

**PERFIL DE CRIANÇAS INFECTADAS PELO HIV E RESPOSTA  
TERAPÊUTICA A PROTOCOLO DE TRATAMENTO ATUAL**

**PROFILE OF CHILDREN INFECTED BY HIV AND THERAPEUTIC RESPONSE  
PROTOCOL OF CURRENT TREATMENT**

Lisius Uchôa Garcia Monteiro<sup>1</sup>  
Vinicius Rocha da Cruz<sup>2</sup>  
Mauricio Vieira Akel<sup>3</sup>  
Ana Rodrigues Falbo<sup>4</sup>  
Gerlane Alves Pontes da Silva<sup>5</sup>  
Edvaldo da Silva Souza<sup>6</sup>

<sup>1</sup> Aluno do curso de Medicina da Faculdade Pernambucana de Saúde. Bolsista do Programa de Iniciação Científica – PIBIC/CNPq.

<sup>2</sup> Aluno do curso de Medicina da Faculdade Pernambucana de Saúde.

<sup>3</sup> Aluno do curso de Medicina da Faculdade Pernambucana de Saúde.

<sup>4</sup> Médica e Coordenadora do Grupo de Estudos da Saúde da Criança da Diretoria de Pesquisa do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira.

<sup>5</sup> Médica e Coordenadora do Serviço de Atendimento Especializado do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira.

<sup>6</sup> Médico e Membro do Grupo de Estudos da Saúde da Criança da Diretoria de Pesquisa do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira.

Autor responsável pela correspondência:

Lisius Uchôa Garcia Monteiro

Rua Potengy, 178. Bairro: Ipsep, Recife/PE

CEP:

Telefone: (81) 98162615

Email: Lisiusmonteiro@hotmail.com

Financiamento: Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) – Bolsa do Programa de iniciação científica PIBIC/IMIP.

Conflito de interesse: Não há.

## **RESUMO**

**Objetivos:** Descrever as características sociodemográficas, biológicas e de doença de crianças infectadas pelo HIV em tratamento atendidas no Serviço de Atendimento Especializado – Hospital-Dia do IMIP (SAE-HD do IMIP)

**Método:** Estudo de série de casos de pacientes acompanhados no SAE-HD. A coleta de dados foi realizada através de formulário pelos pesquisadores, contendo: dados sociodemográficos, biológicos, relativos à doença, ao tratamento, resposta terapêutica e ocorrência de efeitos adversos. A análise estatística usou o software EPI-INFO™ 3.5.4.

**Resultados:** Dos 29 pacientes do estudo, 18 (62,07%) eram do sexo masculino, com mediana de idade de 21 meses (1º quartil 5, 3º quartil 80) e 21 (72,41%) dos pacientes residiam na região metropolitana do Recife. Somente 9 (31,0%) tinham iniciado TARV precoce (antes do 1º ano de vida) e 18 (78,3%) não tinham realizado genotipagem antes de iniciado o tratamento, com média do percentual de linfócitos T CD4<sup>+</sup> de 18,4% (DP 14,3) e de carga viral antes de iniciada a TARV de 175.400 cópias de RNA do HIV mm<sup>3</sup> (DP 211,385) na ocasião do diagnóstico. Somente 14 (56%) apresentaram sucesso terapêutico após seis meses de tratamento.

**Conclusões:** os resultados deste estudo sugerem que o diagnóstico e tratamento da infecção pelo HIV/Aids em crianças ainda não é precoce como recomendado nas atuais diretrizes.

**Palavras-chave:** HIV, AIDS, criança, terapia antirretroviral, toxicidade, efeitos adversos.

## **ABSTRACT**

**Objectives:** To describe the sociodemographic, biological and infected by HIV in treatment met at the Specialized Service Children disease characteristics - Hospital-Day iMIP (SAE-HD iMIP)

**Method:** Study of a case series of patients treated at SAE-HD. Data collection was performed by the researchers through a form containing: sociodemographic, biological, relating to the disease, treatment, therapeutic response and adverse effects. Statistical analysis was conducted using Epi Info™ 3.5.4 software.

