

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ – UFC**  
**FACULDADE DE FARMÁCIA, ODONTOLOGIA E ENFERMAGEM - FFOE**  
**PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS**  
**ÁREA DE CONCENTRAÇÃO FARMÁCIA CLÍNICA**

**MARIA CRISTINA ANDRADE DE ARAÚJO**

**AVALIAÇÃO LABORATORIAL E FARMACOTERAPÊUTICA DE CRIANÇAS**  
**INFECTADAS POR VÍRUS HIV-1 EM UM HOSPITAL DE REFERÊNCIA DO ESTADO**  
**DO CEARÁ.**

**FORTALEZA**

**2009**

MARIA CRISTINA ANDRADE DE ARAÚJO

**AVALIAÇÃO LABORATORIAL E FARMACOTERAPÊUTICA DE CRIANÇAS  
INFECTADAS POR VÍRUS HIV-1 EM UM HOSPITAL DE REFERÊNCIA DO ESTADO  
DO CEARÁ**

Dissertação submetida ao programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas do Departamento de Farmácia da Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Área de Concentração: Farmácia Clínica.

Orientador (a): Profa: Romélia Pinheiro Gonçalves

FORTALEZA

2009

A69a Araújo, Maria Cristina Andrade de

Avaliação laboratorial e farmacoterapêutica de crianças infectadas por vírus HIV-1 em um hospital de referência do Estado do Ceará / Maria Cristina Andrade de Araújo. - Fortaleza, 2009.  
100 f.

Orientadora: Prof<sup>o</sup>. Dra. Romélia Pinheiro Gonçalves

Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal do Ceará. Faculdade de Farmácia. Programa de Pós-Graduação em Ciência Farmacêuticas.

1. Síndrome da Imunodeficiência adquirida - Criança  
2. HIV – 1 3. Avaliação de Medicamentos I. Gonçalves, Romélia Pinheiro (orient.) II. Título.

CDD: 616.9792

MARIA CRISTINA ANDRADE DE ARAÚJO

**AVALIAÇÃO LABORATORIAL E FARMACOTERAPÊUTICA DE CRIANÇAS  
INFECTADAS POR VÍRUS HIV-1 EM UM HOSPITAL DE REFERÊNCIA DO ESTADO  
DO CEARÁ**

Dissertação submetida ao programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas do Departamento de Farmácia da Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Dissertação aprovada em \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / 2009.

**BANCA EXAMINADORA**

---

Profa. Romélia Pinheiro Gonçalves (Orientadora)

---

Prof. Dr. Roberto da Justa Pires Neto (Co-Orientador)

---

Profa. Dra. Marta Maria de França Fonteles

À Deus e à toda minha família,  
pela oportunidade de aprendizado.

## AGRADECIMENTOS

Agradecer a todos que ajudaram a construir esta dissertação não é tarefa fácil. O maior perigo que se coloca para o agradecimento seletivo não é decidir quem incluir, mas decidir quem não mencionar. Então, aos meus amigos que, de uma forma ou de outra, contribuíram com sua amizade e com sugestões efetivas para a realização deste trabalho, gostaria de expressar minha profunda gratidão.

**A Deus**, primeiramente, pela sua infinita grandeza, pelo dom da vida e as conquistas que me permitiu realizar.

Meu maior agradecimento é dirigido aos meus pais, **José Walter de Araújo Filho e Maria de Fátima Andrade de Araújo**, por terem sido o contínuo apoio em todos estes anos, ensinando-me, principalmente, a importância da construção e coerência de meus próprios valores.

**Ao meu irmão, José Walter de Araújo Neto**, que sempre acreditou em mim.

**À minha irmã, Maria Walderez Andrade de Araújo**, que sempre procurou me dar forças quando eu pensava em desistir.

**À minha orientadora, Profa. Dra. Romélia Pinheiro Gonçalves**, por ter me acolhido num momento difícil desta etapa da minha vida, pela calma, paciência e pronta atenção que sempre me dispensou, meus sinceros agradecimentos. Agradeço por ter me ensinado a arte de pensar o trabalho acadêmico com rigor e disciplina, propiciando-me a fundamentação básica, sem a qual este trabalho não teria sido escrito. Suas sugestões ao manuscrito levaram a sucessivas revisões do texto, cujas eventuais falhas, inteiramente responsabilidade da autora, teriam sido mais numerosas não fosse por sua crítica constante e incisiva.

**Ao Dr. Roberto da Justa**, por toda dedicação prestada, desde a ajuda na elaboração da metodologia de pesquisa até o fornecimento de ideais e vivência particular sobre o assunto e, principalmente, obrigada por acreditar no meu trabalho.

À **Professora Dra. Marta Maria Fonteles**, por ter aceitado participar de minha banca, podendo assim contribuir com seus ensinamentos acadêmicos.

À **Professora Angela Ponciano**, por ter me dado incentivo e ter me ensinado passos da vida acadêmica no momento de minha seleção de mestrado. Por ter me incentivado e ser um exemplo pra minha vida acadêmica.

Às minhas companheiras de mestrado, **Suzana Barbosa e Andréa Bessa**, por compartilhar comigo esse momento de crescimento profissional para nossas vidas. Por serem interlocutoras dispostas a oferecer estímulos e, principalmente, a percorrerem novos caminhos, ouvir com interesse e ânimo todas as questões, dúvidas e problemas que surgiam durante o processo de reflexão. Por serem pacientes e generosas. Por suas amizades, principalmente. Pela compreensão silenciosa dos momentos difíceis pelos quais passei, permitindo que meu tempo interno fluísse, respeitosamente. Pela alegria de vivenciarmos esse momento juntas, estudando, crescendo, festejando e aprendendo. A amizade construída nesses dois anos não tem preço e não vai ter fim.

Ao colega de mestrado e amigo, **Elton Chaves**, que compartilhou momentos alegres e difíceis nessa batalha profissional. Por todas as conversas e conselhos. Por ter me incentivado sempre a continuar e por acreditar que eu poderia ir mais longe aos meus anseios.

A todos os alunos do mestrado, que com a experiência de cada um, pude aprender e crescer como profissional e pessoa.

À querida secretária do Mestrado, **Raimundinha ou Rai**, que com sua simpatia e atenção, sempre esteve à disposição para qualquer dúvida e se tornou uma grande confidente e amiga para mim.

À Prof. Dra. **Aparecida Tiemi**, a qual tenho uma profunda admiração e agradecimento, por todas as críticas, recomendações e sugestões na minha qualificação de projeto de dissertação, que com sua vivência soube mostrar-me como poderia engrandecer meu trabalho.

Ao **Programa de Pós-Graduação de Mestrado em Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal do Ceará e aos seus professores**, por toda dedicação no processo constante de melhoria do Programa e por me fazer ter certeza que fiz a escolha certa.

Também a **FUNCAP**, pela bolsa auxílio concedida de grande ajuda para que pudesse me dedicar aos estudos e a elaboração da dissertação durante o Mestrado.

**Aos funcionários e amigos do Laboratório Central (LACEN)** pelo carinho com que me receberam e me trataram durante todo esse período de mestrado, sabendo compreender essa fase da minha vida e sempre me apoiando profissionalmente.

Às amigas e companheiras de Trabalho, **Dra. Sandra e Dra. Lívia**, por todo carinho e atenção prestadas a mim e por todos os ensinamentos e conselhos dados.

**Aos funcionários do SAME do Hospital São José de Doenças Infecciosas**, pelo carinho com que me receberam e me trataram durante o período de coleta de dados. Por me permitirem o acesso a toda a documentação necessária.

À funcionária do Comitê de Ética do Hospital São José, **Nilde**, por toda sua atenção com meu projeto e por todas as vezes que me recebia gentilmente, sempre me ofertando palavras de encorajamento e força.

Às minhas amigas **Cecília, Izabel, Lia, Soraya, Suellen, Fabiana, Renata, Vanessa, Ana Elisa**, por todo incentivo, compreensão e carinho durante esta trajetória de dois anos na pós-graduação, apoiando-me de todas as maneiras possíveis. Aguentando minha ansiedade em todas as grandes etapas que o mestrado possui, minha choradeira nos momentos de desespero, minha tagarelice nos momentos de empolgação e por me ouvirem falar todos os finais de semana e feriados que estivemos juntas sobre como os conflitos são importantes e mesmo sem entender exatamente como eu iria estudar isso, concordavam e davam sua opinião. Pelos momentos maravilhosos que sempre tivemos.

**Ao meu amigo, Diego Silva Lima**, que me acompanhou durante toda minha vida acadêmica e sempre uniu forças para que eu nunca desistisse. Por todos os momentos que passamos juntos, pelas conversas, conselhos, pela ajuda profissional, por acreditar que eu sempre posso ir mais longe e pela competição que temos.

Aos meus amigos, **Danilo Oliveira e Tiago Olinda**, por todas as conversas e aprendizado, pelos ensinamentos profissionais e por acreditarem na nossa profissão.

Ao Biólogo e Estatístico, **Leonardo Peres de Souza**, pela ajuda incomparável prestada durante a análise dos meus resultados e por sempre estar disposto a me ajudar.

**Aos meus amigos e amigas**, que sempre confiaram e acreditaram na minha vitória.

Agradeço imensamente tanto aos que participaram diretamente deste trabalho, como aos que somaram comigo o dia a dia desta fase de vida.

Finalmente, **a todas as pessoas**, que participaram direta ou indiretamente dessa fase de minha vida, tão importante para mim.

“ ... É claro que a vida ensina  
a gente a ser Feliz...”  
( Durval Lelys)

## RESUMO

### **AVALIAÇÃO LABORATORIAL E FARMACOTERAPÊUTICA DE CRIANÇAS INFECTADAS POR VÍRUS HIV-1 EM UM HOSPITAL DE REFERÊNCIA DO ESTADO DO CEARÁ.**

Maria Cristina Andrade de Araújo<sup>1</sup>, Romélia Pinheiro Gonçalves<sup>2</sup>, Roberto da Justa Pires Neto<sup>3</sup>

<sup>1</sup>: Aluna de Mestrado do Curso de Ciências Farmacêuticas da Universidade Federal do Ceará

<sup>2</sup>: Prof. (a) Dra. da Universidade Federal do Ceará

<sup>3</sup>: Prof. Dr. da Universidade Federal do Ceará

**Introdução:** A Síndrome de Imunodeficiência Adquirida (AIDS) infantil foi reportada pela primeira vez ao Centro de Controle de Doenças (CDC – Atlanta) em 1982. A Aids tem sido alvo de muitos estudos científicos em todo o mundo. Em decorrência disto, têm sido desenvolvidos medicamentos que possibilitaram a melhoria da qualidade de vida dos portadores do HIV e/ou doentes de Aids e, a cada ano, são disponibilizados novos medicamentos. A introdução da HAART (*Highly Active Antiretroviral Therapy*) modificou o prognóstico de crianças infectadas pelo HIV, com drástica redução da mortalidade. **Objetivo:** Acompanhar a terapia antirretroviral (ARV) e os parâmetros laboratoriais de CD4 e carga viral de crianças infectadas com o vírus HIV-1 atendidas no Hospital São José de Doenças Infecciosas (HSJ) e que deram entrada no Laboratório Central de Saúde Pública do Estado do Ceará, LACEN-Ce. **Métodos:** No período de 01 de junho a 31 de dezembro de 2006, 88 crianças provenientes do HSJ deram entrada no LACEN-Ce. Durante os anos de 2007 e 2008, as crianças foram acompanhadas quanto às características demográficas, imunológicas, virológicas e farmacoterapêuticas através dos prontuários médicos. As crianças incluídas deveriam ter pelo menos um exame de CD4/ano e um exame de carga viral/ano. Os dados foram analisados segundo o teste de Fisher, teste G (Willams), qui-quadrado de partição e teste ANOVA com pós-teste de tendência. O teste de correlação também foi utilizado para as variáveis: idade, valores de CD4 e carga viral. **Resultados:** Foram investigadas 45 crianças portadoras do vírus HIV-1. Em relação ao sexo, 25 (55,6%) crianças eram do sexo feminino e 20 (44,4%) eram do sexo masculino. As crianças que possuíam até 2 anos de idade no momento do diagnóstico confirmatório para HIV foram as mais prevalentes com 44,4%. Em relação à etnia, 77,8 % (n=35) eram pardos. Dos municípios do Ceará, a capital do estado, Fortaleza, é a localidade com maior número de pacientes, 20 (45,5%). As cidades do interior do estado totalizam 24 (54,5%) pacientes. A contagem absoluta de células CD4 variou de 117 a 2.402 células/mm<sup>3</sup>. A carga viral de HIV variou de indetectável (< 50 cópias RNA-HIV/mL) a 1.300.000 cópias RNA-HIV/mL. Em relação ao uso de terapia ARV, 93,3% (42) usavam medicamentos, enquanto que 6,7% (3) não usavam. O esquema triplo era usado por 75,5% pacientes, a terapia dupla por 11,1 e 6,7 % usavam 4 medicamentos. A manutenção da terapia ARV ocorreu em 24 (57,1%) pacientes, enquanto que em 18 (42,9%) houve a troca dos medicamentos. **Conclusão:** Os pacientes tratados com terapia tripla apresentaram melhor resposta imunológica e virológica do que os outros tratamentos ARVs (duplo, quádruplo e sem tratamento), justificando sua escolha como regime preferencial de tratamento, mostrando que a terapia seguida pela maioria dos pacientes esta em conformidade com a preconizada pelo Guia de Tratamento Clínico da infecção por HIV em pediatria.

**Palavras-chave:** Crianças, HIV, terapia Antirretroviral

## ABSTRACT

### PHARMACOTHERAPEUTICAL AND LABORATORY EVALUATION OF CHILDREN INFECTED BY HIV-1 IN A HOSPITAL OF REFERENCE OF THE STATE OF CEARÁ.

Maria Cristina Andrade de Araújo<sup>1</sup>, Romélia Pinheiro Gonçalves<sup>2</sup>, Roberto da Justa Pires Neto<sup>3</sup>

<sup>1</sup>: Student of Master in Pharmaceutical Sciences, Federal University of Ceará

<sup>2</sup>: Prof. (a) Dr. Federal University of Ceará

<sup>3</sup>: Prof. Dr. Federal University of Ceará

**Introduction:** Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS) child was first reported to the Center for Disease Control (CDC - Atlanta) in 1982. AIDS has been the subject of many scientific studies around the world. As a consequence, drugs have been developed that made possible the improvement of quality of life of HIV and / or AIDS, and every year there are new drugs available. The introduction of HAART (Highly Active Antiretroviral Therapy) has changed the prognosis of HIV-infected children, with dramatic reduction in mortality. **Objective:** To monitor the antiretroviral therapy (ART) and laboratory parameters of CD4 and viral load in children infected with HIV-1 treated at Hospital São José de Doenças Infecciosas (HSJ) and received at the Laboratório Central de Saúde Pública do Estado do Ceará, LACEN-Ce. **Methods:** During the period from 01 June to 31 December 2006, 88 children from the HSJ received at the LACEN-Ce. During the years 2007 and 2008, children were followed up with regard to demographic characteristics, immunological, virological and pharmacotherapeutic through medical records. Children should have included at least one test CD4 per year and a viral load test per year. The data were analyzed according to Fisher's test, test G (Willams), chi-square partition and ANOVA with post-test for trend. The correlation test was also used for the variables: age, CD4 counts and viral load. **Results:** We investigated 45 children with HIV-1. Regarding gender, 25 (55.6%) children were female and 20 (44.4%) were male. Children who were less than 2 years old at the time of the confirmatory diagnosis of HIV were the most prevalent with 44.4%. Regarding ethnicity, 77.8% (n = 35) were brown. The state capital, Fortaleza, is the location with the highest number of patients, 20 (45.5%). Cities in the state totaled 24 (54.5%) patients. The absolute count of CD4 cells ranged from 117 to 2402 cells/mm<sup>3</sup>. The HIV viral load ranged from undetectable (<50 RNA copies / mL) to 1,300,000 RNA copies / mL. Regarding the use of ARV therapy, 93.3% (42) used drugs, while 6.7% (3) not used. The triple regimen was used by 75.5% patients, dual therapy by 11.1 and 6.7% used 4 drugs. The maintenance of ARV therapy occurred in 24 (57.1%) patients, while in 18 (42.9%) there was a change of medication. **Conclusion:** Patients treated with triple therapy had a better virological and immunological response than the other treatments ARVs (double, quadruple and untreated), justifying its choice as preferential treatment, showing that the therapy followed by most patients is in accordance as recommended by the Guide to Clinical Treatment of HIV infection in children.

**Keywords:** Childrens, HIV, Anti-retroviral therapy

## LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1	Faixa etária da população pediátrica infectada por HIV atendida no Hospital São José de Doenças Infecciosas no período de 01 de junho a 31 de dezembro de 2006 de acordo com o sexo (n=88).....	50
FIGURA 2	Faixa etária da população pediátrica acompanhada laboratorialmente em relação ao sexo (n= 45) no período de 2006, 2007 e 2008.....	53
FIGURA 3	Número de pacientes acompanhados laboratorialmente nos anos de 2007 e 2008 em relação à procedência do estado do Ceará (n=47).....	54
FIGURA 4	Média dos valores absoluto de CD4 nos anos de 2006, 2007 e 2008 em relação ao tipo de terapia utilizada (n=45).....	56
FIGURA 5	Média da carga viral nos anos de 2006, 2007 e 2008 em relação ao tipo de terapia utilizada (n=45).....	57
FIGURA 6	Média dos valores absoluto de CD4 nos anos de 2006, 2007 e 2008 em relação à faixa etária no momento do diagnóstico (n=45).....	58
FIGURA 7	Média dos valores de carga viral nos anos de 2006, 2007 e 2008 em relação à faixa etária no momento do diagnóstico (n=45).....	59
FIGURA 8	Correlação entre valor de CD4 no início da pesquisa e idade no momento do diagnóstico em 2006.....	60
FIGURA 9	Correlação entre valor de CD4 e a idade no momento do diagnóstico em 2007.....	60
FIGURA 10	Correlação entre valor de CD4 e a idade no momento do diagnóstico em 2008.....	61
FIGURA 11	Correlação entre valor de carga viral e a idade no momento do diagnóstico em 2006.....	61
FIGURA 12	Correlação entre valor de carga viral e a idade no momento do diagnóstico em 2007.....	62
FIGURA 13	Correlação entre valor de carga viral e a idade no momento do	

	diagnóstico em 2008.....	62
FIGURA 14	Número de pacientes e porcentagem em relação ao tipo de terapia ARV utilizada nos anos de 2007 e 2008 (n=42).....	64
FIGURA 15	Número de pacientes que fazem uso de esquema triplo de ARV em relação aos fármacos formados nos anos de 2007 e 2008 (n=58).....	66
FIGURA 16	Porcentagem de medicamentos mais prescritos para os pacientes da pesquisa.....	67
FIGURA 17	Porcentagem de pacientes em relação à troca farmacoterapêutica nos anos de 2007 e 2008 (n=42).....	67
FIGURA 18	Número de pacientes que mantiveram a terapia em relação ao tipo de esquema terapêutico nos anos de 2007 e 2008 (n=24).....	69
FIGURA 19	Número de pacientes que substituíram a terapia em relação ao tipo de esquema terapêutico no início do seguimento, ano de 2006 (n=18).....	70

## LISTA DE QUADROS

QUADRO 1	Classificação da infecção pelo HIV em crianças e adolescentes menores de 13 anos.....	37
QUADRO 2	Categorias imunológicas da classificação da infecção pelo HIV em crianças e adolescentes menores de 13 anos.....	38
QUADRO 3	Classificação da OMS para imunodeficiência associada ao HIV em lactentes e crianças.....	39

## LISTA DE TABELAS

TABELA 1	Porcentagem em relação ao sexo de crianças soropositivas encaminhadas para o Laboratório Central de Saúde Pública-LACEN do período de 01 de junho a 31 de dezembro de 2006 (n=88).....	49
TABELA 2	Distribuição de freqüência da população pediátrica infectada por HIV atendida no Hospital São José de Doenças Infecciosas no período de 01 de junho a 31 de dezembro de 2006 de acordo com a faixa etária (n=88).....	50
TABELA 3	Porcentagem em relação à procedência de crianças soropositivas encaminhadas para o Laboratório Central de Saúde Pública-LACEN do período de 01 de junho a 31 de dezembro de 2006 (n=87).....	51
TABELA 4	Porcentagem em relação ao sexo de crianças soropositivas acompanhadas durante o ano de 2007 e 2008 (n=45).....	52
TABELA 5	Distribuição de freqüência da população estudada no período de 2006, 2007 e 2008 de acordo com a faixa etária no momento do diagnóstico (n=45).....	52
TABELA 6	Porcentagem em relação à etnia de crianças soropositivas acompanhadas durante o ano de 2007 e 2008 (n=45).....	53
TABELA 7	Comparação dos dados demográficos entre os pacientes que foram acompanhados laboratorialmente e os que não deram seguimento durante 2007 e 2008 (n=88).....	55
TABELA 8	Média e desvio padrão dos valores absolutos de CD4 e suas respectivas inferências estatísticas em relação ao tipo de terapia durante os anos 2006, 2007 e 2008 (n=45).....	56

TABELA 9	Média e desvio padrão dos valores de carga viral e suas respectivas inferências estatísticas em relação ao tipo de terapia durante os anos 2006, 2007 e 2008 (n=45).....	57
TABELA 10	Média e desvio padrão dos valores de CD4 nos anos de 2006, 2007 e 2008 e suas respectivas inferências estatísticas em relação à faixa etária (n=45).....	58
TABELA 11	Média e desvio padrão da carga viral nos anos de 2006, 2007 e 2008 e suas respectivas inferências estatísticas em relação à faixa etária (n=45).....	59
TABELA 12	Porcentagem em relação ao uso de terapia ARV de crianças soropositivas acompanhadas durante o ano de 2007 e 2008 (n=45)....	63
TABELA 13	Distribuição da população estudada de acordo com o tipo de terapia antirretroviral (ARV) utilizada (n=42).....	63
TABELA 14	Demonstração e distribuição dos esquemas terapêuticos usados pelos pacientes quanto ao sexo, percentual e total durante os anos de 2007 e 2008.....	65
TABELA 15	Porcentagem dos pacientes que usam terapia tríplice em relação aos tipos de fármacos prescritos (n=58).....	66
TABELA 16	Distribuição e frequência dos pacientes que mantiveram a terapia em relação ao tipo de Esquema Terapêutico Utilizado durante o seguimento farmacoterapêutico nos anos de 2006, 2007 e 2008 (n=24).....	68
TABELA 17	Distribuição e frequência dos pacientes que substituíram a terapia em relação ao tipo de esquema terapêutico utilizado no ano de 2006 (n= 18).....	70
TABELA 18	Características demográficas, imunológicas e virológicas dos pacientes como preditores da troca de terapia medicamentosa.....	71

**LISTA DE ABREVIATURAS**

3TC	Lamivudina
ABC	Abacavir
Aids	Adquired Immunodeficiency Syndrome/ Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
APV	Amprenavir
APV/r	Amprenavir/Ritonavir
ARV	Anti-retrovirais
AZT	Zidovudina
CDC	Centro De Controle De Doenças
cél/ $\mu$ L	células/microlitro de sangue
CMV	Citomegalovírus
d4T	Estavudina
ddI	Didanosina
DNA	Ácido Desoxirribonucléico
DP	Desvio padrão
DST	Doença Sexualmente Transmissível
EFZ	Efavirenz
g/ dL	grama/decilitro
HAART	Highly Active Antiretroviral Therapy
Hb	Hemoglobin
HIV-1	Human Immunodeficiency Virus type 1/ Vírus da Imunodeficiência Humana tipo 1
HIV-2	Human Immunodeficiency Virus type 2/ Vírus da Imunodeficiência Humana tipo 2
HSJ	Hospital São José de Doenças Infecciosas
HSV	Vírus do Herpes Simples

IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IF	Inibidores de fusão
II	Inibidores de integrases
IL	Inibidores de ligação ou entrada
IP	Inibidores de protease
ITRNNs	Inibidores da transcriptase reversa não-análogos de nucleosídeos
ITRNs	Inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos
ITRNt	Inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleotídeos
LACEN	Laboratório Central de Saúde Pública
LIP	Pneumonia Intersticial Linfocítica
log	Logaritmo
LPV	Lopinavir
LPV/r	Liponavir/Ritonavir
mL	Mililitro
mm <sup>3</sup>	milímetro cúbico
MS	Ministério de Saúde
N°	Número
NFV	Nelfinavir
NVP	Nevirapina
OMS	Organização Mundial De Saúde
PACTG	Pediatric AIDS Clinical Trial Group
RN	Recém-Nascido
RNA	Ácido Ribonucléico
RTV	Ritonavir
SAE	Serviços de Atendimento Especializado
SESA	Secretaria de Saúde
SINAN	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
SISCEL	Sistema de Controle de Exames Laboratoriais
SRI	Síndrome da Reconstituição Imune
T-20	Enfuvirtida
TARV	Terapia Anti-retrovirais

TDF	Tenofovir
TV	Transmissão vertical
UDI	Usuários de drogas injetáveis

### LISTA DE SÍMBOLOS

\$	Dólar
%	Porcentagem
+	Positivo
<	Menor
≤	Menor ou igual
=	igual
>	Maior
≥	Maior ou igual
μ	Micro

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO.....</b>	<b>22</b>
<b>1.1. Infecção pelo HIV em crianças na era pré-HAART.....</b>	<b>25</b>
<b>1.2. Correlação entre progressão clínica e dados laboratoriais.....</b>	<b>27</b>
<b>1.3. Histórico dos anti-retrovirais (ARV) disponíveis em Pediatria.....</b>	<b>29</b>
<b>1.4. Impacto da terapia combinada na história natural da doença.....</b>	<b>31</b>
<b>1.5. Reconstituição imune após início da terapia combinada.....</b>	<b>34</b>
<b>1.6. Critérios de definição de caso clínico.....</b>	<b>35</b>
<b>2. JUSTIFICATIVA.....</b>	<b>41</b>
<b>3. OBJETIVOS.....</b>	<b>43</b>
<b>3.1. Objetivo geral.....</b>	<b>43</b>
<b>3.2. Objetivos específicos.....</b>	<b>43</b>
<b>4. MATERIAIS E MÉTODOS.....</b>	<b>44</b>
<b>4.1. Desenho do Estudo.....</b>	<b>44</b>
<b>4.2. Local do Estudo.....</b>	<b>44</b>
<b>4.3. Seleção da amostra.....</b>	<b>44</b>
<b>4.4. Coleta de dados.....</b>	<b>45</b>
4.4.1: Instrumentos e Fontes de dados.....	45
4.4.2: Variáveis em Estudo.....	46
4.4.3: Sistemática Geral da coleta de Dados.....	46
<b>4.5. Fluxograma de Coleta de Dados.....</b>	<b>47</b>
<b>4.6. Considerações Éticas.....</b>	<b>47</b>
<b>4.6. Métodos Estáticos.....</b>	<b>48</b>
<b>5. RESULTADOS.....</b>	<b>49</b>
<b>6. DISCUSSÃO.....</b>	<b>72</b>
<b>7. CONCLUSÃO.....</b>	<b>82</b>

<b>8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>83</b>
<b>9. ANEXOS.....</b>	<b>95</b>

## 1. INTRODUÇÃO

A Aids (*Acquired Immunodeficiency Syndrome*) foi identificada em 1981 e tornou-se, desde então, uma das mais principais epidemias do mundo. É causada por vírus HIV-1 e HIV-2 (*Human Immunodeficiency Virus type 1 and type 2*), que é transmitido através de relações sexuais desprotegidas, compartilhamento de seringas e agulhas contaminadas entre usuários de drogas injetáveis e, mais raramente em nosso país, por transfusão de sangue e seus produtos contaminados (MARQUES; NEGRA, 2000).

