

UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS
DOUTORADO EM CIÊNCIAS MÉDICAS

ALBERTO NOVAES RAMOS JÚNIOR

PADRÕES E TENDÊNCIAS DE MORBIMORTALIDADE E
SOBREVIDA EM CRIANÇAS COM AIDS NO BRASIL

FORTALEZA

2011

ALBERTO NOVAES RAMOS JÚNIOR

**PADRÕES E TENDÊNCIAS DE MORBIMORTALIDADE E
SOBREVIDA EM CRIANÇAS COM AIDS NO BRASIL**

Tese submetida à Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para obtenção do grau de Doutor em Ciências Médicas.

Área de Concentração: Epidemiologia e Avaliação em Saúde

Orientador: Prof. Dr. Jörg Heukelbach

FORTALEZA

2011

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Biblioteca de Ciências da Saúde

-
- R141p Ramos Júnior, Alberto Novaes
Padrões e tendências de morbimortalidade e sobrevida em crianças com aids no Brasil /
Alberto Novaes Ramos Júnior. – 2011.
310 f. : il.
- Tese (Doutorado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Programa
de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Fortaleza, 2011.
Fortaleza, 2011.
Orientação: Prof. Dr. Jörg Heukelbach
1. Síndrome de Imunodeficiência Adquirida 2. Criança 3. Epidemiologia 4. Morbidade
5. Mortalidade 6. Análise de Sobrevida I. Título.

CDD 616.9792

ALBERTO NOVAES RAMOS JÚNIOR

**PADRÕES E TENDÊNCIAS DE MORBIMORTALIDADE E
SOBREVIDA EM CRIANÇAS COM AIDS NO BRASIL**

Tese submetida à Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para obtenção do grau de Doutor em Ciências Médicas, Área de Concentração: Epidemiologia e Avaliação em Saúde.

Aprovada em: 29 de março de 2011

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Jörg Heukelbach (Orientador)

Universidade Federal do Ceará

Dra. Luiza Harunari Matida

Programa Estadual de Controle de DST/AIDS de São Paulo

Prof. Dr. Roberto de Andrade Medronho

Universidade Federal do Rio de Janeiro

Prof. Dr. Marcelo Luiz Carvalho Gonçalves

Universidade Gama Filho

Prof. Dr. Álvaro Jorge Madeiro Leite

Universidade Federal do Ceará

Prof. Dra. Terezinha do Menino Jesus Silva Leitão

Universidade Federal do Ceará



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
FACULDADE DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA CLÍNICA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS

ATA DA SESSÃO DA DEFESA DE TESE DE DOUTORADO DE **ALBERTO NOVAES RAMOS JÚNIOR**, REALIZADA NO DIA VINTE E NOVE DE MARÇO DE DOIS MIL E ONZE.

1 Às **quatorze horas** do dia **vinte e nove de março de dois mil e onze**, no Auditório Paulo
2 Marcelo, da Universidade Federal do Ceará, realizou-se a 23ª. Sessão de Defesa da Tese de
3 Doutorado de autoria de **ALBERTO NOVAES RAMOS JÚNIOR**. O trabalho tinha como título:
4 “**PADRÕES E TENDÊNCIAS DE MORBIMORTALIDADE E SOBREVIDA EM CRIANÇAS**
5 **COM AIDS NO BRASIL**”. Compunham a Banca Examinadora os professores doutores:
6 **ROBERTO DE ANDRADE MEDRONHO, LUIZA HARUNARI MATIDA, MARCELO**
7 **LUIZ CARVALHO GONÇALVES, ÁLVARO JORGE MADEIRO LEITE, TEREZINHA**
8 **DO MENINO JESUS SILVA LEITÃO e JORG HEUKELBACH (ORIENTADOR)**. A sessão
9 foi aberta pela Coordenadora do Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas professora
10 doutora **GEANNE MATOS DE ANDRADE**, que apresentou a Banca Examinadora e passou a
11 palavra ao orientador afim de que apresentasse o candidato. Após a exposição, seguiu-se o
12 processo de arguição do doutorando. O primeiro examinador foi o professor doutor. **ROBERTO**
13 **DE ANDRADE MEDRONHO** Logo após procederam à arguição os professores doutores
14 **LUIZA HARUNARI MATIDA, MARCELO LUIZ CARVALHO GONÇALVES e ÁLVARO**
15 **JORGE MADEIRO LEITE e TEREZINHA DO MENINO JESUS SILVA LEITÃO** Em
16 seguida a Banca Examinadora se reuniu reservadamente a fim de avaliar o desempenho do
17 candidato. Por unanimidade a Banca Examinadora considerou **APROVADO** o trabalho do
18 doutorando. Nada mais havendo a relatar a sessão foi encerrada às 19:00 horas.