**Results:** Of the 29 patients studied, 18 (62.07%) were male with a median age of 21 months (5 1st quartile, 3rd quartile 80) and 21 (72.41%) of the patients lived in the metropolitan region Recife. Had only 9 (31.0%) started HAART early (before the first year of life) and 18 (78.3%) did not undergo genotyping before treatment started, with mean percentage of CD4 + 18.4 % (SD 14.3) and viral load before HAART initiated 175,400 copies of HIV RNA mm<sup>3</sup> (SD 211.385) at diagnosis. Only 14 (56%) had therapeutic success after six months of treatment.

**Conclusions:** The results of this study suggest that the diagnosis and treatment of HIV / AIDS in children is not recommended as early in the current guidelines.

**Keywords:** HIV, AIDS, child, antiretroviral therapy, toxicity, adverse effects.

## INTRODUÇÃO

Até 2011 foram estimadas 34 milhões (31.4 milhões-35.9 milhões) de pessoas vivendo com o vírus da imunodeficiência humana (HIV) ao redor do mundo.<sup>1</sup> Em 2011, 330 000 (280 000- 390 000) crianças adquiriram a infecção pelo HIV e, diariamente, cerca de 1000 crianças nascem infectadas pelo vírus no planeta, a despeito dos esforços realizados para intensificar a prevenção da transmissão materna do HIV.<sup>1,2,3</sup> Em 2010, 250 000 crianças morreram de AIDS ou doenças correlacionadas.<sup>4</sup> O Brasil tem 656.701 casos registrados de aids desde 1980 até junho de 2012.<sup>5</sup> O número absoluto de casos de aids em crianças brasileiras menores de cinco anos passou de 846 casos, em 2001, para 745, em 2011.<sup>5</sup>

A grande maioria das crianças se infecta por meio da transmissão vertical do HIV (gestação, parto e aleitamento materno) e a história natural da infecção pelo HIV é diferente comparada com os adultos. A progressão da doença em lactente pode ser mais rápida que em crianças mais velhas e adultos e com taxa de mortalidade acima de 50% aos 2 anos de idade na ausência de terapia antirretroviral (TARV).<sup>3</sup> Embora ocorra altos níveis de replicação viral durante a transmissão vertical do HIV, a iniciação precoce da TARV pode resultar em supressão viral sustentada com manutenção ou recuperação dos valores de CD4 normais.<sup>2</sup>

Diversos estudos têm mostrado que a iniciação precoce da TARV em crianças infectadas pelo HIV, independente das condições clínicas, imunológicas ou virológicas, aumenta a sobrevivência e reduz a progressão da doença.<sup>2,6,9</sup> Um estudo de coorte realizado na Europa mostrou melhor resposta virológica em crianças que iniciaram TARV antes dos 12 meses de idade, sendo tanto a resposta virológica quanto a imunológica melhores naquelas crianças que iniciaram regime de tratamento baseado em 4 drogas comparado com regimes de 3 drogas e regimes incrementados por inibidores da protease (IP), os

quais foram similares. O mesmo estudo observou que cinco anos após o início da TARV, dois terços das crianças ainda estavam nos seus regimes de primeira linha sem interrupção.<sup>2</sup>

Um estudo clínico recente, realizado com crianças menores de 3 meses de idade, assintomáticas e com  $CD4 > 25\%$ , randomizadas para início imediato de TARV ou início após critérios clínicos e imunológicos, revelou redução de 75% na mortalidade no grupo de tratamento precoce.<sup>7</sup>