Os primeiros casos de infecção por HIV em adultos foram descritos em 1981 nos Estados Unidos (CENTRO DE CONTROLE DE DOENÇAS-CDC, 1981), sendo posteriormente relatado o primeiro caso em pediatria em 1982 (OLESKE *et al.*, 1983). Os primeiros casos de aids no Brasil foram relatados no início da década de oitenta em grandes centros urbanos (mais especificamente nas cidades do Rio de Janeiro e de São Paulo), atingindo indivíduos com alto grau de escolaridade, sobretudo homossexuais (CASTILLO; CHEQUER, 1997; BASTOS *et al.*, 2000). De acordo com o Ministério de Saúde (2002), o primeiro caso de HIV na população pediátrica brasileira foi relatado em 1984.

Até 1985, o maior número de casos notificados era de homossexuais, seguidos por bissexuais, usuários de drogas endovenosas e heterossexuais (UNAIDS, 2008). Contudo, o perfil da epidemia mudou. De meados dos anos noventa em diante, vem observando-se a tendência de interiorização da epidemia a qual pode ser constatada, em geral, pelo aumento gradual dos casos de aids notificados para as regiões norte, nordeste e centro-oeste ao longo dos anos. Verifica-se, também, um aumento nas taxas de incidência do HIV em municípios de médio e pequeno porte bem como em populações de baixa renda, sobretudo entre adolescentes e adultos jovens (< 30 anos). Dentre estes, o sexo feminino é o mais afetado; observa-se forte expansão da epidemia entre as mulheres – decréscimo da razão dos casos de aids notificados entre os sexos – devido ao fato da via de transmissão heterossexual constituir, atualmente, a principal modalidade de

exposição ao HIV (DINIZ; VILLELA, 1999; BASTOS *et al.*, 2000; BRASIL, PNDS/AIDS-SVS/MS, 2004; FERREIRA, 2005). Tais tendências – interiorização, pauperização e feminização (GALVÃO, 2000) – da epidemia de HIV/Aids são observadas tanto em nível nacional quanto internacional.

As crianças nascidas de mães soropositivas para o HIV-1 podem infectar-se na gestação ou durante o nascimento ou através do aleitamento materno, denominando-se transmissão materno-infantil ou transmissão vertical (TV) (NEGRA, 1999; MARQUES; NEGRA, 2000).

O mecanismo exato pelo qual o HIV cruza a barreira placentária ainda é desconhecido. A membrana trofoblástica, quando íntegra, é uma barreira eficaz contra a passagem de células sanguíneas maternas para o feto. Durante o parto, esta barreira altera-se com o rompimento físico do trofoblasto, havendo troca mais intensa de células entre mãe e filho. Entretanto, mesmo antes do parto, a passagem de substâncias solúveis e linfócitos tem sido descrita. A infecção por HIV também pode ocorrer durante o parto, através de contato com sangue e secreções maternas. O vírus já foi detectado em secreções cervicais e pode infectar o recém-nato através das mucosas ou microlesões cutâneas. A responsabilidade pela transmissão do HIV tem sido atribuída também ao leite materno em casos nos quais as mães se infectaram no pós-parto. Acredita-se que a alta viremia, decorrente da infecção recente, tenha tido um papel importante na transmissão à criança (ORTIGÃO, 1995).

Ao nascimento, praticamente todas as crianças filhas de portadoras do vírus apresentam anticorpos anti-HIV séricos. Entretanto, a positividade sorológica deve-se à passagem de anticorpos maternos pela placenta e não à produção pelo lactente. Esta indefinição diagnóstica pode persistir até os 15 meses de idade, época-limite em que se espera que os anticorpos maternos tenham sido substituídos pelos da criança, ou tenham negativado definitivamente (ORTIGÃO, 1995).

A evolução clínica de crianças infectadas por HIV tem mostrado que cerca de 10-30% destas crianças iniciam os sintomas nos primeiros meses de vida, de modo semelhante a outras infecções adquiridas intra-útero. A maioria (70-90%) só apresenta sintomas após vários anos, sugerindo que a transmissão ocorre principalmente durante o parto (YOSHIMOTO *et al.*, 2005).

Como a transmissão materno-infantil é a principal via de aquisição do vírus HIV em crianças, o curso da epidemia em mulheres em idade reprodutiva influencia decisivamente a epidemia na infância. As estimativas do Programa Global para Aids da Organização Mundial de

Saúde (UNAIDS) indicam que até o fim de 2005 cerca de 40 (36,7-45,3) milhões de pessoas no mundo estavam vivendo com o HIV; dessas pessoas, aproximadamente 18 (16,2-19,3) milhões eram mulheres e 2,3 (2,1-2,8) milhões eram menores de 15 anos. A elevação na proporção de mulheres infectadas por HIV continua, tendo o número de mulheres vivendo com o HIV aumentado em um milhão de 2003 para 2005. Somente no ano de 2005, cerca de 5 (4,3-6,6) milhões de pessoas tornaram-se infectadas no mundo; destas, 700.000 (630.000-820.000) tinham menos de 15 anos de idade. Desde o início da epidemia de aids até o momento, ocorreram mais de 25 milhões de óbitos relacionados à doença. A alta mortalidade entre adultos jovens infectados pelo HIV representa um sério risco adicional à população pediátrica, uma vez que as crianças nascidas de mães infectadas por HIV, que não se contaminaram via vertical, inevitavelmente se tornarão órfãs a curto ou médio prazo em locais onde não há disponibilidade de tratamento antirretroviral (ARV) (CARDOSO, 2006).

Observa-se que o padrão da epidemia da infecção por HIV entre crianças se modificou substancialmente nos últimos anos, com declínio no número de novas infecções na população pediátrica após a implementação em 1994 do protocolo PACTG (*Pediatric AIDS Clinical Trial Group*) 076, com recomendação para administração de zidovudina (AZT) à gestante durante a gravidez e no momento do parto e ao recém-nascido por seis semanas, para reduzir a transmissão perinatal do HIV (CONNOR, 1994). No Brasil, a partir de 1995, o uso profilático de AZT tem sido recomendado e divulgado pelo Ministério da Saúde, que o preconiza a partir da 14ª semana de gestação, durante o parto e no recém-nascido (RN) por seis semanas. Posteriormente, o uso da terapia combinada ou HAART (*highly active antiretroviral therapy*), durante a gestação, primariamente para diminuir a morbidade na mãe, apresentou o benefício secundário da redução da transmissão perinatal do vírus (COOPER *et al.*, 2002). Também contribuíram para a redução das taxas de transmissão vertical do HIV para menos que 2% a implantação de recomendações para aconselhamento e sorologia de HIV no pré-natal, cesariana eletiva e o não aleitamento materno. Esses avanços em pesquisa de HIV levaram a mudanças no tratamento e na monitorização da infecção pelo vírus (CARDOSO, 2006).

Os esquemas antirretrovirais (ARV) mais potentes e o aumento do uso de profilaxia para infecções oportunistas aumentaram o número de crianças infectadas pelo HIV que atualmente sobrevivem até a adolescência. Essa melhora no cuidado dos pacientes levou a mudanças na

progressão clínica da doença, resultando em menor morbidade e mortalidade (FREDERICK *et al.*, 2000; SELIK; LINDERGREN, 2003).

### **1.1 Infecção por HIV em crianças na era pré-HAART**

Com o aumento da incidência dos casos de aids em mulheres desde o início da epidemia, principalmente nos países em desenvolvimento, observou-se um aumento significativo do número de crianças infectadas por HIV através da transmissão vertical do vírus. Os principais fatores maternos associados ao aumento da transmissão vertical do HIV incluem infecção primária pelo vírus, doença clínica avançada, contagem baixa de linfócitos T CD4+, alta carga viral, primeiro recém-nascido de parto gemelar e fatores obstétricos como parto vaginal, ruptura de membranas por mais de quatro horas e corioamnionite (BRYSON, 1996 e LAMBERT. *et al.*, 1997).

Embora a patogênese da infecção por HIV e os princípios gerais virológicos e imunológicos do tratamento antirretroviral sejam similares em todas as pessoas infectadas, existem considerações especiais acerca dos lactentes, crianças e adolescentes. A maioria das infecções em crianças é perinatal, e a maior parte da transmissão perinatal ocorre durante ou próximo do momento do parto, em um período de desenvolvimento do sistema imune (ROUZIOUX, *et al.*, 1997).

A progressão da doença em crianças infectadas verticalmente por HIV segue padrão bimodal: precoce, com mediana de idade de início dos sintomas aos quatro meses de idade e tardia, com mediana de início dos sintomas aos seis anos de vida (BLANCHE, *et al.*, 1997). Raramente as crianças infectadas via perinatal podem desenvolver sintomas somente na adolescência. Estima-se que cerca de 20% dos lactentes, na ausência de terapia antirretroviral efetiva, tenham progressão rápida da doença, falecendo antes dos quatro anos de idade, com uma mediana de idade de óbito de 11 meses, enquanto que a maioria das crianças tem início de sintomas mais discretos tardiamente e sobrevivem além de cinco anos (AUGER; THOMAS; DE GRUTOLA, 1988 e AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS, 2006). A associação de

progressão da doença em crianças não é significativamente dependente de sexo ou raça (ESTUDO COLABORATIVO EUROPEU, 2004).

Em adultos, por outro lado, a progressão é gradual nos primeiros 2-3 anos após a infecção, seguida de um aumento expressivo nos próximos 2-3 anos e novamente uma taxa mais lenta após esse período (BACCETTI, 1990).

A idade de aquisição do HIV é o principal determinante do curso clínico subsequente da doença em crianças. Portanto, o momento da transmissão do HIV tem implicações prognósticas para a progressão clínica da doença, sendo as crianças infectadas mais precocemente intra-útero aquelas de pior prognóstico, com progressão clínica mais rápida (GALLI, 1995). Tal fato se deve à imaturidade dos sistemas imune e nervoso e à infecção precoce das células tímicas (GALLI, 1995; LAMBERT, *et al.*, 1997 e SAULSBURG, 1997). O tempo entre o diagnóstico e o óbito costuma ser mais longo nas crianças infectadas em idades mais avançadas. Esse período é bastante variado e depende da gravidade das infecções que surgem no início da evolução clínica. Habitualmente, esse período apresenta extremos de dois a três meses a alguns anos (PIZZO, *et al.*, 1995).

Os outros fatores que podem contribuir para as diferenças na progressão da doença nos pacientes pediátricos incluem doenças infecciosas frequentes, desnutrição, aleitamento materno, qualidade da resposta imune, carga viral elevada nos primeiros dois meses de vida, genótipo e fenótipo viral, constituição genética individual, e fatores maternos tais como estágio avançado da doença, alta carga viral e tipo de cepa viral (OBIMBO, *et al.*, 2004).

O retardo no crescimento e a doença materna em estágio avançado predizem a progressão rápida da infecção por HIV e podem ser marcadores úteis para as decisões de tratamento da população pediátrica (CHEARSKUL, *et al.*, 2002).

Os adolescentes infectados por HIV que são contaminados por via sexual ou através do uso de drogas injetáveis, após a puberdade, têm um curso clínico mais similar aos adultos que às crianças (CENTRO DE CONTROLE DE DOENÇAS-CDC, 2002 e BRASIL, 2006).

A apresentação clínica inicial da infecção por HIV em crianças tem um amplo espectro de manifestações (Estudo Colaborativo Europeu, 1994 e GALLI, *et al.*, 1995). Alguns pacientes apresentam imunodeficiência grave, enquanto outros têm achados inespecíficos tais como: hepatoesplenomegalia, parotidite, atraso do crescimento, febre persistente e diarreia crônica. Durante o primeiro ano de vida, linfadenopatia, esplenomegalia e hepatomegalia são observadas

em mais de 50% das crianças infectadas por HIV; outros sinais, incluindo atraso do crescimento, febre, diarreia e infecções secundárias definidoras de aids, são frequentemente observados, mas podem também estar presentes mais tardiamente (SCARLATTI, 1997).

As infecções bacterianas graves, citomegalovirose, pneumonia intersticial linfocítica (LIP), pneumocistose e encefalopatia são mais comuns nas crianças que nos adultos infectados por HIV. Ao contrário, as crianças raramente desenvolvem sarcoma de Kaposi e outros tumores associados ao HIV. A encefalopatia progressiva apresenta-se como a primeira manifestação da infecção pelo HIV em 10 a 15% das crianças. Em alguns pacientes, entretanto, os sinais de acometimento do sistema nervoso central apenas surgem muitos anos mais tarde. O desenvolvimento de encefalopatia é associado a um pior prognóstico (TOVO, *et al.*, 1992).

Quando a mãe tem seu diagnóstico de infecção por HIV previamente ao momento do parto, seus filhos apresentam melhor sobrevida e prognóstico, provavelmente devido a mais oportunidades para tratamento apropriado e profilaxia para infecções oportunistas adequada para essas crianças (DOERHOLT, *et al.*, 2006).

O conhecimento dos diferentes mecanismos de progressão da doença em crianças infectadas por HIV é importante para o planejamento das intervenções, tais como profilaxia de infecções oportunistas e terapia antirretroviral. Uma melhor compreensão do efeito a longo prazo da infecção por HIV em crianças é essencial para as famílias envolvidas, para o planejamento de cuidados e para as decisões no que diz respeito a estratégias terapêuticas (MATIDA, *et al.*, 2002).

## **1.2. Correlação entre progressão clínica e dados laboratoriais**

A dinâmica da infecção vertical por HIV é diferente da observada no adulto. A criança apresenta viremia primária no início da vida, quando seu sistema imune é relativamente imaturo. O pico da viremia plasmática ocorre por volta dos dois meses de idade, podendo estes pacientes exibir cargas virais elevadas, ou seja, maiores que um milhão de cópias/mL, com taxas de declínio mais lentas do que as apresentadas em adultos, sendo difícil definir limites precisos para a progressão da doença, principalmente no primeiro ano de vida (SHEARER, *et al.*, 1997).

Apesar de parecer lógico inferir que, quanto maior a carga viral, maior o risco de progressão da doença, existe considerável superposição dos valores nos primeiros 30 meses de vida entre crianças que evoluirão como progressoras rápidas e lentas. A definição do prognóstico

não deve ser pautada somente na carga viral, mas, principalmente, na evolução clínica de cada paciente e na contagem de células T CD4+, especialmente quando são crianças menores de 30 meses de idade. Nas crianças com idade superior a 30 meses, os níveis de viremia plasmática superiores a 100.000 cópias/mL e a contagem de linfócitos T CD4+ inferior a 15% são preditores independentes de risco aumentado para progressão clínica da doença (categoria C) (CENTRO DE CONTROLE DE DOENÇAS- CDC 1994) ou óbito (MOFENSON, *et al.*, 1997).

Alguns estudos demonstram o padrão da viremia plasmática como preditor de progressão da doença, sendo os altos níveis de carga viral ao nascimento e durante a viremia primária associados a início precoce de sintomas e progressão para aids ou óbito em crianças infectadas por HIV no período perinatal (LAMBERT, *et al.*, 1997 e DICKOVER, *et al.*, 1998). Uma redução entre 49 e 64% no risco para progressão da doença ou óbito é observada com a diminuição de cada log10 na carga viral basal (PALUMBO, *et al.*, 1998 e ABRAMS, *et al.*, 1998).

É importante ressaltar que, em pacientes adultos clinicamente estáveis, as variações nos níveis de carga viral de até três vezes (0,5 logaritmo, ou log10), no curso de um dia ou em dias diferentes, carecem de relevância clínica. Essa variação biológica, em crianças, pode ser de até cinco vezes (0,7 log) em menores de dois anos de idade e de até três vezes (0,5 log) em maiores de dois anos. Na criança com infecção pelo HIV adquirida por transmissão vertical, a carga viral pode declinar lentamente ao longo do tempo, mesmo sem antirretrovirais (ARV). Esse declínio é mais rápido durante os primeiros 12 a 24 meses de vida, com redução média de 0,6 log por ano e mais lento até quatro a cinco anos de idade, em média de 0,3 log por ano. A carga viral indetectável nem sempre é alcançada com ARV em crianças, não sendo indicação absoluta de falha terapêutica. A diminuição persistente de 1,5 a 2 log, associada com a boa evolução clínica e estabilidade da resposta imunológica, é considerada boa resposta, e não justifica a troca do esquema terapêutico (BRASIL, 2006).

O número de células CD4+ também apresenta um valor preditivo independente de progressão da doença e este aumenta significativamente quando combinado com a carga viral (MOFENSON, *et al.*, 1997 e VALENTINE, *et al.*, 1998).

O risco de desenvolver a forma precoce e grave da doença é três vezes maior nos pacientes com CD4+ menor que 30% ao nascimento. A incidência da forma grave e precoce da

doença no primeiro ano de vida entre crianças com viremia positiva ao nascimento é de 26,4%, comparada com 9,3% entre aqueles cujos testes são negativos (MAYAUX, *et al.*, 1996).

### **1.3 Histórico dos antirretrovirais (ARV) disponíveis em Pediatria**

A maneira mais eficiente e custo-efetiva de controlar globalmente a infecção por HIV em pediatria é através da redução da transmissão vertical do vírus. Entretanto, em alguns países com recursos limitados, somente 10% das mulheres grávidas infectadas por HIV tem acesso aos serviços de pré-natal e, uma única dose de nevirapina (NVP), usada em mulheres que posteriormente amamentam seus filhos, tem eficácia limitada. Até mesmo se a cobertura antirretroviral chegasse a 80% hoje, mais de 300.000 novas infecções em crianças ainda continuariam a ocorrer anualmente. Portanto, é crítica a necessidade de disponibilizar terapia antirretroviral para lactentes e crianças que se infectaram a despeito dos esforços para reduzir a transmissão vertical do HIV (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE- OMS, 2005).

Os objetivos do tratamento da infecção por HIV são, reduzir a morbimortalidade e melhorar a qualidade de vida de crianças infectadas; assegurar crescimento e desenvolvimento adequados; preservar, melhorar ou reconstituir o funcionamento do sistema imunológico, reduzindo a ocorrência de infecções oportunistas e proporcionar supressão máxima e prolongada da replicação do HIV, reduzindo o risco de resistência aos antirretrovirais, aliada a menor toxicidade (BRASIL, 2009).

As diretrizes para o tratamento do HIV em pediatria surgem sempre posteriormente ao tratamento de adultos devido às questões éticas e às dificuldades na definição de doses e na condução de ensaios clínicos nessa faixa etária (ROMANELLI, *et al.*, 2006). A literatura apresenta vários estudos que incluem pequeno número de crianças e que também fazem a avaliação da evolução clínica, imunológica e virológica desses pacientes com novos antirretrovirais (ARV) (FRAAJ, *et al.*, 2005).

Até maio de 2009, 32 medicamentos antirretrovirais foram aprovados para uso em adultos e adolescentes infectados por HIV pelo FDA (*Food and Drugs Administration*); destes, 28 já foram liberados para crianças com indicação de tratamento (US, 2008).

Os ARV podem ser divididos em seis diferentes classes de acordo com o seu modo de ação - inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos ou nucleotídeos (ITRNs ou ITRNt), inibidores da transcriptase reversa não-análogos de nucleosídeos (ITRNNs), inibidores de protease (IP), inibidores de fusão (IF), inibidores de integrases (II) e inibidores de ligação ou de entrada (IL) (US, 2008).

A zidovudina (fármaco do grupo dos ITRNs) foi o primeiro antirretroviral aprovado para o tratamento da aids (SEPKOWITZ, 2001), sendo o uso em adultos aprovado em 1987 e o uso pediátrico como monoterapia licenciado a partir de maio de 1990. Outros ITRNs foram liberados até meados da década de 90, sendo aprovadas para crianças a didanosina (ddI), a lamivudina (3TC) e a estavudina (d4T) (US, 2001). Seguiram-se, então, os estudos com associações de medicamentos, e a combinação de dois ITRNs, sendo utilizadas em pediatria as combinações AZT e ddI, ddI e d4T, AZT e 3TC, além de 3TC e d4T. Em dezembro de 1998 foi aprovado outro ITRN, o abacavir (ABC) (KLINE, *et al.*, 1999).

Em março de 1997, foram liberados para a população pediátrica os inibidores de protease (IP) ritonavir (RTV) e nelfinavir (NFV), sendo iniciada nesta ocasião a denominada terapia antirretroviral combinada ou HAART (*highly active antiretroviral therapy*), que consistia da utilização de dois ITRN associados a um IP. A partir daí outros IP foram liberados para o uso em pediatria, sendo o amprenavir (APV) licenciado a partir de abril de 1999. O lopinavir (LPV) foi liberado em 2000 para adultos e crianças (PHAM; BARLETT, 2001).

A partir de setembro de 1998, foram liberados para a população pediátrica dois ITRNNs, a nevirapina e o efavirenz. Os ITRNNs também podem ser utilizados na terapia antiretroviral combinada, com boa resposta em crianças (US, 2001).

Novos medicamentos vem sendo adicionados aos esquemas terapêuticos pediátricos, como o tenofovir (ITRNt) e o atazanavir (IP), e, mesmo fármacos mais antigos encontram-se em reavaliação, como a saquinavir (IP). Não há grande experiência pediátrica em relação a tais fármacos devido ao curto período de utilização e/ou ao pequeno número de pacientes participantes de ensaios clínicos. Os dados de farmacocinética disponíveis até o momento autorizam o uso de tais medicamentos apenas em adolescentes. Portanto, levando-se em consideração os dados acima e os potenciais efeitos adversos dos medicamentos, a utilização dos mesmos deve ser criteriosa e individualizada (BRASIL, 2006).

Em março de 2003, foi liberado o inibidor de fusão enfuvirtida (T-20), uma nova classe de ARV administrada via subcutânea, para uso em adultos e crianças acima de seis anos de idade, em combinação com outros ARV, no tratamento de pacientes que já receberam outros medicamentos anteriormente e que permanecem com evidências de replicação viral, a despeito dos ARV em uso. Os estudos com T-20 em combinação com outros ARV demonstraram que o fármaco é seguro e tem um efeito antiviral adicional (CHURCH, *et al.*, 2004).

