____/_____/_____
- 9 Histoplasmose disseminada _____/_____/_____
- 10 Infecções bacterianas de repetição/ múltiplas graves (pneumonia, sepsis, meningite , abscessos de órgãos internos, infecções ósteo-articulares) _____/_____/_____
- 11 Isosporíase intestinal > 1 mês _____/_____/_____
- 12 Leucoencefalopatia multifocal progressiva _____/_____/_____
- 13 Linfoma não-Hodgkin de Células B _____/_____/_____
- 14 Linfoma Primário do cérebro _____/_____/_____
- 15 Pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* _____/_____/_____
- 16 Micobacteriose disseminada _____/_____/_____
- 17 Sarcoma de Kaposi _____/_____/_____
- 18 Salmonelose (septicemia recorrente) _____/_____/_____
- 19 Síndrome da Emaciação (*AIDS wasting syndrome*)
Desnutrição grave _____/_____/_____
- 20 Toxoplasmose cerebral _____/_____/_____
- 21 Tuberculose disseminada ou extrapulmonar _____/_____/_____

VIII:

Doenças/Condições Associadas ou Não à AIDS (Malária, Dislipidemia/Lipodistrofia/ Micoses superficiais/Pancreatite/ Sífilis Congênita Infecção do Trato Urinário/ Verminose/ Mononucleose por EBV, Hepatite B, Hepatite C)

Data:

1. _____ / /
2. _____ / /
3. _____ / /
4. _____ / /
5. _____ / /

IX:

Primeiro Exame Laboratorial	Resultados	Datas (d-m-a)
HIV-RNA quantitativo	_____ cópias	_ _ - _ _ - _ _ _ _
Carga viral – cópias/log ₁₀	_____ log	
CD4	_____ mm ³ _____ %	_ _ - _ _ - _ _ _ _
Segundo Exame Laboratorial	Resultados	Datas (d-m-a)
HIV-RNA quantitativo	_____ cópias	_ _ - _ _ - _ _ _ _
Carga viral – cópias/log ₁₀	_____ log	
CD4	_____ mm ³ _____ %	_ _ - _ _ - _ _ _ _
MENOR VALOR DE CD4 JÁ APRESENTADO	_____ mm ³ _____ %	_ _ - _ _ - _ _ _ _
CARGA VIRAL MAIS ALTA JÁ APRESENTADA	_____ cópias	_ _ - _ _ - _ _ _ _
	_____ log	_ _ - _ _ - _ _ _ _
Carga viral – cópias/log ₁₀ Antes 1º esquema TARV	_____ cópias	
	_____ log	
CD4 Antes do 1º TARV	_____ mm ³ _____ %	_ _ - _ _ - _ _ _ _
Carga viral MENOR – cópias/log ₁₀ Após 1º esquema TARV	_____ cópias	_ _ - _ _ - _ _ _ _
	_____ log	
CD4 Maior Após 1º TARV	_____ mm ³ _____ %	_ _ - _ _ - _ _ _ _
Carga viral – cópias/log ₁₀ Antes do 2º TARV	_____ cópias	_ _ - _ _ - _ _ _ _
	_____ log	
CD4 Antes do 2º TARV	_____ mm ³ _____ %	_ _ - _ _ - _ _ _ _
Carga viral MENOR – cópias/log ₁₀ Após 2º esquema TARV	_____ cópias	_ _ - _ _ - _ _ _ _
	_____ log	
CD4 Maior Após 2º TARV	_____ mm ³ _____ %	_ _ - _ _ - _ _ _ _
Carga viral – cópias/log ₁₀ Antes do 3º TARV	_____ cópias	_ _ - _ _ - _ _ _ _
	_____ log	
CD4 Antes do 3º TARV	_____ mm ³ _____ %	_ _ - _ _ - _ _ _ _
Carga viral MENOR – cópias/log ₁₀ Após 3º esquema TARV	_____ cópias	_ _ - _ _ - _ _ _ _
	_____ log	

CD4 Maior Após 3° TARV	_____mm ³ _____%	_ _ - _ _ - _ _ _ _
Carga viral – cópias/log ₁₀ Antes do 4° TARV	_____ cópias _____log	_ _ - _ _ - _ _ _ _
CD4 Antes do 4° TARV	_____mm ³ _____%	_ _ - _ _ - _ _ _ _
Carga viral MENOR– cópias/log ₁₀ Após 4° esquema TARV	_____ cópias _____log	_ _ - _ _ - _ _ _ _
CD4 Maior Após 4° TARV	_____mm ³ _____%	_ _ - _ _ - _ _ _ _
Carga viral – cópias/log ₁₀ Antes do 5° TARV	_____ cópias _____log	_ _ - _ _ - _ _ _ _
CD4 Antes do 5° TARV	_____mm ³ _____%	_ _ - _ _ - _ _ _ _
Carga viral MENOR– cópias/log ₁₀ Após 5° esquema TARV	_____ cópias _____log	_ _ - _ _ - _ _ _ _
CD4 Maior Após 5° TARV	_____mm ³ _____%	_ _ - _ _ - _ _ _ _
Carga viral – cópias/log ₁₀ Antes do 6° TARV	_____ cópias _____log	_ _ - _ _ - _ _ _ _
CD4 Antes do 6° TARV	_____mm ³ _____%	_ _ - _ _ - _ _ _ _
Carga viral MENOR– cópias/log ₁₀ Após 6° esquema TARV	_____ cópias _____log	_ _ - _ _ - _ _ _ _
CD4 Maior Após 6° TARV	_____mm ³ _____%	_ _ - _ _ - _ _ _ _
Avaliação Laboratorial / por período	Resultados	Datas (d-m-a)
Carga viral – cópias/log ₁₀ Após 12 semanas ARV atual = em uso	_____ cópias _____log	_ _ - _ _ - _ _ _ _
CD4 Após 12 semanas ARV atual	_____/mm ³ _____%	_ _ - _ _ - _ _ _ _
Carga viral – cópias/log ₁₀ Após 24 semanas ARV atual	_____ cópias _____log	_ _ - _ _ - _ _ _ _
CD4 Após 24semanas ARV atual	_____/mm ³ _____%	_ _ - _ _ - _ _ _ _
Carga viral – cópias/log ₁₀ Após 36 semanas ARV atual	_____ cópias _____log	_ _ - _ _ - _ _ _ _
CD4 Após 36 semanas ARV atual	_____/mm ³ _____%	_ _ - _ _ - _ _ _ _
Carga viral – cópias/log ₁₀ Após 48 semanas ARV atual	_____ cópias _____log	_ _ - _ _ - _ _ _ _
CD4 Após 48 semanas ARV atual	_____/mm ³ _____%	_ _ - _ _ - _ _ _ _
ÚLTIMO EXAME DE Carga viral – cópias/log ₁₀	_____ cópias _____log	_ _ - _ _ - _ _ _ _
ÚLTIMO EXAME DE CD4	_____/mm ³ _____%	_ _ - _ _ - _ _ _ _

X:

Apresentou carga viral indetectável (< Abaixo do Limite de detecção) : _____ (Sim=1; Não=2; Ign=9)

Se Sim, duração em dias/ou ano desta carga viral indetectável

1: _____ dias/anos Data de Início: __/__/____

XI:

EXAME DE GENOTIPAGEM do HIV : _____ (Sim=1; Não=2; Ign=9)

Se Sim,

Primeira genotipagem Data: __/__/____

Segunda genotipagem Data: __/__/____

XII:

Datas dos exames	Resultados exames das consultas subsequentes						
	Exames solicitados	1a	2a	3ª	4ª	5a	6ª
PPD							
RX TÓRAX							
ECG							
US ABDOMINAL							
US VIAS URINÁRIAS/RINS							
US TRANSFONTANELA							
Tomografia TÓRAX							
Tomografia ABDOMEN							
Tomografia CEREBRAL							
Ressonância Magnética RNM Crânio							
DENSITOMETRIA ÓSSEA							
OUTROS							

Datas dos exames	Resultados exames por ano											
	Exames solicitados	1º	2º	3º	4º	5º	6º	7º	8º	9º	10º	11º
HBV												
HCV												
TOXO IgM e IgG												
CMV IgM e IgG												
HERPES SIMPLES IgM IgG												
EBV Epstein Baar IgM IgG												
HTLV												
VDRL												
ELISA anti HIV 1 e 2 após 18 meses de vida												
GLICEMIA EM JEJUM												
COLESTEROL TOTAL												
TRIGLICERÍDEOS												
LDL CL												
HDL CL												
TGP												
TGO												
URÉIA												
CREATININA												
AMILASE												
LIPASE												
PLAQUETAS												
HEMOGLOBINA												
OUTROS												

XII:

Profilaxia: _____ (Sim=1; Não=2; Ign=9) Se Sim:

SMT-TMP (sulfametoxazol/trimetopim) (PCP/Toxo/Infecções): _____ (Sim=1; Não=2; Ign=9)

Azitromicina/Clarithromicina (Mycobacteriose): _____ (Sim=1; Não=2; Ign=9)

Sulfadiazina/ Pirimetamina/Ac Fólnico (Toxoplasmose): _____ (Sim=1; Não=2; Ign=9)

Isoniazida (Tuberculose contato/PPD>5mm): _____ (Sim=1; Não=2; Ign=9)

Fluconazol (candidíase/fungos) -----(sim=1, não =2 , ing=9)			
XIII:			
TERAPIA ANTIRETROVIRAL UTILIZADA - TARV:			
1. AZT - ZIDOVUDINA (Retrovir;Virustat)			
2. DDI – DIDANOSINA (Videx)			
3. DDC – ZALCITABINA (Hivid)			
4. 3TC – LAMIVUDINA (Eпивir)			
5. D4T – ESTAVUDINA (Zeritavir)			
6. AZT + 3TC (único comprimido) (Biovir)			
		MOTIVO DA TROCA:	
7. IDV - INDINAVIR (Crixivan)		(1). Falha Clínica _ PIORA CD4/DOENÇA	
8. SQV - SAQUINAVIR (Invirase)		(2). Falha Laboratorial _ AUMENTO CV	
9. RTV - RITONAVIR (Norvir)		(3). Resistência na Genotipagem	
10. NFV - NELFINAVIR (Viracept)		(4). Intolerância / Vômito/diarreia/Evento adverso	
11. NVP - NEVIRAPINA (Viramune)		(5). Falha na Adesão	
12. DELAVIRDINA (Rescriptor)		(8). Toxicidade Aumento TGO/TGP/AMILASE	
13. EFV - EFAVIRENZ (Sustiva; Stocrin)		(9). Ignorado	
14. APV - AMPRENAVIR (Agenerase)			
15. ABC - ABACA VIR (Ziagen; Ziagenavir)			
16. LPV/R - KALETRA - Lopinavir/Ritonavir;			
17. ATV – ATAZANAVIR/ ritonavir			
18. TDF - TENOFOVIR			
19. FPV – FOSAMPRENAVIR / ritonavir			
20. DRV - DARUNAVIR / ritonavir			
21. TPV – TIPRANAVIR / ritonavir			
22. EFV - ENFUVIRTIDE T20			
23. RAL - RALTEGRAVIR			
24. ETV - ETRAVIRINE			
25. OUTRO: _____			
	ESQUEMAS DE TARV	Data Início	Data Término
1º <input type="checkbox"/> terapia dupla: () e ()		___/___/___	___/___/___ ()
2º <input type="checkbox"/> terapia dupla: () e ()		___/___/___	___/___/___ ()
3º <input type="checkbox"/> terapia dupla: () e ()		___/___/___	___/___/___ ()
4º <input type="checkbox"/> terapia tripla: () e () e ()		___/___/___	___/___/___ ()
5º <input type="checkbox"/> terapia tripla: () e () e ()		___/___/___	___/___/___ ()
6º <input type="checkbox"/> terapia tripla: () e () e ()		___/___/___	___/___/___ ()
7º <input type="checkbox"/> terapia quádrupla: () e () e () e ()		___/___/___	___/___/___ ()
8º <input type="checkbox"/> terapia quádrupla: () e () e () e ()		___/___/___	___/___/___ ()
9º <input type="checkbox"/> terapia quádrupla: () e () e () e ()		___/___/___	___/___/___ ()
10º <input type="checkbox"/> terapia quádrupla: () e () e () e () e ()		___/___/___	___/___/___ ()
XIV:			
Peso: _____ Kg	Altura: _____ Cm	IMC: _____	
Classificação clínica inicial: _____	Data de Início: ___/___/___		
Classificação clínica atual: _____	Data de Início: ___/___/___		
Número total de esquemas terapêuticos: _____			
Interação Hospitalar: _____ (Sim=1; Não=2; Ign=9)			
Interação/ano: 1. ___/___/___; 2. ___/___/___; 3. ___/___/___			
Causa da interação/ano 1. _____; 2. _____; 3. _____; 4) _____			
Data da última interação hospitalar: ___/___/___			

ANEXO I - CARTA DE APROVAÇÃO NO CEP



COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - CEP
HOSPITAL INFANTIL NOSSA SENHORA DA GLÓRIA
SECRETARIA DE SAÚDE DO ESTADO DO ESPÍRITO SANTO

Vitória, 24 de novembro de 2009.

Do : Prof. Dr. Valmin Ramos da Silva
Coordenador
Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Infantil Nossa Senhora da Glória

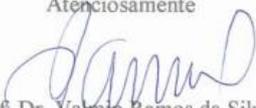
Para: Sandra Fagundes Moreira-Silva
Pesquisador(a) Responsável pelo Projeto de Pesquisa intitulado: **“Perfil das crianças expostas à infecção pelo HIV atendidas no Hospital Infantil Nossa Senhora da Glória, 2005-2009”**.

Senhor(a) pesquisador(a),

Informamos à Vossa Senhoria, que o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Infantil Nossa da Glória, após analisar o Projeto de Pesquisa , nº de **Registro no CEP-50/2009**, intitulado: **“Perfil das crianças expostas à infecção pelo HIV atendidas no Hospital Infantil Nossa Senhora da Glória, 2005-2009”**, cumprido os procedimentos internos desta instituição, bem como as exigências das Resoluções 196 de 10.10.96, **APROVOU** o referido projeto, em Reunião ordinária realizada em 24 de novembro de 2009.

Gostaríamos de lembrar que cabe ao pesquisador elaborar e apresentar os relatórios parciais e finais de acordo com a resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196 de 10/10/96, inciso IX.2. letra “c”.

Atenciosamente


Prof. Dr. Valmin Ramos da Silva
Coordenador do CEP-HINSG

ANEXO II - EMENDA APROVADA NO CEP

**GOVERNO DO ESTADO DO ESPÍRITO SANTO
SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE
Comitê de Ética em Pesquisa
Hospital Infantil Nossa Senhora da Glória**

Vitória, 20 de setembro de 2012.

Da: Profa. Dra. Silvia Moreira Trugilho
Coordenadora
Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Infantil Nossa Senhora da Glória

Para: Sandra Fagundes Moreira-Silva
Pesquisador(a) Responsável pelo Projeto de Pesquisa intitulado: **“Perfil das crianças expostas à infecção pelo HIV atendidas no HINSG – 2005-2009”**.

Senhor(a) pesquisador(a)

Informamos à Vossa Senhoria que o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Infantil Nossa da Glória analisou e aprovou sem restrições emenda (ampliação do período de estudo, de 2000 a dezembro de 2014, ampliação da equipe de pesquisa; inclusão do perfil de manifestações clínicas, co-morbidade e análise de sobrevivência das crianças) ao projeto intitulado: **“Perfil das crianças expostas à infecção pelo HIV atendidas no HINSG – 2005-2009”**, nº de Registro no CEP-50/2009, em Reunião Ordinária realizada em 18 de setembro de 2012. Informamos necessidade de mudança do título do trabalho para **“Perfil das crianças expostas à infecção pelo HIV atendidas no HINSG – 2000-2014”**, em virtude da ampliação do período de estudo.

Ressaltamos a necessidade de envio de relatórios parciais e finais de acordo com a resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196 de 10/10/96, inciso IX.2. letra “c”

Atenciosamente


Profa. Dra. Silvia Moreira Trugilho
Coordenadora do CEP-HINSG/SESA

ANEXO III - ARTIGO PUBLICADO: COMORBIDITIES IN CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH AIDS ACQUIRED BY HIV VERTICAL TRANSMISSION IN VITÓRIA, BRAZIL

OPEN ACCESS Freely available online

PLOS ONE

Comorbidities in Children and Adolescents with AIDS Acquired by HIV Vertical Transmission in Vitória, Brazil

Sandra F. Moreira-Silva^{1,3}, Eliana Zandonade², Diana O. Frauches¹, Elisa A. Machado³, Lays Ignacia A. Lopes³, Livia L. Duque¹, Polyana P. Querido¹, Angélica E. Miranda^{3*}

1 Infectious Diseases Ward, Nossa Senhora da Glória State Children's Hospital (Serviço de Infectologia do Hospital Estadual Infantil Nossa Senhora da Glória – SI-HEINSG), Vitória-Espírito Santo (ES), Brazil, **2** Department of Statistics, Federal University of Espírito Santo (Universidade Federal do Espírito Santo – UFES), Vitória-Espírito Santo (ES), Brazil, **3** Post-Graduate Program in Infectious Diseases, Federal University of Espírito Santo (Universidade Federal do Espírito Santo – UFES), Vitória-Espírito Santo (ES), Brazil

Abstract

Background: Studying diseases associated with AIDS is essential for establishing intervention strategies because comorbidities can lead to death. The objectives were to describe the frequency of comorbidities and verify their distribution according to demographic, epidemiological and clinical data as well as to classify diseases in children and adolescents with AIDS in Vitória, Brazil.

Methods: A retrospective cohort study was conducted among children with AIDS, as defined according to the criteria established by the Ministry of Health, who acquired HIV via vertical transmission, were aged 0 to 18 years, and were monitored at a referral hospital from January 2001 to December 2011.

Results: A total of 177 patients were included, of whom 97 were female (55%). There were 60 patients (34%) <1 year old, 67 patients (38%) between the ages of 1 and 5, and 50 patients (28%) ≥6 years of age included at the time of admission to the Infectious Diseases Ward. Regarding clinical-immunological classification, 146 patients (82.5%) showed moderate/severe forms of the disease at the time of admission into the Ward, and 26 patients (14.7%) died during the study. The most common clinical signs were hepatomegaly (81.62%), splenomegaly (63.8%), lymphadenopathy (68.4%) and persistent fever (32.8%). The most common comorbidities were anaemia (67.2%), pneumonia/septicaemia/acute bacterial meningitis (ABM) (64.2%), acute otitis media (AOM)/recurrent sinusitis (55.4%), recurrent severe bacterial infections (47.4%) and dermatitis (43.1%). An association between severe clinical-immunological classification and admission to the Ward for children aged less than one year old was found for several comorbidities ($p < 0.001$).

Conclusion: Delayed diagnosis was observed because the majority of patients were admitted to the Infectious Diseases Ward at ≥1 year of age and were already presenting with serious diseases. The general paediatrician should be alert to this possibility to make an early diagnosis in children infected with HIV.

Citation: Moreira-Silva SF, Zandonade E, Frauches DO, Machado EA, Lopes LIA, et al. (2013) Comorbidities in Children and Adolescents with AIDS Acquired by HIV Vertical Transmission in Vitória, Brazil. PLoS ONE 8(12): e82027. doi:10.1371/journal.pone.0082027

Editor: Nicolas Sluis-Cremer, University of Pittsburgh, United States of America

Received August 29, 2013; Accepted October 25, 2013; Published December 4, 2013

Copyright: © 2013 Moreira-Silva et al. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Funding: The authors have no support or funding to report.