Estudo realizado nos Estados Unidos e Porto Rico encontrou associação entre maior supressão viral em longo prazo e início de TARV em crianças infectadas pelo HIV aos 3 meses de idade ou antes.<sup>8</sup> Um estudo multicêntrico mostrou que o início da TARV precoce reduziu a mortalidade entre crianças que adquiriram a infecção pelo HIV a despeito de regimes para prevenção da transmissão vertical do vírus. Os dados deste mesmo estudo fornecem grande suporte para a iniciação da TARV precocemente em crianças, independente do percentual ou contagem de CD4 e modificaram os guias de manejo de aids pediátrica no Brasil e no mundo.<sup>7,9</sup> Ao passo que a iniciação precoce da TARV é apropriada para crianças infectadas, a continuação da terapia durante a vida é problemática, tendo em conta a limitação de drogas disponíveis, toxicidade em longo prazo, questões de aderência, risco de resistência a TARV e limitação de recursos.<sup>9</sup> Para alcançar e manter sucesso terapêutico é necessário se atingir a máxima supressão viral. Para isto, é necessária adesão estrita à TARV, muitas vezes de difícil alcance. A má adesão leva risco de resistência viral e necessidade de trocas para esquemas mais complexos.<sup>10</sup> O diagnóstico tardio, alto custo da TARV, a pouca palatabilidade e dificuldade de armazenar e transportar as medicações antirretrovirais são outros desafios encontrados para a instituição da TARV precoce.<sup>3</sup>

A manutenção de TARV efetiva sem efeitos adversos e com boa tolerabilidade é, portanto, fundamental para crianças infectadas que estão sujeitas à necessidade de tratamento ao longo da vida.<sup>2</sup>

Assim, este estudo teve como objetivo descrever as características sociodemográficas, biológicas e de doença de crianças infectadas pelo HIV em uso de protocolo de tratamento atual atendidas no Serviço de Atendimento Especializado – Hospital-Dia do IMIP (SAE-HD do IMIP) durante os anos de 2010 e 2012.

## **MÉTODOS**

Este estudo trata-se de uma série de casos. Foi desenvolvido no Serviço de Atendimento Especializado – Hospital Dia (SAE-HD) do Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira, hospital terciário, localizado na cidade do Recife- PE, centro de referência para doenças de alta complexidade e para HIV/aids pelo Programa Nacional de DST/aids do Ministério da Saúde.

Foram consideradas elegíveis todas as crianças com HIV/AIDS em uso de terapia antirretroviral que foram diagnosticadas e iniciaram tratamento no período de 2010 a 2012 acompanhadas no SAE-HD do IMIP. Os critérios de inclusão considerados foram crianças infectadas pelo HIV em uso de TARV há pelo menos 6 meses, acompanhadas no SAE –HD do IMIP. Quanto aos critérios de exclusão, foram consideradas excluídas as crianças que apresentaram qualquer doença crônica relacionada ou não à infecção pelo HIV que requereu uso de medicação continuamente (ex. tuberculose, citomegalovirose).

Foram consideradas no estudo as seguintes variáveis: sociodemográficas (idade, sexo, cor/raça, procedência, escolaridade, renda per capita), biológicas (peso, estatura, IMC), epidemiológicas (fatores de risco), análises clínicas e laboratoriais (data em que foi diagnosticada a infecção pelo HIV, estágio clínico e imunológico da infecção pelo HIV no momento do diagnóstico, estágio clínico e imunológico da infecção pelo HIV atual, carga viral no momento do diagnóstico, carga viral atual e perfil diagnóstico).

Os dados foram coletados no período de fevereiro a maio de 2014, dos indivíduos que preencheram os critérios de inclusão e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido, em conformidade com os itens II.11, III e IV.1 da Resolução Nº 466/2012, do Conselho Nacional de Saúde, datada de 12 de dezembro de 2012.

A partir do levantamento das informações com análise de prontuários e preenchimento de formulário, os dados foram cuidadosamente revisados e digitados pelo pesquisador em um banco de dados (com dupla entrada). Para construção do banco e análise dos dados utilizando-se o software EPI-INFO<sup>TM</sup> versão 3.5.4.

## RESULTADOS

Dos 64 pacientes elegíveis para o estudo, 34 foram convidados para participar do estudo. Todos aceitaram participar do estudo, porém 5 não preencheram os critérios de inclusão (crianças infectadas pelo HIV em uso de TARV há pelo menos 6 meses, acompanhadas no SAE –HD do IMIP).