Em março de 2007, o Maraviroc foi adicionado à terapia ARV como inibidor de entrada ou de ligação, atuando como antagonista do CCR5, impedindo a ligação do vírus de HIV com o linfócito CD4 (US, 2009).

A terapia antirretroviral proporcionou benefício significativo para crianças infectadas por HIV com alterações clínicas ou imunológicas da infecção, particularmente quando esquemas mais potentes se tornaram disponíveis (BRASIL, 2006). Os ensaios clínicos iniciais com AZT, ddI, 3TC ou d4T demonstraram melhora substancial no desenvolvimento neurológico, crescimento e perfil imunológico e/ou virológico. Os estudos clínicos subsequentes em crianças sintomáticas, sem uso prévio de antirretrovirais, mostraram que a terapia combinada de AZT e 3TC ou AZT e ddI é clínica, imunológica e virológicamente superior à monoterapia com ddI ou AZT como terapia inicial. Em ensaios clínicos com crianças que já receberam ARV anteriormente, a terapia combinada que incluiu um inibidor de protease mostrou ser imunológica e virológicamente superior à terapia dupla com análogos de nucleosídeos (CARDOSO, 2006).

O início da terapia com antirretrovirais (TARV) deve ser feito obrigatoriamente com três drogas, baseados na necessidade de melhorar a supressão da replicação viral e nas possibilidades de indução de resistência com duas drogas. Quando indicado, é essencial que se inicie com o esquema mais eficaz disponível, pois os pacientes sem exposição prévia aos medicamentos apresentam melhor resposta terapêutica (BRASIL, 2006).

#### **1.4. Impacto da Terapia Combinada na história natural da doença**

O objetivo da terapia combinada é protelar a progressão da infecção por HIV para aids através do controle da replicação do vírus, melhora da função imune e prevenção ou reversão da imunodeficiência, postergando, assim, a evolução da doença por longo prazo (BRASIL, 2006).

A redução na contagem de células CD4+ pode ser um melhor preditor de progressão da doença do que a carga viral em crianças infectadas por HIV que recebem um inibidor de protease como parte do regime combinado. As crianças infectadas por HIV, quando comparadas com adultos também infectados, tem uma maior capacidade de reconstituição imune sustentada, até mesmo quando a carga viral é alta (GHAFFARI, *et al.*, 2004).

Em adição a uma significativa redução na carga viral, a terapia antirretroviral com inibidores de protease em crianças tem um efeito positivo em vários parâmetros de crescimento, incluindo peso, peso/altura e massa muscular. É provável que a atividade viral crônica altere os padrões de crescimento em qualquer criança infectada. Portanto, a indução da supressão viral pode potencialmente levar a utilização de energia de um estado de ativação imunológica crônica para um balanço nitrogenado positivo, com melhora no ganho de peso e altura (MILLER, *et al.*, 2001).

A supressão da replicação viral após o início da terapia combinada é associada a mudanças quantitativas e qualitativas no sistema imune. Em pacientes com doença avançada em uso do regime combinado, há um aumento das células CD4+ e CD8+ nos primeiros três meses de terapia. Este aumento é seguido por uma fase de elevação mais lenta destas células. Essas alterações quantitativas são associadas à melhora qualitativa na resposta imune do paciente, caracterizada pela redução significativa no risco de infecções oportunistas (POWDERLY, *et al.*, 1998). Portanto, uma reconstituição imune significativa pode ser conseguida em crianças com doença avançada que estão recebendo terapêutica combinada. O principal objetivo do tratamento antirretroviral é manter o paciente saudável através de esquemas menos tóxicos, preservando futuras opções de tratamento (JOHNSTON, *et al.*, 2001).

Embora o uso da terapia combinada por longo prazo proporcione a restauração do percentual de células CD4+ e o controle da carga viral em crianças infectadas por HIV, o seu início, após o surgimento de imunodepressão grave pode ser menos efetivo para a restauração ou manutenção de um CD4+ percentual normal (RESINO, *et al.*, 2006).

No Brasil, o medicamento antirretroviral é de fácil acesso visto que o Ministério da Saúde mantém um programa nacional de distribuição gratuita destes medicamentos, através dos diversos Serviços de Atendimento Especializado (SAE) existentes em todos os estados brasileiros. Parte do grande sucesso do programa no Brasil deve-se a garantia de acesso universal aos medicamentos (NEMES, *et al.*, 2004), estudos mostram que a disponibilidade de ARV é alta

e homogênea, não faltam medicamentos em 95,5% dos serviços (MELCHIOR, *et al.*, 2006). Mas, além do acesso universal aos medicamentos, os indivíduos com aids também necessitam de qualidade no cuidado prestado pelos serviços, para que a adesão ao tratamento aumente cada vez mais.

Vários indicadores evidenciam o efeito positivo dessa política adotada no país, como uma redução da mortalidade (50%), diminuição das internações hospitalares (80%), redução da incidência de infecções oportunistas, e da transmissão vertical, dentre outros (BRITO; SZWARCWALD; CASTILHO; 2006).

O acesso universal aos antirretrovirais, no Brasil, tem demonstrado ser eficiente, eficaz e efetivo. Essa estratégia resultou em uma redução de 40 a 70% na mortalidade entre 1997 e 2003, mais de 60% de redução na morbidade, evitando 360 mil internações (redução de 85%) e 58 mil mortes. Nesse período, o custo total de antirretrovirais foi de, aproximadamente, US\$ 1,6 bilhão. Além do impacto social, essa estratégia produziu outro importante resultado econômico: redução de US\$ 2 bilhões referentes a custos de internações e cuidados ambulatoriais, indenizações e perda de produtividade (VIDAL; FRANÇA, 2008).

O Banco Mundial estimava que, no ano 2000, haveria 1,2 milhão de infectados no Brasil. Porém, estimativas de 2006 mostram 600 mil pessoas com HIV/aids no país, das quais 180 mil recebem terapia antirretroviral e 70 mil são acompanhadas, mas não apresentam critérios clínico-laboratoriais para início de tratamento. Adicionalmente, cerca de 20 mil pessoas iniciam anualmente terapia com uso de 17 antirretrovirais, oito deles produzidos no Brasil, e outros nove comprados de empresas farmacêuticas multinacionais (VIDAL; FRANÇA, 2008).

A sobrevida das pessoas adultas que vivem com aids nas regiões Sul e Sudeste dobrou entre 1995 e 2007. O tempo médio de vida saltou de 58 meses para mais de 108 meses no período. A chance de sobrevivência de crianças menores de 13 anos que vivem com aids aumentou substancialmente desde o início da epidemia. O estudo “Ampliação da sobrevivência de crianças com aids: uma resposta brasileira sustentável” mostra que a probabilidade de uma criança diagnosticada na década de 1980 tinha cerca de 25% de chance de estar viva após 60 meses. As diagnosticadas no período 1999-2002 (depois da introdução de TARV) tinham cerca de 86% (BRASIL, 2008).

O impacto atual e previsões futuras para a manutenção do programa implicarão aumento dos gastos com a aquisição de medicamentos antirretrovirais. Somente no primeiro semestre de

2008, constatou-se que aproximadamente 1.700 pessoas já faziam uso de drogas indicadas somente para pacientes com múltiplas falhas terapêuticas como enfuvirtida e darunavir. Haverá um número crescente de pessoas que necessitam de terapias de resgate e que utilizam medicamentos mais onerosos. Exemplo dos custos elevados é o fato de que, em 2005, o custo da terapia combinada atingiu US\$ 400 milhões. Esses custos certamente aumentarão, com a inclusão de milhares de outras pessoas, anualmente, além da importação de novas drogas, ainda protegidas por patentes (VIDAL; FRANÇA, 2008).

Teoricamente, vários fatores podem influenciar negativamente a eficácia da terapia antirretroviral em crianças. A história natural da infecção perinatal é caracterizada pelo início precoce dos sintomas, progressão rápida da doença, perda rápida dos linfócitos T CD4+ e curso clínico grave (DE MARTINO, *et al.*, 2000). Observa-se que a carga viral usualmente é mais alta em crianças do que em adultos (SHEARER, *et al.*, 1997), provavelmente devido às conseqüências da replicação viral dentro de um tecido linfóide em desenvolvimento na infância (KROGSTAD, *et al.*, 1999). Portanto, é difícil conseguir uma supressão mantida da replicação viral em crianças, até mesmo com terapia combinada (SHARLAND, *et al.*, 1998), e a regeneração dos linfócitos T CD4+ poderia ser prejudicada pelo efeito deletério no timo da infecção pelo HIV adquirida precocemente na vida (HAYNES, 1999).

### **1.5. Reconstituição imune após início da terapia combinada**

A Terapia combinada restaura a função imune e reduz a mortalidade, a morbidade e as infecções oportunistas em pacientes infectados por HIV. Após o início da terapia eficaz, ocorre controle da replicação viral de certo modo acelerado e elevação de linfócitos T CD4+ mais lenta e progressiva. Por outro lado, a sua introdução apresenta novos problemas clínicos que incluem as reações adversas aos medicamentos e a ocorrência de doenças que são uma conseqüência da restauração da resposta imune. Estas doenças, chamadas de síndrome da reconstituição imune (SRI) ou síndrome inflamatória da reconstituição imune são comuns em crianças infectadas pelo HIV, acometendo de 7,6 a 32% dos pacientes que recebem terapia combinada em estágio avançado da doença, e usualmente ocorrem de um a três meses após o início da terapia. A maioria dos pacientes apresenta exacerbação com manifestações atípicas de infecções oportunistas previamente tratadas ou anteriormente subclínicas (herpes zoster, tuberculose,

dermatite atópica, dentre outras), mais frequentemente quando o número de linfócitos T CD4+ está aumentando e a carga viral está diminuindo (FRENCH; PRICE; STONE, 2004 e HIRSCH, *et al.*, 2004). Embora na maioria dos casos os sintomas possam resolver após algumas semanas, não sendo considerados como falha terapêutica ou resistência viral, a síndrome pode ser grave, resultando em morbidade significativa e ocasionalmente evolução para o óbito (PUTHANAKIT, *et al.*, 2006).

Durante os últimos anos, tem ocorrido progresso com relação ao provimento da terapia combinada para os pacientes de países em desenvolvimento (STEINBROOK, 2004). Estes pacientes frequentemente tem múltiplas infecções oportunistas concomitantes e iniciam a terapia com uma contagem basal baixa de CD4+. Portanto, existem muitas pessoas com risco de desenvolver SRI. Os programas educacionais para profissionais de saúde e o treinamento para reconhecimento e tratamento destas condições podem reduzir a taxa de óbitos precoces após início da terapia combinada nesses países de poucos recursos financeiros (PUTHANAKIT, *et al.*, 2006).

## **1.6. Critérios de definição de caso clínico**

A cada dia ocorrem no mundo 1.800 novas infecções por HIV em menores de 15 anos de idade, sendo que mais de 90% acontecem em países em desenvolvimento e a maioria é associada à transmissão vertical do HIV (UNICEF, 2005).

Para fins de vigilância epidemiológica, o Ministério da Saúde no Brasil considera como caso de aids em pediatria todo indivíduo com menos de 13 anos de idade que apresenta evidência laboratorial da infecção por HIV e de imunodeficiência. Para a avaliação da imunodeficiência, faz-se necessária uma contagem de linfócitos T CD4+ menor que o esperado para a idade e/ou o diagnóstico de pelo menos duas doenças, sinais ou sintomas indicativos de aids de caráter leve ou uma de caráter moderado/grave, em correspondência às categorias da classificação clínica do CDC 1994 (CENTRO E CONTROLE DE DOENÇAS-CDC, 1994).

A vigilância em HIV/aids é útil para monitorizar as tendências temporais, geográficas e de grupos de risco e para estimar a carga da doença relacionada ao HIV/aids. As definições para vigilância foram introduzidas em 1982 pela OMS, e muitas definições diferentes foram utilizadas desde então para relatos nacionais e internacionais (CARDOSO, 2006).

As definições de casos clínicos recomendadas pela OMS em 1985 e revisadas em 1994 foram desenhadas para uso em países de recursos limitados e requeriam a confirmação da infecção por HIV por testes sorológicos (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAUDE, 2005). O sistema de estágios clínicos da OMS para HIV/aids, como desenvolvido em 1990, enfatizou o uso de parâmetros clínicos para orientar quanto às decisões para a abordagem dos pacientes com HIV/aids, sendo as categorias prognósticas definidas como assintomática/linfadenopatia generalizada (estágio 1), doença leve (estágio 2), moderada (estágio 3) e grave (estágio 4). Este sistema foi elaborado para uso em locais de recursos limitados, onde havia dificuldade de acesso a exames laboratoriais, e foi amplamente utilizado nesses países, particularmente na região da África, com comprovada utilidade tanto em nível primário quanto de referência. Os estágios foram modificados posteriormente para incorporar as alterações introduzidas em 1993 pelo CDC (CENTRO DE CONTROLE DE DOENÇAS, 1992).

Essas definições de vigilância foram introduzidas antes do amplo uso de tratamento antirretroviral, que pode recuperar muitos pacientes com doença grave e reverter à progressão da doença. Em resposta às mudanças decorrentes do início da TARV, revisões do sistema de estágios clínicos e das definições de caso para vigilância foram feitas. Em 2004 a OMS, em colaboração com o CDC, fez a revisão do sistema de estágios clínicos e definições de casos de aids de 1994 (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAUDE, 2004). Essas revisões também demonstraram que a infecção por HIV se tornou uma doença crônica após o início dos antirretrovirais, uma vez que estes alteram o prognóstico e podem reverter a inevitável progressão para os estágios clínicos (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAUDE, 2005).

Em junho de 2005, foram revisados os estágios clínicos em lactentes e crianças e as definições de caso de infecção pelo HIV na faixa etária pediátrica, sendo o documento publicado em novembro do mesmo ano e revisado em fevereiro de 2006 (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAUDE, 2006). A classificação da infecção pelo HIV utiliza sistema alfanumérico, baseando-se em parâmetros clínicos e imunológicos, respectivamente, propostos pelo *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC), em 1994. Esta classificação foi adaptada à realidade brasileira (Quadro 1), incluindo a Tuberculose pulmonar como um critério para a categoria clínica B, devido às suas características epidemiológicas (BRASIL,2007).

**Quadro 1** – Classificação da infecção pelo HIV em crianças e adolescentes menores de 13 anos.

<b>Alteração Imunológica- Ausente (1)</b>	
N1	Ausência de sinais e/ou sintomas clínicos
A1	Sinais e/ou sintomas clínicos leve
B1	Sinais e/ou sintomas clínicos moderados
C1	Sinais e/ou sintomas clínicos graves
<b>Alteração Imunológica- Moderada (2)</b>	
N2	Ausência de sinais e/ou sintomas clínicos
A2	Sinais e/ou sintomas clínicos leves
B2	Sinais e/ou sintomas clínicos moderados
C2	Sinais e/ou sintomas clínicos graves
<b>Alteração Imunológica- Grave (3)</b>	
N3	Ausência de sinais e/ou sintomas clínicos
A3	Sinais e/ou sintomas clínicos leves
B3	Sinais e/ou sintomas clínicos moderados
C3	Sinais e/ou sintomas clínicos graves

Fonte: Guia de Tratamento Clínico da infecção pelo HIV em pediatria. Ministério da saúde, 2007.

O paciente incluído na categoria N ou Assintomática não tem manifestação de sinais e/ou sintomas ou o apresenta com apenas uma das condições da categoria A, ocorrência de sinais e/ou sintomas leves, com a presença de duas ou mais das condições como: linfadenopatia (maior que 0,5 cm em mais de 2 cadeias diferentes); hepatomegalia; esplenomegalia; parotidite; e infecções persistentes ou recorrentes de vias aéreas superiores (otite média ou sinusite), porém sem nenhuma das condições das categorias B e C.

A categoria B é caracterizada por sinais e/ou sintomas moderados, como: anemia (Hb < 8g/dL), neutropenia (<1.000/ mm<sup>3</sup>) ou trombocitopenia (< 100.000/ mm<sup>3</sup>), por mais de 30 dias; meningite bacteriana, pneumonia ou sepse; TB pulmonar (critérios CDC modificados pelo MS); candidíase oral persistindo por mais de 2 meses; miocardiopatia; infecção por Citomegalovírus (CMV), antes de 1 mês de vida; diarreia recorrente ou crônica; hepatite; estomatite pelo vírus do Herpes Simples (HSV) recorrente (mais do que 2 episódios/ ano); pneumonite ou esofagite por HSV, com início antes de 1 mês de vida; herpes zoster, com 2 episódios ou mais de um

dermatomo; pneumonia intersticial linfocítica (LIP); nefropatia; nocardiose; febre persistente (> 1 mês); toxoplasmose antes de 1 mês de vida; e varicela disseminada ou complicada.

O paciente enquadrado na categoria C possui sinais e/ou sintomas graves, com as condições como: infecções bacterianas graves, múltiplas ou recorrentes (confirmadas por cultura, 2 episódios em intervalo de 1 ano): sepse, pneumonia, meningite, infecções osteoarticulares, abscessos de órgãos internos; candidíase esofágica ou pulmonar; coccidioidomicose disseminada; criptococose extra-pulmonar; criptosporidíase ou isosporíase com diarreia (> 1 mês); CMV em locais além do fígado, baço ou linfonodos, a partir de 1 mês de vida; encefalopatia pelo HIV (achados que persistem por mais de 2 meses); infecção por HSV, úlceras mucocutâneas com duração maior do que 1 mês ou pneumonite ou esofagite (crianças > 1 mês de vida); histoplasmose disseminada; *Mycobacterium tuberculosis* disseminada ou extrapulmonar; *Mycobacterium*, outras espécies ou não identificadas, disseminadas; *Mycobacterium avium* ou *M. kansasii* disseminados; pneumonia por *Pneumocystis jiroveci*; salmonelose disseminada recorrente; toxoplasmose cerebral com início após o 1º mês de vida; síndrome da caquexia; leucoencefalopatia multifocal progressiva; sarcoma de Kaposi; e linfoma primário do cérebro ou outros linfomas (BRASIL,2007).

As Categorias imunológicas baseiam-se na contagem de CD4+ de acordo com a idade, conforme quadro abaixo (quadro 2):

**Quadro 2** – Categorias imunológicas da classificação da infecção pelo HIV em crianças e adolescentes menores de 13 anos

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

Fonte: Guia de Tratamento Clínico da infecção pelo HIV em pediatria. Ministério da saúde, 2007.

A maioria das crianças adquire a infecção por HIV numa época em que o seu sistema imunológico encontra-se ainda imaturo. A progressão da doença em crianças infectadas verticalmente segue padrão bimodal: precoce, com mediana de idade de início dos sintomas aos 4 meses e tardia, com mediana de idade de início dos sintomas aos 6 anos. Estima-se que cerca de

20% dos lactentes, na ausência de terapia antirretroviral efetiva, tenham progressão precoce da doença. Entretanto, CD4 e carga viral não são bons preditores de risco para progressão da doença no primeiro ano de vida (BRASIL, 2007).

O sistema de estágios clínicos publicado pela OMS em novembro de 2005 é útil para a avaliação inicial da criança infectada por HIV e também pode ser utilizado para orientar as decisões a respeito do uso de profilaxia com sulfametoxazol-trimetoprim e outras intervenções relacionadas ao HIV tais como início, interrupção ou substituição de antirretrovirais, particularmente em situações onde a contagem de CD4+ não é disponível. Os estágios clínicos são classificados de 1 a 4 conforme o aumento da gravidade, sendo o estágio clínico 1 relacionado a sinais leves e o 4 associado aos sinais clínicos mais graves. Todos os pacientes com os estágios clínicos 3 ou 4 de doença devem ser considerados como portadores de doença avançada pelo HIV/aids e irão requerer terapia antirretroviral (ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAUDE, 2005).

**Quadro 3** – Classificação da OMS para imunodeficiência associada ao HIV em lactentes e crianças.

Classificação da Imunodeficiência	Valores de CD4 por idade			
	≤ 11 meses (%)	12 a 35 meses (%)	36 a 59 meses (%)	≥ 5 anos (cél/m <sup>3</sup> )
<b>Não Significativa (1)</b>	>35	>30	>25	>500
<b>Leve (2)</b>	30-35	25-30	20-25	350-499
<b>Avançada (3)</b>	25-30	20-25	15-20	200-349
<b>Grave (4)</b>	<25	<20	<15	<200 ou 15%

Fonte: Organização Mundial de Saúde, 2005.

A decisão sobre o início do tratamento antirretroviral é particularmente importante para as crianças infectadas por HIV abaixo de 12 meses de vida, onde a probabilidade de óbito nos pacientes não tratados é alta: taxas de mortalidade de 40% nessa faixa etária têm sido relatadas (JONES, *et al.*, 2005). Em locais onde os recursos para tratamento da infecção pelo HIV são limitados, é importante a identificação de crianças infectadas por vírus de alto risco para

progressão rápida da doença, para que sejam disponibilizados os recursos existentes e cuidados específicos dirigidos àqueles pacientes que necessitam mais (OBIMBO, *et al.*, 2004).

O conhecimento do significado prognóstico dos achados clínicos e o desenvolvimento de um sistema de estágios clínicos têm aplicações clínicas óbvias na discussão com os pais ou responsáveis legais e podem também ser úteis na decisão sobre a terapia antirretroviral. Os estágios clínicos são relacionados à sobrevida, ao prognóstico e à progressão da doença clínica em pacientes sem uso de antirretrovirais. O tratamento com um regime antirretroviral potente e eficiente pode reverter o estágio clínico (CARDOSO, 2006).

## 2. JUSTIFICATIVA

O Brasil tem um terço das pessoas que vivem com HIV na América Latina. No país, destacam-se a diminuição da prevalência em usuários de drogas injetáveis (UDI), relacionada aos programas de redução de danos; e o aumento em mulheres, cuja infecção é atribuída principalmente ao comportamento sexual de seus parceiros (MS, 2008).

Segundo dados da Coordenação Nacional de Doenças Sexualmente Transmissíveis e Aids do Ministério da Saúde, desde do início da epidemia em 1980 a junho de 2007, foram notificados 474.273 casos de aids no país. Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), o Brasil tem uma epidemia concentrada, com taxa de prevalência da infecção pelo HIV de 0,6% na população de 15 a 49 anos (MS, 2008).

Em 2005, foram identificados 700 casos de aids na população de crianças menores de 5 anos, representando uma taxa de incidência de 3,9 casos por 100 mil habitantes. Em 2006, foram registrados 526 casos em menores de 5 anos, mas esse número provavelmente está subnotificado. Considerando as regiões, a taxa de incidência é maior no Sul (6,1), seguido do Sudeste (4,4); Nordeste (3,1); Norte (2,7) e Centro Oeste (2,6).

No Ceará, até junho de 2009, foram notificados no sistema de informação de agravos de notificação (SINAN) 8.614 casos de HIV. O número de crianças menores de 13 anos registradas até o momento é de 233 casos, correspondendo a 2,7% do total de casos. Nos últimos dez anos, 17 crianças, em média, foram diagnosticadas como sendo soropositivas a cada ano (SESA, 2009).

A evolução da infecção por vírus HIV na criança com transmissão vertical difere da progressão do adulto, tanto no que se refere às manifestações clínicas como o período de incubação (MARQUES, 2000).

Dentre os critérios de definição e classificação da aids, encontra-se o estado imunológico, definido através da contagem dos linfócitos T CD4+, classificando-se assim em: imunodepressão ausente, moderada ou grave. Outro critério observado é a presença e/ou gravidade das doenças, sinais e sintomas (CDC, 1994).

A contagem de linfócitos T Helper CD4+, no sangue periférico, é um marcador laboratorial da progressão de imunodeficiência induzida pelo vírus HIV, e o número de cópias de RNA viral é

um preditor da progressão da imunodeficiência, independente das contagens de linfócitos T CD4+ (RACHID; SCHECHTER, 1998).

O conhecimento dos diferentes mecanismos de progressão da doença em crianças infectadas pelo HIV é importante para o planejamento das intervenções, tais como profilaxia de infecções oportunistas e terapia antirretroviral. Uma melhor compreensão do efeito em longo prazo da infecção pelo HIV em crianças é essencial para as famílias envolvidas, para o planejamento de cuidados e para as decisões no que diz respeito a estratégias terapêuticas (MATIDA, 2002).

Existem poucas investigações que mostrem o estado imune de crianças infectadas com o vírus HIV-1, sendo os dados laboratoriais como carga viral e contagem de linfócitos T CD4+ útil para determinar este estado e orientar o médico na tomada de decisões em relação à eleição e as mudanças na terapia antirretroviral, necessário para mudar o curso da infecção, melhorando a qualidade de vida e o tempo de sobrevivência dos pacientes pediátricos portadores do vírus.

Este trabalho permite acompanhar e avaliar a recuperação do sistema de defesa imune de crianças soropositivas que foram submetidas à terapia antirretroviral em diferentes estágios da infecção, considerando a contagem de linfócitos T CD4+ e carga viral como parâmetros de evolução e eficácia das diferentes formas de farmacoterapêuticas utilizadas, além de investigar o impacto do tratamento com antirretrovirais na evolução dos marcadores laboratoriais.