Competing interests: The authors have declared that no competing interests exist.

* E-mail: espinosa@ndi.ufes.br

Introduction

The use of antiretroviral therapy (ART) has reduced the morbidity and mortality of AIDS cases and has altered the pattern of the causes of death in these patients. Therefore, studying the diseases associated with AIDS is an important tool for establishing intervention strategies for this population [1].

The clinical course of AIDS is faster in children than in adults due to their immunological immaturity [2]. Diagnosis in children is a challenge because clinical presentations resemble other common childhood diseases. Clinical manifestations include

the following: prolonged or recurrent fever (often considered to be of unknown origin); recurrent or chronic diarrhoea; generalised lymphadenopathy; persistent or chronic cough; recurrent upper respiratory tract infections (URTI), including sinusitis and otitis; recurrent pneumonia; persistent oral candidiasis; delayed somatic growth; skin lesions, especially eczema; hepatosplenomegaly; and delayed neuropsychomotor development [3].

Early diagnosis of HIV infection, both in children born to seropositive mothers before or during pregnancy or childbirth and in children with nonspecific constitutional symptoms who

require recurrent medical attention, will determine the prognosis of these children [4]. Children diagnosed as infected with HIV have a higher frequency of infections, and the infections are often more severe. Follow-up of these children is important to educate the families about the seriousness of AIDS and its consequences for quality of life [5].

In the state of Espírito Santo (Brazil) between 1985 and December of 2011, there were 8,505 reported cases of AIDS, and 377 of these cases were in children under the age of 13 years, comprising 4.4% of all cases. Almost all of these cases occurred through vertical transmission. There has been a considerable decrease in this type of exposure in the state of Espírito Santo, as shown by the number of cases observed in children under 5 years of age, which fell from 27 cases in 2000 to 3 cases in 2011. The incidence rate of AIDS in children less than 5 years old in 2011 was 2.49/100.000inhabitant. However, new cases still occur each year, and primary care for expectant mothers should be complete and of better quality [6].

The goal of this study was to describe the frequency of comorbidities and to verify their distributions according to demographic, epidemiological and clinical data for the classification of cases of children and adolescents with AIDS in Vitória, Espírito Santo, Brazil.

Methods

This study was submitted and approved by the Research Ethics Committee of the "Nossa Senhora da Glória" State Children's Hospital (Hospital Estadual Infantil Nossa Senhora da Glória – HEINSG) under number 50/2009. Children's parents or legal tutors signed the written informed consent.

A retrospective cohort study was conducted in children infected with HIV through vertical transmission who were observed at a paediatric AIDS referral hospital between January 2001 and December 2011. This hospital is linked to the Unified Health System (Sistema Único de Saúde – SUS) of the state of Espírito Santo, and it is a tertiary referral hospital for urgent care/emergencies and paediatric specialties for populations 0-18 years of age.

The population of this study consisted of all patients with AIDS acquired by HIV vertical transmission, aged 0 to 18 years, with a diagnosis defined according to the criteria established by the Brazilian Ministry of Health [4].

The study protocol considered the follow-up period for patients in the Infectious Diseases Ward and included the collection of demographic information, data related to family and diagnostic condition, plasma HIV viral load, CD4+ T lymphocyte count, congenital syphilis, and comorbidities according to the criteria established by the Centers for Disease Control and Prevention (CDC), in accordance with the period in which they were diagnosed [7]. All of the infections were classified with presumptive or definitive diagnoses according to the criteria used by the Brazilian Ministry of Health to define paediatric AIDS [4]. Suggestive diagnoses were accepted in cases of pulmonary tuberculosis and pneumonia caused by *P. jirovecii* due to diagnostic difficulty. The invasive bacterial infections considered were pneumonia, septicaemia and meningitis.

The data were processed using the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) for Windows, version 18.0. To evaluate the information about plasma HIV viral load and CD4+ T lymphocyte counts, the means, medians and interquartile ranges (IQRs) were computed. All of the other variables were analysed by calculating the relative frequency. A chi-squared test or Fisher's exact test, whichever was the most appropriate, was used to measure the association between comorbidities (outcome) and the severity of the clinical-immunological changes as well as age at time of admission to the Infectious Diseases Ward. The level of significance considered was 5%.

Results

This study included 177 patients with AIDS due to HIV vertical transmission; 80 patients (45%) were male, and 97 patients (54.8%) were female. There was a predominance of mixed race (111; 62.7%), and their ages were distributed as follows: 33.9% (60) less than 1 year old, 37.9% (67) between 1 and 5 years old, and 28.2% (50) 6 or more years old. The majority of patients, 124 (70%), came from five municipalities that make up the metropolitan area of Vitória. A total of 106 patients (106/175, 60.6%) lived with their parents. There was no difference regarding temporal trend analysis of cases of AIDS in children regarding CDC paediatric HIV disease categories (Figure 1).

The median patient follow-up was 5 years, with an interquartile range of 2 to 8 years and a maximum follow-up of 11 years. At the time of admission to the Infectious Diseases Ward, 146 patients (82.5%) showed a moderate/severe clinical-immunological classification (B2, B3, C1, C2, or C3). Diagnosis was made in 75/174 children (43%) due to illness. During this period, there were 26 deaths (14.7%), but two cases were not included in the study, one death occurred after a hospital transfer and one death after treatment abandonment (Table 1). A total of 11 patients (6.2%) were transferred, 8 patients (4.5%) did not continue follow-up and 158 patients (89.3%) continued follow-up, including the 24 deaths occurred during this period.

Among the 175 patients with available data on their first CD4+ T lymphocyte counts, the median was 845.0 cells/ μ L (IQR: 440-1352). The median viral load was 18,000 copies/mL (IQR: 30,900-750,000), and the log median initial HIV viral load was 5.25 (IQR: 4.47 - 5.98). Among the 162 patients with available data on their first CD8+ T lymphocyte counts, the median was 1,270.0 (IQR: 839.0 - 2,091.8).

The main clinical signs shown by patients were hepatomegaly in 81.6% (142/174), splenomegaly in 63.8% (111/174), lymphadenopathy in 68.4% (119/174) and persistent fever in 32.8% (57/174). Regarding the frequency of diagnosed comorbidities, it was observed that chronic anaemia (117/174, 67.2%), a first episode of invasive bacterial infection (pneumonia [PN], acute bacterial meningitis [ABM] or septicaemia [111/173, 64.2%]), acute otitis media (AOM) or recurrent sinusitis (97/175, 55.4%), other episodes of severe bacterial infections (PN, ABM or septicaemia, 82/173, 7.4%), dermatitis (75/174, 43.1%), prolonged diarrhoea or gastroenteritis (GE) (71/174, 40.8%) and candidiasis (60/174,

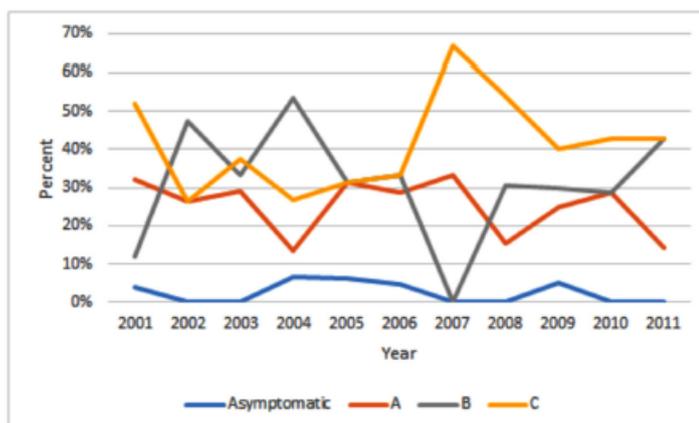


Figure 1. Temporal trend analysis during the 11 years of cases of AIDS in children in Vitoria, Brazil, regarding CDC pediatric HIV disease categories (A, B and C).

doi: 10.1371/journal.pone.0082027.g001

34.5%) were the most frequent (in decreasing order) and that mycobacterial disease, progressive multifocal leukoencephalopathy and cryptosporidiosis were the least frequent; furthermore, there were no cases of pulmonary herpes simplex or histoplasmosis. There were 24/177 cases (13.6%) of tuberculosis, and the state of immunosuppression in these cases was significant ($p=0.001$). None of the patients with tuberculosis made use of isoniazid prophylaxis, and only 3 patients with TB/HIV co-infection showed a PPD ≥ 5 mm (Table 2).

The comorbidities that showed a significant difference ($p<0.05$) in relation to the clinical-immunological classification were as follows: chronic anaemia; a first episode of PN, ABM or septicaemia; prolonged diarrhoea or GE; other episodes of serious bacterial infections; tuberculosis; *Pneumocystis jirovecii* pneumonia; wasting syndrome; HIV-related encephalopathy; HIV-related hepatitis; thrombocytopenia; candidiasis; and dermatitis (Table 3).

Regarding the patients' age at the time of admission to the Infectious Diseases Ward (Table 4), children less than one year old showed a difference in the frequency of several diseases to a statistically significant degree: anaemia; a first episode of PN, ABM or septicaemia; prolonged diarrhoea or GE; HIV-related hepatitis; candidiasis; others episodes of severe bacterial infections; *Pneumocystis jirovecii* pneumonia; wasting syndrome; and dermatitis. Chronic swelling of the parotid gland, lymphadenopathy, and lymphocytic interstitial pneumonia (LIP) were more frequent in children older than one year.

Table 5 describes the characteristics of mothers of the 177 children. The type of HIV exposure was sexual transmission in 134 mothers (75.7%), the use of injectable drugs in 16 mothers (9%), blood transfusion in 2 mothers (1.1%) and unknown in 25

mothers (14.2%). In 118 cases (66.7%), maternal HIV was diagnosed after the delivery of the child, and only 12/175 mothers (6.9%) underwent the complete protocol to prevent HIV vertical transmission (gestation/delivery/NB and no breastfeeding). A total of 56/89 mothers (62.9%) breastfed their infants. Regarding antenatal care, 95 mothers (53.7%) had access to antenatal care, but of those, 49 women (51.6%) were diagnosed with HIV after delivery. Delivery was vaginal in 52/86 (60.5%) of these women.

Discussion

In this study, a high frequency of comorbidities was observed in children treated at a tertiary referral hospital for urgent care/emergencies and paediatric specialties. This high frequency can be explained by this hospital being the main public paediatric referral hospital for AIDS in the state of Espírito Santo, and many children come in at advanced ages with a late diagnosis of HIV exposure/infection. Children infected with HIV by vertical transmission, according to a recent study, exhibit a bimodal clinical progression. Thus, 10-30% of patients, called rapid progressors, begin to show symptoms of AIDS in their first year of life, and a small group of patients, called slow progressors, remain asymptomatic for many years and can even reach school age unaffected [8].

Several children in our study showed moderate and severe manifestations, with 23.7% patients classified as clinical category C3, most of whom had high HIV viral loads. In a meta-analysis of mortality predictors among untreated HIV-infected children in Africa and Brazil, the CD4% and CD4+ T lymphocyte count were the most important predictors of mortality, followed by low body weight for age and haemoglobin level [9]. Other Brazilian studies described clinical symptoms

Table 1. Profile of patients with AIDS due to vertical HIV transmission observed at SI-HEINSG in the period of 2001 to 2011, Vitória - Brazil (N=177).

Variable	Categories	N	%
Sex	Male	80	45.0
	Female	97	55.0
Race/colour	Caucasian	34	19.0
	Black	30	17.0
	Mixed Race	111	63.0
	Asian	2	1.0
Age at admission to the Infectious Diseases Ward	Less than 1 year	60	34.0
	1 to 5 years	67	38.0
Area of residence	6 years or more	50	28.0
	Urban	124	70.0
Caregiver	Rural	44	24.9
	Father/mother	106	60.6
	Other states	9	5.1
Case diagnosis (N=174)	Father/mother	44	25.1
	Due to child illness	75	43.0
	Adoptive	11	6.3
	Institution	14	8.0
HIV viral load	Due to child illness	75	43.0
	< 100,000 copies/ml	72	41.7
Nadir CD4 < 15%	≥ 100,000 copies/ml	102	58.3
	Yes	85	48.5
Current situation	No	92	52.5
	Alive	151	85.3
Clinical-Immunological category	Deceased	26	14.7
	A1	31	17.5
	A2	17	9.6
	A3	2	1.1
	B1	24	13.6
	B2	20	11.3
	B3	11	6.2
	C1	15	8.5
	C2	15	8.5
C3	42	23.7	

doi: 10.1371/journal.pone.0082027.t001

and immunological disorders in children and adolescents infected with HIV and the disease progression [10,11,12,13].

Anaemia was the most prevalent comorbidity in all age groups at the time of admission to the hospital service, and it was more frequent in children less than 1 year old and in severe clinical-immunological category C3 patients. Anaemia was more prevalent in our study and had a statistically significant ($p=0.007$) association in children with severe clinical-immunological alterations. Recent studies in HIV-positive individuals have shown that anaemia is one of the most common haematological manifestations, some data have suggested that bone marrow suppression is the primary pathophysiological mechanism of anaemia in these patients [14,15]. Bacterial infections were frequent in our sample, more than sixty percent of the children develop at least one episode of bacteraemia, even with ART use, most likely due to a late diagnosis of HIV infection. An American study found a significant decrease in the incidence of bacteraemia and a

Table 2. Diagnosed comorbidities in patients with AIDS due to HIV vertical transmission treated at SI-HEINSG in the period of 2001 to 2011, Vitória/ES - Brazil (N=177).

Diagnosed comorbidities	N	%
Chronic anaemia	117	67.2
First episode of PN, ABM or septicaemia	111	64.2
Acute otitis media or recurrent sinusitis	97	55.4
Recurrent severe bacterial infection	82	47.4
Dermatitis	75	43.1
Prolonged diarrhoea or gastroenteritis	71	40.8
Candidiasis	60	34.5
Varicella or herpes zoster	50	28.7
Wasting syndrome	39	22.4
Pneumocystis	34	19.7
Lymphocytic interstitial pneumonia	34	19.2
HIV-related hepatitis	32	18.4
HIV-related encephalopathy	25	14.4
Thrombocytopenia	24	13.8
Tuberculosis	24	13.6
Chronic swelling of the parotid gland	23	13.4
Cytomegalovirus infection	17	9.7
Dyslipidaemia	12	6.9
Toxoplasmosis	12	6.9
Pancreatitis	9	5.2
Cardiomyopathy	5	2.9
Congenital syphilis	5	2.8
Gingivostomatitis or recurrent herpes	5	2.9

Others: renal disorders, cryptococcosis, Isosporiasis, lymphoma, cryptosporidiosis, progressive multifocal leukoencephalopathy and disseminated mycobacteriosis. PN: pneumonia; ABM: acute bacterial meningitis.

doi: 10.1371/journal.pone.0082027.t002

prolongation of the time to the first episode of bacteraemia after the advent of potent ART [16].

A total of 14% children in our sample presented with tuberculosis (TB). The severe state of immunosuppression in these cases was significant ($p=0.001$), and tuberculosis was significantly associated with an age at admission to the Infectious Diseases Ward of less than one year ($p=0.02$). A previous study on the prevalence of AIDS in children diagnosed with active TB in the state of Espírito Santo showed 411 cases of paediatric TB from 2000 to 2006, and 27 of these children (7%) were co-infected with AIDS [17]. In a Chilean study, of 246 children with AIDS due to HIV vertical transmission, six presented with TB/HIV co-infection [18].

Another relatively common manifestation in children with AIDS that is rarely observed in adults is lymphocytic interstitial pneumonia (LIP), which is characterised by diffuse chronic interstitial pneumonia with a follicular lymphocytic infiltrate that may progress to cor pulmonale due to cardiac abnormalities, resulting in a continuous increase in pulmonary vascular resistance [19]. The frequency of LIP in our study was 19.5%, and the LIP was significantly associated with the group of children over one year of age ($p=0.001$). *Pneumocystis jirovecii* pneumonia has the highest incidence in HIV-infected children

Table 3. Relationship between comorbidity and clinical-immunological abnormalities in patients with AIDS due to HIV vertical transmission treated at SI-HEINSG in the period of 2001 to 2011 (N=177).

Comorbidity / Clinical-immunological abnormalities	Severe*		Not severe		p-value
	N	%	N	%	
Chronic anaemia	67	79.8	50	55.6	0.001
Chronic swelling of the parotid gland	7	8.5	16	17.8	0.059
Dermatitis	42	50.6	33	36.3	0.040
Acute otitis media or recurrent sinusitis	45	53.6	52	57.1	0.373
Prolonged diarrhoea or gastroenteritis	49	58.3	22	24.4	0.000
HIV-related hepatitis	21	25.3	11	12.1	0.020
Thrombocytopenia	17	20.2	7	7.8	0.015
Varicella or herpes zoster	23	27.7	27	29.7	0.454
First episode of PN, ABM or septicaemia	74	89.2	37	41.1	0.000
Lymphocytic interstitial pneumonia	20	23.8	14	15.6	0.119
Tuberculosis	19	22.4	5	5.4	0.001
HIV-related encephalopathy	21	25.0	4	4.4	0.000
Recurrent severe bacterial infection	67	79.8	15	16.9	0.000
Pneumocystis	31	37.3	3	3.3	0.000
Pancreatitis	8	9.5	1	1.1	0.013
Dyslipidaemia	7	8.4	5	5.6	0.328
Candidiasis	49	59.8	11	12.2	0.000
Cytomegalovirus infection	12	14.1	5	5.5	0.046
Toxoplasmosis	5	5.9	7	7.8	0.424

* Classification: B3-C1, 2, 3

doi: 10.1371/journal.pone.0082027.t003

in their first year of life, with most cases occurring between 3 and 6 months of age [1,20].

Reducing vertical HIV transmission becomes viable when infected pregnant women are identified and treated with antiretroviral drugs during pregnancy and delivery, and the newborn infant also is treated at birth [21]. Although Brazilian Government offers free antiretroviral therapy, the proportion of HIV-positive pregnant women who do not have access to the prophylactic measures recommended by the Brazilian national PMTCT protocol, and who ultimately fail to be tested for HIV, remains high, either as a function of the women's social condition or due to inadequacies in the health-care system. Late detection of HIV infection during antenatal care represents an opportunity to intervene in the case of the HIV-infected patient that is lost, thus limiting the possibilities of reducing the number of paediatric cases caused by vertical transmission [22].

Although retrospective data are not ideal for assessing the occurrence of comorbidities and the association of

epidemiological and clinical data, their application is justified because implementing health care assistance for these mothers and children is important to demonstrate the susceptibility of the population to this form of HIV transmission. The possibility of response bias by the mothers cannot be discarded because there is a tendency to give more socially acceptable answers. The lack of accuracy regarding data on monitoring during pregnancy and at childbirth also cannot be excluded.

Despite significant reductions in recent years due to ART, opportunistic diseases are still common in Brazilian children with AIDS, especially bacterial diseases. These data reinforce the need to intensify efforts in preventing vertical transmission, early diagnosis of infection, and better paediatric care. Therefore, paediatricians should always be suspicious of and consider the possibility of an HIV/AIDS diagnosis to make an early diagnosis in HIV-infected children.

Table 4. Relationship between comorbidity and age range at time of admission to the service for patients with AIDS due to HIV vertical transmission at SI-HEING in the period of 2001 to 2011 (N=177).