Prof. Dr. Jorg Heukelbach
(Orientador)

Dra. Luiza Harunari Matida
(CRT DST/Aids-SP)

Prof. Dr. Roberto de Andrade Medronho
(UFRJ)

Prof. Dr. Marcelo Luiz Carvalho Gonçalves
(Universidade Gama Filho)

Prof. Dr. Álvaro Jorge Madeiro Leite
(UFC)

Profª. Dra. Terezinha do Menino Jesus Silva Leitão
(UFC)

AGRADECIMENTOS

A opção de trabalhar nesta tese, por meio de diferentes abordagens, com padrões e tendências de morbimortalidade e sobrevida em crianças com aids, foi o resultado de encontros, experiências e oportunidades que me foram proporcionados principalmente ao longo dos últimos dez anos. Inevitavelmente, ao longo deste percurso, muitas pessoas contribuíram decisivamente para construção e conclusão desse trabalho e, em última instância, com a minha formação.

A participação, no período de 1996 a 1999, nas ações do Programa de Assistência Integral à Gestante HIV Positiva, no Rio de Janeiro, liderado pela Professora Susie Andries Nogueira (Universidade Federal do Rio de Janeiro), excepcional figura humana, representa um marco. Minha atuação direta como infectologista em formação durante residência médica (via Serviço de Doenças Infecciosas e Parasitárias), em equipe multiprofissional, no acompanhamento integral dessas gestantes e de suas crianças expostas, permitiu que me envolvesse em vivências significativas, tanto do ponto de vista da saúde individual quanto coletiva. Paralelamente, o envolvimento na articulação junto à sociedade para a garantia de acesso a todas as medidas voltadas para a prevenção dessa modalidade de transmissão possibilitou maior percepção sobre as questões mais amplas envolvidas, como as sociais, as econômicas, as culturais, as comportamentais, entre outras. A ela, grande mestre, pediatra dedicada e, sobretudo, exemplo de cidadã, reitero agradecimento e homenagem especiais, pela participação na base de minha formação clínica e humanista.

Aliada à minha formação clínica, a formação que tive no Núcleo de Estudos de Saúde Coletiva (atual Instituto de Estudos de Saúde Coletiva), durante a graduação em Medicina na UFRJ (1990 a 1995), seja como monitor em Medicina Preventiva entre 1993 e 1995 seja durante o Mestrado em Saúde Coletiva (1999 a 2001), foi fundamental. Possibilitou que eu pudesse ampliar minha capacidade interpretativa do processo que envolve as complexas relações entre saúde e doença, incluindo as questões relacionadas às desigualdades em saúde. Por isso, a homenagem a todos(as) os(as) professores(as) dessa instituição com quem tive o prazer de conviver e de aprender-a-aprender é imprescindível. Em especial, sinceros agradecimentos aos professores: Diana Maul de Carvalho, Guilherme Loureiro Werneck, Roberto de Andrade Medronho, Volney de Magalhães Câmara, Márcia Gomide da Silva Mello, Ronir Raggio Luiz, Claudia Medina Coeli, Antonio José Leal Costa, Pauline Lorena Kale, Katia Vergetti Bloch, Maurício de Andrade Pérez, Letícia Fortes Legay,

Anamaria Testa Tambellini, Marisa Palacios da Cunha e Melo de Almeida Rego, Luiz Fernando Rangel Tura e Basilio de Bragança Pereira.

Posteriormente, tive a oportunidade de atuar, no período de 2001 a 2007, como membro do Comitê Nacional de Epidemiologia do atual Departamento Nacional de Controle de DST, Aids e Hepatites Virais (Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde), o que me possibilitou inserção na discussão sobre as políticas nacionais voltadas para a vigilância de casos de aids. Em 2003, foram estabelecidas novas definições de caso no país tanto para adultos quanto para crianças, momento em que integrei a comissão de organização, redação e revisão do documento final (publicado em 2004). Os ricos e intensos debates transitaram entre aspectos específicos da rede de serviços de saúde do Sistema Único de Saúde, garantia de sensibilidade e especificidade dos critérios de definição, aspectos específicos da clínica, bem como comparabilidade internacional. Para as crianças, essa revisão representou uma grande mudança da abordagem pelas equipes de vigilância epidemiológica, passando a estar em maior sintonia com a clínica.

Ainda nesse período, tive a honra de conhecer como colega, membro do referido comitê, a Dra. Luiza Harunari Matida (Programa Estadual de Controle de DST/Aids de São Paulo), exemplo de profissional, com olhar crítico e reflexivo, a quem também agradeço, em especial pela sintonia desde os primeiros debates e conversas. Este encontro foi decisivo.

Em 2005, Dra. Luiza convidou-me para apoiar a análise de dados de uma parte específica e final referente ao estudo que ela coordenara: o Primeiro Estudo Nacional de Sobrevida em Crianças com Aids no Brasil, que compôs uma coorte de 1983 a 1999. Esta parceria resultou em um convite adicional em 2006, para eu atuar diretamente como assistente de coordenação do Segundo Estudo Nacional de Sobrevida em Crianças com Aids (coorte 1999-2002), induzido pelo Ministério da Saúde como estudo estratégico para o país, que acompanhou a evolução das crianças até 2007. Esta tese é composta por parte desse estudo nacional, agregando-se a abordagem de bancos nacionais de morbidade e mortalidade intensamente trabalhados nas fases preliminares do segundo estudo de sobrevida.