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1. Objetivo Geral**

- Acompanhar a terapia antirretroviral (ARV) e os parâmetros laboratoriais de CD4 e carga viral de crianças infectadas com o vírus HIV-1, nos anos de 2007 e 2008, atendidas no Hospital São José de Doenças Infecciosas e que deram entrada no Laboratório Central de Saúde Pública do Estado do Ceará, LACEN-Ce no período de 01 de junho a 31 dezembro de 2006.

#### **3.1. Objetivos Específicos**

- Caracterizar o perfil demográfico de crianças, através das variáveis: sexo, idade, etnia e procedência das crianças atendidas no LACEN-Ce de 01 de junho a 31 de dezembro de 2006, e acompanhadas no período de 2007 e 2008;
- Analisar o perfil imunológico e virológico através dos valores de CD4 e carga viral, respectivamente, nos anos de 2007 e 2008;
- Correlacionar a idade com o estado imunológico e virológico;
- Acompanhar a terapia antirretroviral usada durante o seguimento laboratorial, incluindo a mudança na terapia prescrita;
- Correlacionar o perfil imunológico e a carga viral com a terapia medicamentosa;

## **4.4. MATERIAIS E MÉTODOS**

### **4.1- Desenho do Estudo**

Estudo Observacional Descritivo Analítico Seccional, de base documental, de crianças com idade de 2 até 12 anos infectadas com o vírus HIV-1 atendidas no Hospital São José de Doenças Infecciosas e encaminhadas ao Laboratório Central de Saúde Pública do Ceará-LACEN, para a realização de exames de CD4, CD8 e carga viral.

### **4.2- Local do Estudo**

O estudo foi realizado através do banco de dados do Laboratório Central de Saúde Pública do Estado do Ceará-LACEN , instituição de referência para o diagnóstico e acompanhamento laboratorial de pacientes infectados com o vírus HIV acompanhados no Hospital São José de Doenças Infecciosas. Do período de 01 junho de 2006 a 31 dezembro de 2008, foi feito um levantamento dos exames laboratoriais de CD4 e carga viral de todas as crianças até 12 anos.

De todas as crianças acompanhadas laboratorialmente pelo LACEN, a análise dos prontuários foi realizada no Hospital São José de Doenças Infecciosas, hospital de referência para atendimento de pacientes soropositivos, no período de 01 de março a 30 de junho de 2009.

### **4.3- Seleção da amostra**

**Inclusão:** Dados laboratoriais e farmacoterapêuticos de crianças com faixa etária entre 2 até 12 anos infectadas pelo vírus do HIV através de transmissão vertical, atendidas no Hospital São José de Doenças Infecciosas e encaminhadas para o Laboratório central para a realização de pelo menos um exame de CD4/CD8 e um exame de carga viral no período de 01 de junho a 31 de dezembro de 2006. Nesse período, 104 crianças deram entrada no LACEN para realização de exames CD4 e carga viral, destas, 88 eram provenientes do HSJ.

As crianças foram acompanhadas laboratorialmente nos anos de 2007 e 2008, respectivamente, a análise farmacoterapêutica foi realizada em 45 pacientes que possuíram pelo menos um exame de CD4, CD8 e carga viral nos anos mencionados.

Para critério de definição da infecção pelo HIV em crianças e adolescentes, tem-se:

- **Pacientes maiores de 18 meses**

No caso das crianças, a primeira definição de caso de Aids data de 1988 e teve como referência os menores de quinze (15) anos de idade, baseando-se em critérios clínicos definidos pela classificação do Centers for Disease Control (CDC). Em 1994, essa definição foi revista e ficou restrita para menores de treze (13) anos (BRASIL, 2004).

Os pacientes com idade maior que 18 meses são considerados infectados quando o diagnóstico for feito por meio da realização de um teste de triagem para detecção de anti-HIV-1 e anti-HIV-2 (ELISA, EIA, MEIA, ensaio imunoenzimático por quimioluminescência) em uma amostra de sangue, seguido de dois testes confirmatório positivos (imunofluorescência indireta ou imunoblot e um segundo teste de imunoensaio). As amostras reagentes no segundo teste de imunoensaio e positivas nos testes de Imunofluorescência Indireta ou de Imunoblot terão seu resultado definido como "Amostra Positiva para HIV-1" ou "Amostra Positiva para HIV", respectivamente, de acordo com o ensaio realizado. É obrigatória a coleta de uma segunda amostra para repetir o primeiro teste de imunoensaio visando a confirmar a positividade da primeira amostra (portaria n° 59, de 31 de janeiro de 2003).

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

**Exclusão: Dados laboratoriais de** pelo menos um exame de CD4, CD8 e carga viral nos anos de 2007 e 2008, respectivamente, **e farmacoterapêuticos de pacientes soropositivos** acima de 13 anos. As crianças com idade até 18 meses não serão consideradas, pois os anticorpos reagentes podem ser provenientes da mãe.

#### **4.4 Coleta de Dados**

4.4.1: Instrumentos e Fontes de dados:

- Ficha de coleta de dados (Anexo 1);
- Resultados dos exames laboratoriais de Contagem de Linfócitos CD4+/CD8 (feito através da metodologia de citometria de fluxo) e Carga viral (realizada através da metodologia de biologia molecular: b-DNA) retidos no banco de dados (SISCEL- Banco de dados nacional do programa DST/Aids) do LACEN-CE.
- Prontuários clínicos dos pacientes.

#### 4.4.2: Variáveis em Estudo:

- Variáveis Independentes: Sexo, Idade, Etnia, Procedência e Data do diagnóstico.
- Variáveis Dependentes: Uso de terapia antirretroviral (ARV), tipo de terapia ARV, mudança de terapia, exames de CD4 e Carga Viral.

#### 4.4.3- Sistemática Geral da coleta de Dados

Os pacientes foram incluídos no estudo através de uma análise no banco de registro do LACEN de pacientes portadores do vírus HIV.

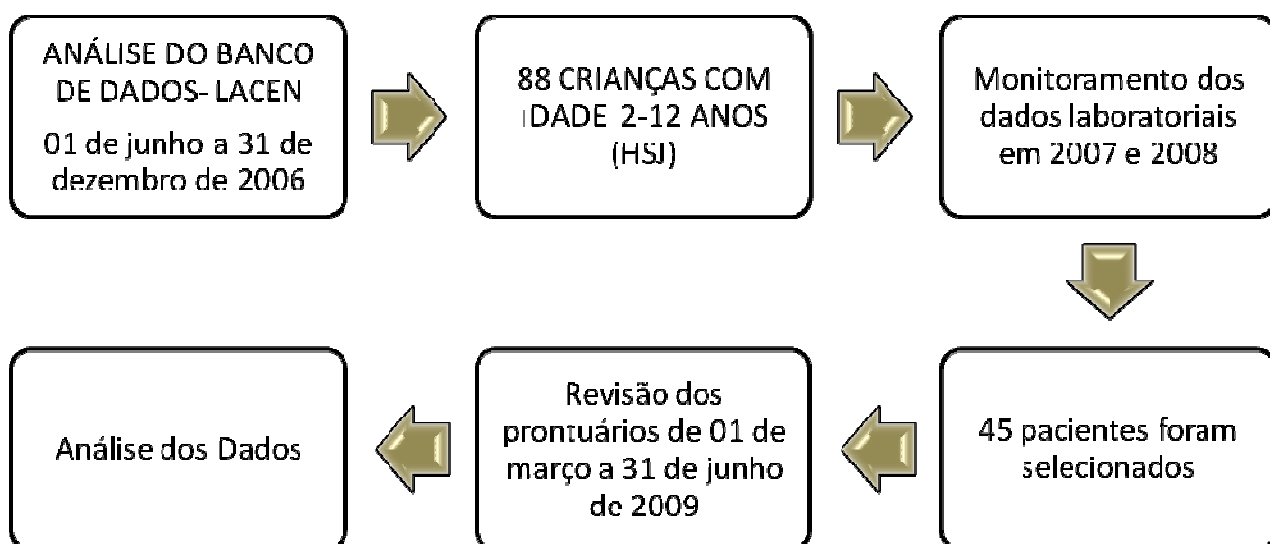
Em uma primeira etapa, crianças com idade entre 2 até 12 anos, atendidas no Hospital São José de Doenças Infecciosas e encaminhadas para o LACEN, no período de 01 de junho a 31 de dezembro de 2006 foram selecionadas.

De acordo com a portaria 143/2001 do Ministério da Saúde, em relação à realização dos exames de CD4 e carga viral, devem ser feitos 03(três) exames/ano para pacientes em uso de terapia antirretroviral, sendo facultativa a realização de um exame adicional em casos de falha ou troca terapêutica; 03(três) exames/ano para pacientes que não estejam em uso de terapia antirretroviral, segundo “Recomendações para terapia antirretroviral em adultos e adolescentes Infectados pelo HIV” vigente, do Ministério da Saúde; 05(cinco) exames/ano para crianças com menos de 24 meses de idade, segundo “Consenso sobre terapia antirretroviral para crianças Infectadas pelo HIV” vigente do Ministério da Saúde.

Os parâmetros de CD4 e carga viral foram monitorados pelos dois anos consecutivos (2007 e 2008).

Ao final do seguimento laboratorial, os prontuários dos pacientes selecionados foram revisados em relação à terapia antirretroviral no período de 01 de março a 30 de junho de 2009.

#### 4.5 - Fluxograma de Coleta dos Dados



#### 4.6 - Considerações Éticas

O projeto foi avaliado pelo Comitê de Ética do Laboratório Central de Saúde Pública do Ceará- LACEN-CE, do Comitê Nacional de Ética em Pesquisa sob o número 98/08 (COMEP) (Anexo 2) e pelo Comitê de Ética do Hospital São José de Doenças Infecciosas sob o 0010/2009 (Anexo 3).

#### **4.7 - Métodos Estatísticos**

As proporções das características demográficas foram avaliadas usando o teste de Fisher, teste qui-quadrado e o teste de G (Willams). A análise da terapia antirretroviral (ARV) foi feita através do teste qui-quadrado ( $X^2$ ). Os dados laboratoriais de CD4, CD8 e carga viral foram comparados através do teste ANOVA com pós-teste de tendência. O teste de correlação também foi utilizado para as variáveis: idade, valores de CD4 e carga viral.

Os dados foram analisados utilizando o pacote estatístico Bio.Estat 5.0 / Prisma 5.0. O índice de significância estatística foi de  $p < 0,05$ .

## 5. RESULTADOS

Do período de 01 de junho a 31 de dezembro de 2006, 88 crianças, com idade entre 2 e 12 anos, infectadas pelo vírus HIV-1, foram atendidas no Hospital São José de Doenças Infecciosas e encaminhadas para realização de exames de CD4 e carga viral no Laboratório Central de Saúde Pública, LACEN-CE. Quanto ao perfil demográfico, em relação ao sexo, 43 (48,9%) eram do sexo masculino e 45 (51,1%) eram do sexo feminino, não havendo diferença estatística em relação ao gênero, 1:1 ( $p=1,000$ ) (Tabela 1).

**Tabela 1** – Porcentagem em relação ao sexo de crianças soropositivas encaminhadas para o Laboratório Central de Saúde Pública- LACEN do período de 01 de junho a 31 de dezembro de 2006 (n=88).

<b>Sexo</b>	<b>Nº de Pacientes</b>	<b>Porcentagem %</b>
Masculino	43	48,9
Feminino	45	51,1
Total	88	100

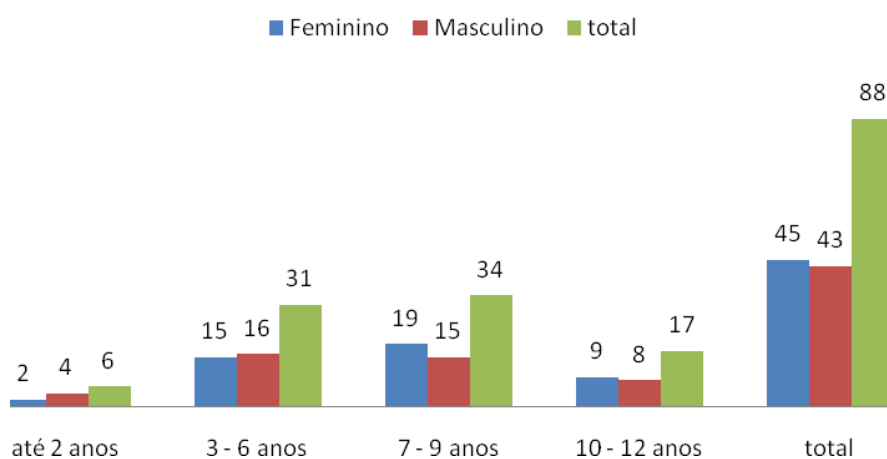
Teste exato de Fisher ( $p=1,000$ )

Em relação à idade no início da pesquisa, final do ano de 2006, a faixa etária mais prevalente foi a de 7 a 9 anos com 38,6% dos total de pacientes, mesma faixa mais prevalente entre o sexo feminino. Entretanto, em relação ao gênero masculino, a faixa etária mais freqüente foi a de 3-6 anos (Tabela 2).

**Tabela 2** – Distribuição de frequência da população pediátrica infectada por HIV atendida no Hospital São José de Doenças Infecciosas no período de 01 de junho a 31 de dezembro de 2006 de acordo com a faixa etária (n=88).

Faixa etária no diagnóstico	Masculino	Feminino	Total
Até 2 anos	4 4,5%	2 2,3%	6 6,8%
3  —  6 anos	16 18,2%	15 17%	31 35,2%
7  —  9 anos	15 17%	19 21,6%	34 38,6%
10  —  12 anos	8 9%	9 10,2%	17 19,3%
Total	43 100%	45 100%	88 100%

**Faixa etária em relação ao sexo**



**Figura 1** – Faixa etária da população pediátrica infectada por HIV atendida no Hospital São José de Doenças Infecciosas no período de 01 de junho a 31 de dezembro de 2006 de acordo com o sexo (n=88).

O estado do Ceará é formado por 184 municípios. Todas as crianças são procedentes do estado do Ceará, exceto uma criança que provém da cidade de Parambu, Pará. Em relação à procedência, 42 (47,7%) pacientes eram provenientes da capital do estado, Fortaleza. As crianças que residiam no interior do estado totalizam 46 (52,3%) pacientes. Caucaia representa o município do interior com maior prevalência, 6,8% (n=6), seguido por Pentecoste com 5,7% (n=5), Aquiraz e Maracanaú com 3,4% (n=3), Caridade e Eusébio com 2,3% (n=2) e Acaraú, Aracati, Baturité, Beberibe, Campo Sales, Canindé, Cascavel, Chorozinho, Crateús, Croatá, Icapuí, Iguatu, Itapipoca, Itarema, Jaguaribe, Maranguape, Morada Nova, Morro Branco, Paracuru, Paraipaba, Poranga, Santa Quitéria, Tabuleiro do Norte e Trairi, todos estes municípios com 1,1% (n=1) dos pacientes. Os dados relacionados à procedência encontram-se na tabela abaixo (Tabela 3).

**Tabela 3** – Porcentagem em relação à procedência de crianças soropositivas encaminhadas para o Laboratório Central de Saúde Pública- LACEN do período de 01 de junho a 31 de dezembro de 2006 (n=87).

<b>Procedência do Estado do Ceará</b>	<b>Nº de Pacientes</b>	<b>Porcentagem %</b>
Fortaleza	42	48,3
Interior	45	51,7
Total	87	100

Teste exato de Fisher (p=1,000)

Foi realizado um seguimento laboratorial e farmacoterapêutico por dois anos consecutivos, 2007 e 2008, de todas as crianças, com idade entre 2 e 12 anos, atendidas no Hospital São José de Doenças Infecciosas que deram entrada no LACEN-CE para realização de exames de CD4 e carga viral no período de 1 de junho a 31 de dezembro de 2006. No início do seguimento, final do ano 2006, 88 pacientes faziam parte do estudo, porém ao final do acompanhamento laboratorial nos anos de 2007 e 2008, 45 crianças atenderam aos critérios de inclusão propostos, resultados de pelo menos um exame de CD4 e um exame de carga viral nos anos de 2007 e 2008, respectivamente.

Foram investigadas 45 crianças portadoras do vírus HIV-1. Em relação ao sexo, 25 crianças eram do sexo feminino e 20 eram do sexo masculino, porém não há diferença estatística para a proporção de homens e mulheres, 1:1 ( $p= 0.83$ ) (Tabela 4).

**Tabela 4** – Porcentagem em relação ao sexo de crianças soropositivas acompanhadas durante o ano de 2007 e 2008 (n=45).

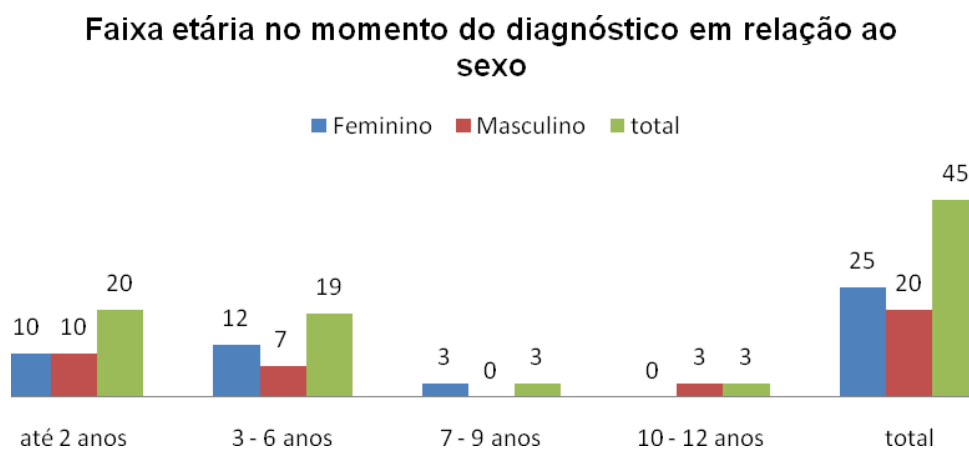
<b>Sexo</b>	<b>Nº de Pacientes</b>	<b>Porcentagem %</b>
Masculino	25	55,6
Feminino	20	44,4
Total	45	100

Teste exato de Fisher ( $p= 0,83$ )

A faixa etária, em relação à descoberta do diagnóstico, mais prevalente do total de pacientes foi a de até 2 anos, o que coincidiu com a mesma do sexo masculino, mas em relação as mulheres a faixa etária mais freqüente foi a de 3-6 anos (Tabela 5).

**Tabela 5** – Distribuição de freqüência da população estudada no período de 2006, 2007 e 2008 de acordo com a faixa etária no momento do diagnóstico (n=45).

<b>Faixa etária no diagnóstico</b>	<b>Masculino</b>	<b>Feminino</b>	<b>Total</b>
Até 2 anos	10	10	20
	50,0%	40,0%	44,4%
3  —  6 anos	7	12	19
	35%	48%	42,2%
7  —  9 anos	0	3	3
	0,0%	12,0%	6,7%
10  —  12 anos	3	0	3
	15,0%	0,0%	6,7%
Total	20	25	45
	44,4%	55,6%	100%



**Figura 2** – Faixa etária da população pediátrica acompanhada laboratorialmente em relação ao sexo (n= 45) no período de 2006, 2007 e 2008.

Em relação à etnia, 77,8 % (n=35) eram pardos, 2,2 % (n=1) eram brancos e 20 % (n= 9) não forneciam dados sobre a raça. Os dados são estatisticamente significativos para a cor parda de acordo com o teste qui-quadrado ( $p < 0,0001$ ) (Tabela 6).

**Tabela 6** – Porcentagem em relação à etnia de crianças soropositivas acompanhadas durante o ano de 2007 e 2008 (n=45).

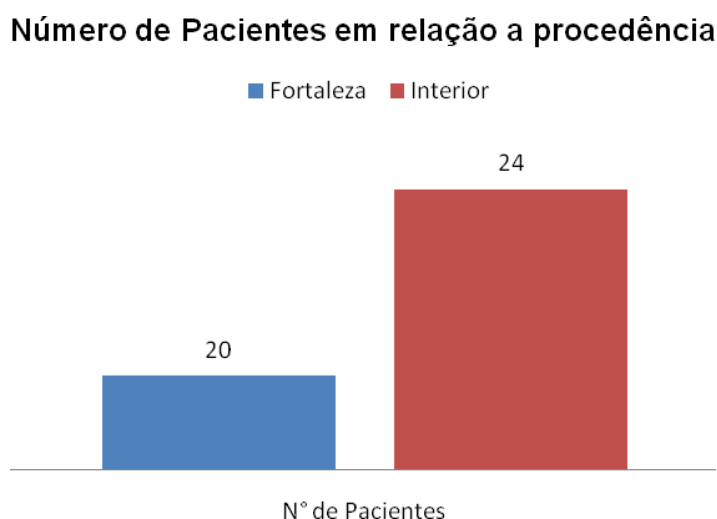
<b>Etnia</b>	<b>Nº de Pacientes</b>	<b>Porcentagem %</b>
Parda	35	77,8
Branca	01	2,2
Não Informada	9	20
Total	45	100

Teste qui-quadrado de partição ( $p < 0,0001$ )

No estudo em questão, 44 pacientes são procedentes de 17 municípios do estado, enquanto que uma criança provém de Parambu,Pará.

Dos municípios do Ceará, a capital do estado, Fortaleza, é a localidade com maior número de pacientes, 20 (45,5%). As cidades do interior do estado totalizam 24 (54,5%) pacientes, onde

Caucaia possui 4 (9,1%); Aquiraz e Pentecoste possuem 3 (6,7%) cada uma; Maracanaú com 2 (4,5%) e as cidades de Aracati, Baturité, Caridade, Chorozinho, Eusébio, Itapipoca, Itarema, Jaguaribe, Maranguape, Morro Branco, Santa Quitéria e Paracuru, todas com um paciente que representam uma porcentagem de 2,3% para cada cidade. O teste de Fisher foi realizado com objetivo de verificar se ocorreu diferença na proporção de pacientes provenientes de Fortaleza e do interior do estado. O valor de  $p = 0.8312$  indica não ocorrer diferença estatisticamente significativa entre os pacientes provenientes da capital e os do interior. Os dados relacionados à procedência encontram-se na figura abaixo (Figura 3).



**Figura 3** – Número de pacientes acompanhados laboratorialmente nos anos de 2007 e 2008 em relação à procedência do estado do Ceará (n=47).

Teste de Fisher ( $p=0,8312$ )

A tabela a seguir, mostra a comparação entre os pacientes que foram incluídos no estudo ao final de 2008 e aqueles que foram eliminados, de acordo com as variáveis demográficas (Tabela 7). De acordo com os dados, percebe-se que as duas amostragens são homogêneas.

**Tabela 7** – Comparação dos dados demográficos entre os pacientes que foram acompanhados laboratorialmente e os que não deram seguimento durante 2007 e 2008 (n=88).

Variável	Pacientes	Pacientes	p
	Acompanhados (n=45) N (%)	Não Acompanhados (n=43) N (%)	
Sexo masculino (%)	20 (44,4)	23 (53,5)	1,000
Sexo Feminino (%)	25 (55,6)	20 (46,5)	0,830
Até 2 anos (%)	2 (4,4)	4 (9,3)	1,000
3  —  6 anos (%)	15 (34,4)	15 (34,9)	1,000
7  —  9 anos (%)	20 (44,4)	14 (32,6)	0,620
10  —  12 anos (%)	8 (17,8)	10 (23,2)	1,000
Capital (%)	20 (45,5)	22 (51,2)	1,000
Interior (%)	24 (54,5)	21 (50,8)	1,000

Teste de Fisher

A contagem absoluta de células CD4 variou de 117 a 2.402 células/ $\mu$ L de sangue. A carga viral de HIV variou de indetectável (< 50 cópias RNA-HIV/mL) a 1.300.000 cópias RNA-HIV/mL. Para facilitar a análise estatística, a carga viral indetectável foi considerada 50 cópias RNA-HIV/mL, limite mínimo detectado pelo reagente utilizado.