Comorbidity/ Age of admission to service	Less than 1		1 to 5 years		6 or more		p-value
	N	%	N	%	N	%	
Chronic swelling of the parotid gland	1	1.7	15	22.7	7	14.6	0.003
Dermatitis	29	49.2	28	41.8	18	37.5	0.463
Acute otitis media or recurrent sinusitis	29	49.2	35	52.2	33	67.3	0.133
Chronic anaemia	49	83.1	44	65.7	24	50.0	0.010
Prolonged diarrhoea or gastroenteritis	34	57.6	20	30.3	17	34.7	0.005
HIV-related hepatitis	19	32.7	10	14.9	3	6.1	0.001
Varicella or herpes zoster	13	22.4	24	35.8	13	26.5	0.236
First episode of PN, ABM or septicaemia	44	74.6	43	65.2	24	50.0	0.030
Thrombocytopaenia	9	15.2	12	17.9	3	6.3	0.187
Cardiomyopathy	1	1.7	2	3.0	2	4.3	a
Renal disorder	0	0.0	1	1.5	2	4.3	a
Lymphocytic interstitial pneumonia	6	10.2	17	25.4	11	23.9	0.078
Tuberculosis	13	21.7	6	8.9	5	10.0	0.077
Cryptococcosis	2	3.4	0	0.0	1	2.1	a
Cryptosporidiosis	0	0.0	1	1.5	0	0.0	a
HIV-related encephalopathy	11	18.6	11	16.4	3	6.3	0.159
Histoplasmosis	0	0.0	0	0.0	0	0.0	a
Recurrent severe bacterial infection	37	62.7	28	41.8	17	36.2	0.012
Isosporiasis	1	1.7	1	1.5	0	0.0	a
Leukoencephalopathy	0	0.0	0	0.0	1	2.1	a
Lymphoma	0	0.0	1	1.5	1	2.1	a
Pneumocystis	20	33.9	11	16.7	3	6.3	0.001
Mycobacteriosis	0	0.0	1	1.5	0	0.0	a
Wasting syndrome	17	28.8	11	16.4	11	22.9	0.249
Pancreatitis	2	3.4	2	3.0	5	10.4	a
Dyslipidaemia	2	3.4	6	8.9	4	8.5	a
Candidiasis	30	50.8	16	24.2	12	24.5	0.002
Cytomegalovirus infection	6	10.0	8	11.9	3	6.1	0.574
Toxoplasmosis	3	5.0	3	4.5	6	12.5	a
Congenital syphilis	4	6.8	1	1.5	0	0.0	a

a: It was not possible to calculate the hypothesis test because some of the cells were equal to zero.

doi: 10.1371/journal.pone.0082027.t004

Table 5. Characteristics of the mothers of patients with AIDS due to HIV vertical transmission observed at SI-HEINSG in the period of 2001 to 2011 in Vitória/ES -Brazil (N=177).

Variable	Categories	N	%
Category of AIDS exposure of the mother	Sexual	134	75.7
	Use of injectable drugs	16	9
	Transfusion	2	1.1
Mother received prenatal care	Unknown	25	14.2
	Yes	95	53.7
Mother's HIV diagnosis	No	77	43.5
	Unknown	5	2.8
Brazilian national PMTCT* protocol (N=175)	Prior to delivery	47	26.5
	At delivery	9	5.1
	After delivery	118	66.7
Breastfeeding (N=155)	Unknown	3	1.7
	Completed	12	6.9
Type of delivery	Incomplete or not performed	163	93.1
	Yes	113	72.9
Age of the mother	No	42	27.1
	Vaginal	105	59.2
	Caesarean	40	22.6
	Unknown	32	18.1
	27 years (±5.89)	Min 15 Max 44	-

* PMTCT: Prevention Mother to Child Transmission

doi: 10.1371/journal.pone.0082027.t005

Author Contributions

Conceived and designed the experiments: S.F.M-S. E.Z. D.O.F. A.E.M.. Performed the experiments: S.F.M-S. E.Z. D.O.F. E.A.M. L.I.A.L. L.L.D. P.P.Q. A.E.M.. Analyzed the data:

S.F.M-S. E.Z. D.O.F. A.E.M.. Contributed reagents/materials/analysis tools: S.F.M-S. E.Z. D.O.F. E.A.M. L.I.A.L. L.L.D. P.P.Q. A.E.M.. Wrote the manuscript: S.F.M-S. E.Z. D.O.F. E.A.M. L.I.A.L. L.L.D. P.P.Q. A.E.M..

References

- Centers for Disease Control and Prevention (2009) Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections among HIV-Exposed and HIV-Infected Children - MMWR. Morb and Mortal Weekly Report, 58: 1-168.
- Bagenda D, Nassali A, Kalyesubula I, Sherman B, Drotar D et al. (2006) Health, Neurologic, and Cognitive Status of HIV-Infected, Long Surviving, and Antiretroviral-Naive Ugandan Children. *Pediatrics*, 117: 729-740. doi:10.1542/peds.2004-2899. PubMed: 16510653.
- Machado ARL, Silva CLO, Dutra CE, Galvão NAM (1994) AIDS na infância: orientação básica no atendimento [AIDS in childhood: basic guidance for care]. *Jornal de Pediatria*, 1(70): 5-9.
- Brasil, da Saúde Ministério. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e Aids [Brazil. Ministry of Health. Health Surveillance Agency. National STD and AIDS Program] (2009). *Recomendações para Terapia Antirretroviral em Crianças e Adolescentes Infectados pelo HIV [Recommendations for Antiretroviral Therapy in Children and Adolescents Infected with HIV]: manual de bolso/ Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Programa Nacional de DST e Aids [pocket manual / Ministry of Health. Health Surveillance Agency. National STD and AIDS Program]. - Brasília: Ministério da Saúde, 200 p.: il. - (Série Manuais, n. 85)*
- Yoshimoto CE, Diniz EMA, Vaz FAC (2005) Evolução Clínica e Laboratorial de Recém-Nascidos de mães HIV Positivas [Clinical and Laboratory Evolution of Newborns with HIV Positive Mothers]. *Rev Assoc Med Bras*, 51(2): 100-105. doi:10.1590/S0104-42302005000200017. PubMed: 15947823.
- SESA ES: Boletim Epidemiológico Aids (2011). [Epidemiological Report on AIDS December, 2011]. SINAN - C.E. DST-AIDS. Accessed on December 12, 2012. Available at: www.saude.es.gov.br.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e Aids [Brazil. Ministry of Health. Health Surveillance Agency. National STD and AIDS Program] (2003). *Critérios de definição de casos de aids em adultos e crianças [Criteria for the definition of AIDS cases in children and adults]. Brasília: Ministério da Saúde, 56p. il. - (Série Manuais n. 60)*
- Alfonzo MA, Diaz A, Siciliano L, López MG, Hung A, et al. (2012) Functional state of CD4+ and CD8+ T lymphocytes and their role in the slow progression of HIV infection in pediatric patients. *J Pediatr (Rio J)*, 88: 161-8. PubMed: 22543625. doi:10.1016/j.jped.2011.11.002. Available: www.scielo.br/jped/v88n2/a11v88n2.pdf. PubMed: 22543625
- Cross Continents Collaboration for Kids (3Cs4kids), Analysis and Writing Committee (2008). *Markers for predicting mortality in untreated HIV-infected children in resource-limited settings: a meta-analysis. AIDS*, 22:97-105. ISSN 0269-9370 Q2008 Wolters Kluwer Health
- Araujo Cardoso CA, Pinto JA, Sanchez Candiani TM, Carvalho IR, Grossi Dantas A, Andrade Goulart EM (2012) Assessment of the Prognostic Value of the World Health Organization Clinical Staging System for HIV/AIDS in HIV-Infected Children and Adolescents in a Cohort in Belo Horizonte, Brazil. *Journal of Tropical Pediatrics*, 1: 1-7.
- Silva EB, Grotto HZW, Vilela MMS (2001) Aspectos clínicos e o hemograma em crianças expostas ao HIV-1: comparação entre pacientes infectados e soro-reversores [Clinical aspects and complete blood counts in children exposed to HIV-1: comparison between infected patients and seroreverters]. *Jornal de Pediatria*, 6(77): 503-511.
- Centeville M, Morcillo AM, Barros Filho AA, Silva MTN, Dalbo AA et al. (2005) Lack of association between nutritional status and change in clinical category among HIV-infected children in Brazil. *Sao Paulo. Med J*, 123(2): 62-65. PubMed: 15947832.
- Vieira MBC, Cardoso CAA, Carvalho AL, Fonseca EBM, Freire HBM (2008). Perfil das crianças infectadas pelo vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), internadas em hospital de referência em infectologia pediátrica de Belo Horizonte/MG, 2003 [Profile of children infected with human immunodeficiency virus (HIV) admitted to paediatric infectious disease referral hospitals in Belo Horizonte/MG, 2003]. *Revista Médica de Minas Gerais*, 18(2):82-86
- Feitosa SMC, Cabral PC (2011) Anemia em pacientes HIV-positivo atendidos em um hospital universitário de Pernambuco - Nordeste do Brasil [Anaemia in HIV-positive patients treated at a university hospital in Pernambuco - Northeast Brazil]. *Jornal Brasileiro de Doenças Sexualmente Transmissíveis*, 23(2): 69-75. doi: 10.5633/2177-8264-201123204.
- Daminelli EN, Tringera A, Spada C (2010). Alterações hematológicas em pacientes infectados pelo vírus da imunodeficiência humana submetidos à terapia antirretroviral com e sem inibidor de protease [Haematological abnormalities in patients infected with human immunodeficiency virus on antiretroviral therapy with or without protease inhibitors]. *Rev Bras Hematol Hemoter [online journal]*, 32(1): 10-15. Available: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-84842010000100008. Epub Mar 19, 2010 <http://dx.doi.org/10.1590/S1516-84842010000500007>.
- Kapogiannis BG, Soe MM, Nesheim SR, Sullivan KM, Abrams E et al. (2008) Trends in Bacteremia in the Pre- and Post-Highly Active Antiretroviral Therapy Era among HIV-Infected Children in the US Perinatal AIDS Collaborative Transmission Study (1986-2004). *Pediatrics*, 121: e1229-39.
- Miranda AE, Dietze R, Maciel EL, Prado TN, Caus AL et al. (2011) Tuberculosis and AIDS Co-Morbidity in Children: Linkage of Databases from Espírito Santo State, Brazil. *J Trop Pediatr*, 57(4): 296-298. doi: 10.1093/tropej/tmq087. PubMed: 20876684.
- Villarroel JB, Vizuela ER, Alvarez AMP, Galaz MIL, Peña AD et al. (2007) Tuberculosis y SIDA en Pediatría: A propósito de cinco casos [Tuberculosis and AIDS in Paediatrics: an account of five cases]. *Rev Chil Infectol*, 24(6): 472-476. Available: <http://www.scielo.cl/pdf/rci/v24n6/art07.pdf>.
- Moreira-Silva SF, Moreno LMC, Dazzi M, Freire, Miranda AE (2012) Acute cor pulmonale due to lymphocytic interstitial pneumonia in a child with AIDS. *Braz J Infect Dis*, 16(3): 289-293. doi:10.1590/S1413-86702012000300013. PubMed: 22729199.
- COMMITTEE ON PEDIATRIC AIDS (1997) Evaluation and Medical Treatment of the HIV-Exposed Infant. *Pediatrics*, 99(6): 909-917. doi: 10.1542/peds.99.6.909. PubMed: 9190556. Available online at: doi: 10.1542/peds.99.6.909 Available online at: PubMed: 9190556
- Connor EM, Sperling RS, Gelber R, Kiselev P, Scott G 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: 1173-1180. doi: 10.1056/NEJM199411033311801. PubMed: 7935654.
- Souza-Junior PRE, Szwarowald CL, Barbosa Junior A, Carvalho MF, Castilho EA (2004). HIV infection during pregnancy: the Sentinel Surveillance Project, Brazil, 2002. *Rev Saude Publica*, 38:764-772

ANEXO IV - RESUMO APRESENTADO EM CONGRESSO INTERNACIONAL: MORTALITY IN CHILDREN AND ADOLESCENTS VERTICALLY INFECTED BY HIV RECEIVING CARE AT A REFERRAL HOSPITAL IN VITÓRIA, BRAZIL



ESPID-0553 - MORTALITY IN CHILDREN AND ADOLESCENTS VERTICALLY INFECTED BY HIV RECEIVING CARE AT A REFERRAL HOSPITAL IN VITÓRIA, BRAZIL.

Sandra Fagundes Moreira-Silva *†, Eliana Zandonade†, Angélica Espinosa Miranda‡

* Infectious Diseases Department, Nossa Senhora da Glória State Hospital (SI-HEINSG), Vitória, Espírito Santo, Brazil

† Statistics Department, Federal University of Espírito Santo, Vitória, Espírito Santo, Brazil

‡ Postgraduate Program in Infectious Diseases, Federal University of Espírito Santo, Vitória, Espírito Santo, Brazil.

Background: Late diagnosis, risk factors for death, and mortality trends were evaluated in vertically HIV-infected children. **Objective:** It was to evaluate the risk factors for progression to death, late diagnosis and mortality trends in a cohort of vertically HIV-infected children and adolescents receiving care at a state referral hospital in Vitória, Espírito Santo, Brazil. The study population was monitored over a period of eleven years.

Materials and Methods: A retrospective cohort study was conducted with vertically HIV-infected children and adolescents receiving care at the Nossa Senhora da Glória Pediatric State Hospital and followed up at the Infectious Disease and AIDS Pediatric Care Service in Vitória, Espírito Santo, Brazil. The study population consisted of all the patients with vertically transmitted AIDS receiving care at this unit between January 2001 and December 2011. The mortality data on the patients being monitored and the basic cause of death were obtained from the medical records, death certificates and the Ministry of Health's mortality database were verified for mortality and cause of death. Diagnoses were made according to the CDC Revised Classification System for HIV infection. The data were included in a spreadsheet using the Statistical Package for the Social Sciences statistical software program, version 18.0 for Windows (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA). To evaluate mortality (the endpoint), the patients were stratified as dead or alive and the percentages of the qualitative variables were calculated for each group. The chi-square test or Fisher's exact test was used as appropriate to measure the association between the qualitative variables and the endpoint. In the case of the quantitative variables, the means, medians, standard deviations and interquartile ranges were calculated. For the study variables that were found to be statistically significant at a level of 10% in the chi-square test, logistic regression analysis was used to calculate the crude and adjusted odds ratios. Logistic regression analysis was performed in blocks, with the first block consisting of the sociodemographic and clinical variables and the second block the comorbidities. The forward stepwise likelihood ratio, in which the variables are included one by one to test for significance, was used to establish which of the variables were to be entered into the model. Only the adjusted odds ratios of the variables that remained in the final model will be presented. Significance level was established at 5%. The Kaplan-Meier test was used to analyze the survival curve. This study was approved by the internal review board of the Nossa Senhora da Glória State Pediatric Hospital (Reference Number 30/2009).

Table 1: Association between demographic and clinical variables, treatment, maternal HIV status, HIV plasma viral load and CD4+ T-cell count and mortality in children and adolescents with vertically transmitted AIDS. Infectious Diseases Department of the Nossa Senhora da Glória State Pediatric Hospital between 2001 and 2011 (n = 177), Vitória, ES, Brazil.

Variable	Current Status						p-value*
	Total		Alive		Dead		
	N	%	N	%	N	%	
Sex							
Male	80	45	71	47	9	35	0.240
Female	97	55	80	53	17	65	
Age-group at admission							
<1 year	60	34	43	28	17	65	0.001
≥1 year	117	66	108	72	9	35	
Skin color							
White	33	19	30	20	3	12	0.314
Other	144	81	121	80	23	88	
Place of residence							
Metropolitan region	123	69	107	71	16	62	0.340
Other	54	31	44	29	10	38	
ART initiated prior to 6 months of life							
Yes	34	20	25	17	9	38	0.023
No	134	80	119	83	15	63	
More than three months of ART							
Yes	161	96	144	100	17	71	0.001
No	7	4	0	0	7	29	
Severe immune impairment							
Yes	85	48	65	43	20	77	0.001
No	92	52	86	57	6	23	

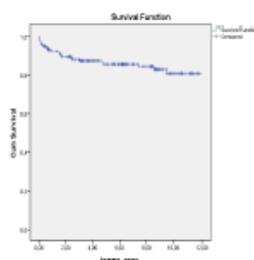


Figure 2: Kaplan-Meier curve showing mean survival time, according to year of diagnosis of children and adolescents with vertically transmitted AIDS. Infectious Diseases Department of the Nossa Senhora da Glória State Pediatric Hospital between 2001 and 2011 (n = 177), Vitória, ES, Brazil.

Results: Of 177 patients included, 97 were female (54.8%). Median age at admission was 30 months (IQR: 5-72 months). Median follow-up was 3 years (IQR: 2-8 years). After 11 years, 134 patients (75.7%) continued in follow-up, 11 (6.2%) had been transferred and 8 (4.5%) were lost to follow-up. Twenty-six deaths occurred (14.7%), the majority (16/26; 61.5%) in children <3 years of age. Cases decreased over time and the distribution of deaths was homogenous over the years of evaluation. In 17/25 (68%) of the children who died, diagnosis had been made as the result of their becoming ill. Beginning antiretroviral therapy before 6 months of age was associated with being alive (OR=2.86; 95%CI: 1.12-7.25; p=0.027). The principal causes of death were severe bacterial infections (12/21; 57%) and opportunistic infections (7/21; 33.3%).

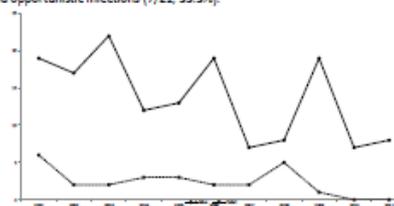


Figure 1: Sample distribution, total number of children and adolescents and total number of deaths in absolute numbers according to the year of diagnosis of children and adolescents with vertically transmitted AIDS. Infectious Diseases Department of the Nossa Senhora da Glória State Pediatric Hospital between 2001 and 2011 (n = 177), Vitória, ES, Brazil.

Table 2: Regression analysis for the risk of death in vertically HIV-infected children and adolescents. Infectious Diseases Department of the Nossa Senhora da Glória State Pediatric Hospital between 2001 and 2011 (n = 177), Vitória, ES, Brazil.