Em meio ao desenvolvimento da tese, em 2008, sou surpreendido por novo convite feito pela Dra. Luiza para eu compor a equipe do estudo de Avaliação da Transmissão Vertical do HIV no Estado de São Paulo – Brasil, especificamente na análise de dados. Este convite abriu espaço para aprofundar o conhecimento sobre o tema e amadurecer algumas questões por meio da minha participação em diferentes espaços de discussão no estado de São Paulo. Agradeço a oportunidade e a acolhida que tive pelos profissionais do Centro de Referência e Treinamento-DST/Aids do Estado de São Paulo (CRT-DST/Aids), em especial

por sua diretora, Dra. Maria Clara Gianna, Coordenadora do Programa Estadual de DST/Aids de São Paulo.

Assim, reforço os meus sinceros agradecimentos à Dra. Luiza Harunari Matida, amiga e companheira de militância no campo da saúde pública envolvendo a infecção pelo HIV e a aids em crianças e gestantes, pelas oportunidades abertas durante o convívio ao longo dos últimos sete anos.

Também em caráter especial, muito mais do que orientador, o Professor Jörg Heukelbach representa um grande amigo que, com tranquilidade, disponibilidade e, sobretudo, olhar crítico, determinado e experiente, tornou o processo de doutoramento ainda mais rico do ponto de vista científico e pessoal. A parceria desde 2004, nesse em outros projetos nacionais e internacionais, possibilitaram o meu contato com novos horizontes no campo da epidemiologia. A ele meus sinceros agradecimentos e homenagem por ter assumido o desafio dessa orientação e pela confiança no aluno, em todos os momentos.

Não posso de deixar de agradecer ainda:

- Ao Dr. Norman George Hearst, *University of California (San Francisco)* – *Department of Family and Community Medicine*, pelas reflexões críticas a distância e pelas oportunidades que me foram dadas para intensos debates relativos aos diferentes temas abordados ao longo desta tese e do desenvolvimento do Segundo Estudo Nacional de Sobrevida em Crianças com Aids.

- Aos membros da técnica do Grupo Brasileiro do Estudo de Sobrevida em Crianças com Aids, do qual faço parte: Heloisa Helena de Souza Marques, Jörg Heukelbach, Luiza Harunari Matida, Marinella Della Negra, Norman George Hearst e Regina Célia de Menezes Succi.

- Aos profissionais de saúde que participaram, durante diferentes momentos, do processo de desenvolvimento do Segundo Estudo Nacional de Sobrevida em Crianças com Aids: Adélia de Araújo Bispo, Adriana Sañudo, Adriana Valéria Assunção Ramos, Alberto Enildo de O. M. da Silva, Alexandre Gonçalves, Ana Silvia da Paixão Gibbons, Aparecida Helena Utuni Facuri, Arlete Cecília Martins Dias, Aroldo Prohmann de Carvalho, Bianca Rezende Lucarevski, Carlos Alberto Correa, Carmem Lúcia Oliveira da Silva, Dalel Haddad, Denise Aparecida Rocha, Eduardo Caminada Jr, Elizabete Pires Yamaguti, Fátima Sumaya, Heloisa Helena de Souza Marques, Jorge Pinto, Jória Viana Guerreiro, Katharine Santos de Freitas, Leidiane Valente da Silva, Lílian de Mello Lauria, Maly de Albuquerque, Márcia Maria Ferreiro Janini Dal Fabbro, Maria Iracema Saraiva Heyr, Maria Cecília Goi Porto Alves, Maria Célia Cervi, Maria Cristina Seixas Barbosa, Maria de Jesus Freitas de Alencar,

Maria do Carmo Ferreira, Maria Helena Serpa Teixeira, Marinella Della Negra, Marion Burger, Mylva Fonsi, Neuza Uchiyama, Olinda Keiko Mizuta, Regina Célia de Menezes Succi, Rosângela Mendes Coelho, Roseane Elena Martello, Sandra Fagundes Moreira Silva, Simone Garcia Bernardes, Sirlene Caminada, Sueny da Silva Martins, Suzane Cerutti Kummer, Teresa Maria Isaac Nishimoto e Wedja Sparinger.