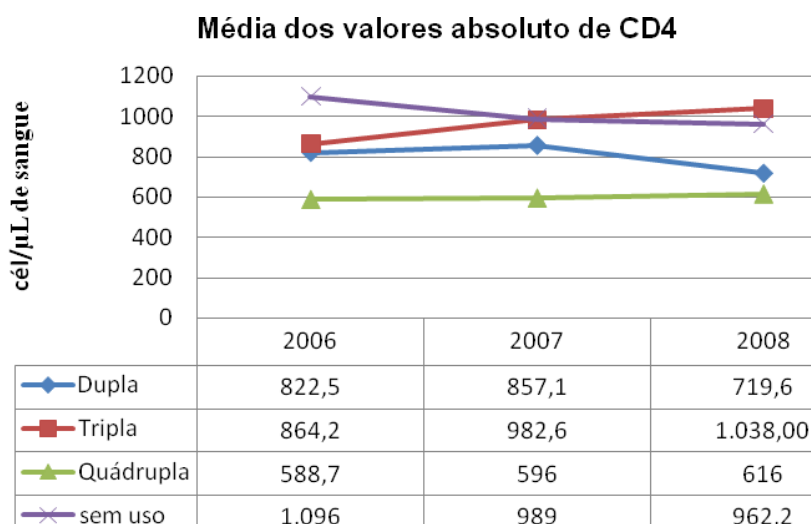
A tabela 8 mostra a média e o desvio padrão dos valores da contagem absoluta de CD4 nos três anos (2006, 2007 e 2008) analisados com relação à terapia ARV utilizada e suas respectivas inferências estatísticas. Os pacientes que usaram terapia tripla são estatisticamente diferentes em relação à contagem de CD4, apresentando uma relação positiva de aumento dos valores de CD4, sendo mais significativos ( $p= 0.014$ ) se comparados aos outros tipos de conduta farmacológica. Os testes demonstraram que os valores de CD4 aumentaram ao longo dos anos (Tabela 8).

**Tabela 8** – Média e desvio padrão dos valores absolutos de CD4 e suas respectivas inferências estatísticas em relação ao tipo de terapia durante os anos 2006, 2007 e 2008 (n=45).

	Média de CD4 (cél/ $\mu$ L de sangue) $\pm$ DP			ANOVA	Pós-teste (Tendência)
	2006	2007	2008		
<b>Dupla</b>	822.5 $\pm$ 304.7	857.1 $\pm$ 374.6	719.6 $\pm$ 305.8	p = 0.2951	-
<b>Tripla</b>	864.2 $\pm$ 558.7	982.6 $\pm$ 534.8	1038 $\pm$ 533.3	p = 0.0104	0.0032
<b>Quádrupla</b>	588.7 $\pm$ 600.4	596 $\pm$ 243.1	616 $\pm$ 356.4	p = 0.9913	-
<b>Sem tratamento</b>	1096 $\pm$ 273.2	989 $\pm$ 94	962.2 $\pm$ 328.4	p = 0.5306	-

Teste ANOVA com Pós-teste (tendência) (p=0,0032)

cél/ $\mu$ L: células/microlitro de sangue; DP: Desvio padrão



**Figura 4** – Média dos valores absoluto de CD4 nos anos de 2006, 2007 e 2008 em relação ao tipo de terapia utilizada (n=45).

céls/ $\mu$ L: células por microlitro

Teste ANOVA com Pós-teste (tendência) (p=0,0032)

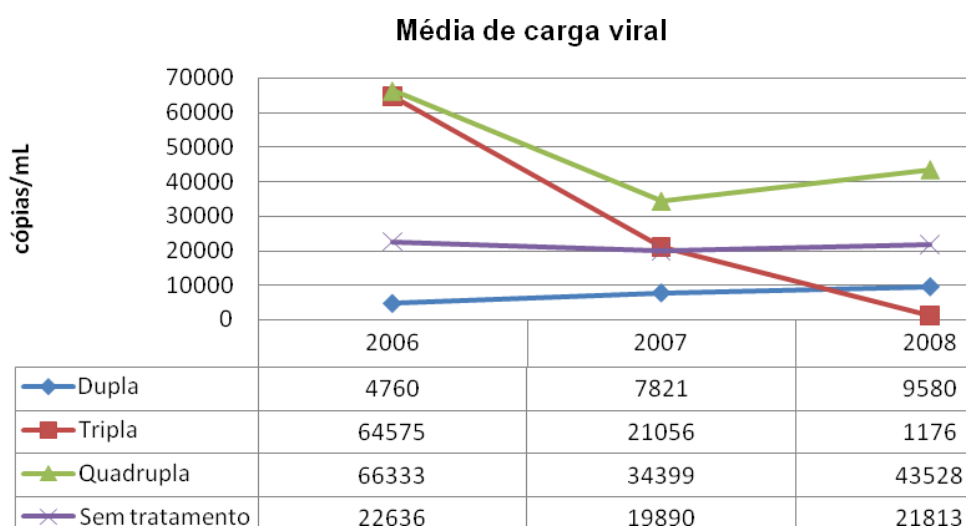
A análise estatística da média da carga viral e seu desvio padrão nos três anos (2006, 2007 e 2008) analisados mostram que não há diferença significativa entre o tipo de terapia utilizada, ou seja, a carga viral não seguiu um padrão. Estes dados estão demonstrados na tabela 9.

**Tabela 9** – Média e desvio padrão dos valores de carga viral e suas respectivas inferências estatísticas em relação ao tipo de terapia durante os anos 2006, 2007 e 2008 (n=45).

	Média Carga Viral (cópias/ mL) ± DP			ANOVA	Pós-teste (Tendência)
	2006	2007	2008		
<b>Dupla</b>	4760 ± 3195	7821 ± 5257	9580 ± 8236	p = 0.3841	-
<b>Tripla</b>	64575 ± 223561	21056 ± 66883	11764 ± 26778	p = 0.0988	-
<b>Quádrupla</b>	66333 ± 13051	34399 ± 11794	43528 ± 40242	p = 0.4220	-
<b>Sem tratamento</b>	22636 ± 38422	19890 ± 20543	21813 ± 19280	p = 0.9911	-

Teste ANOVA, Pós-teste (tendência)

DP: Desvio padrão



**Figura 5** – Média da carga viral nos anos de 2006, 2007 e 2008 em relação ao tipo de terapia utilizada (n=45).

mL: mililitro

Teste ANOVA, Pós-teste (tendência)

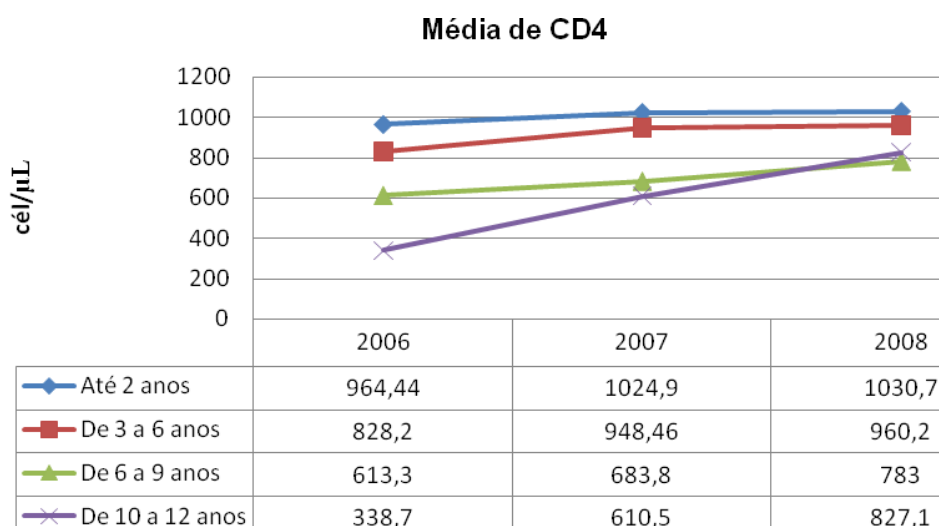
A Tabela 10 apresenta a média e o desvio padrão dos valores absolutos de CD4 em relação à faixa etária no momento do diagnóstico. A faixa etária de 10 a 12 anos apresenta diferença significativa em relação aos valores absolutos de CD4 quando comparada as outras faixas etárias. A média dos valores de CD4 aumentou ao longo dos anos analisados (Tabela 10).

**Tabela 10** – Média e desvio padrão dos valores de CD4 nos anos de 2006, 2007 e 2008 e suas respectivas inferências estatísticas em relação à faixa etária (n=45).

	Média de CD4 (cél/μL de sangue) ± DP			ANOVA	Pós-teste (Tendência)
	2006	2007	2008		
<b>Até 2 anos</b>	964.44 ± 588.7	1024.9 ± 580	1030.7 ± 607,1	p = 0.7288	-
<b>De 3 a 6 anos</b>	828.20 ± 483.4	948.46 ± 478.5	960.2 ± 485.1	p = 0.0608	-
<b>De 6 a 9 anos</b>	613.3 ± 407.2	683.8 ± 281.3	783 ± 303.6	p = 0.4817	-
<b>De 10 a 12 anos</b>	338.7 ± 212	610.5 ± 122.6	827.1 ± 142.4	p = 0.0148	p = 0.0058 (crescente)

Teste ANOVA, Pós-teste (tendência) (p= 0,0058)

cél/μL: células/microlitro de sangue; DP: Desvio padrão



**Figura 6** – Média dos valores absoluto de CD4 nos anos de 2006, 2007 e 2008 em relação à faixa etária no momento do diagnóstico (n=45).

cél/μL: células/microlitro

Teste ANOVA, Pós-teste (tendência) (p= 0,0058)

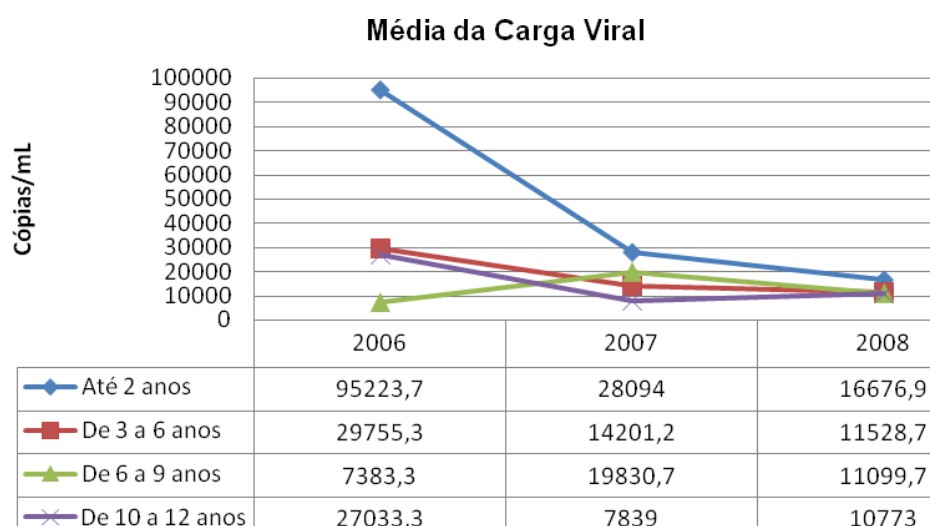
A média e o desvio padrão dos valores de carga viral em relação à faixa etária no momento do diagnóstico estão representadas na tabela abaixo. A faixa etária de 3 a 6 anos apresenta-se significativa em relação ao exame de carga viral quando comparada as outras faixas etárias (p= 0,0321). O pós-teste apresenta tendência decrescente, ou seja, a medida que o tempo passa, a carga viral decresce (Tabela 11)

**Tabela 11** – Média e desvio padrão da carga viral nos anos de 2006, 2007 e 2008 e suas respectivas inferências estatísticas em relação à faixa etária (n=45).

	Média Carga Viral (cópias/mL de sangue) ± DP			ANOVA	Pós-teste (Tendência)
	2006	2007	2008		
Até 2 anos	95223.7 ± 296908	28094 ± 87129	16676.9 ± 98345	p = 0.1928	0.0152 (Decrescente)
De 3 a 6 anos	29755.3 ± 38498	14201.2 ± 23280	11528.7 ± 18899	p = 0.0321	
De 6 a 9 anos	7383.3 ± 10974	19830.7 ± 27095	11099.7 ± 10001	p = 0.5462	
De 10 a 12 anos	27033.3 ± 46737	7839 ± 13491	10773 ± 18573	p = 0.4444	

mL: mililitro; DP: Desvio padrão

ANOVA, Pós-teste de tendência (p=0,0152)

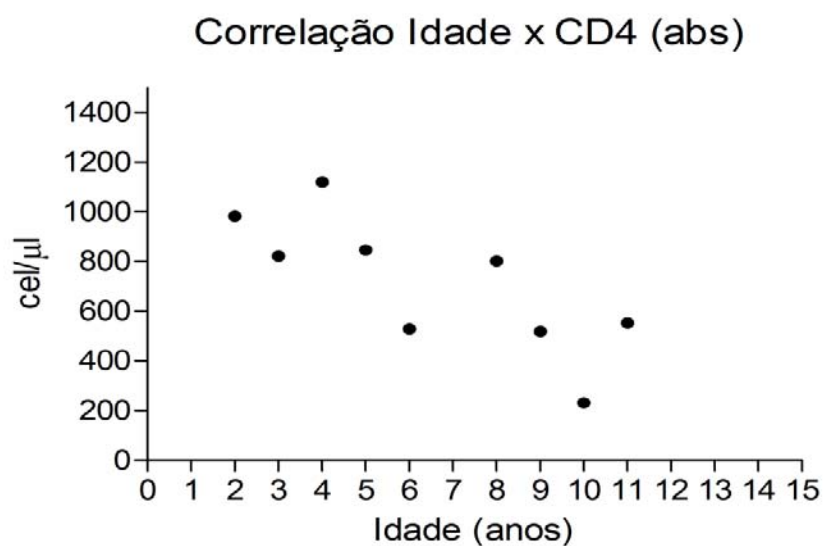


**Figura 7** – Média dos valores de carga viral nos anos de 2006, 2007 e 2008 em relação à faixa etária no momento do diagnóstico (n=45).

mL: mililitro

ANOVA, Pós-teste de tendência (p=0,0152)

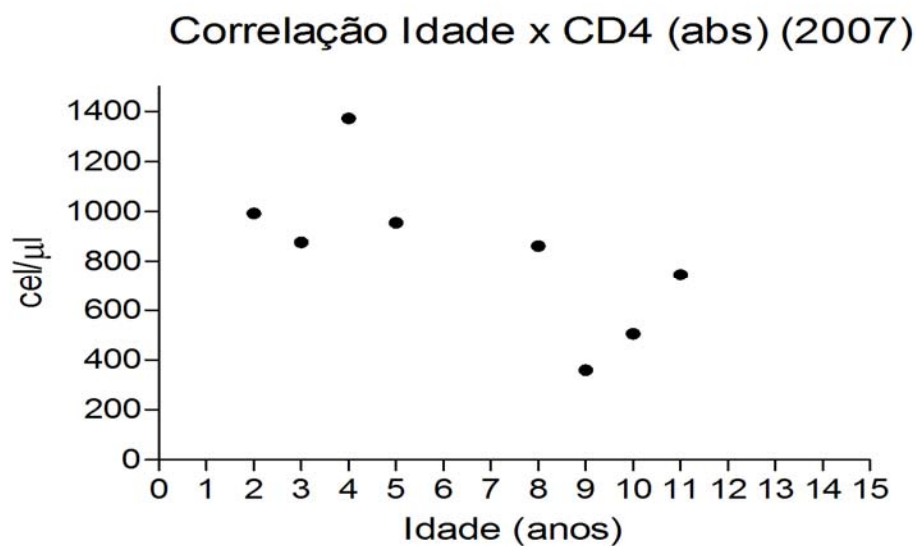
O valor absoluto de CD4 para cada paciente foi avaliado e correlacionado com a idade no momento do diagnóstico nos anos de 2006, 2007 e 2008, respectivamente mostrados nas figuras 8,9 e 10. Observa-se que somente no início do seguimento, existe uma correlação significativa entre os valores de CD4 e a idade, com  $p=0,01$  e  $R$  de Pearson=  $-0,78$  (Figura 8).



**Figura 8** – Correlação entre valor de CD4 e a idade no momento do diagnóstico em 2006.

céls/μL: células por microlitro

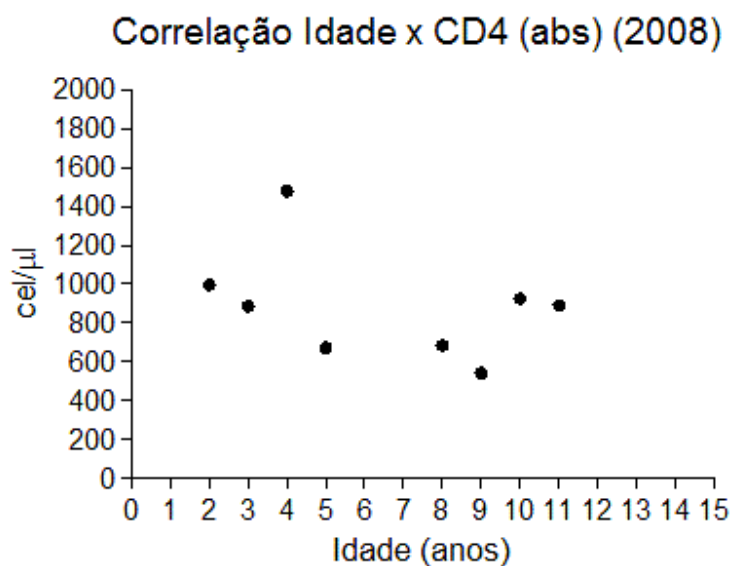
Teste de Correlação ( $p=0,01$ ), R de Pearson ( $R=-0,78$ )



**Figura 9** – Correlação entre valor de CD4 e a idade no momento do diagnóstico em 2007.

céls/μL: células por microlitro

Teste de Correlação ( $p=0,061$ )

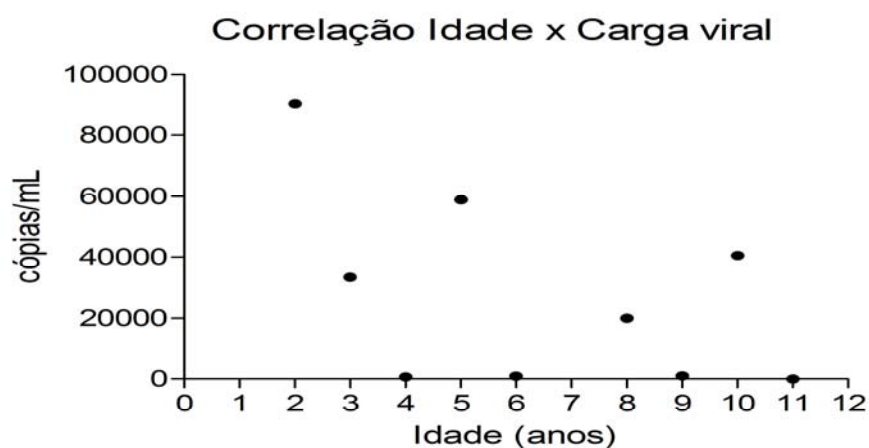


**Figura 10** – Correlação entre valor de CD4 e a idade no momento do diagnóstico em 2008.

cél/μL: células por microlitro

Teste de Correlação ( $p=0,338$ )

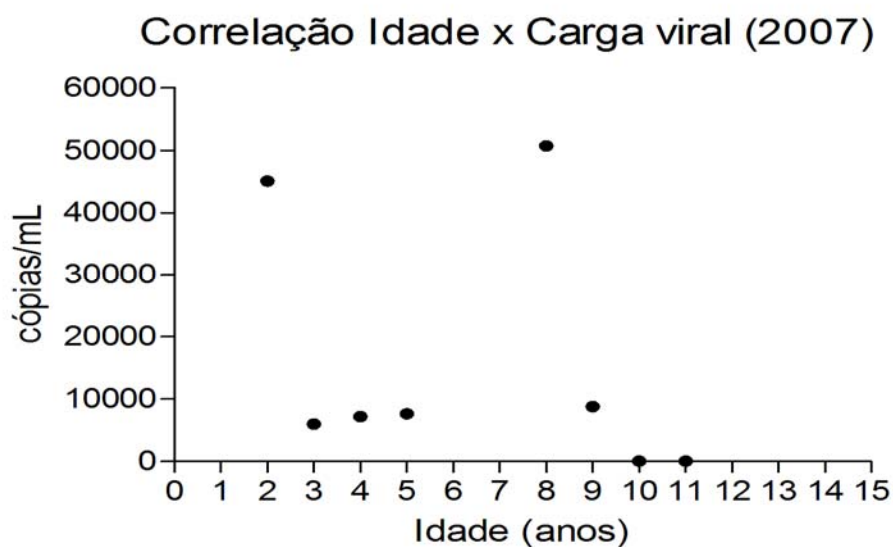
O valor de carga viral para cada paciente no início da pesquisa foi avaliado e correlacionado com a idade no momento do diagnóstico nos anos de 2006, 2007 e 2008. As figuras 11, 12 e 13 mostram que não houve correlação significativa nos anos analisados entre a carga viral e a idade.



**Figura 11** – Correlação entre valor de carga viral e a idade no momento do diagnóstico em 2006.

mL: mililitro

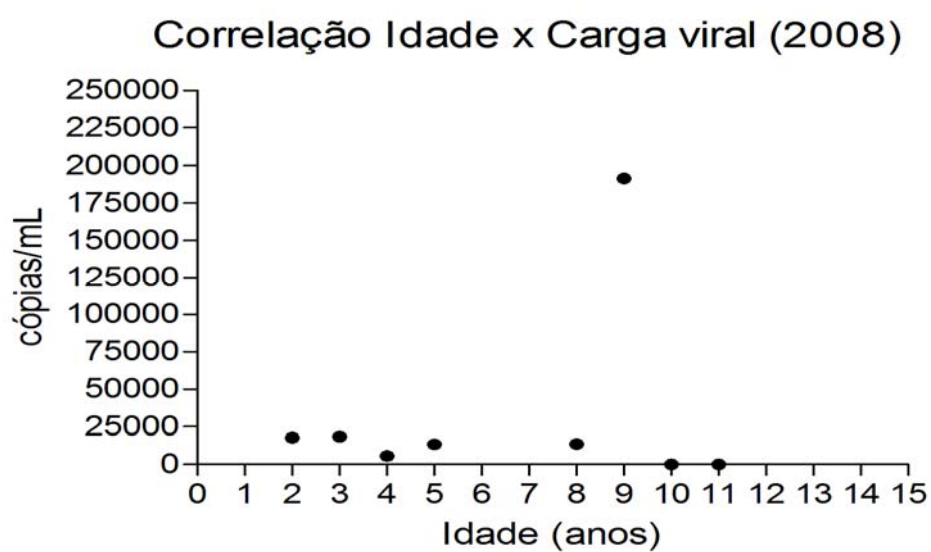
Teste de Correlação ( $p=0,1489$ )



**Figura 12** – Correlação entre valor de carga viral e a idade no momento do diagnóstico em 2007.

mL: mililitro

Teste de Correlação ( $p=0,44$ )



**Figura 13** – Correlação entre valor de carga viral e a idade no momento do diagnóstico em 2008.

mL: mililitro

Teste de Correlação ( $p=0,62$ )

Nenhum protocolo farmacoterapêutico para o vírus HIV foi administrado nos pacientes selecionados no estudo na fase de recém-nascido de acordo com os dados obtidos nos prontuários.

Com os pacientes envolvidos no seguimento, em relação ao uso de terapia antirretroviral (ARV), foi observada uma maior proporção de pacientes tratados com terapia, 93,3% (42), enquanto que 6,7% (3) não usavam ARV, sendo a diferença estatisticamente significativa ( $p = 0,0001$ ) (Tabela 12).

**Tabela 12** – Porcentagem em relação ao uso de terapia ARV de crianças soropositivas acompanhadas durante o ano de 2007 e 2008 (n=45).

Uso de Terapia ARV	Nº de Pacientes	Porcentagem %
Sim	42	93,3
Não	3	6,7
Total	45	100

ARV: antirretroviral

Teste exato de Fisher ( $p=0,0001$ )

Das crianças que faziam uso dos ARVs, 75,5% usavam esquema com 3 medicamentos, 11,1% usavam esquema duplo e 6,7% das crianças apresentavam esquema 4 medicamentos. O teste do Qui-quadrado (em partição) evidenciou ocorrer diferença estatisticamente significativa entre as proporções observadas ( $p < 0,0001$ ), sendo constatada diferença na proporção de tratamento com 3 medicamentos das demais ( $p < 0,0001$ ) (Tabela 13).

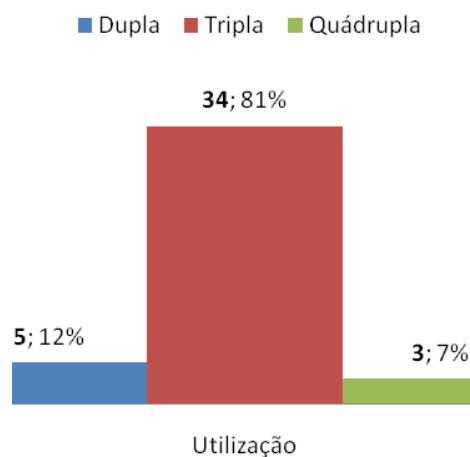
**Tabela 13** – Distribuição da população estudada de acordo com o tipo de terapia antirretroviral (ARV) utilizada (n=42).