Variable	Crude OR			Adjusted OR*		
	P-value	OR	95% CI	P-value	OR	95% CI
Age-group at admission to service						
<1 year	0.001	4.74	1.96 11.46	0.005	10.20	1.99 52.21
≥1 year	1.00	1.00		1.00		
ART initiated prior to 6 months of life						
Yes	0.027	2.86	1.12 7.25	0.060	0.95	0.16 4.63
No	1.00	1.00		1.00		
Use of ART >3 months						
Yes	a	a	a a			
No	1.00	1.00				
Advanced clinical and immunological disease (IDC123)						
Yes	0.003	4.41	1.68 11.61			
No	1.00	1.00				
Percentage CD4+ T-cell count						
>25%	1.00	1.00		1.00		
15-24%	0.296	1.87	0.58 6.07	0.244	2.62	0.52 13.22
<15%	0.012	4.25	1.38 13.06	0.107	5.06	0.71 36.29
Baseline HIV viral load						
≥100,000	0.004	6.42	1.84 22.36	0.115	3.31	0.75 14.71
<100,000	1.00	1.00		1.00		
Origin of diagnosis						
Mother had AIDS when she became pregnant	1.00	1.00		1.00		
Mother during prenatal care	a	a	a a	a	a	a a
Mother during or following delivery, or father	0.017	8.12	0.82 6.69	0.108	0.13	0.01 1.57

Conclusions: In this particular Brazilian state, dozens of children have been diagnosed with HIV infection at a late stage, increasing their risk of progression to AIDS and death due to a lack of timely treatment. Mortality trends in HIV-positive children remained constant over the study period, with a decrease in the final two years. Bacterial infections remain the principal cause of death. Therefore, improving prenatal care and pediatric follow-up in an effort to diagnose vertically infected children as early as possible and treating malnutrition and anemia should be an integrated part of the healthcare provided to the child with AIDS, an action that may reduce mortality in these children.

sandrafagundesmoreira@gmail.com

Poster Presentations - Clinical aspects of viral infections - HIV/AIDS - Thursday, May 8, 2104

ANEXO V - ARTIGO PUBLICADO: MORTALITY IN CHILDREN AND ADOLESCENTS VERTICALLY INFECTED BY HIV RECEIVING CARE AT A REFERRAL HOSPITAL IN VITORIA, BRAZIL

Moreira-Silva et al. *BMC Infectious Diseases* (2015) 15:155
DOI 10.1186/s12879-015-0893-0



RESEARCH ARTICLE

Open Access

Mortality in children and adolescents vertically infected by HIV receiving care at a referral hospital in Vitoria, Brazil

Sandra Fagundes Moreira-Silva^{1,3}, Eliana Zandonade² and Angélica Espinosa Miranda^{3,4*}

Abstract

Background: Daily throughout 2011, about 900 new HIV infections occurred in children and 630 children died as a result of AIDS-related complications worldwide. Late diagnosis, mortality trends, causes of and risk factors for death were evaluated in vertically HIV-infected children.

Methods: A retrospective 11-year study was conducted with Brazilian vertically HIV-infected children and adolescents using patients' charts. Medical records, death certificates and the Ministry of Health's mortality database were verified for mortality and cause of death. Diagnoses were made according to the CDC Revised Classification System for HIV infection.

Results: Of 177 patients included, 97 were female (54.8%). Median age at admission was 30 months (IQR: 5–72 months). Median follow-up was 5 years (IQR 2–8 years). After 11 years, 132 (74.6%) patients continued in follow-up, 11 (6.2%) had been transferred and 8 (4.5%) were lost to follow-up. Twenty-six deaths occurred (14.7%), the majority (16/26; 61.5%) in children <3 years of age. Death cases decreased over time and the distribution of deaths was homogenous over the years of evaluation. In 17/26 (65.4%) of the children who died, diagnosis had been made as the result of their becoming ill. Beginning antiretroviral therapy before 6 months of age was associated with being alive (OR = 2.86; 95% CI: 1.12–7.25; $p = 0.027$). The principal causes of death were severe bacterial infections (57%) and opportunistic infections (33.3%).

Conclusions: In most of the HIV-infected children, diagnosis was late, increasing the risk of progression to AIDS and death due to delayed treatment. The mortality trend was constant, decreasing in the final two years of the study. Bacterial infections remain as the major cause of death. Improvements in prenatal care and pediatric monitoring are mandatory.

Keywords: HIV, Children, Mortality, Late diagnosis, Causes of death

Background

Since 1996, when highly active antiretroviral therapy (HAART) began to be implemented and protease inhibitors were first introduced, a significant reduction has occurred in the morbidity and mortality associated with the human immunodeficiency virus (HIV) in adults and children [1–4]. Observational and clinical studies have

confirmed a sharp drop in mortality rates in HIV-infected adults and children [5–9].

Nineteen years after the first study showed the efficacy of zidovudine in reducing the vertical transmission of HIV, failure to provide prenatal prevention continues in various resource-limited countries including Brazil [10–14]. Delays in the diagnosis of hundreds of HIV-infected children have increased their risk of progression to AIDS and death due to a lack of timely treatment [15]. A study comparing mortality in children with AIDS in the post-HAART era between developed and resource-limited countries showed the post-HAART mortality rates to be

* Correspondence: espinosa@ndi.ufes.br

³Postgraduate Program in Infectious Diseases, Federal University of Espírito Santo, Vitória, Espírito Santo, Brazil

⁴Núcleo de Doenças Infecciosas, Federal University of Espírito Santo, Av. Marechal Campos, 1468, Vitória, ES [29100-240], Brazil

Full list of author information is available at the end of the article



nine times higher in countries in which resources are scarce [16].

Daily throughout 2011, an average of 900 new HIV infections occurred in children and 630 children died as a result of AIDS-related complications worldwide, with the majority of these infections in the pediatric population being associated with vertical HIV transmission [17]. For more than ten years, efforts have been made to implement a "test and treat" strategy in pediatric HIV care [13]. The randomized clinical study, CHER (the Children with HIV Early Retroviral Therapy Trial), on antiretroviral therapy strategies in South Africa showed that early diagnosis and prompt antiretroviral therapy in infants with vertically-transmitted HIV infection reduced early mortality by 76% and progression to AIDS by 75% compared to treatment in accordance with the consensus [18].

According to the World Health Organization (WHO)'s recommendations [19], any HIV-infected child under two years of age should be treated with antiretroviral therapy as soon as possible, even when no symptoms are present and irrespective of CD4+ T-cell count. HIV-infected infants present clinical signs in the first year of life and without effective treatment one-third will die before completing one year of life and half will die before their second birthday [19].

Early diagnosis of the HIV infection will determine the prognosis both of children born to seropositive mothers whose condition was detected prior to or during pregnancy or delivery and of those with nonspecific constitutional symptoms, but who require recurrent medical care [4,13,14]. Children diagnosed as HIV-infected have a higher rate of infection and these infections are always more severe. Monitoring these children is important in order to be able to instruct the families on the severity of AIDS and its consequences, to provide better care to improve their quality of life and to increase their survival time [20].

A study conducted with HIV-infected children in Africa and in Brazil showed that the most important predictors of mortality in untreated children were CD4+ T-cell count, low weight for age and hemoglobin levels [21]. A cohort study of HIV-infected children and adolescents in Belo Horizonte, Brazil concluded that the most important predictive factors of progression to AIDS were advanced stages of the disease, CD4+ percentage < 15% and HIV viral load > 5_{log10} [22]. The objective of the present study was to evaluate the risk factors for progression to death, late diagnosis, causes of death and mortality trends in a cohort of vertically HIV-infected children and adolescents receiving care at a state referral hospital in Vitória, Espírito Santo, Brazil. The study population was monitored over a period of eleven years.

Methods

A retrospective cohort study was conducted with vertically HIV-infected children and adolescents receiving care at the *Nossa Senhora da Glória* Pediatric State Hospital and followed up at the Infectious Disease and AIDS Pediatric Care Service in Vitória, Espírito Santo, Brazil. The study population consisted of all the patients with vertically transmitted AIDS receiving care at this unit between January 2001 and December 2011.

The mortality data on the patients being monitored and the basic cause of death were obtained from the medical records and directly from the death certificate. For patients who were lost to follow-up or who had been transferred to another service, data were obtained by consulting the mortality data system for the state of Espírito Santo during the study period, updated to December 2012. This database includes the death certificates collected by the State Health Department with the specific purpose of providing data of the greatest relevance for defining priorities in programs for the prevention and control of diseases [23].

The data were collected in 2011 and 2012 based on the patients' medical records, using a specific standardized form on which the mother's clinical information (prenatal care, whether the complete protocol for the prevention of the vertical transmission of HIV was applied, i.e. during pregnancy, delivery and in the newborn infant), aspects related to the family, demographic data on the child and its diagnostic status were recorded. In addition, data were collected on the quantification of baseline HIV plasma viral load, nadir CD4+ and CD8 T-cell count. Initiation of HAART before 6 months of age and for more than three months, as well as the presence of comorbidities classified according to the clinical classification categories defined by the Centers for Disease Control and Prevention (CDC, 1994) and the presence of congenital syphilis were also recorded [24].

With respect to the laboratory tests performed, between 2001 and 2008 viral load was quantified by reverse-transcription polymerase chain reaction assays (RT-PCR) using Cobas Amplicor® HIV-1 Monitor™ test, version 1.5 (Roche Molecular Systems, Inc. Branchburg, NJ, USA), with a detection limit of 400 copies/mL. From 2009 onwards, the kit used was the b-DNA Versant® HIV-1 RNA 3.0 assay (Siemens, NY, USA), with a detection limit of 50 copies/mL. CD4+ T-cell count was measured by flow cytometry, using immunophenotyping (BD Biosciences, CA, USA). The Infectious Diseases Unit of the Federal University of Espírito Santo performed both tests using kits supplied by the Brazilian Ministry of Health.

The data were included in a spreadsheet using the Statistical Package for the Social Sciences statistical software program, version 18.0 for Windows (SPSS, Inc., Chicago, IL, USA). To evaluate mortality (the endpoint),

the patients were stratified as dead or alive and the percentages of the qualitative variables were calculated for each group. The chi-square test or Fisher's exact test was used as appropriate to measure the association between the qualitative variables and the endpoint. In the case of the quantitative variables, the means, medians, standard deviations and interquartile ranges were calculated and the Mann-Whitney non-parametric test was applied. For the study variables that were found to be statistically significant at a level of 10% in the chi-square test, logistic regression analysis was used to calculate the crude and adjusted odds ratios. Logistic regression analysis was performed in blocks, with the first block consisting of the sociodemographic and clinical variables and the second block the comorbidities. The forward stepwise likelihood ratio, in which the variables are included one by one to test for significance, was used to establish which of the variables were to be entered into the model. Only the adjusted odds ratios of the variables that remained in the final model will be presented. Significance level was established at 5%.

The internal review board of the *Nossa Senhora da Glória* State Pediatric Hospital (Reference Number 50/2009) approved this study. The data collected from the charts were used exclusively for the purposes of this study. The patients' identity was maintained confidential through the use of codes.

Consent

Written informed consent was obtained from the patient's guardian/parent/next of kin for the publication of this report and any accompanying images.

Results

A total of 177 children and adolescents with vertically transmitted AIDS were included in the study. Ninety-

seven were female (54.8%) and the median age of the patients at admission to the study was 30 months (interquartile range [IQR]: 5–72 months). With respect to ethnicity, the majority was mulatto ($n = 111$; 62.7%) and 124 (70.0%) were from the metropolitan region of Vitória.

The total time of follow-up of the patients evaluated in this study was 11 years, with a median time of 5 years (IQR: 2–8 years). Of the 33 children who initiated antiretroviral therapy (ART) in 2001 and 2002, 25 are still alive and were monitored throughout the entire study duration. Two patients have never initiated HAART. At the end of the study, 132 patients (74.6%) remained in follow-up, 11 (6.2%) had been transferred to another service and 8 (4.5%) were lost to follow-up. Twenty-six patients (14.7%) had died (Figure 1).

The majority of these children were under three years of age (16/26; 61.5%) at the time of death, with deaths occurring throughout the entire decade evaluated. Figure 1 shows the distribution of the surviving and deceased patients according to the year of their diagnosis. Note a reduction in the number of cases over time and the even distribution of the deaths over the years of the study. The mean survival of the children included in the study was 10.20 years (95% CI: 9.62–10.79 years).

The majority of the patients who died were less than one year old when they were admitted to the clinic and most had advanced clinical and immunological disease (76.9%; 20/26). The majority had moderate/severe anemia (median hemoglobin level 9.7; IQR: 8.4 – 11.1) and had been on ART for more than three months (17/24; 71%). At admission to the specialist care service, the majority (20/26; 76.9%) of the patients who died were classified as clinical stage 4 according to the WHO staging system: the most severe stage and a predictor of mortality ($p = 0.005$). In 68.0% of the children

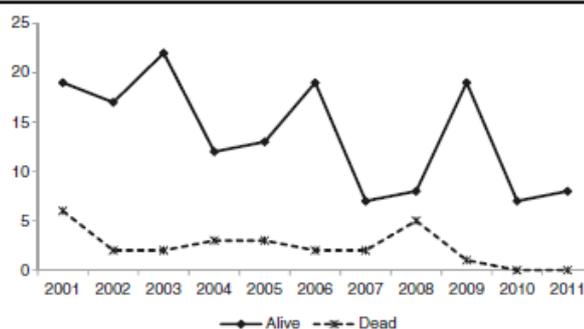


Figure 1 Sample distribution, total number of children and adolescents and total number of deaths in absolute numbers according to the year of diagnosis of children and adolescents with vertically transmitted AIDS. Infectious Diseases and AIDS Pediatric Care Clinic of the State Pediatric Hospital between 2001 and 2011 ($n = 177$), Vitória, Brazil.

who died, diagnosis was made as a result of them having become ill.

The association between the qualitative variables and the patients' final status (alive/dead) is shown in Table 1. In relation to the endpoint (death), a statistically significant ($p < 0.05$) association was found with: age < 1 year at the time of admission to the service, the use of ART for more than three months, having advanced clinical and immunological disease, CD4+ percentage $< 15\%$ and HIV plasma viral load $\geq 100,000$ copies/ml, in addition to diagnosis having been made as a result of the patient becoming ill. Initiating ART before six months of age was associated with being alive (OR: 2.86; 95% CI: 1.12 – 7.25; $p = 0.027$).

For the quantitative variables nadir CD4+ and CD8 T-cell count, the means, medians, standard deviations and inter-quartile ranges were calculated and the Mann-Whitney non-parametric test was performed. No statistically significant differences were found between the patients who survived and those who died with respect to nadir T-cell count, as shown in Table 2. In the 26 patients who died, mean CD4+ count was 610.0 (IQR: 324 – 1222) and CD8 T-cell count was 1,152 (IQR: 778 – 2,394).

Table 3 shows the association between comorbidities and death. Statistically significant correlations with the endpoint were found for: *Pneumocystis jiroveci* pneumonia, thrombocytopenia, severe recurrent bacterial infections, any type of candidiasis, chronic anemia, HIV/hepatitis co-infection, wasting syndrome, extrapulmonary cryptococcosis, kidney disorders, tuberculosis, and lymphadenopathy > 0.5 cm at more than two sites.

According to the medical records, the causes of death (grouped according to diagnosis) were: severe bacterial infection (57.0%), opportunistic infections (33.3%), acute kidney failure (4.7%) and Burkitt's lymphoma (4.7%). In five cases, the cause of death was unknown.

In the final regression model, the variables indicated as being most strongly associated with death were: being under one year old (adjusted OR: 10.20; 95% CI: 1.99 – 52.21; $p = 0.005$), *P. jiroveci* pneumonia (OR: 7.26; 95% CI: 1.62 – 32.54; $p = 0.010$), CD4+ T-cell count $< 15\%$ (OR: 4.25; 95% CI: 1.38 – 13.06; $p = 0.012$), chronic anemia (OR = 6.73; 95%CI: 1.53 – 29.64; $p = 0.012$), advanced clinical and immunological disease (OR = 4.41; 95% CI: 1.68 – 11.61; $p = 0.003$), severe recurrent bacterial infections (OR: 4.27; 95% CI: 1.61 – 11.32; $p = 0.003$) and tuberculosis (OR: 2.90; 95% CI: 1.07 – 7.92; $p = 0.037$) as well as extrapulmonary cryptococcosis (OR = 12.87; 95% CI: 1.12 – 147.70; $p = 0.04$) and kidney disorders (OR = 12.61; 95% CI: 1.10 – 144.72; $p = 0.042$) (Table 4).

Discussion

The accumulated mortality rate was almost 15% for this cohort over the 11-year period of evaluation at a state

referral hospital in Vitória, Espírito Santo, Brazil. This rate is higher than that found in a cohort of 320 children and adolescents in Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil (9.7%) and also higher than the rate of 12.1% reported in a study on the impact of HAART, opportunistic infections, hospitalizations and mortality in 371 children and adolescents in Belo Horizonte [8,9]. Nevertheless, this rate was lower than that of 26.9% found in the US Perinatal AIDS Collaborative Transmission Study (1986–2004) [4].

Analysis of the US perinatal HIV cohort showed a trend towards a gradual decline in mortality that corresponded to the advancements in antiretroviral therapeutics, with the mean annual mortality rate decreasing significantly between the three therapeutic eras. There was a reduction of over 60% in the number of deaths between the era in which no therapy or only monotherapy was available and the era of monotherapy or dual-combination therapy, and a reduction of 90% with the triple-combination therapy/antiretroviral therapy compared to the era of monotherapy/dual-combination antiretroviral therapy, with a notable increase in the proportion of deaths from causes unassociated with opportunistic infections [4]. On the contrary, in the present study, the principal grouped cause of death was severe bacterial infections, probably due to the differences between industrialized countries and resource-limited countries. As also reported in the study from Belo Horizonte, the two principal causes of death were pneumonia and sepsis [8]. In a cohort study conducted with 586 HIV-infected children in Thailand who initiated use of antiretroviral therapy, all the 42 deaths that occurred were attributed to infection [25].

In the present study, it is clear that the deaths were evenly distributed throughout the years evaluated (2001–2011). In 2011 in Brazil, the standardized coefficient of mortality in AIDS patients was 5.6 per 100,000 inhabitants; however, distribution varied over time [26].

When logistic regression analysis was used to adjust the OR for the risk of death in children and adolescents with vertically acquired AIDS in Vitória, a statistically significant association was found between death and the child being under one year of age at admission to the service (65.4%). At the time of death, the majority of the children were under three years of age. In the US cohort study, of the 364 HIV-infected children, 98 deaths occurred. Of these, 81% were under three years of age and 62% were under two years of age. The majority (84%) was born prior to 1994, three years before protease inhibitors became available as antiretroviral therapy (triple-combination therapy). Similar findings were reported in the French cohort of 348 HIV-infected children. Forty-seven of these children (13.5%) died before reaching their second birthday and 58 (17%) prior to their third. Most of the deaths occurred before 1996 [27]. In the present study, the cohort was followed throughout the decade of 2000, with the

Table 1 Association between demographic and clinical variables, treatment, maternal HIV status, HIV plasma viral load and CD4+ T-cell count and mortality in children and adolescents with vertically transmitted AIDS

Variable	Total		Current Status*				p-value**
	N	%	Alive		Dead		
			N	%	N	%	
Sex							
Male	80	45	71	47	9	35	0.240
Female	97	55	80	53	17	65	
Age-group at admission							
<1 year	60	34	43	28	17	65	0.001
≥1 year	117	66	108	72	9	35	
Skin color							
White	33	19	30	20	3	12	0.314
Other	144	81	121	80	23	88	
Place of residence							
Metropolitan region	123	69	107	71	16	62	0.340
Other	54	31	44	29	10	38	
ART initiated before 6 months of age							
Yes	34	20	25	17	9	38	0.023
No	134	80	119	83	15	63	
More than three months of ART							
Yes	161	96	144	100	17	71	0.001
No	7	4	0	0	7	29	
Severe immune impairment							
Yes	85	48	65	43	20	77	0.001
No	92	52	86	57	6	23	
CD4+ percentage							
>25%	67	38	62	41	5	20	0.024
15–24%	61	35	53	35	8	32	
<15%	47	27	35	23	12	48	
Baseline HIV viral load							
≥ 100,000	102	58	80	53	22	88	0.001
<100,000	73	42	70	47	3	12	
Mother had prenatal care							
Yes	95	55	81	55	14	56	0.993
No	77	45	66	45	11	44	
Mother's diagnosis							
Prior to or during delivery	56	32	48	32	8	32	0.983
Following delivery	118	68	101	68	17	68	
Mother received prophylactic treatment							
Yes	39	22	32	21	7	28	0.469
No	135	78	117	79	18	72	
During pregnancy							
Yes	25	14	20	13	5	20	0.386
No	149	86	129	87	20	80	

Table 1 Association between demographic and clinical variables, treatment, maternal HIV status, HIV plasma viral load and CD4+ T-cell count and mortality in children and adolescents with vertically transmitted AIDS (Continued)

At delivery								
Yes	33	19	28	19	5	21	0.813	
No	140	81	121	81	19	79		
Infant received prophylactic treatment								
Yes	38	22	31	21	7	29	0.359	
No	135	78	118	79	17	71		
Whether the entire ACTG 076 protocol was implemented								
Yes	12	7	10	7	2	8	0.807	
No	163	93	140	93	23	92		
Type of delivery								
Vaginal	105	72	86	70	19	83	0.233	
Cesarean	40	28	36	30	4	17		
Breastfeeding								
Yes	113	73	98	75	15	63	0.212	
No	42	27	33	25	9	38		
Category of exposure of mother								
Injectable drug user	16	11	14	10	2	12	0.869	
Sexual	134	88	119	88	15	88		
Transfusion	2	1	2	1	0	0		
How diagnosis of case was made								
Mother with AIDS became pregnant	7	4	4	3	3	12	0.003	
Mother during prenatal care	30	17	30	20	0	0		
Mother at or after delivery, or father	61	35	56	38	5	20		
When the child became ill	75	43	58	39	17	68		
When a sibling was diagnosed	1	1	1	1	0	0		
Current care-giver								
Mother, father or other relative	149	85	126	84	23	92	0.298	
Adopted or in an institution	26	15	24	16	2	8		
BMI adequate for age								
Yes	26	34	23	38	3	18	0.111	
No	51	66	37	62	14	82		

*There are missing values in some variables. **p-value of the chi-square test. The numbers in boldface highlight the statistical significance. Infectious Diseases and AIDS Pediatric Care Clinic of the State Pediatric Hospital between 2001 and 2011 (n = 177), Vitoria, Brazil.

patients using dual-combination antiretroviral therapy and, later, triple-combination therapy in accordance with the Ministry of Health's recommendations for the treatment of HIV-infected children.