- Aos serviços envolvidos durante o Segundo Estudo Nacional de Sobrevida em Crianças com Aids: **Acre:** *os quatro casos registrados na base de dados do SINAN não foram identificados/localizados no Serviço de Assistência Especializada (SAE) em HIV/Aids; **Alagoas:** Centro de Referência de Doenças Tropicais (Maceió), Posto de Atendimento Médico Salgadinho (Maceió), Hospital Universitário Professor Alberto Antunes da Universidade Federal de Alagoas (Maceió); **Amazonas:** Fundação de Medicina Tropical de Manaus (Manaus); **Amapá:** SAE de Macapá (Macapá); **Bahia:** Centro de Referência em DST/HIV/Aids de Feira de Santana (Feira de Santana), Centro de Referência Estadual de Aids da Bahia (Salvador), Complexo Hospitalar Universitário Professor Edgard Santos da Universidade Federal da Bahia (Salvador), Centro de Referência em DST/Aids de Vitória da Conquista (Vitória da Conquista); **Ceará:** Hospital São José de Doenças Infecciosas (Fortaleza), Centro de Referência Francisco Luiz da Costa (Sobral); **Distrito Federal:** Centro de Saúde de Brasília nº 01 – Hospital Dia (Brasília), Hospital Regional de Taguatinga (Brasília), Hospital Regional da Asa Sul (Brasília), Unidade Mista de Brasília (Brasília); **Espírito Santo:** Hospital Infantil Nossa Senhora da Glória (Vitória); **Goiás:** Hospital Anuar Adad / Hospital de Doenças Tropicais (Goiânia); **Maranhão:** Hospital Universitário – Unidade Materno Infantil da Universidade Federal do Maranhão; **Mato Grosso:** Centro Estadual de Referência em Média e Alta Complexidade de Mato Grosso (Cuiabá), Hospital Universitário Júlio Müller da Universidade Federal de Mato Grosso (Cuiabá), Centro de Saúde Jardim Guanabara de Rondonópolis (Rondonópolis); **Mato Grosso do Sul:** Centro Regional de Atendimento Especializado de Aquidauana (Aquidauana), Clínica Especializada em Doenças Infecciosas e Parasitárias de Campo Grande (Campo Grande), Santa Casa de Misericórdia de Campo Grande (Campo Grande), Hospital Adventista do Pênfigo (Campo Grande), Hospital Universitário Maria Aparecida Pedrossian da Universidade Federal de Mato Grosso do Sul (Campo Grande), Centro de Especialidade Médicas Tiyokaio Oshiro (Nova Andradina); **Minas Gerais:** Centro de Treinamento e Referência e Doenças Infecciosas e Parasitárias Orestes Diniz da Universidade Federal de Minas Gerais (Belo Horizonte), Policlínica Carlos Espírito Santo – Alto São João (Montes Claros), Policlínica Municipal de São Lourenço (São Lourenço), Hospital Escola da Universidade Federal do

Triângulo Mineiro (Uberaba); **Pará:** Unidade de Referência Materno Infantil e Adolescente (URE-MIA) (Belém), Hospital Universitário João de Barros Barreto da Universidade Federal do Pará (Belém), Centro de Atenção à Saúde em Doenças Infecciosas Adquiridas (Casa Dia) (Belém); **Paraíba:** Hospital Clementino Fraga (João Pessoa); **Paraná:** Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná (Curitiba), Centro Regional de Especialidades Metropolitano (Curitiba), Hospital Pequeno Príncipe (Curitiba), Unidade de Saúde Mãe Curitibana (Curitiba), SAE em DST/Aids de Ponta Grossa (Ponta Grossa); **Pernambuco:** Instituto Materno Infantil Professor Fernando Figueira (Recife); **Piauí:** Hospital Infantil Lucídio Portella (Teresina), Instituto de Doenças Tropicais Natan Portela (Teresina); **Rio de Janeiro:** Hospital Municipal Miguel Couto (Rio de Janeiro), Instituto de Pediatria e Puericultura Martagão Gesteira (Rio de Janeiro), Hospital Universitário Gaffrée e Guinle da Universidade do Rio de Janeiro (Rio de Janeiro), Hospital Municipal Jesus (Rio de Janeiro), Hospital da Lagoa (Rio de Janeiro), Hospital Escola São Francisco de Assis (Rio de Janeiro), Instituto Fernandes Figueira (Rio de Janeiro), Hospital Municipal Raphael de Paula Sousa (Rio de Janeiro), Hospital Cardoso Fontes (Rio de Janeiro), Instituto Estadual de Infectologia São Sebastião (Rio de Janeiro), Hospital Universitário Pedro Ernesto da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (Rio de Janeiro), Hospital dos Servidores do Estado – Rio de Janeiro (Rio de Janeiro), Hospital Municipal Souza Aguiar (Rio de Janeiro); **Rio Grande do Norte:** Hospital Giselda Trigueiro (Natal); **Rio Grande do Sul:** SAE em DST/Aids de Gravataí (Gravataí), SAE em DST/Aids de Lajeado (Lajeado), SAE em DST/Aids de Novo Hamburgo (Novo Hamburgo), Centro Municipal de Atendimento em DST/Aids de Porto Alegre (Porto Alegre), Hospital da Criança Santo Antônio (Porto Alegre), SAE em DST/Aids de Partenon (Porto Alegre), Hospital de Clínicas de Porto Alegre da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (Porto Alegre), Hospital da Criança Conceição (Porto Alegre), Hospital Universitário de Santa Maria da Universidade Federal de Santa Maria (Santa Maria), SAE em DST/Aids de Sapucaia do Sul (Sapucaia do Sul), SAE em DST/Aids de Uruguaiana (Uruguaiana); **Rondônia:** SAE de Porto Velho (Porto Velho), Centro de Medicina Tropical de Rondônia - CEMETRON (Porto Velho); **Roraima:** SAE de Porto Velho (Porto Velho), Centro de Medicina Tropical de Rondônia – CEMETRON (Porto Velho) de Boa Vista (Boa Vista), Hospital Materno Infantil Nossa Senhora de Nazareth (Boa Vista); **Santa Catarina:** Ambulatório de DST/Aids de Blumenau (Blumenau), Hospital Infantil Joana de Gusmão (Florianópolis), Centro de Referência em Doenças Infecciosas de Itajaí (Itajaí); **São Paulo:** Hospital de Clínicas da Universidade de Campinas (Campinas), Hospital e Maternidade Celso Pierro da Pontifícia Universidade Católica de Campinas (Campinas), Hospital Municipal Dr.