Tipo de ARV	Uso	Porcentagem (%)	p (Teste de Partição)
Dupla	5	12	< 0,0001
Tripla	34	81	
Quádrupla	3	7	
Total	42	100	

ARV: antirretroviral

Teste Qui-quadrado de partição ( $p < 0,0001$ )

### Tipo de Terapia ARV utilizada



**Figura 14** – Número de pacientes e porcentagem em relação ao tipo de terapia ARV utilizada nos anos de 2007 e 2008 (n=42).

ARV: antirretroviral

Teste Qui-quadrado de partição ( $p < 0,0001$ )

Em relação aos esquemas terapêuticos, foi observado o uso de 21 esquemas terapêuticos diferentes, sendo o predominante zidovudina + lamivudina + efavirez (AZT + 3TC + EFZ) representando 18,4% (11 pacientes) do total. O teste G (Willians) evidenciou que os diferentes tratamentos foram utilizados na mesma proporção entre homens e mulheres ( $p = 0,62$ ). Os outros esquemas terapêuticos usados pelos pacientes estão demonstrados na tabela 14.

**Tabela 14** – Demonstração e distribuição dos esquemas terapêuticos usados pelos pacientes quanto ao sexo, percentual e total durante os anos de 2007 e 2008.

<b>Esquema terapêutico</b>	<b>Masculino</b>	<b>%</b>	<b>Feminino</b>	<b>%</b>	<b>Total</b>	<b>%</b>
AZT + 3TC + EFZ	8	12,7	5	7,9	13	20,6
AZT + 3TC + LPV/r	4	6,3	6	9,5	10	15,9
AZT + DDI + NFV	3	4,8	3	4,8	6	9,5
AZT + DDI + EFZ	2	3,2	4	6,3	6	9,5
AZT + 3TC + NFV	1	1,6	4	6,3	5	7,9
AZT + DDI	2	3,2	3	4,8	5	7,9
AZT + DDI + LPV/r	0	0	3	4,8	3	4,8
ABC + EFZ + LPV/r	1	1,6	1	1,6	2	3,2
AZT + 3TC + NVP	0	0	1	1,6	1	1,6
AZT + 3TC + RTV	0	0	1	1,6	1	1,6
3TC + d4T + NVP	1	1,6	0	0	1	1,6
3TC + NVP + LPV/r	0	0	1	1,6	1	1,6
d4T + 3TC + LPV/r	0	0	1	1,6	1	1,6
d4T + DDI + LPV/r	0	0	1	1,6	1	1,6
DDI + EFV + LPV/r	1	1,6	0	0	1	1,6
TDF + 3TC + LPV/r	1	1,6	0	0	1	1,6
3TC + d4T + EFV	1	1,6	0	0	1	1,6
ABC + 3TC + LPV/r	0	0	1	1,6	1	1,6
AZT + 3TC+ LPV/r + APV/r	0	0	1	1,6	1	1,6
ABC + DDI + EFZ + LPV/r	1	1,6	0	0	1	1,6
AZT + 3TC + TDF + APV/r	0	0	1	1,6	1	1,6

ABC= Abacavir; AZT= Zidovudina; APV/r= Amprenavir/Ritonavir; DDI= Didanosina; d4T= Estavudina; EFZ= Efavirenz; 3TC= Lamivudina; LPV/r= Liponavir/Ritonavir; NFV= Nelfinavir; NVP= Nevirapina; RTV= Ritonavir; TDF= Tenofovir.

Teste G (Willams) (p=0,62)

Observou-se que os esquemas mais usados compreendiam o de três fármacos, correspondente a 81% do total de pacientes que faziam uso de terapia antirretroviral.

Dos pacientes com esquema tríplice, 53,3% (n=32) fizeram uso de inibidor de protease (IP), enquanto que 38,3% (n=23) usaram inibidor de transcriptase reversa não análoga a nucleosídeos (ITRNN). Estes dados estão expressos na tabela 15. Os esquemas contendo 2 ITRN são estatisticamente significativos em relação ao conteúdo somente um ITRN, porém entre eles não há diferença.

**Tabela 15** – Porcentagem dos pacientes que usam terapia tríplice em relação aos tipos de fármacos prescritos (n=58).

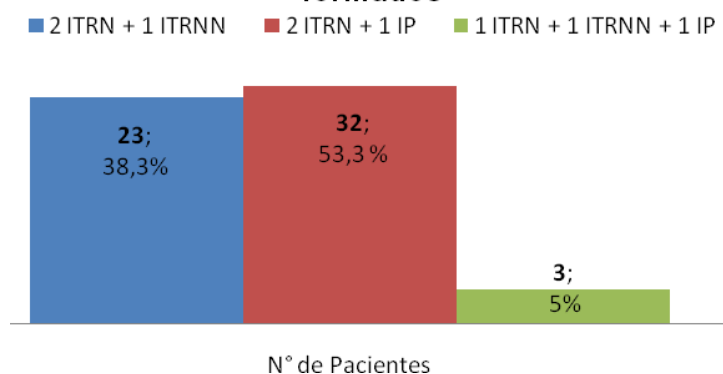
<b>Fármacos formadores do esquema Triplo</b>	<b>Nº de Pacientes</b>	<b>Porcentagem %</b>
2 ITRN + IP	32	53,3
2 ITRN + 1 ITRNN	23	38,3
1 ITRN + 1 ITRNN + 1 IP	3	5

ARV: Anti-retroviral.

ITRN: Inibidores de transcriptase reversa análoga a nucleosídeos; ITRNN: Inibidores de transcriptase reversa não análoga a nucleosídeos; IP: inibidores de protease.

Teste qui-quadrado de partição (p= 0,0006)

**Esquema triplo de ARV em relação aos fármacos formados**



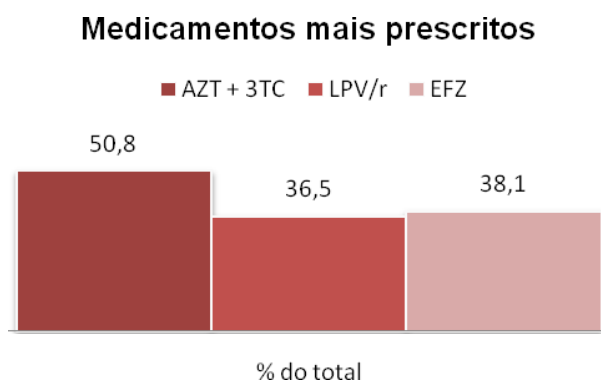
**Figura 15** – Número de pacientes que fazem uso de esquema triplo de ARV em relação aos fármacos formados nos anos de 2007 e 2008 (n=58).

ARV: Anti-retroviral.

ITRN: Inibidores de transcriptase reversa análoga a nucleosídeos; ITRNN: Inibidores de transcriptase reversa não análoga a nucleosídeos; IP: inibidores de protease.

Teste qui-quadrado de partição (p= 0,0006)

Dentre os medicamentos prescritos, a Zidovudina associada à Lamivudina (AZT + 3TC) apresentou-se como o medicamento mais prescrito, seguido pelo Lopinavir/Ritonavir (LPV/r) e Efavirenz (EFZ), respectivamente, conforme mostra a figura 16.

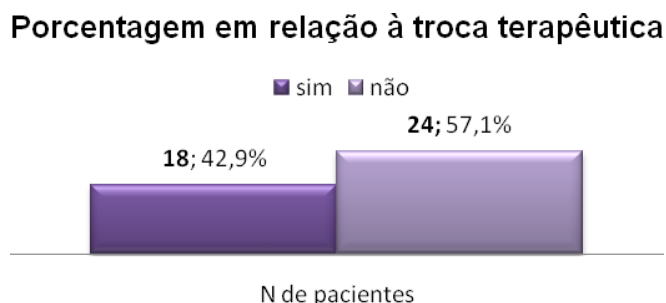


**Figura 16** – Porcentagem de medicamentos mais prescritos para os pacientes da pesquisa (n=58).

AZT: zidovudina; 3TC: lamivudina; LPV/r: Liponavir/ritonavir; EFZ: efavirenz

Teste qui-quadrado ( $p=0,66$ )

Dos 42 pacientes que faziam uso de terapia antirretroviral, ao final do seguimento laboratorial e farmacoterapêutico em 2008, 24 (57,1%) mantiveram o mesmo esquema terapêutico quando iniciaram a pesquisa, enquanto que em 18 (42,9%) houve a troca do medicamento. Dos que trocaram, 8 (44,4%) eram do sexo masculino e 10 (55,6%) do sexo feminino. Os resultados encontrados estão dispostos no gráfico a seguir (Figura 17).



**Figura 17** – Porcentagem de pacientes em relação à troca farmacoterapêutica nos anos de 2007 e 2008 (n=42).

Teste de Fisher ( $p=0,662$ )

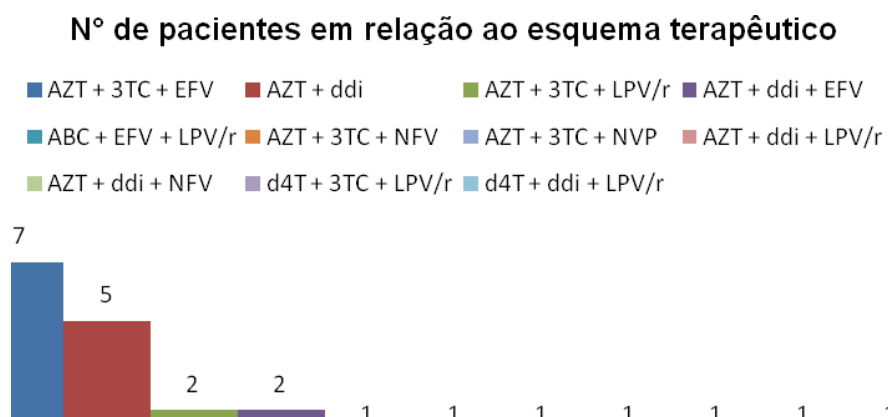
Nos pacientes que mantiveram a mesma terapia até o final do estudo, foi observado uso de 12 esquemas terapêuticos diferentes, sendo que o mais prevalente era composto por: zidovudina + lamivudina + efavirez (AZT + 3TC + EFZ) representando 31% (n=7) do total. Os resultados dos esquemas terapêuticos encontrados estão descritos na tabela abaixo (Tabela 16).

**Tabela 16** – Distribuição e frequência dos pacientes que mantiveram a terapia em relação ao tipo de Esquema Terapêutico Utilizado durante o seguimento farmacoterapêutico nos anos de 2006, 2007 e 2008 (n= 24).

<b>Tipo de esquema Terapêutico</b>	<b>N° de pacientes</b>	<b>Porcentagem %</b>
AZT + 3TC + EFV	7	31
AZT + ddi	5	22
AZT + 3TC + LPV/r	2	9
AZT + ddi + EFV	2	9
ABC + EFV + LPV/r	1	4
AZT + 3TC + NFV	1	4
AZT + 3TC + NVP	1	4
AZT + ddi + LPV/r	1	4
AZT + ddi + NFV	1	4
d4T + 3TC + LPV/r	1	4
d4T + ddi + LPV/r	1	4

ABC= Abacavir; AZT= Zidovudina; ddi= Didanosina; d4T= Estavudina; EFZ= Efavirenz; 3TC= Lamivudina; LPV/r= Liponavir/Ritonavir; NFV= Nelfinavir; NVP= Nevirapina; RTV= Ritonavir.

Teste qui-quadrado (p=0,7548)



**Figura 18** – Número de pacientes que mantiveram a terapia em relação ao tipo de esquema terapêutico nos anos de 2007 e 2008 (n=24).

ABC= Abacavir; AZT= Zidovudina; ddi= Didanosina; d4T= Estavudina; EFV= Efavirenz; 3TC= Lamivudina; LPV/r= Liponavir/Ritonavir; NFV= Nelfinavir; NVP= Nevirapina; RTV= Ritonavir.

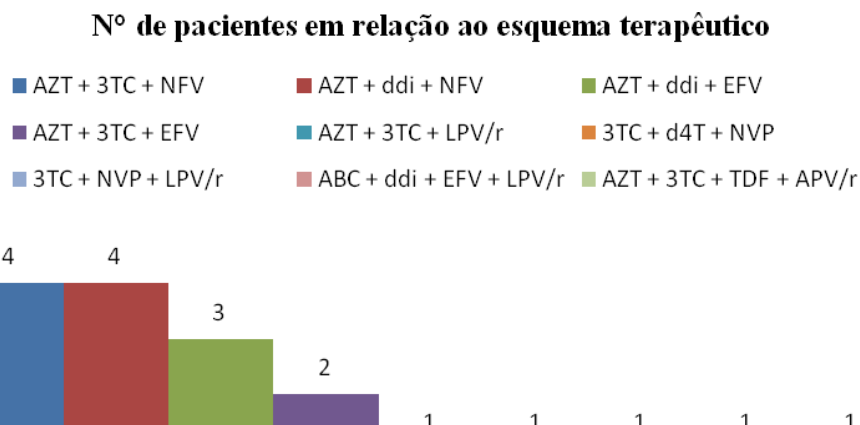
Teste qui-quadrado (p=0,7548)

Dos pacientes que substituíram a terapia medicamentosa durante o seguimento da pesquisa, o esquema mais prevalente no início (final de 2006) era o composto por zidovudina + didanosina + nelfinavir (AZT + ddi + NFV) e zidovudina + lamivudina + nelfinavir (AZT + 3TC + NFV), todos com 22,2% (Tabela 17).

**Tabela 17** – Distribuição e frequência dos pacientes que substituíram a terapia em relação ao tipo de esquema terapêutico utilizado no ano de 2006 (n= 18).

<b>Tipo de Esquema Terapêutico</b>	<b>Nº de Pacientes</b>	<b>Porcentagem %</b>
AZT + 3TC + NFV	4	22,2
AZT + ddi + NFV	4	22,2
AZT + ddi + EFV	3	16,7
AZT + 3TC + EFV	2	11,1
AZT + 3TC + LPV/r	1	5,5
3TC + d4T + NVP	1	5,5
3TC + NVP + LPV/r	1	5,5
ABC + ddi + EFV + LPV/r	1	5,5
AZT + 3TC + TDF + APV/r	1	5,5

ABC= Abacavir; AZT= Zidovudina; APV/r= Amprenavir/Ritonavir; DDI= Didanosina; d4T= Estavudina; EFZ= Efavirenz; 3TC= Lamivudina; LPV/r= Liponavir/Ritonavir; NFV= Nelfinavir; NVP= Nevirapina; TDF= Tenofovir  
 Teste qui-quadrado (p=0,9445)



**Figura 19** – Número de pacientes que substituíram a terapia em relação ao tipo de esquema terapêutico no início do seguimento, ano de 2006 (n=18).

ABC= Abacavir; AZT= Zidovudina; APV/r= Amprenavir/Ritonavir; DDI= Didanosina; d4T= Estavudina; EFZ= Efavirenz; 3TC= Lamivudina; LPV/r= Liponavir/Ritonavir; NFV= Nelfinavir; NVP= Nevirapina; TDF= Tenofovir  
 Teste qui-quadrado (p=0,9445)

A tabela a seguir, evidencia a comparação entre os pacientes que mantiveram e os que trocaram de esquema antirretroviral durante o acompanhamento farmacoterapêutico nos anos de 2007 e 2008. As variáveis apresentadas são gênero, idade no momento do diagnóstico e procedência e o teste qui-quadrado mostrou que os grupos são homogêneos (Tabela 18). A média da carga viral em 2006 quando comparada entres os dois grupos, mostra diferença estatística ( $p=0,0002$ ) em que os pacientes que trocaram a terapia possuíam naquele momento uma menor média de carga viral, entretanto quando se compara os dois grupos em relação ao início e ao fim do seguimento, observa-se uma maior redução nos pacientes que permaneceram utilizando a mesma terapia.

**Tabela 18** – Características demográficas, imunológicas e virológicas dos pacientes como preditores da troca de terapia medicamentosa.

<b>Variável</b>	<b>Manutenção da terapia (n=24) n (%)</b>	<b>Troca da terapia (n=18) n (%)</b>	<b>P</b>
Sexo Masculino	11 (45,8)	8 (44,4)	1,000
Sexo Feminino	13 (54,2)	10 (55,6)	1,000
Até 2 anos	10 (41,8)	9 (50)	1,000
3 a 6 anos	10 (41,8)	7 (38,9)	1,000
7 a 9 anos	2 (7,4)	1 ( 5,6)	1,000
10 a 12 anos	2 (7,4)	0 (0,0)	1,000
Capital	11 (45,8)	9 (50)	1,000
Interior	13 (54,2)	9 (50)	0,7600
CD4 em 2006 (média $\pm$ DP)	899,8 $\pm$ 613,2	759,2 $\pm$ 402,4	0,3764
CD4 em 2008 (média $\pm$ DP)	977,5 $\pm$ 493,2	960 $\pm$ 556,5	0,8101
Carga Viral em 2006	77.678 $\pm$ 265.932,6	30.780, 6 $\pm$ 31.021,4	0,0002
Carga Viral em 2008	14.692, 1 + 30.301,3	12.547,6 + 22.868	0,5566

Contagem de CD4 expressa em células/ $\mu$ L de sangue

Carga viral expressa em cópias/mL

DP: Desvio padrão

Teste qui-quadrado de partição

## 6. Discussão

A Aids representa atualmente um dos mais importantes problemas de saúde pública no mundo. Em decorrência do aumento da transmissão heterossexual, tem sido cada vez maior o número de mulheres infectadas por vírus da imunodeficiência humana (HIV), conseqüentemente, ocorreu o aumento do número de crianças infectadas através da transmissão materno-infantil (YOSHIMOTO; DINIZ; VAZ, 2005).

A disseminação do HIV pelo mundo causou terrível impacto na infância. Estima-se que 2.2 milhões de crianças com menos de 15 anos de idade estejam infectadas, de acordo com dados coletados pela UNAIDS/WHO em 2004 (GRANADOS; AMADOR, *et al.*, 2004).

A propagação da aids no Brasil evidenciou uma epidemia de múltiplas dimensões, ao longo do tempo, tem apresentando profundas transformações na sua evolução e distribuição. Evidenciada a princípio como uma epidemia específica de indivíduos jovens e considerados de “grupos de risco”, passou a atingir qualquer indivíduo da sociedade, independente de sexo e idade (ARAÚJO *et al.*, 2007).

No Brasil, até dezembro de 2008, 13.728 casos de crianças menores de 13 anos haviam sido registrados pelo Ministério da Saúde (MS, 2008). No Ceará, até junho de 2009, foram notificados no sistema de informação de agravos de notificação (SINAN) 8.614 casos de HIV. O número de crianças menores de 13 anos registradas até o momento é de 233 casos, correspondendo a 2,7% do total de casos. Nos últimos dez anos, 17 crianças, em média, foram diagnosticadas como sendo soropositivas a cada ano (SESA, 2009).

A taxa de transmissão vertical de HIV, sem qualquer intervenção, situa-se em torno de 20%. No entanto, diversos estudos publicados na literatura médica demonstram a redução da transmissão vertical de HIV para níveis entre 0 e 2%, com o uso de antirretrovirais combinados, com a cesariana eletiva e quando a carga viral é menor do que 1.000 cópias/ml ao final da gestação (MS, 2004). O diagnóstico laboratorial para HIV em gestantes, a utilização de antirretrovirais para a gestante e o recém-nascido, e o não aleitamento materno são estratégias utilizadas para a redução da transmissão perinatal de HIV, mas devem ser acompanhadas da identificação de fatores culturais, psicológicos e sociais que podem interferir na aceitação e aplicação das mesmas (VAZ; BARROS, 2000).

No Brasil, embora essas intervenções estejam disponíveis para toda a população de gestantes infectadas por HIV e seus filhos, as dificuldades da rede em prover diagnóstico laboratorial da infecção por HIV, a cobertura insuficiente de mulheres testadas no pré-natal, principalmente nas populações mais vulneráveis ao HIV, e a qualidade do pré-natal, ainda aquém do desejável, resultam na administração de zidovudina injetável em menos de 50% dos partos do total de mulheres estimadas como infectadas por HIV. No entanto, apesar de todas essas dificuldades, nos últimos anos, a incidência de casos de aids em crianças vem decrescendo progressivamente em nosso País (MS, 2004).

No estudo em questão, todos os pacientes pediátricos foram infectados através da transmissão vertical, assim como os resultados encontrados por Vieira *et al.*, (2008), no qual, verificou uma taxa de 100% dos casos sendo provenientes de transmissão vertical através do estudo do perfil das crianças infectadas (n=47) por vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), internadas em hospital de referência em infectologia pediátrica de Belo Horizonte/MG, 2003.

A amostragem inicial era de 88 casos de HIV+ provenientes do Hospital São José de Doenças Infecciosas (HSJ) que deram entrada no Laboratório Central de Saúde Pública, LACEN-CE, do período de 01 de junho a 31 de dezembro de 2006, para realização de exames de carga viral e CD4. Os pacientes estavam com idade entre 2 e 12 anos, onde 48,9% eram do sexo masculino e 51,1% eram do sexo feminino. Por dois anos consecutivos, 2007 e 2008, os pacientes foram acompanhados laboratorialmente, e ao final do último ano, 45 crianças atenderam aos critérios de inclusão propostos. Não houve diferença estatística em relação ao sexo, idade e procedência entre o grupo de crianças incluídas ao final do estudo e as excluídas, como está demonstrado na tabela 7, evidenciando que os grupos são homogêneos.

Os pacientes foram excluídos, principalmente, porque não tinham acompanhamento laboratorial de pelo menos um exame de CD4 e um exame de carga viral nos anos de 2007 e 2008. De acordo com a portaria 143/2001 do Ministério da Saúde, os exames de CD4/Carga viral devem ser feitos 03(três) exames/ano para pacientes em uso de terapia antirretroviral, sendo facultativa a realização de um exame adicional em casos de falha ou troca terapêutica; 03(três) exames/ano para pacientes que não estejam em uso de terapia antirretroviral, segundo “Recomendações para Terapia antirretroviral em adultos e adolescentes Infectados por HIV” vigente, do Ministério da Saúde; 05(cinco) exames/ano para crianças com menos de 24 meses de

idade, segundo “Consenso sobre Terapia antirretroviral para crianças Infectadas por HIV” vigente do Ministério da Saúde.

Dos participantes incluídos no estudo, ao final do acompanhamento laboratorial, 25 pacientes eram do sexo feminino (55,6%), enquanto que 20 (44,4%) eram do sexo masculino. Os resultados mostram que não houve diferença significativa entre o sexo masculino e feminino, 1:1. Dados semelhantes foram encontrados por Feitosa *et al.*, (2008), em um estudo realizado sobre dificuldades de adesão aos antirretrovirais em crianças relatadas por 12 cuidadores, no qual a proporção entre sexo feminino e masculino dos pacientes envolvidos no estudo foi a mesma. Stollmeier (2004), em um estudo sobre atenção farmacêutica aos pacientes pediátricos portadores de infecção por HIV e seus cuidadores, observou que quanto ao sexo, na amostra selecionada, 47 crianças (45,6%) eram do sexo feminino e 56 masculino (54,4%), também não mostrando diferença estatística em relação ao sexo.

A Aids, em criança, geralmente apresenta progressão da doença mais rápida do que em adultos. A sobrevida vem aumentando nos países desenvolvidos devido, principalmente, ao aprimoramento de serviços e de meios diagnósticos e terapêuticos (MATIDA, 2002).

O tempo entre o diagnóstico e o óbito costuma ser mais longo nas crianças infectadas em idades mais avançadas. Esse período é bastante variado e depende da gravidade das infecções que aparecem no início da evolução clínica - habitualmente, tem extremos de dois a três meses e alguns anos (PIZZO; WILFERT, 1995).

No presente estudo, a faixa etária, em relação ao diagnóstico, mais prevalente do total de pacientes foi a de até 2 anos (44,4%). Monteiro *et al.*, (2004) relataram uma frequência de 95% de crianças (n=19) com diagnóstico de HIV com idade até 2 anos quando estudaram o custo efetivo do tratamento terapêutico desses pacientes acompanhados em São Luís do Maranhão . O Avanço nas tecnologias de diagnóstico laboratorial e a constante vigilância do ministério da saúde com o programa DST/AIDS, pode explicar a maior incidência de casos na faixa etária até 2 anos.

Em relação à procedência, Fortaleza é a localidade com maior número de pacientes, 20 (45,5%). Esse fato deve-se, principalmente, ao local do estudo ser realizado em um serviço especializado de atendimento ao paciente portador do vírus HIV que se localiza na cidade de Fortaleza, Hospital São José de Doenças Infecciosas. Os pacientes do interior atendidos neste serviço são provenientes de cidades da região metropolitana em sua maioria. Em cada

microrregião do estado do Ceará, existem serviços especializados para o atendimento dos pacientes soropositivos, onde os pacientes do interior são aconselhados a fazerem seu acompanhamento clínico, laboratorial e farmacoterapêutico no serviço mais próximo de sua residência.