The mean survival time of the children in this study was 10 years. Observational studies and international cohorts conducted to study survival in children with AIDS have reported a significant improvement, with results that are similar to those found in a Brazilian cohort showing an increase in the probability of survival of children with AIDS [4,11,25].

When the characteristics of the children and adolescents with AIDS acquired exclusively by vertical transmission,

which represent 90% of the cases seen at this service, were evaluated, it was found that the majority had not been exposed to perinatal prophylaxis. This finding is in line with the statistics available on children with AIDS in Brazil. Of the 15,775 cases of AIDS in children under 13 years of age notified in the country up to 2011, 14,329 (90.8%) occurred by vertical transmission [26].

The main limitation of this study was the retrospective design. We could not recover some missing information. To minimize the limitations inherent to the design of the present study, a standardized form was used to collect the data. In addition, all the forms were reviewed and if any social data deemed important for the study

Table 2 Association between death and nadir CD4+ and CD8 T-cell count in vertically HIV-infected children and adolescents

Variable	Statistics	Current status		p-value*
		Alive	Dead	
Nadir CD4+ T-cell count	Median	877.0	610.0	0.158
	Maximum	4556.0	5189.0	
	Minimum	8.0	44.0	
	25th percentile	520.0	324.0	
	75th percentile	1352.0	1222.0	
Nadir CD8 T-cell count	Median	1331	1152	0.538
	Maximum	7318	6784	
	Minimum	58	408	
	25th percentile	845	778	
	75th percentile	2042	2394	

*Mann-Whitney non-parametric test.
Infectious Diseases and AIDS Pediatric Care Clinic of the Pediatric Hospital between 2001 and 2011 (n = 177), Vitória, Brazil.

were missing, information was requested from the family or caregivers.

At the time of admission to the service, most of the children who died in the present study were already classified as WHO stage 4, the most severe stage of the disease according to clinical and immunological criteria, this being a predictor of death ($p = 0.005$). In addition, in the majority of cases, diagnosis was reached as the result of the development of diseases that define AIDS, indicating that diagnosis of the HIV infection was late. The cohort study in Belo Horizonte, in which the prognostic value of the WHO's clinical stage classification was evaluated in 335 HIV-infected children and adolescents, showed that patients at a risk of progression to AIDS or death were at clinical stage 3 and 4, with the risk of a poorer prognosis being greater in those at clinical stage 4. When controlled for CD4 count and viral load in a multivariate analysis, stage 4 remained an important predictor of death [22]. In a study conducted in Uganda in which 23,367 patients including 810 children and 575 adolescents were analyzed, a statistically significant association was found between mortality and advanced clinical stages of the disease according to the WHO classification system. The crude mortality rate was lower in children than in adolescents, a vulnerable and more complex group [28].

In agreement with the findings of other studies, the use of ART for more than three months, advanced clinical and immunological disease, percentage of CD4+ T-cell count < 15%, HIV plasma viral load $\geq 100,000$ copies/ml and diagnosis of the case as a result of the patient's illness were independent predictive factors of mortality. The study conducted with children in Belo Horizonte reported similar findings, with patients in whom CD4+ T-cell count was < 15% and viral load was 5 log being

associated with a higher rate of adverse clinical progression and a greater risk of death [8]. In a double-blind, randomized, placebo-controlled study involving 566 symptomatic, HIV-infected infants and children in the United States aged between three months and eighteen years, Palumbo et al. evaluated the risk of progression of the disease based on baseline RNA levels and CD4+ T-cell count and showed that a combination of these two markers is capable of predicting progression of the disease and death. Furthermore, when treating HIV-infected children, suppression of viral replication enables the immune system to be maintained intact [29]. Monfenseo et al. showed that viral loads of 100,000 copies and CD4+ T-cell counts < 15% in children under 30 months old were independent predictors of an increased risk of clinical progression of the disease and death [30]. The longitudinal study, Cross Continents Collaboration for Kids (3Cs4kids), conducted with children over 12 months of age in Africa, showed that both CD4 percentage and absolute CD4 cell count were the greatest predictors of mortality. Furthermore, this study showed that mortality is high in underweight and anemic children of less than two years of age irrespective of their immunological status [21].

In agreement with those investigators, the results of the present study showed that moderate anemia was also significantly associated with mortality. On the other hand, no statistically significant association was found with respect to BMI for age. In the study conducted in Thailand, CD4+ percentage was independently associated with mortality, with an increased risk of 67% being reported for a decrease of 5% in nadir CD4+ T-cell count. Nadir CD4+ T-cell count, cachexia and hemoglobin levels were associated with a high risk of mortality even after the first year of antiretroviral therapy [25].

In the present study, the fact of having initiated ART prior to six months of life, having been diagnosed early and having initiated treatment promptly were found to be protective factors. These findings are in agreement with the results of the US study, in which HIV-infected children receiving ART in the first six months of life had a 94% likelihood of survival at 6 years of age [4]. The benefit of initiating antiretroviral therapy before reaching three months of life to avoid progression to AIDS and death in HIV-infected children has been shown in a randomized clinical study conducted in South Africa [18]. Furthermore, the European Collaborative Study concluded that initiating antiretroviral therapy prior to three months of life has a dramatic effect in reducing progression to AIDS and death in high-income countries [14].

In these eleven years of follow-up, loss to follow-up was only 4.5%, lower than that reported in other studies such as the 10.9% in the study conducted in Belo Horizonte and the 9.5% reported for the study carried out in France with perinatally-infected HIV-infected adolescents [8,27].

Table 3 Association between comorbidity and death in vertically HIV-infected children and adolescents presented in order of statistical significance according to the chi-square test

Comorbidity	Current Status				p-value
	Alive		Dead		
	N	%	N	%	
<i>P. jirovecii</i> Pneumonia	21	14	13	54	0.000
Thrombocytopenia	15	10	9	36	0.002
Severe recurrent bacterial infections	63	43	19	76	0.002
Candidiasis – any type	45	30	15	60	0.004
Chronic anemia	94	63	23	92	0.004
HIV/Hepatitis co-infection	22	15	10	40	0.009
Wasting syndrome	29	19	10	40	0.023
Extrapulmonary cryptococcosis	1	1	2	8	0.054
Kidney disorders	1	1	2	8	0.056
Tuberculosis	17	11	7	27	0.056
Lymphadenopathy >0.5 cm at more than two sites	106	71	13	52	0.057
First episode of pneumonia, bacteremia or sepsis	91	61	20	80	0.074
Prolonged diarrhea or gastroenteritis	57	38	14	56	0.095
HIV encephalopathy	19	13	6	24	0.138
Cerebral toxoplasmosis	1	1	1	4	0.148
Non-Hodgkin's lymphoma	1	1	1	4	0.150
HIV-associated myocarditis	3	2	2	8	0.152
Splenomegaly	92	62	19	76	0.170
Persistent fever	46	31	11	44	0.196
Chronic parotitis	22	15	1	4	0.205
Lymphocytic interstitial pneumonia	31	21	3	12	0.304
Congenital syphilis	5	3	0	0	0.351
Any helminth or protozoan infection	14	9	1	4	0.374
Mucocutaneous herpes simplex	4	3	0	0	0.404
Dyslipidemia	11	7	1	4	0.532
Isosporiasis	2	1	0	0	0.556
Hepatomegaly	120	81	22	88	0.577
Dermatitis	63	42	12	48	0.593
Urinary infection	30	20	6	24	0.659
Progressive multifocal leukoencephalopathy	1	1	0	0	0.681
Disseminated mycobacteriosis	1	1	0	0	0.681
Acute otitis media or recurrent sinusitis	84	56	13	52	0.709
Cytomegalovirus infection	14	9	3	12	0.725
Pancreatitis associated with HIV infection	8	5	1	4	0.775
Congenital or acquired toxoplasmosis	10	7	2	8	0.902
Vaccinia or Herpes zoster	43	29	7	28	0.930
Gingivostomatitis or recurrent herpes	5	3	0	0	1
Cryptosporidiosis	1	1	0	0	1

Infectious Diseases and AIDS Pediatric Care Clinic of the State Pediatric Hospital between 2001 and 2011 (n = 177), Vitoria, Brazil.

Table 4 Regression analysis for the risk of death in vertically HIV-infected children and adolescents

Variable	Crude OR			Adjusted OR*				
	p-value	OR	95% CI	p-value	OR	95% CI		
Age-group at admission to service								
< 1 year	0.001	4.74	1.96	11.46	0.005	10.20	1.99	52.21
≥ 1 year		1.00				1.00		
ART initiated before 6 months of age								
Yes	0.027	2.86	1.12	7.25	0.860	0.86	0.16	4.63
No		1.00				1.00		
Use of ART >3 months								
Yes	a	a	a	a	a	a	a	a
No		1.00						
Advanced clinical and immunological disease (B3C123)								
Yes	0.003	4.41	1.68	11.61				
No		1.00						
Percentage CD4+ T-cell count								
>25%		1.00				1.00		
15–24%	0.296	1.87	0.58	6.07	0.244	2.62	0.52	13.22
<15%	0.012	4.25	1.38	13.06	0.107	5.06	0.71	36.29
Baseline HIV viral load								
≥ 100,000	0.004	6.42	1.84	22.36	0.115	3.31	0.75	14.71
<100,000		1.00				1.00		
Origin of diagnosis								
Mother had AIDS when she became pregnant		1.00				1.00		
Mother during prenatal care	a	a	a	a	a	a	a	a
Mother during or following delivery, or father	0.017	0.12	0.02	0.69	0.108	0.13	0.01	1.57
When the child became ill	0.247	0.39	0.08	1.92	0.532	0.49	0.05	4.64
At diagnosis of a sibling	a	a	a	a	a	a	a	a
Comorbidities								
<i>P. feroax</i> pneumonia	0.001	7.20	2.85	18.19	0.010	7.26	1.62	32.54
Thrombocytopenia	0.001	5.02	1.89	13.33				
Severe recurrent bacterial infections	0.003	4.27	1.61	11.32				
Candidiasis - any type	0.005	3.47	1.45	8.30				
Chronic anemia	0.012	6.73	1.53	29.64				
Hepatitis/ HIV	0.004	3.85	1.53	9.65				
Wasting syndrome	0.027	2.76	1.12	6.77				
Extrapulmonary cryptococcosis	0.040	12.87	1.12	147.70				
Kidney disorders	0.042	12.61	1.10	144.72	0.020	50.92	1.84	1411.87**
Tuberculosis	0.037	2.90	1.07	7.92				
Lymphadenopathy >0.5 cm at more than two sites	0.061	0.44	0.19	1.04				
Severe recurrent bacterial infection	0.082	2.51	0.89	7.05				
Prolonged diarrhea or gastroenteritis	0.099	2.05	0.87	4.84				

a: not calculated, no cases.

*Analysis performed with data from 153 cases (86.4% of the sample).

**This value is high due to problems in calculating the confidence interval, since there were few cases of this variable.

The numbers in boldface highlight the statistical significance.

Infectious Diseases and AIDS Pediatric Care Clinic of the State Pediatric Hospital between 2001 and 2011 (n = 177), Vitoria, Brazil.

The median follow-up time until the final consultation was five years. Of the 33 children who initiated antiretroviral treatment in 2001 and 2002, 25 remained alive and in follow-up at the end of these eleven years. The median age at admission to the service was 30 months, characterizing late diagnosis of the HIV infection, a characteristic that has been reported in other Brazilian studies [15,31]. Unlike the findings of the present study in which diagnosis and treatment were late, in the cohort study conducted with perinatally HIV-infected French adolescents' diagnosis of the HIV infection was made at an early stage and most of the children initiated treatment prior to nine months of life [27].

Conclusions

In this particular Brazilian state, dozens of children have been diagnosed with HIV infection at a late stage, increasing their risk of progression to AIDS and death due to a lack of timely treatment. Mortality trends in HIV-infected children remained constant over the study period, with a decrease in the final two years. Bacterial infections remain the principal cause of death. Therefore, improving prenatal care and pediatric follow-up in an effort to diagnose vertically infected children as early as possible and treating malnutrition and anemia should be an integrated part of the healthcare provided to the child with AIDS, an action that may reduce mortality in these children.

Abbreviations

AIDS: Acquired immunodeficiency syndrome; HIV: Human immunodeficiency virus; HAART: Highly active antiretroviral therapy; WHO: World Health Organization; OR: Odds ratio; IQR: Interquartile range.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests. The study was conducted with the financial support of the university, which played no role in designing the study, in collecting or analyzing the data, in the decision to publish the results or in the preparation of the manuscript. No external resources were used to conduct this study.

Authors' contributions

SFMS and AEM conceived of the study, participated in its design and coordination and drafted the manuscript. EZ participated in the design of the study and performed the statistical analysis. All authors read and approved the final manuscript.

Author details

¹Infectious Diseases Department, Nossa Senhora da Glória State Hospital (SI-HEINSQ), Vitória, Espírito Santo, Brazil. ²Statistics Department, Federal University of Espírito Santo, Vitória, Espírito Santo, Brazil. ³Postgraduate Program in Infectious Diseases, Federal University of Espírito Santo, Vitória, Espírito Santo, Brazil. ⁴Núcleo de Doenças Infecciosas, Federal University of Espírito Santo, Av. Marechal Campos, 1468, Vitória, ES [29100-240], Brazil.

Received: 20 November 2014 Accepted: 12 March 2015

Published online: 25 March 2015

References

- Moore DT, Katlama C, Johnson AM, Pradier C, Antunes F, Mulcahy F, et al. AIDS across Europe, 1994-98: the EuroSIDA study. *Lancet*. 2000;356:291-6.

- Moore RD, Chassignon RE. Natural history of HIV infection in the era of combination antiretroviral therapy. *AIDS*. 1999;13:1933-42.
- Nesheim SR, Kapogiannis BG, Soe MM, Sullivan KM, Abrams E, Farley J, et al. Trends in opportunistic infections in the pre- and post-highly active antiretroviral therapy eras among HIV-infected children in the perinatal AIDS collaborative transmission study, 1986-2004. *Pediatrics*. 2007;120:100-9.
- Kapogiannis BG, Soe MM, Nesheim SR, Abrams EJ, Carter RJ, Farley J, et al. Mortality trends in the US perinatal AIDS collaborative transmission study (1986-2004). *Clin Infect Dis*. 2011;53:1024-34.
- Mocroft A, Vella S, Benfield TL, Chiesi A, Miller V, Gargalianos P, et al. Changing patterns of mortality across Europe in patients infected with HIV-1. EuroSIDA Study Group. *Lancet*. 1998;352:1725-30.
- Strategies for Management of Antiretroviral Therapy (SMART) Study Group, El-Sadr WM, Lundgren J, Neaton JD, Gordin F, Abrams D, et al. CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. *N Engl J Med*. 2006;355:2513-26.
- Melo LS, Lacerda HR, Campelo E, Moraes E, Ximenes RA. Survival of AIDS patients and characteristics of those who died over eight years of highly active antiretroviral therapy, at a referral center in northeastern Brazil. *Braz J Infect Dis*. 2008;12:69-77.
- Cardoso CA, Pinto JA, Candiani TM, Carvalho IR, Linhares RM, Goulart EM. The impact of highly active antiretroviral therapy on the survival of vertically HIV-infected children and adolescents in Belo Horizonte, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2012;107:532-8.
- Candiani TM, Pinto J, Cardoso CA, Carvalho IR, Dias AC, Carneiro M, et al. Impact of highly active antiretroviral therapy (HAART) on the incidence of opportunistic infections, hospitalizations and mortality among children and adolescents living with HIV/AIDS in Belo Horizonte, Minas Gerais State, Brazil. *Cad Saude Publica*. 2007;23 Suppl 3:5414-23.
- Connor EM, Spelling RS, Gelber R, Kiselev P, Scott G, O'Sullivan MJ, et al. Reduction of mother-to-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. Pediatric AIDS clinical trials group protocol 076 study group. *N Engl J Med*. 1994;331:1173-80.
- Metida LH, Ramos Jr AN, Moncau JE, Marcolito LF, Marques HH, Succo RC, et al. AIDS by mother-to-child transmission: survival analysis of cases followed from 1983 to 2002 in different regions of Brazil. *Cad Saude Publica*. 2007;23 Suppl 3:5435-44.
- Brazil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e AIDS. Recomendações para terapia antiretroviral em crianças e adolescentes infectados pelo HIV. manual de bolso/Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Programa Nacional de DST e AIDS. (Série Manuais, n. 85). Brasília: Ministério da Saúde; 2009.
- Lallemant M, Chang S, Cohen R, Pecoul B. Pediatric HIV - a neglected disease? *N Engl J Med*. 2011;365:581-3.
- Goettehauer T, Haellerman E, Le Chenadec J, Dollfus C, Gbb D, Judd A, et al. Effect of early antiretroviral therapy on the risk of AIDS/death in HIV-infected infants. *AIDS*. 2009;23:597-604.
- Dias CF, Moreira-Silva SF, Reis MA, Patrício LR, Gavioli CF, Miranda AE. Late diagnosis and HIV infection in children attending a service of specialized care for pediatric AIDS in Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2014;47(1):93-6.
- Pescoc-Villada E, Richardson BA, John-Stewart GC. Post-HAART outcomes in pediatric populations: comparison of resource-limited and developed countries. *Pediatrics*. 2011;127:e423-41.
- Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). Global report: UNAIDS report on the global AIDS epidemic 2012. "UNAIDS/JC2417E". Geneva: WHO; 2012.
- Violarí A, Cotton MF, Gbb DM, Babiker AG, Steyn J, Madhi SA, et al. Early antiretroviral therapy and mortality among HIV-infected infants. *N Engl J Med*. 2008;359:2333-44.
- World Health Organization. Antiretroviral therapy for HIV infection in infants and children: towards universal access. Recommendations for a public health approach. 2010 revision. Geneva: World Health Organization; 2010.
- Yoshimoto CE, Diniz EM, Vaz FA. Clinical and laboratory evolution of children born to HIV positive mothers. *Rev Assoc Med Bras*. 2005;51:100-5.
- Cross Continents Collaboration for Kids (3Cs4kids) Analysis and Writing Committee. Markers for predicting mortality in untreated HIV-infected children in resource-limited settings: a meta-analysis. *AIDS*. 2008;22:97-105.
- Cardoso CA, Pinto JA, Candiani TM, Carvalho IR, Dantas AG, Goulart EM. Assessment of the prognostic value of the World Health Organization clinical staging system for HIV/AIDS in HIV-infected children and adolescents in a cohort in Belo Horizonte, Brazil. *J Trop Pediatr*. 2012;58:53-9.