Dos 29 pacientes incluídos no estudo, 11 (37,93%) eram do sexo feminino, e 18 (62,07%) eram do sexo masculino. A mediana de idade quando do diagnóstico de HIV/AIDS dos pacientes do estudo foi de 21 meses (1º quartil 5, 3º quartil 80). Com relação à raça, 24 (92,31%) dos responsáveis entrevistados consideravam as crianças na categoria negros/pardo, enquanto 2 (7,69%) consideravam suas crianças de outras etnias. Em relação à procedência, 21 (72,41%) dos pacientes residiam na região metropolitana do Recife e 8 (27,59%) em outras regiões do estado.

A média de escolaridade dos cuidadores foi de 3,5 anos (DP 3,44). Em relação à renda familiar mensal foi obtida uma média de R\$ 757,84 (DP 468,36). Dos 29 participantes do estudo, 19 (65,52%) tinham como cuidador a mãe biológica, 9 (31,03%) tinham como cuidador o pai, tio, avós, ou irmãos biológicos e 1 (3,45%) era adotivo. Quanto ao número de habitantes da residência, 9 (42,86%) famílias eram compostas por 4 habitantes, 8 (38,10%) tinham 5 habitantes, 2 (9,52%) tinham 6 habitantes, 1 (4,76%) possuía 8 habitantes e 1 (4,76%) possuía 1 habitante.

A média de peso dos participantes do estudo foi de 15,3kg e a média de estatura foi de 88,9 cm (DP 34,18).

Dos 29 participantes do estudo, 20 (69,0%) não iniciaram a TARV de maneira precoce (ainda no primeiro ano de vida), e somente 9 (31,0%) tinham iniciado TARV precoce. A maioria dos pacientes, 18 (78,3%) não tinham realizado genotipagem antes

de iniciado o tratamento e 5 (21,7%) haviam realizado genotipagem prévia ao tratamento. A média do percentual de linfócitos T CD4<sup>+</sup> na ocasião do diagnóstico foi de 18,4% (DP 14,3). Já a média da carga viral antes de iniciada a TARV foi de 175.400 cópias de RNA do HIV mm<sup>3</sup> (DP 211,385).

Com relação à resposta ao tratamento após seis meses de iniciado, 14 (56%) apresentaram sucesso terapêutico (carga viral menor que 50 cópias de RNA do HIV/mm<sup>3</sup>) e 11 (44%) apresentaram falha terapêutica (carga viral detectável).

Em relação ao uso atual de profilaxia de infecção oportunista com uso sulfametoxazol+trimetoprim, 4 (15,38%) estavam em uso profilático atual deste medicamento. Ainda com relação à situação atual dos pacientes, 13/25 (52%) apresentaram carga viral indetectável com o esquema de TARV atual, 12/25 (48%) apresentavam carga viral detectável na vigência de TARV atual.

**TABELA 1 – CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS E LABORATORIAIS DOS PACIENTES DIAGNOSTICADOS COM HIV/AIDS**

<b>Características</b>	<b>N = 29</b>	<b>(%)</b>
<b>Sexo (N/%)</b>		
Feminino	11	37,93
Masculino	18	62,07
<b>Procedência</b>		
Região Metropolitana do Recife	21	72,41
Outras localidades	8	27,59
<b>Raça</b>		
Negro/Pardo	24	92,31
Outros	2	7,69
<b>TARV precoce (&gt; 1 ano de idade)</b>		
	<b>N = 29</b>	
Sim	9	31,03%
Não	20	68,97%