Na caracterização das etnias, o presente trabalho encontrou 77,8 % (n=35) crianças como sendo pardos, 2,2 % (n=1) brancos e 20 % (n= 9) não forneciam dados sobre a raça. A cor assinalada na ficha de registro do paciente é determinada pelo médico que atende a criança. Vários estudos mostram que os entrevistadores tendem a classificar os indivíduos de melhores condições socioeconômicas em categorias de cor/raça mais claras e aqueles com escolaridade, renda familiar e condições socioeconômicas inferiores, em categorias mais escuras, tornando os grupos étnico-raciais mais desiguais do ponto de vista econômico e social (BASTOS *et al.*, 2008).

Assim, quando se analisa a questão étnico-racial, várias questões devem ser levadas em consideração. Apesar da grande diversidade étnica da população brasileira, a questão é um ponto de tensão nas análises das desigualdades sociais existentes no país. Estudos mostram que existe um caráter assimétrico nas relações raciais, e que as possibilidades de mobilidade social vertical para pretos e pardos permanecem muito aquém das chances dos brancos, mesmo quando se controlam as variáveis ligadas à origem social (MAIO *et al.*, 2005). Dessa forma, a cor/raça traz implicações que vão além da estratificação por níveis sócio-econômicos (FONSECA; BASTOS, 2007). O Estado do Ceará, segundo o último censo do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), é composto em sua maioria (60%) por indivíduos classificados como pardos. Assim, os dados da pesquisa estão condizentes com a população do estado (IBGE, 2009).

No caso das crianças, será considerado como um caso positivo de aids, todo o indivíduo com idade inferior a 13 anos de idade, cuja contagem de linfócitos T CD4+ seja menor que o esperado para a idade. Crianças abaixo de 12 meses com contagem de CD4 abaixo de 1.500 células/mm<sup>3</sup> de sangue, entre 1 a 5 anos com contagem abaixo de 1.000 células/mm<sup>3</sup>, de 6 a 12 anos com resultados abaixo de 500 células/mm<sup>3</sup>, respectivamente, são consideradas como casos positivos da síndrome da imunodeficiência humana (ROVIRA *et al.*, 2006).

No estudo em questão, a contagem absoluta de células CD4 variou de 117 a 2.402 células/mm<sup>3</sup>. A Tabela 10 apresenta a média e o desvio padrão dos valores absoluto de CD4 em relação à faixa etária no momento do diagnóstico. Pode-se verificar que a média de CD4

aumentou quando comparado os três anos independente da faixa etária. Porém, a faixa etária de 10 a 12 anos apresenta-se significativa em relação aos valores de CD4 quando comparada as outras, ou seja, com o passar dos anos, a média de CD4 aumentou significativamente. Quando se compara a média do CD4 em relação à idade, percebe-se que com o passar dos anos, os valores de CD4 diminuem.

O valor absoluto de CD4 foi avaliado e correlacionado com a idade no momento do diagnóstico nos anos de 2006, 2007 e 2008. Observa-se que somente no início do seguimento, existe uma correlação significativa entre os valores de CD4 e a idade. Em 2006, existia uma correlação decrescente, em que, à medida que se aumentava a idade no momento do diagnóstico para HIV, os valores absolutos de CD4 diminuía. Nos anos do seguimento, essa correlação não é significativa, porém observa-se um aumento dos valores absolutos de CD4, indicando uma melhora no quadro imunológico dos pacientes.

Carvalho *et.al.*, (1999) descrevem que os níveis de CD4 em crianças saudáveis durante os primeiros cinco anos de vida diminuem progressivamente na média de 40 células/mm<sup>3</sup> por mês e a porcentagem diminui na média de 0,24% por mês. Já a porcentagem de CD8 aumenta significativamente, mas não de forma tão acentuada quanto à diminuição da porcentagem de CD4. A contagem absoluta de CD8 também diminui com a idade, em torno de 70 células/mm<sup>3</sup> por mês.

Analisando os dados de média e desvio padrão dos valores da contagem absoluta de CD4 nos anos de 2006, 2007 e 2008, com relação à terapia ARV utilizada, observa-se que todos os pacientes que fizeram uso de antirretrovirais tiveram aumento da média de CD4 durante o seguimento, entretanto a terapia tripla foi o esquema terapêutico com maior aumento significativo. Os pacientes que durante o estudo não fizeram uso de fármacos tiveram uma queda na média de CD4 ao longo dos anos. Os resultados encontrados mostram que a terapia tripla é o melhor esquema terapêutico, contribuindo para uma melhor resposta imunológica, através do aumento dos valores de CD4.

A carga viral de HIV variou de indetectável (< 50 cópias RNA-HIV/mL) a 1.300.000 cópias RNA-HIV/mL. Pacientes incluídos na faixa etária de 3 a 6 anos apresentam valores significativos para uma redução de carga viral quando comparada as outras faixas etárias.

O valor de carga viral foi avaliado e correlacionado com a idade no momento do diagnóstico nos anos de 2006, 2007 e 2008. Os resultados obtidos mostram que não houve

correlação significativa nos anos analisados entre a carga viral e a idade. Observa-se, entretanto, que ao longo do seguimento, os valores de carga viral foram se tornando indetectáveis, independente da faixa etária.

A análise estatística da média da carga viral e seu desvio padrão nos três anos analisados mostram que não há diferença significativa entre o tipo de terapia utilizada, ou seja, a carga viral não seguiu um padrão. Porém observa-se que com o uso da terapia tripla, houve uma redução acentuada ao longo do acompanhamento laboratorial. No estudo feito por Romanelli *et al.*, (2006) dados semelhantes foram encontrados, pacientes em uso de terapia tríplice (n=43) tiveram uma redução da carga viral superior ao dos pacientes com terapia dupla (n=58).

A terapêutica antirretroviral é iniciada no caso de doentes com manifestações clínicas associadas ao HIV (independente da contagem de linfócitos T CD4+ e da carga viral plasmática) e para aqueles com menos de 200 células por  $\text{mm}^3$  de sangue (a contagem normal dos linfócitos encontra-se entre 1500 a 2000 células por  $\text{mm}^3$ ). Para indivíduos assintomáticos com contagem de linfócitos T CD4+ entre 200 e 350 células por  $\text{mm}^3$ , o tratamento deve ser considerado, dependendo da evolução dos parâmetros imunológicos, virológicos e da disposição de adesão do doente (MANAVI, 2006).

Quando o HIV se multiplica pode sofrer mutações as quais continuam a ocorrer mesmo quando o indivíduo está sujeito ao uso de antirretrovirais. Quando isto acontece, o fármaco deixou de ser eficaz. Diz-se que se “desenvolveu uma resistência” ao fármaco (SANTOS *et al.*, 2008).

O uso de apenas um agente antirretroviral facilita o desenvolvimento de resistências. Se forem administrados dois agentes ao mesmo tempo tal desenvolvimento é menos provável, embora ainda possam ocorrer mutações bem sucedidas. Mas se for usada uma associação tripla, é muito difícil haver uma mutação que produza resistência simultânea ou, pelo menos, demorará muito mais tempo a aparecer. Por esta razão, o uso de antirretrovirais em monoterapia não é recomendado, com exceção da profilaxia de gestantes e parturientes. Os esquemas mais eficazes incluem, majoritariamente, três fármacos diferentes pertencentes a duas classes distintas. A resistência a cada classe de medicamentos antirretrovirais é alarmante e claramente emergente (SANTOS *et al.*, 2008).

Desde 1991, o Governo Brasileiro iniciou a distribuição gratuita de Zidovudina (AZT) para pacientes infectados e, através da Lei 9313/96, 100% dos pacientes infectados têm garantido

gratuitamente o acesso a terapia antirretroviral, incluindo aos inibidores da protease (IP), levando a um declínio nas taxas de mortalidade (FONSECA; BASTOS, 2007 e PINHEIRO NETO *et al.*, 2009).

Atualmente, o Ministério da Saúde disponibiliza, no Brasil, 15 medicamentos antirretrovirais, para cerca de 115 mil indivíduos, que correspondem a, praticamente, 100% dos pacientes com indicação de tratamento, em uma rede integrada e hierarquizada, com mais de mil serviços especializados no diagnóstico e tratamento clínico-laboratorial (VIEIRA *et al.*, 2008).

Os recém-nascidos de mulheres infectadas pelo HIV devem receber como profilaxia a solução oral de AZT, mesmo que suas mães não tenham recebido antirretrovirais durante a gestação e/ou parto. A quimioprofilaxia deverá ser ministrada, de preferência, imediatamente após o nascimento. A administração da solução oral de AZT deverá ser mantida durante as seis primeiras semanas de vida (42 dias). As orientações dos protocolos elaborados recentemente sugerem a medição basal (pré-tratamento) da carga viral. Um fármaco é eficaz se reduzir a carga viral de pelo menos 90% em 8 semanas. A carga viral deve continuar a baixar de modo que seja inferior a 50 em 6 meses. (SANTOS *et al.*, 2008). No presente estudo, nenhum protocolo farmacoterapêutico para o vírus HIV foi administrado nos pacientes selecionados no estudo na fase de recém-nascido. Este fato pode ser explicado pelo fato que a descoberta do diagnóstico não ter acontecido no momento do pré-natal e/ou do parto.

No estudo em questão, em relação ao uso de terapia antirretroviral (ARV), foi observada uma maior proporção de pacientes tratados com terapia, 93,3%, dados que condizem com os observados por Vieira *et al.*, (2008), em que todos os pacientes soropositivos pediátricos (n=47) internados em hospital de referência em infectologia pediátrica de Belo Horizonte/MG, 2003, faziam uso de ARVs.

Quanto ao tipo de terapia antirretroviral, 75,5% usavam esquema triplo, 11,1% usavam duplo e 6,7% das crianças apresentavam quádruplo. Da mesma forma, 88,6% das crianças (n=47) que participaram do estudo de Vieira *et al.*, (2008) faziam uso de terapia tripla, assim como 85% dos pacientes (n=127) pediátricos atendidos no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás, estudados por Nogueira *et al.*, (2007). Esses dados são explicados, pois, a partir do consenso pediátrico realizado em 2007 onde foi lançado um guia de tratamento clínico da infecção pelo HIV em pediatria, todos os pacientes devem iniciar o uso da terapia com esquema

triplo, baseados na necessidade de melhor supressão viral e nas possibilidades de indução de resistência com esquema duplo (BRASIL, 2007).

Em relação aos esquemas terapêuticos, foi observado o uso de 21 esquemas terapêuticos diferentes, sendo o predominante zidovudina + lamivudina + efavirez (AZT + 3TC + EFZ) representando 18,4% (11 pacientes) do total. Nogueira *et al.*, (2007), em um estudo sobre a dispensação de medicamentos antirretrovirais a pacientes infectados por HIV no serviço de farmácia do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Goiás (HC-UFG), encontraram dez tipos diferentes de esquemas terapêuticos, onde o mais prevalente (75,6%) foi o representado por AZT + 3TC + EFZ, dados condizentes ao presente estudo. Entretanto, Romanelli *et al.*, (2006), em um estudo sobre a efetividade da terapia antirretroviral dupla e tripla em crianças (n=101) infectados por HIV, relataram como esquema mais utilizado (71,7%) o formado pelos fármacos: AZT + DDI + NFV. Essa diferença deve-se ao fato que o medicamento Nelfinavir só foi retirado do mercado em 2007.

Dos pacientes com esquema tríplice, 53,3% (n=32) fizeram uso de inibidor de protease (IP), enquanto que 38,3% (n=23) usaram inibidor de transcriptase reversa não análogo a nucleosídeos (ITRNN). Resultados similares foram descritos por Vieira *et al.*, (2008), no qual encontraram 65,7% crianças (n=47) em uso de dois inibidores de transcriptase reversa nucleosídeos (ITRN) e um inibidor de protease (IP) e 22,9% com dois ITRN e um inibidor de transcriptase reversa não nucleosídeo (ITRNN). Pinheiro Neto *et al.*, (2009), estudando rinossinusites em crianças infectadas (n=471) pelo HIV sob terapia antirretroviral acompanhadas no ambulatório de HIV/AIDS do Hospital das Clínicas de São Paulo desde 1990 a 2004, observaram 29% de crianças fazendo uso deste mesmo esquema triplo.

O advento das novas drogas antirretrovirais, especialmente os inibidores da protease (IP), tem substancialmente reduzido a mortalidade e aumentado a expectativa de vida dessas crianças (HOARE, 2003). Gortmaker *et al.*, (2001) enfatizaram os benefícios adquiridos após introdução dos IP em pediatria, principalmente a redução da mortalidade em crianças com HIV/AIDS através de um estudo prospectivo de 1996 a 1999 de uma coorte de 1028 crianças até 20 anos de idade cadastradas nos Estados Unidos da América.

A associação de zidovudina com Lamivudina (AZT + 3TC) apresentou-se como o medicamento mais prescrito com 50,8% do total de pacientes. Os resultados do presente estudo concordam com os encontrados por Nogueira *et al.*, (2007), que observaram uma porcentagem de

44 % (n=137) de uso da mesma associação. Porém Pinheiro Neto *et al.*, (2009), encontraram 17,8% de pacientes pediátricos (n=471) fazendo uso desta associação e Porto-Espinoza *et al.*, (2008), encontrou 18% (n=50) de uso da associação AZT + 3TC em crianças atendidas na Fundação Inocentes.

O estudo da análise das principais causas de mudança nos esquemas antirretrovirais no tratamento de AIDS em crianças atendidas em Vitória realizado por Macedo (2009) apresentou 55,9% de troca na terapia ARV. Stollmeier (2004) observou que em relação à alteração dos esquemas terapêuticos, 89,9% (n=103) continuaram com a mesma terapia durante o período de estudo e que em 9% foi necessário modificar a terapia antirretroviral uma vez, sendo que 1,01% foi necessária a mudança do esquema terapêutico duas vezes. Os dados resultantes do presente estudo são semelhantes com os encontrados por Macedo, onde o esquema terapêutico foi substituído em 42,9% dos pacientes ao final do acompanhamento laboratorial e farmacoterapêutico, entretanto não houve diferença significativa entre o grupo que manteve a terapia com o grupo que trocou.

A eficácia do tratamento está atrelada a um processo dinâmico, interativo e contínuo, que envolve os profissionais de saúde e o indivíduo com Aids (GIR; VAICHULONIS; OLIVEIRA, 2005 e SCHAURICH; COELHO; MOTTA, 2006) e é influenciado por fatores relacionados à síndrome, ao tratamento, à personalidade do indivíduo, à equipe de saúde, à rede social e outros (SCHAURICH; COELHO; MOTTA, 2006).

A substituição do esquema terapêutico se faz necessária quando o portador não responde ao tratamento, o que é observado por aumento da carga viral, e também pelo declínio de células CD4. A gravidade da doença diminui com a adesão à terapêutica ARV, e isso é comprovado a partir da contagem menor de células de CD4; no entanto, a troca da medicação, mesmo que não intencional, torna mais intensa a manifestação da doença (SILVA; WAIDMAN; MARCON, 2009).

Em relação aos pacientes que mudaram a terapia medicamentosa durante o seguimento, no momento de recrutamento da pesquisa, o esquema terapêutico mais prevalente era o composto por zidovudina + didanosina + nelfinavir (AZT + ddi + NFV) e zidovudina + lamivudina + nelfinavir (AZT + 3TC + NFV), todos com 22,2%. Uma das causas da grande porcentagem de troca deve-se ao fato da retirada do medicamento nelfinavir do mercado em junho de 2007.

O Ministério da Saúde publicou um boletim em 7 de junho de 2007 informando a contaminação de dois lotes do medicamento Nelfinavir, como medida de prevenção, o medicamento parou de ser comercializado e foi retirado do mercado nacional sendo substituído em crianças por Amprenavir/ritonavir ou Lopinavir/ritonavir, nos casos de terapia instituída empiricamente; ou, ainda, em casos de crianças virgens de Inibidores da Transcriptase Reversa Não Análogos aos Nucleosídeos (ITRNN), por Nevirapina ou Efavirenz, para maiores de 3 anos, ou Nevirapina, para menores de 3 anos. Para crianças com esquema orientado por genotipagem, a orientação foi a identificação de um Inibidor de Protease (IP) ou Inibidor da Transcriptase Reversa Não Análogo aos Nucleosídeos (ITRNN) que apresente sensibilidade, respeitando-se a faixa etária.

Estudos internacionais demonstraram vantagens da terapia tríplice na população pediátrica. O estudo PENTA 5 realizado por Gibb (2000) demonstrou superioridade de regime contendo IP em crianças virgens de tratamento. Embora o presente estudo não tenha sido randomizado, o grupo em terapia tríplice apresentou benefícios virológicos semelhante.

Gortmaker *et al.*, (2001) enfatizaram os benefícios adquiridos após introdução dos IP em pediatria, principalmente a redução da mortalidade em crianças com HIV/AIDS.

Considerando os ARV atualmente disponíveis, o uso do esquema tríplice é recomendado para crianças infectadas pelo HIV quando o tratamento é indicado, devido a uma melhor resposta virológica e maior duração desse esquema terapêutico descrito na literatura e nos resultados apresentados neste estudo. Quando indicado, é essencial que se inicie com o esquema ARV mais eficaz disponível, pois pacientes sem exposição prévia aos medicamentos apresentam melhor resposta terapêutica (ROMANELLI *et al.*, 2006).

## 7. CONCLUSÃO

- As crianças soropositivas que deram entrada no LACEN de 01 de junho a 31 de dezembro de 2006 não apresentavam diferença em relação ao sexo. A faixa etária mais prevalente foi a de 7 a 9 anos com 38,6% dos total de pacientes. A cidade de Fortaleza era a procedência mais prevalente. Das crianças acompanhadas nos anos de 2007 e 2008, a proporção entre o sexo feminino e o masculino era a mesma. As que possuíam até 2 anos de idade no momento do diagnóstico confirmatório para HIV foram as mais prevalentes. Em relação à etnia, a maioria era considerada parda.
- A faixa etária de 10 a 12 anos apresenta diferença significativa em relação ao aumento da média dos valores absolutos de CD4 ao longo do seguimento quando comparada as outras faixas etárias. O decréscimo na média da carga viral apresenta-se significativa na faixa etária de 3 a 6 anos.
- Em relação ao uso de terapia antirretroviral (ARV), 93,3% (42) usavam medicamentos. O esquema triplo era usado por mais da metade dos pacientes (75,5%). A manutenção da terapia ARV ocorreu em 24 (57,1%) pacientes, enquanto que em 18 (42,9%) houve a troca do esquema terapêutico.
- O esquema contendo zidovudina + lamivudina + efavirez (AZT + 3TC + EFZ) foi o mais utilizado. A Zidovudina associada à Lamivudina (AZT + 3TC) apresentou-se como o medicamento mais prescrito.
- Os valores de CD4 aumentaram ao longo dos anos, independente da terapia utilizada, porém a terapia tripla tem a melhor resposta imunológica. A carga viral não seguiu um padrão específico ao longo da pesquisa em relação ao tipo de terapia utilizada.

## 6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABRAMS, E.J.; WEEDOM, J.; STEKETEE, R.W.; LAMBERT, G.; BAMJI, M.; THERESA. B.; et al. Association of human immunodeficiency virus (HIV) load early in life with disease progression among HIV-infected infants. **J Infect Dis.** n. 178, p: 101- 108, 1998.

American Academy of Pediatrics. Human immunodeficiency virus infection. In: Peter G ed 2006. Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases. 27th ed. Elk Grove Village,IL. **American Academy of Pediatrics.** p: 378-401, 2006.

ARAUJO, V. L. B. et al . Características da Aids na terceira idade em um hospital de referência do Estado do Ceará, Brasil. **Rev. bras. epidemiol.,** São Paulo, v. 10, n. 4, p: 544-554, 2007 .

AUGER, I.; THOMAS, P.; DE GRUTOLA, V. Incubation periods for pediatric AIDS patients. **Nature** n. 336, p: 575-577, 1988.

BACCHETTI, P. Estimating the incubation period of AIDS by comparing population infection and diagnosis patterns. **J Am Stat Assoc.** n. 85, p: 1002-1008, 1990.

BASTOS, J.L; PERES, M.A; PERES, K.G; DUMITH, S.C; GIGANTE, D.P. Diferenças socioeconômicas entre autoclassificação e heteroclassificação de cor/raça. **Rev. Saúde Pública.** v. 42, n. 2, p: 423-434, 2008.

BASTOS, F.I. A disseminação da epidemia da Aids no Brasil, no período de 1987-1996: uma análise espacial. **Cadernos de Saúde Pública.** 16(1): 7-19, 2000.

BLANCHE, S.; NEWELL, M. L.; MAYAUX, M. J.; DUNN, D. T.; TEGLAS, J. P.; ROUZIOUX, C.; et al. The French Pediatric HIV Infection Study Group and European collaborative Study. Morbidity and mortality in European children vertically infected by HIV-1: The French Pediatric Infection Study Group and European Collaborative Study. **J AIDS Hum Retrovirol** n. 14, p: 442-450, 1997.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de vigilância em saúde. Programa Nacional de DST e Aids. Guia de tratamento clínico da infecção pelo HIV em crianças. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Programa Nacional de DST e Aids.** 3ª ed. Brasília: Ministério da Saúde, 2006.

BRASIL. Ministério da Saúde: Boletim Epidemiológico em DST/Aids – 01 à 52 Semanas Epidemiológicas de janeiro a dezembro de 2003. **Programa Nacional de DST/Aids/SVS/MS**. Brasília; 2004.

BRASIL. Ministério da Saúde: Boletim Epidemiológico em DST/Aids – 27 a 52 Semanas Epidemiológicas de julho a dezembro de 2007 e 01 a 26 Semanas Epidemiológicas de janeiro a junho de 2008. **Programa Nacional de DST/Aids/SVS/MS**. Brasília; 2008.

BRASIL. Ministério da Saúde: Guia de Tratamento Clínico da infecção pelo HIV em pediatria. **Programa Nacional de DST/Aids/SVS/MS**. Brasília; 2007.

BRITO, A.M; SZWARCOWALD C. L; CASTILHO, E.A. Fatores associados à interrupção de tratamento anti-retroviral em adultos com AIDS. **Rev. Assoc. Med. Bras**, São Paulo, v.52, n.2, 2006.

BRYSON, Y, J. Perinatal HIV-1 transmission: recent advances and therapeutic interventions. **AIDS**. n. 10, p: 533-542, 1996.

CARDOSO. C.A.P. Acompanhamento Do Curso Da Infecção Pelo Hiv Em Uma Coorte De Crianças E Adolescentes Atendidos Em Centro De Referência Em Belo Horizonte No Período De 1989 A 2003. Doutorado em Ciências da saúde. Belo Horizonte, 2006.

CASTILHO. E.A & CHEQUER. P. A epidemia de HIV/Aids no Brasil. In: Paker R G, Orgs. Políticas, Instituições e Aids. Rio de Janeiro: ABIA: Jorge Zahar. p. 17-42, 1997.

CDC. 1993 Revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. **Morb Mortal Wkly Rep** n. 41, p: 1-19, 1992.

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

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Guidelines for using antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents. **MMWR**. n. 51, p: 1-56, 2002.

CENTERS OF DISEASES CONTROL AND PREVENTION (CDC). **MMWR**, 30: 250-252, 1981.

CHEARSKUL, S.; CHOTPITAYASUNONDH, T.; SIMONDS, R.J.; WANPRAPAR, N.; WARANAWAT, N.; PUNPANICH, W.; et al. Survival, disease manifestations, and early predictors of disease progression among children with perinatal human immunodeficiency virus infection in Thailand. **Pediatrics**. n. 110, p: 01-06, 2002.

CHURCH, J.A.; HUGHES, M.; CHEN, J.; PALUMBO, P.; MOFENSON, L.M.; DELORA, P.; et al. For the Pediatric AIDS Clinical Trial Group P1005 Study team. Long term tolerability and safety of enfuvirtine for human immunodeficiency virus 1-infected children. **Pediatr Infect Dis J**. n. 23, p: 713-718, 2004.

CONNOR, E.M.; SPERLING, R.S.; GELBER, R.; KISELEV, P.; SCOTT, G.; O' SULLIVAN, M.J.; et al. Reduction of maternal - infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. **N Engl J Med**. 331: 1173-80, 1994.

COOPER, E.R.; CHARURAT, M.; MOFESN, L.; HANSON, I.C.; PITT, J.; DIAZ, C.; et al. Combination antiretroviral strategies for the treatment of pregnant HIV-1-infected women and prevention of perinatal HIV-1 transmission. **J Acquir Immune Defic Syndr** . 29:484-94, 2002.

Coordenação de DST-AIDS. Relatório de Implementação e Avaliação do Projeto AIDS de 1998 a 2002. **Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde**. Brasília, Agosto de 2002.

DE MARTINO M.; TOBO, P.A.; BALDUCCI, M.; GALLI, L.; GABIANO, C.; REZZA, G.; et al. Reduction in mortality with availability of antiretroviral therapy for children with perinatal HIV-1 infection. **JAMA**. v. 284, p: 190-197, 2000.