23. Brasil. Sistema de Informação de Mortalidade. Available at: <http://svs.aisds.gov.br/cgiae/sim/>. Accessed November 11, 2012.
24. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e AIDS. Critérios de definição de casos de AIDS em adultos e crianças. 2ª edição. (Série Manuais n. 6030-33). Brasília: Ministério da Saúde; 2003.
25. Collins U, Jourdain G, Hansudewechakul R, Karjanavant S, Hongsriwon S, Ngampanyakul C, et al. Long-term survival of HIV-infected children receiving antiretroviral therapy in Thailand: a 5-year observational cohort study. *Clin Infect Dis*. 2010;51:1449-57.
26. Brasil. Ministério da Saúde. 2012. Boletim Epidemiológico – AIDS e DST. Ano VII – n. 1. Available at: www.aisds.gov.br/.
27. Dollfus C, Le Chenadec J, Faye A, Blanche S, Briand N, Rouzioux C, 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). *Clin Infect Dis*. 2010;51:214-24.
28. Bakanda C, Brungi J, Mwesigwa R, Nachege JB, Chan K, Palmer A, et al. Survival of HIV-infected adolescents on antiretroviral therapy in Uganda: findings from a nationally representative cohort in Uganda. *PLoS One*. 2011;6:e19261.
29. Palumbo PE, Reskino C, Ficus S, Pahwa S, Fowler MG, Spector SA, et al. Predictive value of quantitative plasma HIV RNA and CD4+ lymphocyte count in HIV-infected infants and children. *JAMA*. 1998;279:756-61.
30. Mofenson LM, Korelitz J, Meyer 3rd WA, Bethel J, Rich K, Pahwa S, et al. The relationship between serum human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) RNA level, CD4 lymphocyte percent, and long-term mortality risk in HIV-1-infected children. National Institute of child health and human development intravenous immunoglobulin clinical trial study group. *J Infect Dis*. 1997;175:1029-38.
31. Soeiro CM, Miranda AE, Saraceni V, Talhari S, Ferreira LC. Clinical aspects of pediatric AIDS cases notified in the state of Amazonas, 1991-2009. *Braz J Infect Dis*. 2011;15:411-2.

Submit your next manuscript to BioMed Central
and take full advantage of:

- Convenient online submission
- Thorough peer review
- No space constraints or color figure charges
- Immediate publication on acceptance
- Inclusion in PubMed, CAS, Scopus and Google Scholar
- Research which is freely available for redistribution

Submit your manuscript at
www.biomedcentral.com/submit



ANEXO VI - CONTRIBUIÇÕES ADICIONAIS:

1. ARTIGO PUBLICADO: ACUTE COR PULMONALE DUE TO LYMPHOCYTIC INTERSTITIAL PNEUMONIA IN A CHILD WITH AIDS

BRAZ J INFECT DIS. 2012;16(3):289-293





The Brazilian Journal of
INFECTIOUS DISEASES

www.elsevier.com/locate/bjid

Case Report

Acute cor pulmonale due to lymphocytic interstitial pneumonia in a child with AIDS

Sandra Fagundes Moreira-Silva^{a,*}, Linda Marly C. Moreno^a, Mariana Dazzi^a, Consuelo Maria Caiafa Freire^a, Angelica Espinosa Miranda^b

^aHospital Estadual Infantil Nossa Senhora da Glória, Vitória, Espírito Santo, Brazil
^bUniversidade Federal do Espírito Santo, Vitória, Espírito Santo, Brazil

<p>ARTICLE INFO</p> <hr/> <p>Article history: Received 26 August 2011 Accepted 13 February 2012</p> <hr/> <p>Keywords: Acquired immunodeficiency syndrome Adult Children Respiratory tract infections</p>	<p>ABSTRACT</p> <hr/> <p>Background: Acute cor pulmonale is a clinical syndrome with signs of right-sided heart failure resulting from sudden increase of pulmonary vascular resistance. Case presentation: A five-year-old male, infected by human immunodeficiency virus (HIV), was admitted at the division of infectious diseases of this hospital with cough, tachydyspnea, fever, and breathing difficulty. Computed tomography scan showed ground-glass opacities, cystic lesions, and bronchiectasis. The patient had nasal flaring, intercostal and subcostal retractions, and keeled chest. Abdomen was depressible; liver was 3 cm from the right-costal border, while spleen was 6 cm from the left-costal border. Echocardiogram examinations showed signs of acute cor pulmonale characterized by pulmonary hypertension and increased right-heart chamber dimensions. Diagnostics outcome: Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS)-B3, lymphocytic interstitial pneumonia (LIP), and acute cor pulmonale. Regressions of pulmonary hypertension and of right-heart chamber were observed after 30 days of highly active antiretroviral therapy (HAART) and chloroquine therapy. Conclusion: AIDS should be considered in children with recurrent pneumonia that is mostly associated with LIP rather than cystic fibrosis.</p> <p style="text-align: right;">© 2012 Elsevier Editora Ltda. All rights reserved.</p>
--	---

<p>Introduction</p> <p>Lymphocytic interstitial pneumonia (LIP) is regarded as a preneoplastic disease that results from inflammatory pulmonary reaction to various external stimuli or systemic disease.¹ LIP is characterized by a diffuse lymphocytic infiltrate with lymphoid hyperplasia around the enlarging airways. This may range from small benign lymphoid aggregates to</p>	<p>high degree lymphoma in 5% of cases.¹⁻³ Death results in approximately 33% to 50% of patients in nearly five years after the diagnosis.²</p> <p>Acute cor pulmonale is a clinical syndrome characterized by signs of right heart failure (right ventricular hypertrophy) of sudden onset and results from the abrupt increase of pulmonary vascular resistance due to diseases that affect the function and/or the structure of the lung, of which pulmonary embolism is the most common cause.⁴</p>
---	--

^{*}Corresponding author at: Rua Natalina Daher Carneiro, 55/302, Jardim da Penha, Vitória, ES, 29060-490, Brazil
E-mail address: sandrafagundesmoreira@gmail.com (Sandra Fagundes Moreira-Silva)
1413-8670/© 2012 Elsevier Editora Ltda. All rights reserved.

In Brazil, despite the availability of antiretroviral drugs in the public health system, the initiation of acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) treatment is delayed.⁵ Late diagnosis of human immunodeficiency virus (HIV) infection in children results in reduced survival time and severe clinical conditions with greater possibility of sequelae and death. The time span between diagnosis and death is usually longer in children infected at older ages. This interval may vary from two to three months to several years⁶ depending on the severity of infections that arise from the early clinical course. The most common infections are recurrent bacterial infections.⁷

The pulmonary manifestations in children with AIDS represent 65% of the defined pathology of the syndrome and can be the first clinical symptoms to emerge in these patients.⁷ There is a paucity of data in the medical literature concerning the progression of LIP to cor pulmonale. LIP is very common in children with AIDS and in women with Sjögren's syndrome, an autoimmune disease.^{1-3,8} The commonly affected age-group is children over two years. The common findings are digital clubbing, enlarged parotids, lymphadenopathy, hepatosplenomegaly, and chronic radiographic changes of diffuse infiltrate type with hypoxia and hypergammaglobulinemia.⁹ The clinical symptoms include tachypnea, failure to thrive, cough, crackles on pulmonary auscultation, cyanosis, and digital hypocratism. Thoracic deformities, digital clubbing and heart involvement with sign of cor pulmonale are observed in the more advanced clinical forms.¹⁰

Here, a case report of a child with HIV and recurrent respiratory infections during the first five years of life who progressed to clinical conditions of cor pulmonale is described.

Case presentation

I.S.S. is a five-year-old male from the state of Bahia with the following clinical conditions: productive cough and tachypnea since the age of one month, and fever with worsening respiratory effort. He was hospitalized for pneumonia. He did not respond to treatment and progressed to anasarca. Computed tomography (CT) scan of the chest revealed images of pulmonary fibrosis (Fig. 1). For this reason, he was sent to the pediatric emergency room of the Hospital Infantil Nossa Senhora da Glória in Vitória, ES, Brazil, with a diagnosis of cystic fibrosis.

Upon admission, the mother reported that she had attended consultations for prenatal care irregularly in Bahia. HIV testing was not done at any moment during her pregnancy. She had no history of systemic hypertension, diabetes mellitus, or urinary tract infection during the pregnancy. Delivery was normal and at term without complication. Rapid anti-HIV test was not performed at the time of delivery. The child was breastfed for one year. He was often hospitalized for recurrent pneumonia with chronic cough and recurrent wheezing since the first year of life.

On his physical examination, the patient was tachypneic, hypohydrated (2+/4+), pale (2+/4+), acyanotic,

and presenting facial edema. On auscultation, he had regular cardiac pacing, 2T, normal heart sounds without murmurs, heart rate of 128 bpm, and blood pressure of 96/68 mmHg. He had pronounced digital clubbing and keeled chest (Fig. 1). He had respiratory physiological vesicular murmur with crackles and diffuse bilateral rales. His respiratory rate was 49 bpm with a peripheral oxygen saturation of 91% on room air. He had nasal flaring and retraction of intercostals and subcostals. Abdomen was depressible; liver was three cm from the right costal border while the spleen was six cm from the left costal border. He was admitted to the pulmonology ward due to acute respiratory failure.

During hospitalization, his cardiac examination revealed an echocardiogram of mild pulmonary hypertension. His pulmonary arterial pressure was 38 mmHg. There was a mild to moderate increase of his right heart chambers. The left ventricle had a mild contractile deficit. Of note, these observations might have been a result of the paradoxical movement caused by the enlargement of the septum of the right ventricle. There were no congenital heart defects. In light of the above observations, the diagnostic hypothesis was cor pulmonale. He was put on digoxin, captopril, and furosemide. The hypothesis that he had cystic fibrosis was also maintained.

As his clinical conditions were not improving, the opinion of an infectologist was sought. AIDS and LIP were proposed. ELISA test of anti-HIV1 and 2 was positive for both mother and child and was confirmed by Western-blot. He was then transferred to the infectology ward where HIV viral load determination and CD4+ and CD8+ T-cell counting were performed. His HIV viral load was 35,268 copies/mL (Log 4.54). The CD4+ and CD8+ T-cell counts were 715 cells/mL (9.79%) and 4,829 cells/mL (66.16%), respectively, with a ratio of CD4+/CD8+: 0.15.

Serological tests for opportunistic infections were performed. A new CT scan of the chest was also performed, confirming the diagnosis of LIP. There was considerable change of the parenchymal opacities with bilateral ground-glass opacities. The air cysts were scattered. Small solid pulmonary nodules and bronchiectasis were present, especially to the left. Bilateral ill-defined small center lobular nodules, solid right lung opacity, and subpleural small nodules were also observed (Fig. 1).

Following the results of the CT scan of the chest with a final diagnosis of LIP and acute cor pulmonale and AIDS due to mother-to-child transmission, the patient was treated with chloroquine, antiretroviral zidovudine (AZT), lamivudine (3TC), and efavirenz (EFV). His AIDS status was classified as clinicimmunological B3, i.e., severe immunosuppression. He was also put on sulfamethoxazole/trimethoprim (SMZ/TMP) prophylaxis for *P. jirovecii*.

Cystic fibrosis was ruled out after the molecular detection of cystic fibrosis mutation (CFTR delta F508) was absent and after negative sweat chloride tests repeated twice. The first sweat chloride test results were: 0.064 g weight of sweat; 30.50 mEq/L (normal 00 to 40 mEq/L). The results of the second test were: 0.2392 g; 10.30 mEq/L. Tuberculosis was also ruled out as the sputum acid fast bacilli (AFB) test and culture were negative and the PPD

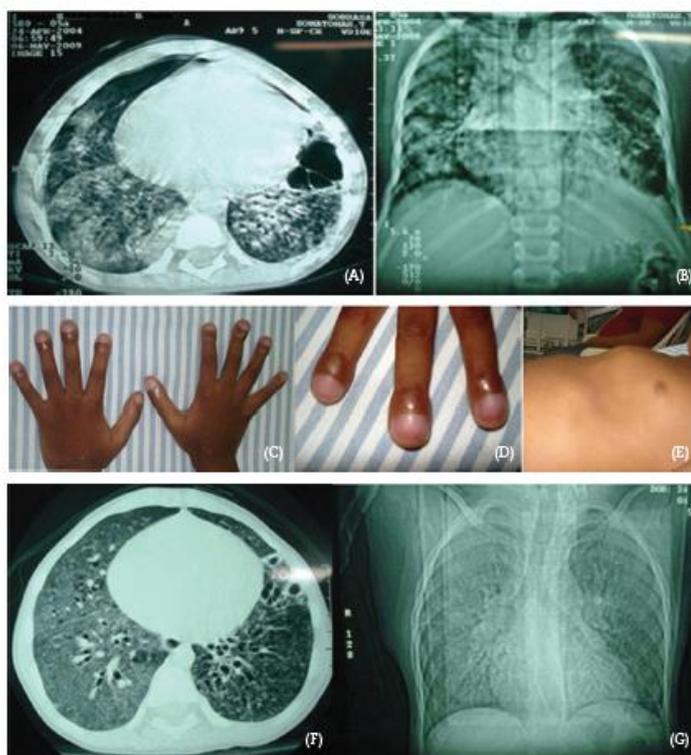


Fig. 1 - Computed tomography scan of the chest revealed images of pulmonary fibrosis (A-B). Digital clubbing (C-D) and keeled chest (E). Chest computed tomography (CT) scan showing bilateral ill-defined small center lobular nodules, solid right lung opacity and subpleural small nodules (F-G).

was 00 mm. Bronchoscopy showed normal larynx, trachea, bronchioles with mucopurulent secretion, and free lobar orifices. Microbiology test on bronchial lavage was performed, and it was negative for AFB. Leucocytes, fungi, and aerobic organisms were present in the bronchial lavage. Amphotericin B was started for the treatment of fungal pneumonia.

Several opportunistic diseases were also investigated. Serology tests were negative for VDRL, HCV, HBSAg, anti-HBS, toxoplasmosis (both IgG and IgM), CMV (both IgG and IgM), hepatitis A (both IgG and IgM), histoplasmosis, and paracoccidioidomycosis. Substantive examination of the eyes was normal. Abdominal ultrasonography showed homogeneous hepatosplenomegaly with no signs of nodules. Stool fat was 1.8 g/24 hours (> 2.0 g). Parasitology tests were negative for helminthes and protozoa. *Cryptosporidium* and *Isospora belli* were absent in the stools.

After 30 days of antiretroviral therapy, cardiological and LIP specific treatment, significant improvement with regression

of cardiac abnormalities described above was observed. At the last echocardiogram examination, there were regressions of the previously observed abnormalities. There was only mild tricuspid regurgitation. Digoxin and furosemide were discontinued. His clinical condition was significantly improved. CT scan of the chest showed improved tomographic image. Only bronchiectasis was still present. He was kept on antiretroviral regimen, SMZ/TMP, and chloroquine. He showed good adherence. After hospital discharge, he was followed at the service center for pediatric AIDS of the children's hospital in Vitória. His clinical condition and laboratory tests continued to improve.

Discussion

HIV infection in children has a broad clinical spectrum that may include severe immune deficiency, hepatosplenomegaly, parotitis, growth retardation, persistent fever or chronic

diarrhea.^{11,12} In the first year of life, lymphadenopathy, splenomegaly, and hepatomegaly are observed in more than 50% of HIV-infected children. Other clinical signs that are very often observed, including growth retardation, fever, diarrhea, and secondary infections that define AIDS, may also appear late in the first year of life.^{13,14}

Children with AIDS are at greater risk of developing pneumonia and more severe diseases than immunocompetent children.¹⁵⁻¹⁷ Chronic non-infectious lung diseases such as LIP, immune reconstitution inflammatory syndrome, malignant disease, and pneumonitis have also often been reported in older children with AIDS. The most common chronic changes observed in chest radiography are reticular bronchovascular lesions and bronchiectasis.^{17,18}

There are few reports about LIP in children with AIDS. The clinical history of recurrent pneumonia leading to changes such as digital clubbing, chest deformity, chronic respiratory failure, and cardiac involvement with signs of cor pulmonale need to be investigated for LIP.¹³ The definitive diagnosis of LIP in children with AIDS is made by histopathological examination of the affected lung tissue. However, presumptive diagnosis, through analysis of chest X-ray showing bilateral reticulonodular interstitial infiltrate for at least two months with no definitive etiologic agent and lack of response to antibiotic treatment, or through CT scan of the chest showing images of bilateral reticulonodular pattern with ground-glass opacities and the presence of bronchiectasis, are also accepted.^{15,16}

The clinical manifestations of LIP may arise insidiously. Initially, the child may have intermittent dry cough, which is often mistaken for viral infection or allergic disease.¹⁸ Later, other clinical manifestations such as dyspnea, exercise intolerance, and cyanosis are observed. The laboratory evaluation of the patient includes blood cell counts, hemoculture, erythrocyte sedimentation rate (ESR), C-reactive protein (CRP), and anti-HIV test, complemented by chest radiography or CT scan of the chest.⁷ The standard radiographic interstitial characteristic is a lymphocytic infiltrate in the walls and alveolar septa. The presence of LIP in children with AIDS has been correlated with poor prognosis, especially concerning respiration. The pathophysiological mechanisms involved in LIP are not clear. Also, it is not known if other viruses such as Epstein Barr virus associated with AIDS may be involved in its development.^{7,18,19}

Pitcher & Zar wrote a review of articles published between 1982 and 2007 about cases of LIP to compare diagnosis used to those with radiological criteria for presumptive diagnosis of LIP in children as defined by the Centers for Disease Control and Prevention, USA. The inclusion criteria were children under 13 years, HIV infection, and radiological and pathological data such as lung biopsy and chest X-ray. There were 25 reports analyzing 128 cases of LIP in children with AIDS aged 7 to 108 months. All had lung biopsy. Chest X-ray was described as bilaterally diffuse and symmetrical interstitial infiltrate in 90% of the published cases. A reticulonodular or parenchymal nodular pattern was described in 75% of the cases. Diffuse pulmonary changes, asymmetric in 8% and focal in less than 2% of cases, were reported.¹⁸

The differential diagnosis of LIP with other chronic lung diseases in HIV-infected children should be considered, as it is difficult to distinguish LIP from miliary tuberculosis in areas of high prevalence of tuberculosis.¹⁹ Pediatricians must routinely include the investigation of HIV infection in children presenting with recurrent respiratory infections.

Conflict of interest

All authors declare to have no conflict of interest.