## DISCUSSÃO

Em locais em que a assistência pré-natal tem alta cobertura, todas as mulheres sejam testadas para o HIV na gestação e parto, os casos de transmissão vertical do HIV são bem escassos.<sup>11,12</sup> Chegando em alguns países até em se falar na erradicação da transmissão vertical do HIV.<sup>13</sup> Nos casos de infecção vertical, devido ao acompanhamento da criança exposta ao HIV para definição do seu estado em relação à infecção pelo HIV, o diagnóstico da infecção é realizado ou descartado nos primeiros meses de vida, e quase inexistindo diagnóstico em crianças maiores por transmissão mãe-filho. Os protocolos de atendimento e manejo de crianças expostas infectadas recomendam o início da TARV imediatamente após o diagnóstico da infecção pelo HIV (duas cargas virais detectáveis) e após colheita de amostra de sangue para realização de genotipagem (avaliar resistência viral transmitida).<sup>14</sup> A população deste estudo está longe de ser considerada com fruto deste cenário ideal, onde somente 5/23 (21,7%) haviam realizado genotipagem prévia ao tratamento e somente 9/29 (31,0%) tinham iniciado TARV ainda no primeiro ano de vida.

Neste estudo houve predomínio do sexo masculino, diferentemente da coorte acompanhada no mesmo serviço.<sup>15</sup> A mediana de idade foi de quase 2 anos de idade, revelando diagnóstico tardio e em período de maior comprometimento do SNC pelo HIV, podendo deixar sequelas bem variadas.<sup>16</sup>

As características sociodemográficas são condizentes com os dados epidemiológicos do país, região e do Estado de Pernambuco.<sup>15</sup>

A maioria das crianças 65,5% tinha como cuidadoras as suas mães biológicas provavelmente por detecção no pré-natal em mulher geralmente assintomática e os restantes pode refletir já doença ou óbito materno.

Por ocasião do diagnóstico, os exames laboratoriais também sugerem diagnóstico em fase mais avançada da infecção pelo HIV, onde a média do percentual de linfócitos T CD4<sup>+</sup> já se encontrava em imunodeficiência moderada (< 25%), representado por 68% dos pacientes e 44% se enquadravam na categoria de imunodeficiência grave (<15%).<sup>17</sup>

Após início da TARV a avaliação de sucesso terapêutico é de se atingir a máxima supressão viral com 6 meses de tratamento (carga viral indetectável). Neste estudo somente 14/25 (56%) apresentaram sucesso terapêutico (carga viral menor que 50 cópias de RNA do HIV/mm<sup>3</sup>) diferentemente de estudos em países da Ásia e semelhantes a taxas de sucesso em países africanos o que pode sugerir falhas no atendimento.<sup>18,19</sup> Acompanhamento e adesão, provavelmente devido a condições ambientais e sociodemográficas da população estudada.

Ao final do estudo apenas 13/25 (52%) dos pacientes apresentaram carga viral indetectável com o esquema de TARV atual (sucesso terapêutico).

Apesar das limitações de desenho, forma de recrutamento e tamanho da população estudada, os resultados deste estudo sugerem que estamos longe do cenário ideal em relação à prevenção e manejo da infecção pelo HIV em crianças e que precisamos rever políticas de saúde pública e de suporte dos serviços para um melhor manejo destas crianças.

## REFERÊNCIAS

1. UNAIDS. Report on the Global AIDS Epidemic 2012. <http://www.unaids.org> [Acessado em: 5 de Maio de 2013].
2. Judd A. Early antiretroviral therapy in HIV-1-infected infants, 1996-2008: treatment response and duration of first-line regimens. *AIDS (London, England)* [serial on the Internet]. (2011, Nov 28), [cited May 23, 2013]; 25(18): 2279-2287. Available from: MEDLINE Complete.
3. Prendergast A, Penazzato M, Cotton M, Musoke P, Mulenga V, Gibb D, et al. Treatment of young children with HIV infection: using evidence to inform policymakers. *Plos Medicine* [serial on the Internet]. (2012), [cited May 23, 2013]; 9(7): e1001273. Available from: MEDLINE Complete.
4. Bertagnolio S, Penazzato M, Jordan M, Persaud D, Mofenson L, Bennett D. World Health Organization generic protocol to assess drug-resistant HIV among children <18 months of age and newly diagnosed with HIV in resource-limited countries. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication Of The Infectious Diseases Society Of America* [serial on the Internet]. (2012, May), [cited May 23, 2013]; 54 Suppl 4S254-S260. Available from: MEDLINE Complete.
5. Brasil. Ministério Da Saúde. Boletim Epidemiológico AIDS-DST- Ano IX no 01- Versão Preliminar-Até a Semana Epidemiológica 26ª- Junho De 2012. <http://www.aids.gov.br>.
6. Desmonde S, Coffie P, Aka E, Amani-Bosse C, Messou E, Leroy V, et al. Severe morbidity and mortality in untreated HIV-infected children in a paediatric care programme in Abidjan, Côte d'Ivoire, 2004-2009. *BMC Infectious Diseases* [serial on