Mário Gatti (Campinas), SAE em DST/Aids de Franca (Franca), Ambulatório da Criança de Guarulhos (Guarulhos), Unidade Hospitalar de Peruíbe (Peruíbe), SAE em DST/Aids de Pirassununga (Pirassununga), SAE em DST/Aids de Praia Grande (Praia Grande), Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo (Ribeirão Preto), Seção Núcleo Integrado de Atendimento à Criança de Santos (Santos), SAE em DST/Aids de São Carlos (São Carlos), Centro de Referência em Moléstias Infecciosas de São José dos Campos (São José dos Campos), Instituto de Infectologia Emílio Ribas (São Paulo), Centro de Atendimento da Disciplina de Infectologia Pediátrica da Universidade Federal de São Paulo (São Paulo), Centro de Referência e Treinamento DST/Aids de São Paulo (São Paulo), Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (São Paulo), SAE em DST/Aids da Lapa (São Paulo), SAE em DST/Aids de Jardim Mitsutani (São Paulo), Centro de Referência em DST/Aids de Santo Amaro (São Paulo), Ambulatório de Especialidades Ceci (São Paulo), Centro de Referência em DST/Aids de Nossa Senhora do Ó (São Paulo), SAE em DST/Aids de Cidade Líder II (São Paulo), SAE em DST/Aids de Fidélis Ribeiro – São Miguel (São Paulo), SAE em DST/Aids de Santana (São Paulo), Centro de Referência em DST/Aids da Penha (São Paulo); **Sergipe:** Centro de Especialidades Médicas de Aracaju (Aracaju); **Tocantins:** Hospital de Doenças Tropicais do Tocantins (Araguaína).

- À Fundação Primeira de São Vicente para o Desenvolvimento Cultural, Científico e de Prestação de Serviços (FUNDASV) que, com o apoio técnico e financeiro do Ministério da Saúde/Secretaria de Vigilância em Saúde/Departamento de DST, Aids e Hepatites Virais, via Projeto de Cooperação Técnica Internacional AD/BRA/03/H34 entre o Governo Brasileiro e o Escritório das Nações Unidas sobre Drogas e Crime (*United Nations Office on Drugs and Crime – UNODC*), possibilitou a execução do Segundo Estudo Nacional de Sobrevida em Crianças com Aids.

- A todos que compõem o Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, em especial aos professores doutores José Julio Costa Sidrim e Geanne Matos de Andrade, pela dedicação ao programa, bem como à senhora Ivone Mary Fontenele de Sousa, pelo apoio incondicional a todas as demandas apresentadas.

- Aos professores doutores Álvaro Jorge Madeiro Leite e Terezinha do Menino Jesus Silva Leitão, colegas professores da Universidade Federal do Ceará, pela disponibilidade e pelas valiosas sugestões no processo de qualificação desta tese.

- À chefia do Departamento de Saúde Comunitária, pelo apoio e pela liberação parcial de minhas funções de professor ao longo do desenvolvimento do doutorado.

- Aos professores do Departamento de Saúde Comunitária Ricardo José Soares Pontes, Maria Vaudelice Mota e Carlos Henrique Morais de Alencar, pela amizade e confiança, desde a tomada de decisão do início do doutorado.

- Agradecimento especial à colega de trabalho, Dra. Jaqueline Caracas Barbosa, grande amiga e cuidadora ao longo de toda esta caminhada. Serei eternamente grato pelo interesse e incentivo irrestritos em todos os momentos.

- Às colegas de trabalho e também amigas Dominik Garcia Araújo Fontes e Zenaide Fernandes de Queiroz, pelo carinho e apoio ao aluno ao longo de todo o processo administrativo relacionado.

- Aos meus amores, Adriana Valéria e Maria Clara (“e quem mais chegar...”), minhas fontes de paz e alegria. Adriana, por ter suportado anos de desordem, e que com carinho, incentivos e críticas permitiu as condições para que o trabalho se realizasse. Maria Clara, nascida no início do doutoramento, pela compreensão das irritações passageiras e da ausência paternas bem como da importância dos materiais da tese expostos em casa. A elas, mais que agradecimentos, ofereço todo meu sincero amor.

- Aos meus queridos-grandes pais, Lia e Alberto, exemplos de vida e dedicação, pelo interesse e incentivo em todos os momentos de minha vida. Reconheço cada vez mais, em cada passo em minha vida, o esforço que fizeram (e ainda fazem) de seus meios e de seus anos de vida para que eu tivesse condições de seguir meus estudos e minha vida, que resultaram em parte e em última análise na conclusão dessa tese.