REFERENCES

- Swigris JJ, Berry GJ, Raffin TA, Kuschner WG. Lymphoid Interstitial Pneumonia: A Narrative Review. *Chest*. 2002;122:2150-64.
- Pulmonary Case of the Week 11 04 2005. Virginia Commonwealth University Cardiothoracic Pulmonary Imaging Correlation Conference Case of the Week - November 4, 2005.
- Koulaouzidis A, Karagiannidis A, Prados S, Pattenshetty D, Deramon A, Tan WC. Lymphocytic interstitial pneumonitis (LIP)-The liver and the lung. *Ann Hepat*. 2006;5(3):170-171
- Ota JS, Pereira CAC. *Cor Pulmonale*. Medicina, Ribeirão Preto. 1998;31:241-6. Available from: http://www.fmp.usp.br/revista/1998/vol31n2/cor_pulmonale.pdf
- Ministério da Saúde (Brazil). Coordenação Nacional de DST/AIDS. *Boletim Epidemiológico* Ano XV; nº 4. Outubro de 2001 a março de 2002.
- Pizzo PA, Wilfert CM. The Pediatric AIDS Siena Workshop II. Markers and determinants of disease progression in children with HIV infection. *J AIDS and Hum Retrovirol*. 1995;8:30-44.
- Brockmann PV, Viviani TS, Peña AD. Compromiso pulmonar en la infección por virus de inmunodeficiencia humana en niños. *Rev Chil Infect*. 2007;24(4):301-5. Available from: <http://www.scielo.cl/pdf/rci/v24n4/art07.pdf>.
- Galli L, De Martino M, Tovo PA, et al. Onset of clinical signs in children with HIV-1 perinatal infection. *AIDS*. 1995;9:455-61.
- European Collaborative Study. Natural history of vertically acquired human immunodeficiency virus-1 infection. *Pediatrics*. 1994;94:815-9.
- Bryson YJ, Luzuriaga K, Sullivan JL, Wara DW. Proposed definitions for in utero versus intrapartum transmission of HIV-1. *N Engl J Med*. 1992;327:1246-7.
- American Academy of Pediatrics. Human immunodeficiency virus infection. In: Peter G, editor. *Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases*. 27th ed. Elk Grove Village IL: American Academy of Pediatrics; 2006. p. 378-401.
- Barbosa MP, Silva JF. Doenças pulmonares císticas adquiridas. *Brasília Med*. 2007;44(4):277-87.
- Yparraguirre ITR, Sant'Anna CG, Lopes VGS, Madi K. Acometimento pulmonar em crianças com a síndrome da imunodeficiência humana (AIDS): Estudo clínico e de necropsia de 14 casos. *Rev Assoc Med Bras*. 2001;47(2):129-36.
- Paiva MA, Amaral SM. Chronic interstitial lung disease in children. *J Pediatr (Rio J)*. 2007;83(3):233-40.
- Ministério da Saúde (Brazil). Secretaria de Vigilância em Saúde, Programa Nacional de DST e AIDS. *Critérios de definição de casos de AIDS em adultos e crianças*. n. 60. Brasília: Ministério da Saúde; 2004.
- Gray DM, Zar HJ. Community-acquired pneumonia in HIV-infected children: a global perspective. *Curr Opin Pulm Med*. 2010;16:208-216.

-
17. Theron S, Andronikou S, George R, et al. Non-infective pulmonary disease in HIV-positive children. *Pediatr Radiol*. 2009;39:545-554.
 18. Fitcher RD, Zar HJ. Radiographic features of pediatric pneumocystis pneumonia - a historical perspective. *Clin Radiol*. 2008;63:666-672.
 19. Zar HJ. Chronic lung disease in human immunodeficiency virus (HIV) infected children. *Pediatr Pulmonol*. 2008;43:1-10.

2. RESUMO APRESENTADO EM CONGRESSO NACIONAL: AVALIAÇÃO DO IMPACTO DO USO DE NOVAS TERAPIAS ANTIRRETROVIRAIS DE RESGATE EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM AIDS, MULTIFALHADOS ÀS TERAPIAS DE PRIMEIRA E SEGUNDA LINHA

Autores: SANDRA FAGUNDES MOREIRA DA SILVA, ANGÉLICA ESPINOSA MIRANDA, DÉBORA MARTINS FERREIRA, FERNANDA DOS SANTOS LINHARES, MARINA MOURA LOPES PEREIRA

Serviços: Hospital Estadual Infantil N. S. da Glória (HEINSG), Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia – EMESCAM, Departamento de Medicina Social da Universidade Federal do Espírito Santo-UFES, Vitória-ES.

RESUMO:

Introdução: O uso de terapia antirretroviral altamente potente (HAART) para crianças com AIDS tem reduzido a morbimortalidade das mesmas, porém alguns pacientes multiexperimentados não respondem ao tratamento, necessitando das novas drogas antirretrovirais (ARV). **Objetivo:** Estudar o impacto do uso dos novos ARV de resgate em crianças e adolescentes com AIDS, multifalhados às terapias antirretrovirais (TARV) iniciais. **Método:** Estudo descritivo de série de 14 casos de AIDS pediátricos, no Setor de Infectologia do Hospital Estadual Infantil Nossa Senhora da Glória (SI-HEINSG)-Vitória-ES, de 1994 até data atual, que falharam ao uso de TARV de primeira e segunda linha e necessitaram de TARV de resgate (Darunavir/ritonavir, Raltegravir, Enfuvirtide), avaliados no início, 12, 24 e 36 semanas após nova TARV. O trabalho foi aprovado no CEP/EMESCAM. **Resultados:** Avaliados 14 pacientes, 6(42,86%) gênero masculino e 8(57,14%) feminino, média das idades atuais=16,5(±2,7) anos, log carga viral (CV) inicial=4,44(±2,07) e CD4 nadir=706(±524). Desses, doze apresentavam classificação imunológica grave, e iniciaram TARV na década de 90, um com uso de monoterapia (AZT) e onze com terapia dupla (AZT/DDI ou AZT/3TC), com troca de pelo menos cinco esquemas TARV. Com os novos ARV, 83,3% das crianças e adolescentes multifalhados às TARV iniciais apresentaram redução de 1 log ou mais da CV e 85,7% CV abaixo do limite de detecção após 36 semanas. Além de melhora imunológica traduzida pelo aumento na contagem de linfócitos T CD4+ em 85,7%

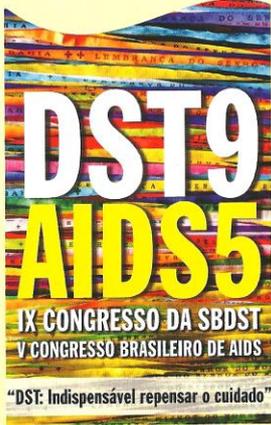
dos pacientes. **Discussão e Conclusão:** No nosso estudo, 75% dos pacientes em uso de Darunavir/r apresentaram carga viral abaixo do limite de detecção comparado a 48% no estudo DELPHI. Dos pacientes que usaram Darunavir/r associado ao Raltegravir, 88,88% obtiveram supressão da carga viral. Concluiu-se que a introdução da nova TARV de resgate em crianças e adolescentes multiexperimentados foi eficaz na supressão viral e reconstituição imunológica em crianças/adolescentes, com resposta sustentada. O sucesso terapêutico depende da utilização de drogas potentes, de maior barreira genética, da promoção para maior adesão às mesmas através de conscientização sobre a doença. Isto resgata a dignidade e autoestima da criança e adolescente vivendo com HIV/AIDS, tornando-os aptos para o convívio social e a ter uma vida dentro da normalidade.

Palavras chave: Novos Antirretrovirais, Criança/ Adolescente com Aids, Resgate

PRÊMIO 1º LUGAR: POSTER SOBRE ASSISTÊNCIA – 9º CONGRESSO DA SBDST E 5º CONGRESSO BRASILEIRO DE AIDS, Salvador-BA, agosto de 2013.

3. PRÊMIO 1º LUGAR DE MELHOR TRABALHO CIENTÍFICO NA CATEGORIA PÔSTER ELETRÔNICO NA ÁREA DE ASSISTÊNCIA NO IX CONGRESSO DA SOCIEDADE BRASILEIRA DE DOENÇAS SEXUALMENTE TRANSMISSÍVEIS E DO V CONGRESSO BRASILEIRO DE AIDS, 2013.

Avaliação do impacto do uso de novas terapias antirretrovirais de resgate em crianças e adolescentes com Aids, multifalhados às terapias de primeira e segunda linha



Realização



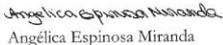
CERTIFICADO

Certificamos que

SANDRA FAGUNDES MOREIRA-SILVA

participou do IX Congresso da Sociedade Brasileira de Doenças Sexualmente Transmissíveis e do V Congresso Brasileiro de AIDS, realizados de 18 a 21 de agosto de 2013, no Pestana Bahia Hotel na qualidade de Autora do trabalho *“Avaliação do impacto do uso de novas terapias antirretrovirais de resgate em crianças e adolescentes com Aids multifalhados às terapias de primeira e segunda linha”* vencedor do 1º lugar de Melhor Trabalho Científico na categoria Pôster Eletrônico na área de Assistência.

Salvador, 21 de agosto de 2013.

 Roberto Fontes Presidente dos Congressos	 Mariângela Freitas da Silveira Presidente da SBDST	 Angélica Espinosa Miranda Presidente da Comissão Científica	 Maria Inês Costa Dourado Vice-Presidente da Comissão Científica
--	--	--	---



4. RESUMO APRESENTADO EM CONGRESSO INTERNACIONAL: PERFIL DA COINFECÇÃO TB / HIV EM CRIANÇAS COM AIDS, VITÓRIA-ES, BRASIL.

Autores: SANDRA FAGUNDES MOREIRA DA SILVA, ANGÉLICA ESPINOSA MIRANDA, SABRINA VELOSO DE OLIVEIRA, LARISSA GROBÉRIO LOPES PERIM, MARIA CLARA ARMINIO MACHADO, JULIANA FEIMAN SAPIERTEIN SILVA, LAYS IGNACIO ALTOÉ LOPES, ELISA ALVES MACHADO.

Setor de Infectologia do Hospital Estadual Infantil Nossa Senhora da Glória (SI-HEINSG), Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória – EMESCAM, Depto. Medicina Social da Universidade Federal do Espírito Santo-UFES, Vitória-ES.

RESUMO:

Introdução: Pacientes coinfectedos TB HIV têm menor adesão ao tratamento e maior mortalidade. Objetivou-se determinar a prevalência de TB no HEINSG-ES e estudar os níveis de linfócitos TCD4/CD8 apresentados no diagnóstico de TB, comparados ao grupo sem TB. **Método:** Revisão de prontuários de crianças com Aids, coleta dados clínicos e epidemiológicos, no SI-HEINSG,2001-2011. Análise descritiva e teste qui-quadrado, SPSS. **Resultados:** 176 crianças, 27(15%) eram coinfectedas TB HIV. Mediana de idade de 35 meses(DIQ:6;81). Maioria (58%-102/175) com clínica-imunológica mais grave, com maior chance entre as crianças com TB [OR=8,3(IC95%2,4-28,8)]. Os níveis de linfócitos TCD4 nadir $\leq 15\%$ foram mais frequentes no grupo coinfectedado [OR=7,0(IC95%2,0-24,2)]. Mediana do log de carga viral inicial do HIV=4,65 \pm 1,16. O diagnóstico da TB foi confirmado laboratorialmente em 20 casos (74%). 16 casos (59%) de TB disseminada, seguidos pelas formas miliar, pleural e neurotuberculose. Quatro (15%) óbitos. **Discussão e Conclusões:** No Espírito Santo, estudo relatou 7% de coinfecção TB HIV(MIRANDA,2012), entre crianças com Aids do HINSG observou-se alta prevalência da coinfecção. Formas extrapulmonares e doença disseminada são mais frequentes com maior imussupressão, observado na maioria dos casos estudados. Quanto maior carga viral HIV mais rápida progressão (CDC,2008), maioria dos casos com elevada carga viral. Observou-se que a coinfecção TB HIV

foi mais grave quanto menor o nadir de linfócitos TCD4, com maior morbidade e prevalência de formas disseminadas da TB.

Palavras Chave: Coinfecção TB / HIV, Criança, Aids

Apresentação em pôster no **XV Congresso Latino-Americano de Infectologia Pediátrica – SLIPE 2013**, e **XV Jornada Nacional de Imunizações da SBIIm**, São Paulo – SP, Junho de 2013

5. RESUMO APRESENTADO EM CONGRESSO NACIONAL: PERFIL CLÍNICO DA COINFECÇÃO CITOMEGALOVÍRUS/HIV EM CRIANÇAS COM AIDS, POR TRANSMISSÃO VERTICAL, EM UM HOSPITAL PÚBLICO ESTADUAL DE VITÓRIA-ES.

Autores: SANDRA FAGUNDES MOREIRA-SILVA, ANGÉLICA ESPINOSA MIRANDA, MIRIAN VITOR GOMES, RAFAEL FERNANDES LOPES SILVA, RITA ZARDO CABRAL, CRISTINA RIBEIRO MACEDO

Instituições: Setor de Infectologia do Hospital Estadual Infantil Nossa Senhora da Glória (SI-HEINSG), Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória – EMESCAM, Depto. Medicina Social da Universidade Federal do Espírito Santo-UFES, Vitória-ES.

RESUMO:

INTRODUÇÃO: O citomegalovírus atua como cofator para entrada do HIV nas células e na progressão da doença em crianças filhas de mães com HIV. Crianças coinfetadas pelo citomegalovírus/HIV possuem manifestações clínicas, virológicas e imunológicas mais severas. **OBJETIVO:** Avaliar o perfil clínico da coinfeção Citomegalovírus/HIV, em crianças com AIDS por transmissão vertical. **MÉTODO:** Estudo de série de casos com 20 casos de coinfeção citomegalovírus/HIV em crianças com AIDS, definidas de acordo com critérios estabelecidos pelo Ministério da Saúde, internados no SI-HEINSG, no período de 1993 a 2011. **RESULTADOS:** Do total de 179 crianças com AIDS, 20 (11,1%) apresentavam coinfeção CMV/HIV. A maioria das mães não fez profilaxia para o HIV e 17 (85%) amamentaram. Entre as 20 crianças coinfetadas, 19 (95%) apresentaram anemia, 11 (61%) leucopenia e 12 (60%) plaquetopenia. As complicações mais frequentes foram: 16 (80%) casos de pneumonite grave, 7 (35%) retardo do desenvolvimento neuropsicomotor, 5 (25%) de hepatites por citomegalovírus/HIV, 5 (25%) de convulsões, 4 (20%) de desnutrição grave, 4 (20%) com alterações na ultrassonografia transfontanela, 4 (20%) de surdez, 3 (15%) de infecções do sistema nervoso pelo citomegalovírus, 3 (15%) casos de alterações visuais, presença de outras coinfeções associadas em 2 crianças (10%) e 2 (10%) casos de microcefalia. Duas (10%) crianças foram a óbito.

Em relação ao perfil imunológico, a maioria das crianças era categoria clínica e imunológica grave de AIDS Pediátrico. **CONCLUSÃO:** Os dados demonstram que crianças coinfectedas citomegalovírus/HIV têm maior chance de progressão da doença que aquelas somente infectadas pelo HIV. Deve-se sempre pesquisar a infecção pelo citomegalovírus em crianças filhas de mães HIV positivo para tomada precoce de condutas.

Palavras Chave: Coinfecção; CMV/HIV; Infecções oportunistas; Criança; AIDS.

Apresentação Oral no **17º Congresso Brasileiro de Infectologia Pediátrica**, Rio de Janeiro-RJ, outubro de 2012.

ANEXO VII - CRITÉRIOS DE DEFINIÇÃO DE AIDS EM MENORES DE 13 ANOS DE IDADE.

<p>CRITÉRIO CDC ADAPTADO</p> <p>Evidência laboratorial da infecção pelo HIV em crianças para fins de vigilância epidemiológica</p> <p style="text-align: center;">+</p> <p>Evidência de imunodeficiência: Diagnóstico de pelo menos duas (2) doenças indicativas de AIDS de caráter leve</p> <p style="text-align: center;">e/ou</p> <p>Diagnóstico de pelo menos uma (1) doença indicativa de AIDS de caráter moderado ou grave</p> <p style="text-align: center;">e/ou</p> <p>Contagem de linfócitos T CD4+ menor do que o esperado para idade atual</p> <p style="text-align: center;">OU</p> <p>CRITÉRIO EXEPCIONAL ÓBITO</p> <p>Menção a AIDS/SIDA (ou termos equivalentes) em algum dos campos da Declaração de óbito (DO)</p> <p style="text-align: center;">+</p> <p>Investigação epidemiológica inconclusiva</p>

Fonte: Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e Aids. Critérios de definição de casos de AIDS em adultos e crianças. Brasília: Ministério da Saúde, 56p. il. – (Série Manuais n. 60:30-33), 2003. 2ª edição. Referência: n. 38

Notas explicativas:

Evidência laboratorial da infecção pelo HIV em crianças, para fins epidemiológicos.

Para os menores de 18 meses de idade, expostos ao HIV por transmissão vertical, considera-se criança infectada aquela em que haja a presença de RNA ou DNA viral detectável acima de 5.000 cópias/ml em duas amostras (testes de carga viral), obtidas em momentos diferentes (conforme fluxograma do consenso sobre terapia antirretroviral para criança vigência).

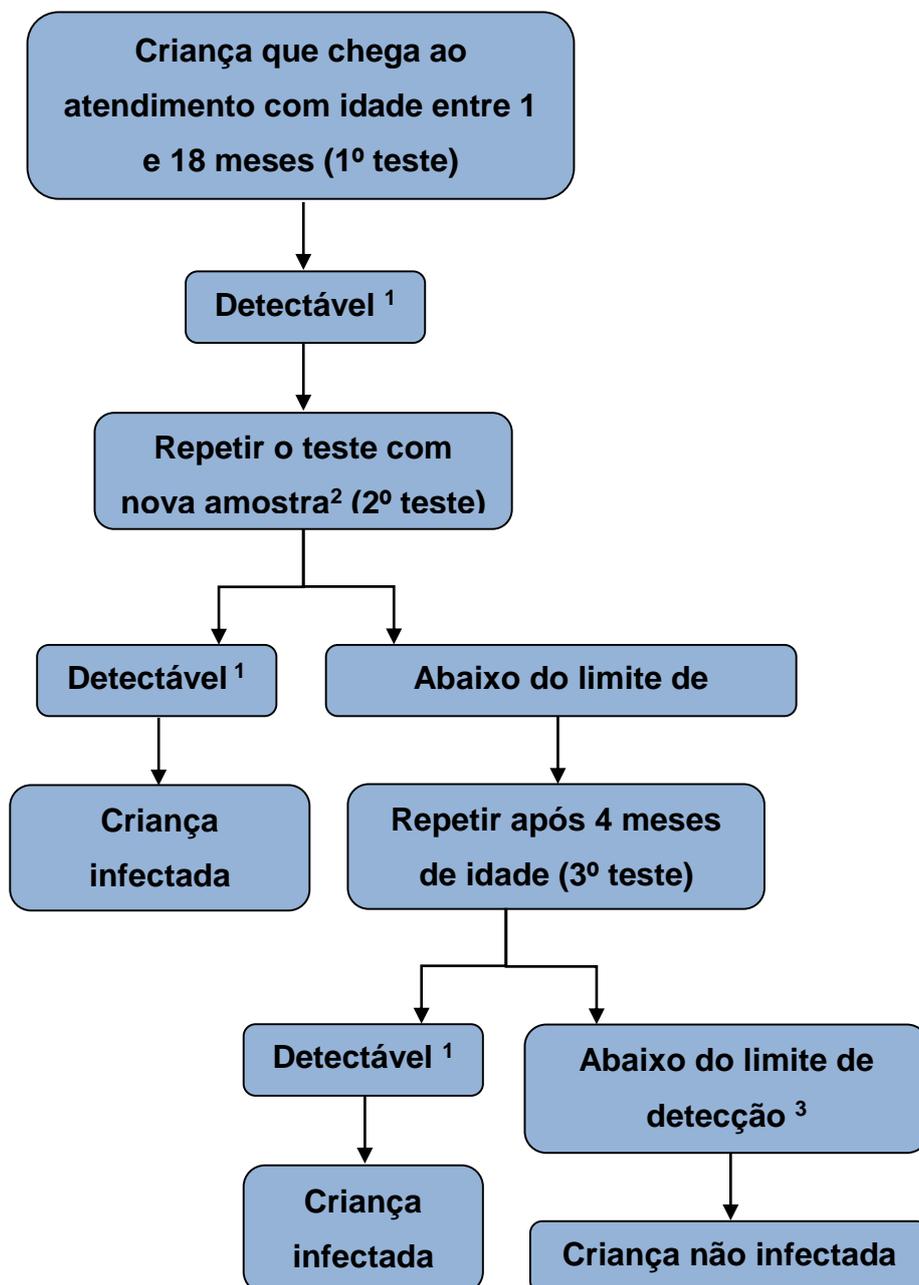
Crianças com 18 meses ou mais, expostas ao HIV por transmissão vertical para fins de vigilância epidemiológica, serão consideradas infectadas pelo HIV quando uma

amostra de soro for reativa em um teste de triagem ou um confirmatório para pesquisa de anticorpos anti-HIV ou dois testes rápidos.