DICKOVER, R.E.; DILLON, M.; LEUNG, K.M.; KROSTAD, P.; PIAEGER, S.; KWOK, S.; et al. Early prognostic indicators in primary perinatal human immunodeficiency virus type 1 infection: importance of viral RNA and the timing of transmission on long-term outcome. **J Infect Dis**. n.178, p: 375-387, 1998.

DINIZ, S.G. & VILLELA. W. V. Interface entre os Programas DST/Aids e saúde reprodutiva: o caso brasileiro. In: Parker R G; Galvão J & Besser M S. Orgs. Saúde, Desenvolvimento e Política: respostas frente à Aids no Brasil. Rio de Janeiro: ABIA,São Paulo; Editora 34; p. 123-176, 1999.

DOERHOLT, K.; DUONG, T.; TOOKEY, P.; BUTLER, K.; LYALL, H.; SHARLAND M.; et al. Outcomes for human immunodeficiency virus-1-infected infants in the United Kingdom and republic of Ireland in the Era of Effective Antiretroviral Therapy. **Pediatr Infect Dis J.** n.25, p: 420-426, 2006.

EUROPEAN COLLABORATIVE STUDY. Gender and race do not alter early-life determinants of clinical disease progression in HIV-1 vertically infected children. **AIDS.** n. 18, p: 509-516, 2004.

EUROPEAN COLLABORATIVE STUDY. Natural history of vertically acquired human immunodeficiency virus-1 infection. **Pediatrics.** n. 94, p: 815- 819, 1994.

FEITOSA AC, DE LIMA HJA, CAETANO JA, DE ANDRADE LM, BESERRA EP. Terapia Anti-retroviral: Fatores que interferem na adesão de crianças com HIV/AIDS. *Esc Anna Nery Rev Enferm.* 2008 set; 12 (3): 515-21.

FERREIRA, A.G.P. Processo de Transferência da Tecnologia de Produção do Teste Rápido de HIV-1 e HIV-2 em Bio-Manguinhos: Um Modelo para a Incorporação de Novas Tecnologias. Mestrado em Tecnologia de Imunobiológicos. **Instituto Oswaldo Cruz (IOC).** Rio de Janeiro, 2005.

FONSECA, M.G.P; BASTOS, F.I. Twenty-five years of the AIDS epidemic in Brazil: principal epidemiological findings, 1980-2005. **Cad. Saúde Pública.** v. 23, supl. 3, p: 333-344, 2007.

FRAAJ, P.L.A.; VAN KAMPEN, J.J.A.; BURGER, D.M.; GROOT, R. Pharmacokinetics of antiretroviral therapy in HIV-1-infected children. **Clin Pharmacokinetic.** n.44, p: 935-956, 2005.

FREDERICK, T.; THOMAS, P.; MASCOLA, L.; HSU, Ho-Wen.; RAKUSAN, T.; MAPSON, C.; et al. Human immunodeficiency virus-infected adolescents: a descriptive study of older children in New York city, Los Angeles County, Massachusetts, and Washington, DC. **Pediatr Infect Dis J.** 19: 551-5, 2000.

FRENCH, M.A.; PRICE, P.; STONE, S.F. Immune restoration disease after antiretroviral therapy. **AIDS.** n.18, p: 1615-1627, 2004.

GALLI, L.; DE MARTINO, M.; TOVO, P. A.; GABIANO, C.; ZAPPA, M.; GIAQUINTO, C.; et al. Onset of clinical signs in children with HIV-1 perinatal infection. **AIDS**. n. 9, p: 455-461, 1995.

GALVÃO, J. A Aids no Brasil. Rio de Janeiro: ABIA, São Paulo; Editora 34; 2000.

GHAFFARI, G.; PASSALAUQUA, D.J.; CAICEDO, J.L.; GOODENOW, M.M.; SLEASMAN, J.W. Two-year clinical and immune outcomes in human immunodeficiency virus-infected children who reconstitute CD4 T cells without control of viral replication after combination antiretroviral therapy. **Pediatrics**. n. 114, p: 604-611, 2004.

GIBB, D.M. A randomized trial evaluating three NRTI regimens with and without nelfinavir in HIV-infected children: 48 week follow-up from the Penta 5 trial. **AIDS**. v. 14, suppl. 14, p: 58, 2000.

GIR, E; VAICHULONIS, C.G, OLIVEIRA, M.D. Adesão à terapêutica antiretroviral por indivíduos com HIV/Aids assistidos em uma instituição do interior paulista. **Rev Latino-am Enfermagem**. v. 13, n.5, p: 634-641, 2005.

GORTMAKER, S.L; HUGHES, M; CERVIA, J; BRADY, M; JOHNSON, G.M; SEAGE, G.R et. al. Effect of combination therapy including protease inhibitors on mortality among children and adolescents infected with HIV-1. **N Engl J Med**. v. 345, p: 1522-1528, 2001.

GRANADOS, J.M.S; AMADOR, J.T.R; MIGUEL, S.F; TOMÉ, M.I.G; CONEJO, PR; VIVAS, P.F. et al. Impact of highly active Anti-retroviral therapy on the morbidity and mortality in Spanish human immunodeficiency virus-infected children. **Pediatr Infect Dis J**. v.22, p.863-7,2003.

HAYNES, B.F. HIV infection and the dynamic interplay between the thymus and peripheral T cell pool. **Clin Immunol**. n. 92, p : 3-5, 1999.

HIRSCH, H.H.; KAUFMANN, G.; SENDI, P.; BATTEGAY, M. Immune reconstitution in HIV-infected patients. **Clin Infect Dis**. n. 38, p: 1159-1166, 2004.

HOARE, S. HIV infection in children - impact upon ENT doctors. **Int J Pediatr Otorhinolaryngol.** n. 67, suppl. 1, p: 85-90, 2003.

Interim WHO Clinical Staging of HIV/AIDS and HIV/AIDS Case Definitions for Surveillance – African Region – World Health Organization – 2005, 42pp.

Italian Register for HIV Infection in Children. Features of children perinatally infected with HIV-1 surviving longer than 5 years. **Lancet.** n. 343, p: 191-195, 1994.

JOHNSTON, A.M.; VALENTINE, M.E.; OTTINGER, J.; BAYDO, R.; GRYZOWKA, V.; VAVRO, C.; et al. Immune reconstitution in human immunodeficiency virus-infected children receiving highly active antiretroviral therapy: a cohort study. **Pediatr Infect Dis J** n. 20, p: 941-946, 2001.

JONES, S.A.; SHERMAN, G.G.; COOVADIA, A.H. Can clinical algorithms deliver an accurate diagnosis of HIV infection in infancy? **Bull World Health Organ** n.83, p: 559-560, 2005.

KLINE, M.W.; VAN DYKE, R.B.; LINSEY, J.C.; GWYNNE, M.; CULNANE, M, DIAZ, C.; et al. For The Pediatric AIDS Clinical Trials Group 327 Study Team. Combination therapy with stavudine (D4T) plus didanosine (ddI) in children with human immunodeficiency virus infection. **Pediatrics** . n. 103, p: 62, 1999.

KROGSTAD, P.; UITTENBOGAART, C.H.; DICKOVER, R.; BRYSON, Y.J.; PLAEGER, S.; GARFINKEL, A. Primary HIV infection in infants: the effects of somatic growth on lymphocyte and virus dynamics. **Clin Immunol.** n. 92, p: 25-33, 1999.

LAMBERT, G.; THEA, D.M.; PLINER, V.; STEKETEE, R.W.; ABRAMS, E.J.; MATHESON, P. et al. Effect of maternal CD4+ cell count, acquired immunodeficiency syndrome, and viral load on disease progression in infants with perinatally acquired human immunodeficiency virus type 1 infection. **J Pediatr.** n. 130, p: 890-897, 1997.

MAIO, M.C; MONTEIRO, S; CHOR, D; FAERSTEIN, E; LOPES, C.S. Cor/raça no Estudo Pró-Saúde: resultados comparativos de dois métodos de autoclassificação no Rio de Janeiro, Brasil. **Cad. Saúde Pública.** v. 21, n. 1, p: 171-180, 2005.

MANAVI, K. A review on infection with human immunodeficiency virus. **Best Pract. Res. Clinic. Obstet. Gynaecol.** v. 20, n.6, p: 923-940, 2006.

MARQUES, H.H.S. Nutricional Evaluation and support for children infected with HIV. **REV. Paul. Med.**, 118 (5): 123-124, 2000.

MARQUES. H.H.S.; NEGRA, M.D. Biblioteca de Aids. 1 ed. **Barcelona: Permanyer Publications**; 2000.

MATIDA, L.H.; MARCOPITO, L.F., Grupo Brasileiro de Estudo da Sobrevida em Crianças com AIDS. Aumento do tempo de sobrevida das crianças com Aids - Brasil. Coordenação Nacional de DST-AIDS. **Boletim Epidemiológico** Ano XV; No 4. Outubro de 2001 a Março de 2002.

MAYAUX, M.J.; BURGARD, M.; TEGLAS, J.P.; COTTALORDA, J.; KRIVINE, A.; SIMON, F. Neonatal characteristics in rapidly progressive perinatally acquired HIV-1 disease. **JAMA.** v. 275, p: 606-610, 1996.

MELCHIOR, R. et al. Avaliação da estrutura organizacional da assistência ambulatorial em HIV/Aids no Brasil. **Rev. Saúde Pública**, São Paulo v.40, n.1, 2006.

MILLER, T.L.; MAWN, B.E.; ORAV, E.J.; WILK, D.; WEINBERG, G.A.; NICCHITTA, J.; et al. The effect of protease inhibitor therapy on growth and body composition in human immunodeficiency virus type 1-infected children. **Pediatrics.** n.107, p:77, 2001.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Coordenação Nacional de DST/AIDS. **Boletim Epidemiológico** Ano XV; n.4. Outubro de 2001 a março de 2002.

MINISTERIO DA SAÚDE. Recomendações para Profilaxia da Transmissão Vertical do HIV e Terapia Anti-Retroviral em Gestantes. Brasília, 2004.

Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em saúde. Programa nacional de DST e AIDS. Casos de AIDS (números e percentual) em indivíduos com 13 anos de idade ou mais, segundo categoria de exposição hierarquizada por sexo e ano de diagnóstico. Brasil, 1980-2004. **Boletim Epidemiológico AIDS e DST.** v.1, n.1, p.6, 2008.

MOFENSON, L.M.; KORELITZ, J.; MEYER, W.A.; BETHEL, J.; RICH, K.; PAHWA, S.; et al. The relationship between serum human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) RNA level, CD4 lymphocyte percent, and long-term mortality risk in HIV-1-infected children. **Journal Infect Dis** n. 175, p: 1029-1038, 1997.

MONTEIRO, M. G.S; SUDO, E.C; MARQUES, R.F. O; MOTA, D.M. Custos Envolvidos no Tratamento de Crianças Infectadas pelo HIV/aids no Município de São Luís. **Acta Farm. Bonaerense**. v. 23, n.4, p: 533-539, 2004.

NEGRA, M.D.; QUEIROZ, W.; NETO, C.S. Aids Pediátrico. In: Veronesi R, Focaccia R, Lomar A V. **Retrovíroses Humanas HIV/AIDS**. 1. ed, São Paulo: Atheneu, 1999.

NEMES, M.I.B. *et al.* Avaliação da qualidade da assistência no programa de AIDS: questões para a investigação em serviços de saúde no Brasil. **Cad. Saúde Pública**, Rio de Janeiro, v.20 sup, n.2, p. 5310-5321, 2004.

NOGUEIRA, I.A.L. et. al. Estudo da dispensação de medicamentos anti-retrovirais a pacientes infectados por HIV no serviço de farmácia do HC-UFG: primeiro passo na implementação da atenção farmacêutica. **Revista Eletrônica de Farmácia**. v. IV, n. 1, p: 104-112, 2007.

OBIMBO, E.M.; MBORI-NGACHA, D.A.; OCHIENG, J.O.; RICHARDSON, B.A.; OTIENO, P.A.; BOSIRE, R.; et al. Predictors of early mortality in a cohort of human immunodeficiency virus type 1-infected african children. **Pediatr Infect Dis J** n. 23, p: 536-543, 2004.

OLESKE. J.; MINNEFOR. A.; COOPER. R.; THOMAS. K.; CRUZ. A.; AHDIEH. H.; et al. Immune deficiency in children. **JAMA**. 249:2345-2349, 1983.

ORTIGÃO, M. B. AIDS in Children: Observations on Vertical Transmission. **Cad. Saúde Públ.** n. 11, p: 142-148, 1995.

PALUMBO, P.E.; RASHINO, C.; FISCUS, S.; PAHWA, S.; FOWLER, M.G.; SPECTOR, S.A.; et al. Predictive value of quantitative plasma HIV RNA and CD4+ lymphocyte count in HIV-infected infants and children. **JAMA**. n. 279, p: 756- 761,1998.

PHAM, P.; BARLETT, J.G. New drugs. FDA approves Lopinavir/Ritonavir (Kaletra). **The Hopkins HIV Report**. n.13, p : 2, 2001.

PINHEIRO NETO, C. D.; WEBER, R.; ARAUJO-FILHO, B.C; MIZIARA, I.D. Rinossinusites em crianças infectadas pelo HIV sob terapia anti-retroviral. **Rev. Bras. Otorrinolaringol.** v. 75, n. 1, p: 70-75, 2009.

PIZZO, P.A.; WILFERT, C.M AND THE PEDIATRIC AIDS SIENA WORKSHOP II. Markers and determinants of disease progression in children with HIV infection. **J AIDS and Hum Retrovirol.** n. 8, p: 30-44, 1995.

POWDERLY, W.G.; LANDAY, A.; LEDERMAN, M.M. Recovery of the immune system with antiretroviral therapy – The end of opportunism? **JAMA.** n. 280, p: 72-77, 1998.

PUTHANAKIT, T.; OBERDORFER, P.; AKARATHUM, N.; WANNARIT, P.; SIRISANTHANA, T.; SIRISANTHANA, V. Immune reconstitution syndrome after highly active antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus-infected Thai children. **Pediatr Infect Dis J.** n. 25, p: 53-58, 2006.

RACHID, M.; SCHECHTER, M. Manual de HIV/Aids. 3rd ed. Rio de Janeiro: **Revinter.** 181p, 1998.

RESINO, S.; RESINO, R.; MICHELOUD, D.; GUTIÉRREZ, D.G.; LÉON, J.A.; RAMOS, J.T.; et al. Long-term effects of highly active antiretroviral therapy in pretreated, vertically HIV type 1-infected children: 6 years of follow-up. **Clin Infect Dis** n. 42, p: 862-869, 2006.

ROMANELLI, R.M.C.; PINTO, J.A.; MELO, L.J.; VASCONCELOS, M.A.; PEREIRA, R.M. Effectiveness of dual and triple antiretroviral therapy in the treatment of HIV-infected children. **J Pediatr (Rio J).** n.82, p: 260-265. 2006.

ROUZIOUX, C.; COSTAGLIOLA, D.; BURGARD, M. Timing of mother-to-child transmission depends on maternal status. **AIDS.** n. 7, S: 49-52, 1997.

ROVIRA, M.T; ANTORN, M.T; PAYA, A; CASTELLANOS, E; MUR, A e CARRERAS, R. Human immunodeficiency virus infection in pregnant women, transmission and zidovudine therapy. **Eur. J. Obstetr. Ginecol. Reproduct. Biol.** v. 97, n. 1, p: 46-49, 2001.

SANTOS, J. V.; BATISTA DE CARVALHO, L. A.E.; PINA, M. E.S.R.T. O papel da Zidovudina na Erradicação da Transmissão Vertical da SIDA. **Latin American Journal of Pharmacy**. v.27, n. 2, p: 303-13, 2008.

SAULSBURG, F.T. The clinical course of human immunodeficiency virus infection in genetically identical children. **Clinical Infectious Diseases**. n. 24, p: 971-974, 1997.

SCARLATTI, G. Paediatric HIV infection. **Lancet**. n. 348, p: 863-868, 1996.

SCHARICH, D; COELHO, D.F; MOTTA, M.G.C. A cronicidade no processo saúde-doença repensando a epidemia de Aids após os antiretrovirais. **Rev Enferm UERJ**. v. 14, n. 3, p: 455-462, 2006.

SELIK, R.M.; LINDEGREN, M.L. Changes in deaths reported with human immunodeficiency virus infection among United States children less than thirteen years old, 1987 through 1999. **Pediatr Infect Dis J**. 22: 635-41, 2003.

SEPKOWITZ, K.A. AIDS – The first 20 years. **N Engl J Med**. n. 344, p: 1764-1772, 2001.

SESA. Secretaria de Saúde do Estado do Ceará. **Informe epidemiológico, AIDS**. p. 1, junho,2009.

SHARLAND, M.; WATKINS, A.M.; DALGLEISH, A.G.; CAMMACK, N.; WESTBY, M. Immune reconstitution in HAART-treated children with AIDS. **Lancet**. n. 352, p: 577-578, 1998.

SHEARER, W.T., QUINN, T.C.; LARUSSA, P.; LEW, J.F.; MOFENSON, L.; ALMY, S. Viral load and disease progression in infants infected with human immunodeficiency virus type 1. **N Engl J Med** n..336, p: 1337-1342, 1997.

SILVA, A. L. C. N; WAIDMAN, M. A. P; MARCON, S. S. Adesão e não-adesão à terapia anti-retroviral: as duas faces de uma mesma vivência. **Rev. bras. enferm.** v. 62, n. 2, p: 213-220, 2009 .

STEINBROOK, R. After Bangkok – expanding the global response to AIDS. **N Engl J Med.** n. 351, p: 738-742, 2004.

STOLLMEIER, D.M. Atenção farmacêutica aos pacientes pediátricos portadores de infecção pelo HIV e seus cuidadores. Mestrado em Farmácia. Florianópolis, 2004.

TOVO, P.; GABIANO, C.; PALOMBA, E.; DE MARTINO, M.; GALLI, L.; CAPPELLO, N.; et al. Prognostic factors and survival in children with perinatal HIV-1 infection. **Lancet.** n. 339, p: 1249-1253, 1992.

U.S. Food and Drug Administration. **Antiretroviral HIV drug and pediatric labeling information.** February 14, 2001.

UNAIDS. Relatório sobre a situação da epidemia de Aids. Disponível em: < <http://www.aids.gov.br>>. Acesso em abril de 2008.

UNICEF. The state of the world's children, 2006. New York: United Nations Children's Fund; 2005 (Report No. ISBN-13: 978-92-806-3916-2).

US. Drugs used in the Treatment of HIV Infection. January, 2008. Disponível em: <http://www.fda.gov/oashi/aids/virals.html>. Acessado em maio de 2009.

US. The Working Group on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-infected Children. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection. July, 2008. Disponível em: <http://aidsinfo.nih.gov/guidelines/>. Acessado em novembro de 2008.

VALENTINE, M.; JACKSON, C.R.; VAVRO, C.; WILFERT, C.M.; MCCLERNON, D.; CLAIR, M.; et al. Evaluation of surrogate markers and clinical outcomes in two-year follow-up of eighty-six human immunodeficiency virus-infected pediatric patients. **Pediatr Infect Dis J** . n. 17, p: 18-23, 1998.

VAZ, M.J.R.; BARROS, S.M.O. Redução da transmissão vertical do HIV: desafio para a assistência de enfermagem. **Rev.latino-am.enfermagem.** v. 8, n. 2, p. 41-46, abril 2000.

VIDAL, J.E; FRANÇA,F.O.S. Sucesso e desafios no combate à Aids: Garantia constitucional de saúde como direito da pessoa e obrigação do Estado é fundamental para a compreensão do

programa para enfrentar a epidemia de HIV/aids no Brasil. **Scientific American Brasil**. ed 79, 2008.

VIEIRA, M. B. C; CARDOSO, C. A. A. C.; CARVALHO, A. L.; FONSECA, E.B. M.; FREIRE, H. B. M. 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**. v. 18, n. 2, p: 82-86, 2008.

WHO. Scaling up ART in resource-limited settings: treatment guidelines for a public health approach; 2003 revision. Geneva: World Health Organization; 2004.

World Health Organization. Antiretroviral treatment of HIV infection in infants and children in resource-limited settings, towards universal access: Recommendations for a public health approach; 2005 revision. Geneva, Switzerland, 2005.

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

YOSHIMOTO, C. E; DINIZ, E. M. A; VAZ, F. A. C. Evolução clínica e laboratorial de recém-nascidos de mães HIV positivas. **Rev. Assoc. Med. Bras.** v. 51, n. 2, p. 100-105, 2005.

## ANEXO 1

## Avaliação laboratorial e farmacoterapêutica de crianças infectadas por vírus HIV-1 em um hospital de referência do Estado do Ceará.

Nº do Paciente: \_\_\_\_\_

### 1. Caracterização do Paciente

Nome(Iniciais): \_\_\_\_\_

Sexo: \_\_\_\_\_ Data de Nascimento: \_\_/\_\_/\_\_\_\_ Etnia: \_\_\_\_\_

Etnia/Cor:  branca  preta  amarela  parda  indígena  não informada  ignorada

Cidade de Residência: \_\_\_\_\_ UF: \_\_\_\_\_

Ano de diagnóstico da doença: \_\_\_\_\_

Fez tratamento de ARV durante a fase de recém-nascido:  sim  não

Se sim, Qual? \_\_\_\_\_

---



---



---

### 2. Caracterização da Doença

Mãe infectada:  sim  não

Forma de contágio da mãe:  Sexual  Drogas Injetáveis  Transfusão de Sangue

Uso de medicamento durante a gestação:  sim  não

Se sim, quais? \_\_\_\_\_

---



---

Caso de AIDS na criança :  sim  não

Sintomas:  sim  não

Uso Regular de Anti-Retroviral:  sim  não

Se sim, quais:

---



---



---

**3. Caracterização Imunofenotípica**

CD4	Carga Viral	Ano
		Ano 2006
		Ano 2007
		Ano 2008

## **ANEXO 2**



Universidade Federal do Ceará  
Comitê de Ética em Pesquisa

Of. Nº 352/08

Fortaleza, 09 de junho de 2008

Protocolo COMEPE nº 98/ 08

**Pesquisador responsável:** Maria Cristina Andrade Araújo

**Deptº./Serviço:** Laboratório Central de Saúde Pública do Estado do Ceará

**Título do Projeto:** "Avaliação, acompanhamento e monitoramento Laboratorial de crianças infectadas com o vírus HIV-1 atendidas em um laboratório de saúde pública do Estado do Ceará"

Levamos ao conhecimento de V.S<sup>a</sup>. que o Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Ceará – COMEPE, dentro das normas que regulamentam a pesquisa em seres humanos, do Conselho Nacional de Saúde – Ministério da Saúde, Resolução nº 196 de 10 de outubro de 1996 e complementares, aprovou o projeto supracitado na reunião do dia 05 de junho de 2008.

Outrossim, informamos, que o pesquisador deverá se comprometer a enviar o relatório final do referido projeto.

Atenciosamente,

Dra. Mirian Parente Monteiro  
Coordenadora Adjunta do Comitê  
de Ética em Pesquisa  
COMEPE/UFC

## ANEXO 3



GOVERNO DO ESTADO DO CEARÁ  
SECRETARIA DA SAÚDE

HOSPITAL SÃO JOSÉ DE DOENÇAS INFECCIOSAS

## COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA (CEP-HSJ)

Referente ao protocolo nº 010/2009

Folha de Rosto: 242434

CAAE: 0012.0.042.000-09

Instituições envolvidas: Hospital São José de Doenças Infecciosas  
Universidade Federal do Ceará-UFC

Título do Projeto: "Análise de dados laboratoriais de crianças portadoras de HIV-1 em uso de terapia de anti-retroviral no estado do Ceará"

Pesquisadora Responsável: Maria Cristina Andrade de Araújo

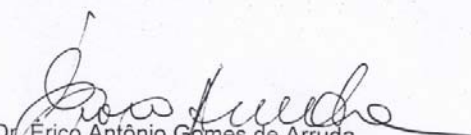
## PARECER CONSUBSTANCIADO

Analisamos o referido projeto de pesquisa, para retirada de pendências, no dia 18 de maio de 2009. Constatamos que as pendências elencadas no parecer consubstanciado exarado pelo CEP-HSJ, em 16 de março de 2009 foram resolvidas.

Diante do exposto, consideramos o projeto **aprovado**.

Lembramos a necessidade de envio de relatório do andamento do projeto (primeiro para 18 maio de 2010) e de relatório final, quando de sua conclusão, além de que qualquer mudança na proposta do estudo, deverá passar por uma prévia avaliação deste comitê. Outrossim, comunicamos que, mensalmente, o CEP-HSJ está monitorando pesquisas em execução no Hospital São José de Doenças Infecciosas.

Fortaleza, 20 de maio de 2009.

  
Dr. Érico Antônio Gomes de Arruda  
Vice-Coordenador do CEP/HSJ