- Às minhas lindas irmãs, Amanda, Mônica e Simone, grandes companheiras de vida; e aos meus “grandes e pequenos” sobrinhos, Renan, Dudu e Matheus pela renovação dos olhares. Ao meu cunhado Rinaldo pelo apoio e carinho à minha família no dia-a-dia. Enfim, a toda minha família, pela compreensão diante das grandes ausências e “turbulências”, assim como pelo estímulo constante e irrestrito.

RESUMO

A infecção pelo HIV/aids em crianças vem sendo eliminada como problema de saúde pública em países desenvolvidos, mas mantém elevada carga de morbimortalidade naqueles em desenvolvimento. O Brasil se destaca pela política consistente de controle, especialmente pela adoção universal/gratuita da HAART em 1996. Esta tese visa caracterizar padrões e tendências de morbimortalidade e sobrevida em crianças com aids no país. Foram estruturados dois blocos analíticos: 1) estudos nacionais de morbimortalidade por aids em crianças, 2) estudos nacionais de sobrevida em crianças com aids. No primeiro bloco realizou-se estudo ecológico do tipo série temporal (1984-2008) de casos (14.314) e óbitos (5.041) por aids no Brasil, regiões e grupos etários (0-12 e 0-4 anos), baseado na análise dos respectivos coeficientes por modelos de regressão polinomial, diferença percentual e razões nas eras pré-HAART e HAART. Adicionalmente, realizou-se análise de tendência temporal (1999-2007) da mortalidade por causas múltiplas relacionadas à infecção pelo HIV/aids em crianças infectadas no Brasil (2.191/680.736) pela estimativa da razão de chances de mortalidade (MOR). No segundo bloco, realizou-se estudo de coorte retrospectiva, multicêntrico-nacional, de sobrevida em crianças com aids (920 crianças, 1999-2002, até 2007) e fatores associados, com análise integrada ao primeiro estudo nacional (914 crianças, 1983-1998, até 2002) para verificação de tendências de sobrevida e padrões de ocorrência de diagnóstico tardio e doenças definidoras de aids. Os resultados demonstram que o Brasil apresenta redução da tendência temporal da morbimortalidade da aids após a adoção da HAART, mas com grandes desigualdades regionais. As regiões mais pobres do país (Norte/Nordeste) apresentaram o pior cenário para mortalidade ($p < 0,001$), apesar da concentração de casos e óbitos nas regiões mais desenvolvidas (Sul/Sudeste). Para a incidência, o Nordeste evoluiu com estabilização ($p < 0,001$); o Sul apresenta tendência crescente para crianças 0-4 anos ($p < 0,001$) e os maiores coeficientes do país em ambos grupos etários. O coeficiente de mortalidade por causas não relacionadas ao HIV/aids entre 1999-2007 era estável (0,08/100.000 habitantes). A MOR indica tendência de crescimento destas causas entre 2000-2007 (1,18 *versus* 1,85), embora não significativa ($p = 0,413$); não foi verificada tendência de causas específicas neste grupo. A probabilidade de sobrevida em 60 meses foi de 0,88 (IC 95%: 0,86-0,91), com menor sobrevida para crianças com <1 ano ($p = 0,013$), categoria C ($p < 0,001$), doenças oportunistas ($p < 0,001$) e sem TARV ($p < 0,001$). Nos estudos nacionais, houve, respectivamente, 420 (46%) e 109 (11,8%) óbitos, com tendência de ampliação da sobrevida ($p < 0,001$), variando de 0,20 (<1988) a 0,90 (2001-2002), e também pós-HAART (0,41 *versus* 0,84, $p < 0,001$). Houve redução do diagnóstico tardio e de doenças definidoras em crianças nascidas ($p = 0,009$ e $p < 0,001$) e diagnosticadas pós-HAART ($p = 0,004$ e $p < 0,001$), com proporções ainda elevadas na segunda coorte (47,7% *versus* 36,1% e 80,7% *versus* 50,8%); doenças bacterianas e pneumocistose mantiveram importância, com menor grau. Conclui-se que a morbimortalidade da aids em crianças no país vem sendo reduzida, sobretudo pós-HAART. A sobrevida ampliou-se significativamente, tornando a aids uma condição crônica, com desafios inerentes. Mas desigualdades regionais indicam implementação diferenciada das ações, com pior cenário nas regiões mais pobres, com aspectos ainda da era pré-HAART. Adicionalmente, o estudo revela questões importantes relacionadas à cobertura/qualidade da atenção à saúde da mulher (em especial pré-natal e planejamento familiar) e às crianças expostas/infectadas pelo HIV bem como à complexidade da dinâmica de transmissão do HIV-1 no país.

Palavras-chave: Síndrome de imunodeficiência adquirida. Vírus da imunodeficiência humana. Criança. Brasil. Epidemiologia. Morbidade. Mortalidade. Análise de sobrevida.