the Internet]. (2011, June 23), [cited May 23, 2013]; 11182. Available from: MEDLINE Complete.

7. 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).

8. Luzuriaga K, McManus M, Mofenson L, Britto P, Graham B, Sullivan J. A trial of three antiretroviral regimens in HIV-1-infected children. *The New England Journal Of Medicine* [serial on the Internet]. (2004, June 10), [cited May 23, 2013]; 350(24): 2471-2480. Available from: MEDLINE Complete.

9. Violari A, Cotton MF, Gibb DM, Babiker AG, Steyn J, Madhi SA, Jean-Philippe P, McIntyre JA; CHER Study Team. Early antiretroviral therapy and mortality among HIV-infected infants. *N Engl J Med*. 2008 Nov 20;359(21):2233-44.

10. Towler W, Barlow-Mosha L, Church J, Bagenda D, Ajuna P, Eshleman S, et al. Analysis of drug resistance in children receiving antiretroviral therapy for treatment of HIV-1 infection in Uganda. *AIDS Research And Human Retroviruses* [serial on the Internet]. (2010, May), [cited May 23, 2013]; 26(5): 563-568. Available from: MEDLINE Complete.

11. World Health Organization. Antiretroviral drugs for treating pregnant women and preventing HIV infection in infants: towards universal access. Recommendations for a public health approach. Geneva: WHO; 2010.

12. Townsend CL, Cortina-Borja M, Peckham CS, de RA, Lyall H, Tookey PA. Low rates of mother-to-child transmission of HIV following effective pregnancy interventions in the United Kingdom and Ireland, 2000–2006. *AIDS* 2008 May 11;22(8):973–981
13. HORNE, C; Malyuta, R; Ferencic, N; Mimica, J; Eramova, I; (2011) Towards elimination of mother-to-child transmission of HIV in low prevalence and concentrated epidemic settings in Eastern Europe and Central Asia. WHO Europe: Copenhagen, Denmark.
14. 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. 2014.
15. *J Trop Pediatr.* 2011 Jun;57(3):197-203. doi: 10.1093/tropej/fmq082. Epub 2010 Sep7. Predictors of long-term anti-retroviral therapy effectiveness among Brazilian HIV-1-infected children in a hybrid scenario: what really matters? Souza ES(1), dos Santos NR, Valentini SZ, da Silva GA, Figueiroa JN, Falbo AR.
16. : *J Int AIDS Soc.* 2013 Jun 18;16:18603. doi: 10.7448/IAS.16.1.18603. Neurodevelopment in perinatally HIV-infected children: a concern for adolescence. Laughton B(1), Cornell M, Boivin M, Van Rie A.
17. 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. 2014.

18. J Int AIDS Soc. 2010 Mar 21;13:11. doi: 10.1186/1758-2652-13-11. High survival and treatment success sustained after two and three years of first-line ART for children in Cambodia. Isaakidis P(1), Raguenaud ME, Te V, Tray CS, Akao K, Kumar V, Ngin S, Nerrienet E, Zachariah R.

19. BMC Pediatr. 2012 Jul 8;12:95. doi: 10.1186/1471-2431-12-95. Treatment outcomes among HIV-1 and HIV-2 infected children initiating antiretroviral therapy in a concentrated low prevalence setting in West Africa. Okomo U(1), Togun T, Oko F, Peterson K, Townend J, Peterson I, Jaye A.