Crianças de qualquer idade, cuja exposição ao HIV tenha ocorrido por outra forma de transmissão que não a vertical para fins de vigilância epidemiológica, serão consideradas infectadas pelo HIV quando uma amostra de soro for reativa em um teste de triagem ou um confirmatório para pesquisa de anticorpos anti-HIV ou dois testes rápidos.

**ANEXO VIII - 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

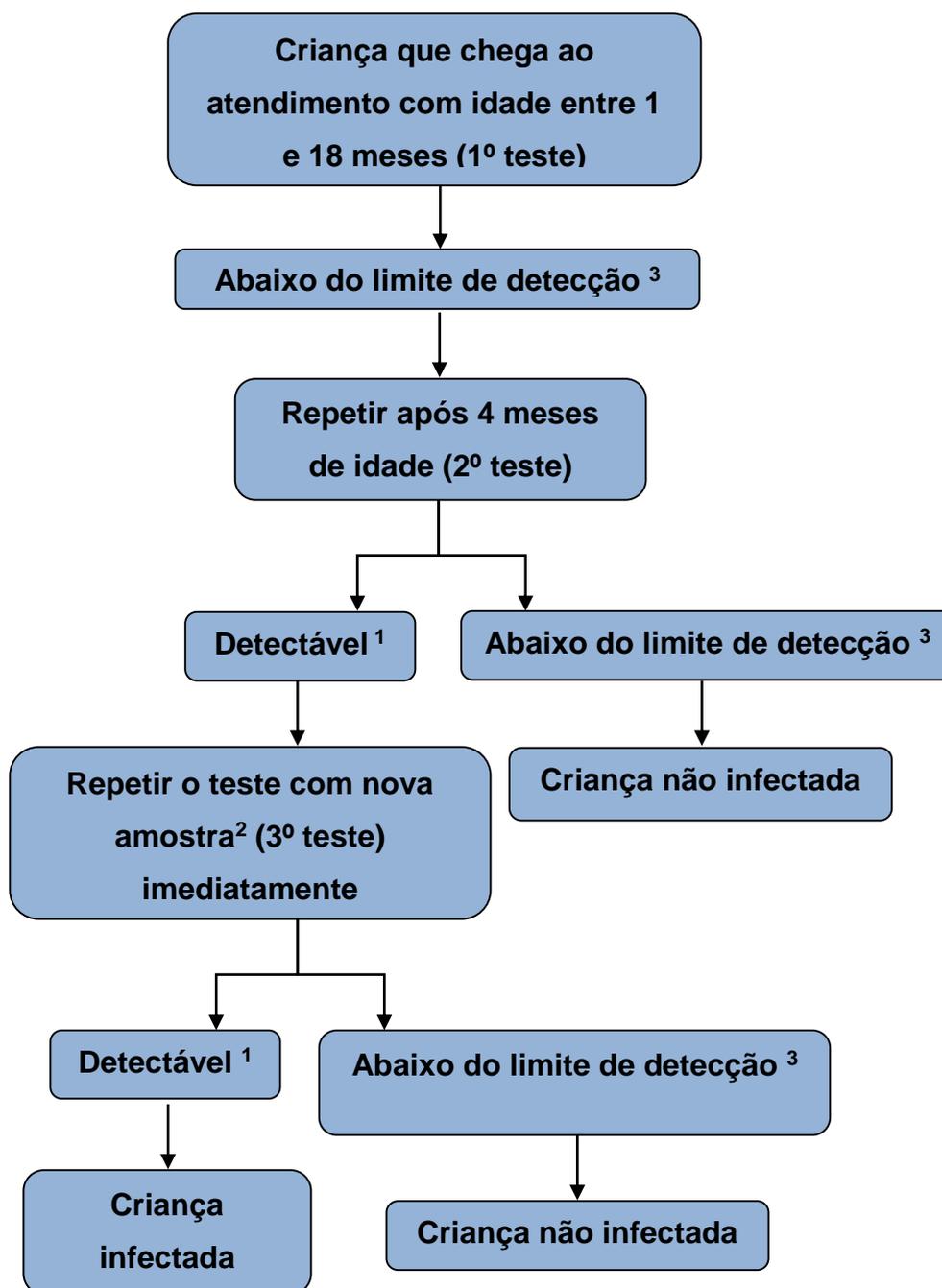


Fonte: Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção Pelo HIV em Crianças e Adolescentes. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. – Brasília: 2014. Referência n. 39.

ANEXO VIII (Continuação)

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

Situação 2: CV abaixo do limite de detecção no 1º teste



Fonte: Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção Pelo HIV em Crianças e Adolescentes. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. – Brasília : 2014. Referência n. 39

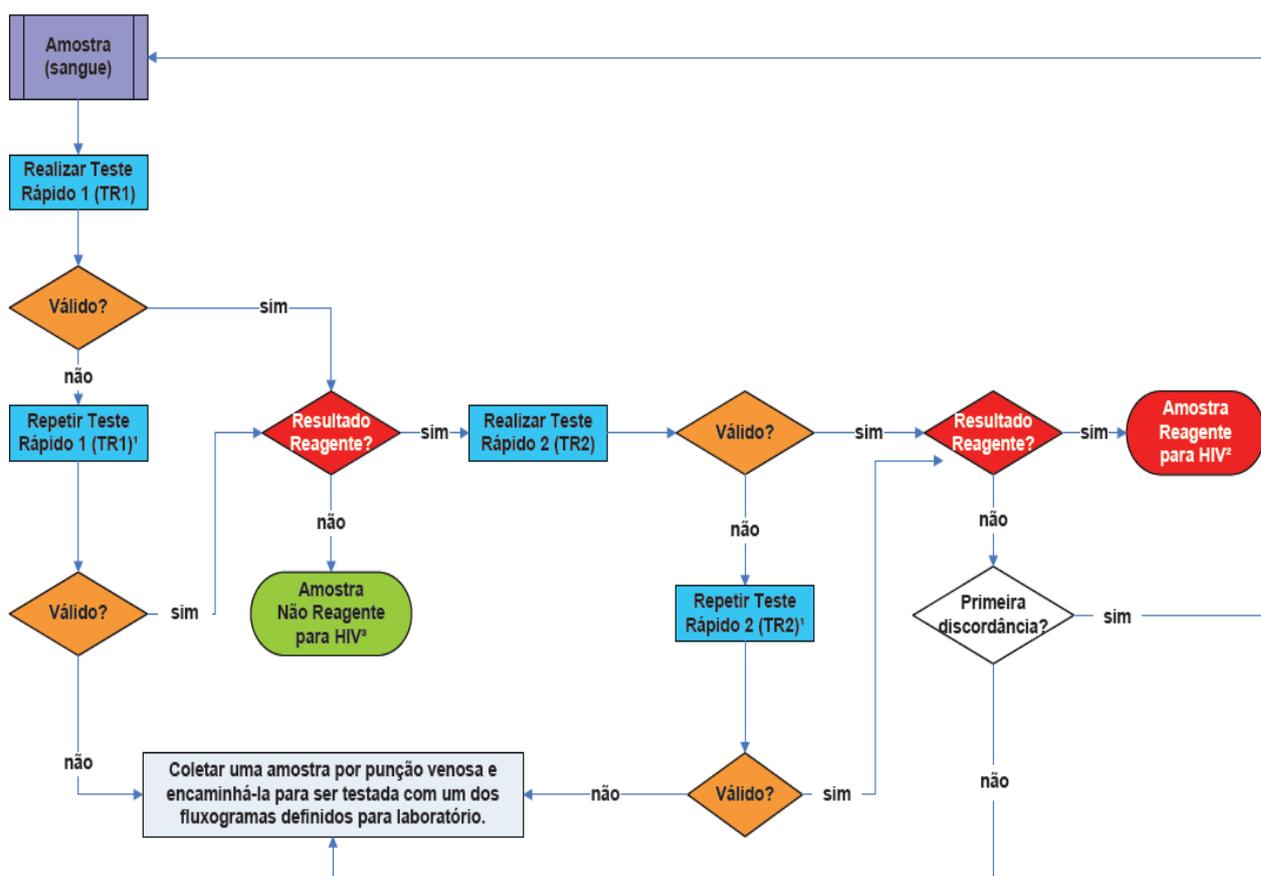
Notas:

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 sororeversão.

ANEXO IX - FLUXOGRAMA PARA DIAGNÓSTICO LABORATORIAL DA INFECÇÃO PELO HIV EM INDIVÍDUOS COM IDADE ACIMA 18 MESES

Fluxograma 1: Dois testes rápidos (TR1 e TR2) realizados em sequência com amostras de sangue.

TR1+TR2: sequencial. TR-1 e TR-2 de fabricantes diferentes.



¹ Utilizar um conjunto diagnóstico do mesmo fabricante, preferencialmente de lote de fabricação diferente.

² Encaminhar o paciente para realizar o teste de Quantificação de Carga Viral (RNA HIV-1).

³ Em caso de suspeita de infecção pelo HIV, uma nova amostra deverá ser coletada 30 dias após a data da coleta desta amostra.

Legenda:



Processo predefinido.



Processo.



Exige uma tomada de decisão.



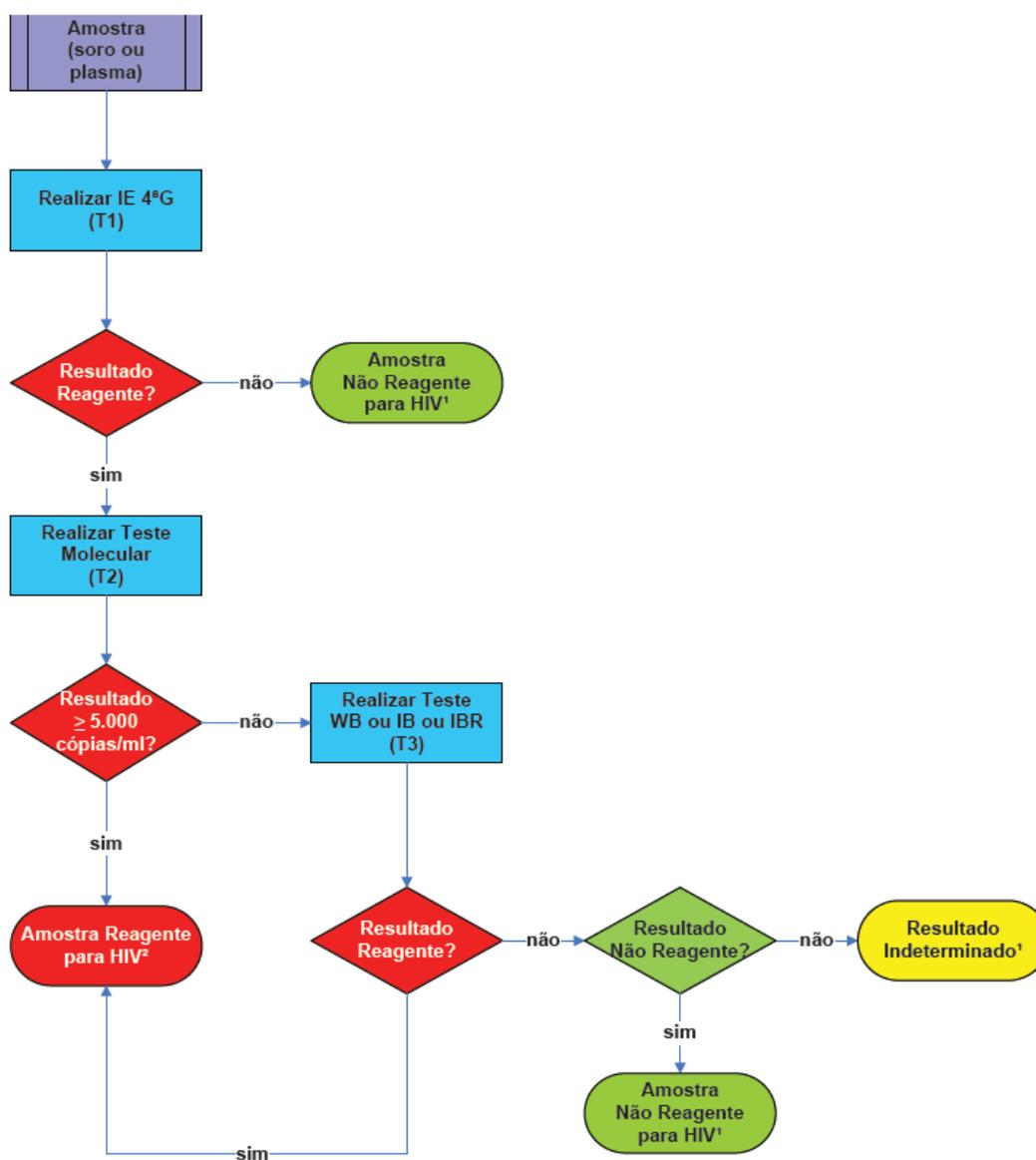
Finalizador.

Fonte: Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Manual Técnico Para o Diagnóstico da Infecção Pelo HIV. Brasília, dezembro de 2013. Referência n. 65.

ANEXO IX (Continuação)

Fluxograma 2: Triagem com Imunoensaio de 4ª Geração e Teste Molecular como Teste Confirmatório.

Fluxograma para o diagnóstico mais precoce da infecção pelo HIV



¹ Em caso de suspeita de infecção pelo HIV, uma nova amostra deverá ser coletada 30 dias após a data da coleta desta amostra.

² Coletar uma segunda amostra para repetir IE 4ºG para concluir o resultado.

Legenda: Processo predefinido. Processo. Exige uma tomada de decisão. Finalizador.

Fonte: Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Manual Técnico Para o Diagnóstico da Infecção Pelo HIV. Brasília, dezembro de 2013. Referência n. 65.

ANEXO X - CATEGORIAS CLÍNICAS DE CLASSIFICAÇÃO DA INFECÇÃO PELO HIV EM MENORES DE 13 ANOS

Categoria N - Assintomáticas:

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

Categoria A - Sinais e/ou sintomas leves:

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

- linfadenopatia (>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:

- anemias (Hb < 8g/dl), neutropenia (<1.000/mm³) ou trombocitopenia (<100.000 / mm³) por mais de 30 dias;
- meningite bacteriana, pneumonia ou sepse;
- candidíase oral persistindo por mais de 2 meses;
- miocardiopatia;
- infecção por Citomegalovírus (CMV) antes de 1 mês de vida;
- diarréia recorrente ou crônica;
- hepatite;
- estomatite pelo vírus *Herpes simplex* (HSV), recorrente (mais 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, com exceção de LIP:

- infecções bacterianas graves, múltiplas ou recorrentes (confirmadas por cultura, 2 episódios em intervalo de 1 ano): septicemia, pneumonia, meningite, infecções osteo-articulares, abscessos de órgãos internos;
- candidíase esofágica ou pulmonar;
- coccidioomicose 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 específico ou atrofia cortical mantida em tomografia computadorizada ou ressonância magnética sucessiva de crânio, e
- déficit motor simétrico com 2 ou mais dos seguintes achados: paresias, reflexos patológicos ataxia e outros;
- infecção por HSV, úlceras mucocutâneas com duração maior que 1 mês ou pneumonite ou esofagite (crianças >1 mês de vida);
- histoplasmose disseminada;
- *Mycobacterium tuberculosis* disseminada ou extrapulmonar;
- *Mycobacterium* ou outras espécies disseminadas;
- *Mycobacterium avium* ou *M. kansasii* disseminados;
- pneumonia por *Pneumocystis jirovecii*;
- salmonelose disseminada recorrente;
- toxoplasmose cerebral com início após 1º mês de vida;
- síndrome da caquexia, manifestada em
- 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 e outros linfomas.

Fonte: Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e Aids. Critérios de definição de casos de AIDS em adultos e crianças. Brasília: Ministério da Saúde, 56p. il. – (Série Manuais n. 60:30-33), 2003. 2ª edição. Referência n.38

ANEXO XI - PARÂMETROS CLÍNICOS, IMUNOLÓGICOS E VIROLÓGICOS PARA INÍCIO DA TERAPIA ANTIRRETROVIRAL EM CRIANÇAS, POR FAIXA ETÁRIA

Diante do elevado risco de progressão rápida para doença em um subgrupo de lactentes assintomáticos e sem imunodepressão e da evidência da eficácia do tratamento precoce nesta faixa etária, recomenda-se iniciar a TARV em todos os **menores de 12 meses**, independente de sintomatologia clínica, classificação imunológica ou carga viral (1b, A).

Em crianças entre 1 e 4 anos, recomenda-se iniciar a TARV nas seguintes situações:

- Pacientes sintomáticos, classificados nas categorias B (exceto aqueles com um único episódio de pneumonia bacteriana) ou C do CDC OU
- Paciente com percentual de LT-CD4+ <25% OU
- Pacientes com carga viral ≥ 100.000 cps/ml.

Nos pacientes acima de 5 anos, o tratamento ARV está indicado nas seguintes situações:

- Pacientes sintomáticos, classificados nas categorias B (exceto aqueles com um único episódio de pneumonia bacteriana) ou C do CDC OU
- Pacientes com contagem de LT-CD4+ <500 células/mm³ OU
- Pacientes com carga viral ≥ 100.000 cps/ml.

Fonte: Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção Pelo HIV em Crianças e Adolescentes. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. – Brasília : 2014. Referência n. 39.

**ANEXO XII - CATEGORIAS IMUNOLÓGICAS DE CLASSIFICAÇÃO DA
INFECÇÃO PELO HIV EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES MENORES DE 13
ANOS**

Alteração Imunológica	Contagem de LT-CD4+		
	< 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%)

Fonte: Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção Pelo HIV em Crianças e Adolescentes. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais. – Brasília : 2014. Referência n. 39