ABSTRACT

HIV/AIDS infection among children is in the process of being eliminated as a public health problem in high-income countries, but still maintains an elevated level of morbidity-mortality in developing nations. Brazil stands out for its consistent HIV/AIDS control policy, particularly its adoption of free and universal distribution of HAART in 1996. This thesis describes the patterns and trends of morbidity-mortality and survival in children with AIDS in Brazil. Two analytical groupings were formed: 1) national studies of AIDS morbidity-mortality in children, 2) national survival studies in children with AIDS. In the first group, an ecological time-series study was undertaken (1984-2008) on cases (14,314) and deaths (5,041) from AIDS in Brazil by region and age group (0-12 and 0-4 years), based on an analysis of the respective rates using polynomial regression, percentage differences and ratios in the pre-HAART and HAART eras. In addition, a temporal trend analysis was done (1999-2007) on mortality from the various causes related to HIV/AIDS infection in children in Brazil (2,191/680,736) using Mortality Odds Ratio (MOR). Among the second group, a multi-centric, national retrospective cohort study of survival of children with AIDS (920 children, 1999-2002, until 2007) and associated factors was conducted with integrated analysis of the first national study (914 children, 1983-1998, until 2002) for verification of survival trends and occurrence patterns of late diagnosis and AIDS-defining diseases. The results point to the fact that Brazil shows a reduction of AIDS morbidity and mortality after the implementation of HAART, but with large regional disparities. The poorest regions of the country (North/Northeast) showed the worst trend for mortality ($p < 0.001$), despite the concentration of cases and deaths in the most developed regions (South/Southeast). In terms of incidence, evolution in the Northeast stabilized ($p < 0.001$), whereas the South showed increasing trends for children aged 0-4 ($p < 0.001$), with the highest national rates for both age groups. The mortality rate from causes not related to HIV/AIDS between 1999 and 2007 was stable (0.08/100,000 population). The MOR indicates an increasing trend of these causes from 2000-2007 (1.18 versus 1.85), although not statistically significant ($p = 0.413$). A trend of specific causes was not identified in this group. The probability of survival at 60 months was 0.88 (CI 95%: 0.86-0.91), with the lowest survival rates among children <1 year of age ($p = 0.013$), category C ($p < 0.001$), opportunistic diseases ($p < 0.001$) and without ART ($p < 0.001$). In the national studies there were, respectively, 420 (46%) and 109 (11.8%) deaths, with a trend for increased survival ($p < 0.001$), varying from 0.20 (<1988) to 0.90 (2001-2002) post-HAART (0.41 versus 0.84, $p < 0.001$). There was a reduction in late diagnosis and AIDS-defining diseases in children born ($p = 0.009$ and $p < 0.001$) and diagnosed post-HAART ($p = 0.004$ and $p < 0.001$), though with elevated frequencies still seen in the second cohort (47.7% versus 36.1% and 80.7% versus 50.8%). Bacterial diseases and pneumocystosis remained important, but to a lesser degree. It is concluded that morbidity-mortality due to AIDS among Brazilian children has been declining, principally after the adoption of HAART. Survival increased significantly to the point of making AIDS a chronic condition with inherent challenges. However, there were regional inequalities with differences in the implementation of control activities, and worse conditions in the poorest regions, still showing characteristics of the pre-HAART era. In addition, the study reveals important issues related to coverage/quality of health care for women (particularly pre-natal care and family planning) and for children exposed to or infected with HIV, as well as to the dynamics of HIV-1 transmission in Brazil.

Keywords: Acquired Immunodeficiency Syndrome. Human Immunodeficiency Virus. Brazil. Child. Epidemiology. Morbidity. Mortality. Survival Analysis.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Proporção de casos de aids em crianças (0 a 12 anos de idade), segundo ano de diagnóstico e categorias de exposição. Brasil, 1984 a 2008.....	34
Figura 2 – Coeficiente de incidência de aids em crianças (0 a 12 anos de idade), segundo ano de diagnóstico da aids e grupo etário (0 a 12 anos, 0 a 4 anos e 5 a 12 anos). Brasil, 1984 a 2008	35
Figura 3 – Coeficiente de mortalidade por aids em crianças (0 a 12 anos de idade), segundo ano de diagnóstico e grupo etário (0 a 12 anos, 0 a 4 anos e 5 a 12 anos). Brasil, 1984 a 2008	36
Figura 4 – Fluxograma das etapas dos dois blocos analíticos do estudo.....	77
Figura 5 – Condições e causas de óbito na DO, com detalhamento das linhas de causas (partes I e II)	83
Figura 6 – Série histórica dos coeficientes de incidência (SINAN) e de mortalidade (SIM) por aids em crianças, segundo grupos etários (0 a 4 anos e 0 a 12 anos), com delimitação dos períodos dos dois estudos nacionais de sobrevida (linhas verticais tracejadas; seleção da população do estudo – linhas horizontais completas – e seguimento – linhas horizontais tracejadas) e do início da adoção de HAART (linha vertical completa, 1996). Brasil, 1984 a 2008	86
Figura 7 – Base populacional, sequência de amostragem e população do Segundo Estudo Nacional de Sobrevida em Crianças com Aids. Brasil, 1999 a 2002	91
Figura 8 – Municípios com pelo menos um caso de aids notificado (mapas superiores) e um óbito registrado (mapas inferiores) relacionado à aids em crianças (0 a 12 anos de idade), segundo períodos de anos das eras pré-HAART e HAART. Brasil, 1984 a 2008	101
Figura 9 – Razão de coeficientes de incidência de aids (gráfico superior) e de coeficientes de mortalidade por aids (gráfico inferior) na era HAART em relação à era pré-HAART em crianças (0 a 12 anos e 0 a 4 anos de idade), segundo regiões. Brasil, 1984 a 2008	104
Figura 10 – Gráficos dos modelos de regressão polinomial dos coeficientes de incidência de aids (por 100.000 habitantes) em crianças de 0 a 12 anos de idade, segundo regiões, nas eras pré-HAART e HAART. Brasil, 1984 a 2008	108

Figura 11 – Gráficos dos modelos de regressão polinomial dos coeficientes de mortalidade por aids (por 100.000 habitantes) em crianças de 0 a 12 anos de idade, segundo regiões, nas eras pré-HAART e HAART. Brasil, 1984 a 2008	109
Figura 12 – Gráficos dos modelos de regressão polinomial dos coeficientes de incidência de aids (por 100.000 habitantes) em crianças de 0 a 4 anos de idade, segundo regiões, nas eras pré-HAART e HAART. Brasil, 1984 a 2008.....	110
Figura 13 – Gráficos dos modelos de regressão polinomial dos coeficientes de mortalidade por aids (por 100.000 habitantes) em crianças de 0 a 4 anos de idade, segundo regiões, nas eras pré-HAART e HAART. Brasil, 1984 a 2008	111
Figura 14 – Coeficiente de mortalidade específica por causas relacionadas (causa básica e causas múltiplas) e não relacionadas (causas múltiplas) à infecção pelo HIV/aids em crianças infectadas, segundo ano do óbito. Brasil, 1996 a 2007	113
Figura 15 – MOR e intervalos de confiança de 95% (barras horizontais) de causas não relacionadas à infecção pelo HIV/aids (como causas múltiplas de morte) em crianças (0 a 12 anos de idade) infectadas, segundo ano do óbito (referência 1999) e grupo de infecção pelo HIV/aids. Brasil, 1999 a 2007	114
Figura 16 – Primeiro diagnóstico da infecção pelo HIV na família das crianças com aids do Segundo Estudo Nacional de Sobrevida em Crianças com Aids, segundo a presença de irmãos. Brasil, 1999 a 2002	118
Figura 17 – Probabilidade de sobrevida após o diagnóstico de aids (com linha vertical em destaque indicando 60 meses) entre as 920 crianças do estudo, segundo grupo etário. Brasil, 1999 a 2007	121
Figura 18 – Probabilidade de sobrevida após o diagnóstico de aids (com linha vertical em destaque indicando 60 meses) entre as 920 crianças do estudo, segundo categoria clínica da classificação inicial da infecção pelo HIV (CDC). Brasil, 1999 a 2007	121
Figura 19 – Probabilidade de sobrevida após o diagnóstico de aids (com linha vertical em destaque indicando 60 meses) entre as 920 crianças do estudo, segundo ocorrência de doença oportunista durante seguimento clínico. Brasil, 1999 a 2007	122
Figura 20 – Probabilidade de sobrevida após o diagnóstico de aids (com linha vertical em destaque indicando 60 meses) entre as 920 crianças do estudo, segundo utilização de TARV durante seguimento clínico. Brasil, 1999 a 2007.....	122

Figura 21 – Probabilidade de sobrevivência após o diagnóstico de aids em crianças dos dois estudos nacionais de sobrevivência (com linha vertical em destaque indicando 60 meses), segundo período de diagnóstico da aids. Brasil, 1983 a 2007	124
Figura 22 – Probabilidade de sobrevivência em 60 meses após o diagnóstico de aids, com os respectivos intervalos de confiança (com linha horizontal em destaque indicando probabilidade entre eras pré-HAART e HAART), em crianças dos dois estudos nacionais de sobrevivência, segundo período de diagnóstico da aids. Brasil, 1983 a 2007.....	124
Figura 23 – Probabilidade de sobrevivência após o diagnóstico de aids em crianças dos dois estudos nacionais de sobrevivência (com linha vertical em destaque indicando 60 meses), segundo período de implementação da HAART (eras pré-HAART e HAART). Brasil, 1983 a 2007	125
Figura 24 – Idade em anos entre o nascimento e o ano de diagnóstico da infecção em crianças pertencentes às duas coortes nacionais de sobrevivência (linhas verticais em destaque indicando intervalos de tempo de dois, cinco e sete anos após nascimento, com o percentual acumulado em cada período), segundo ano de nascimento. Brasil, 1983 a 2002.	128
Figura 25 – Proporção de crianças com aids nos dois estudos nacionais de sobrevivência com diagnóstico tardio (Categoria C), segundo séries temporais de ano de nascimento, ano do diagnóstico da infecção pelo HIV e ano do início da TARV. Brasil, 1986 a 2002.....	129

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Estudos nacionais com inserção de análise de sobrevida nas eras pré-HAART e HAART. Brasil, 1982 a 2003	38
Tabela 2 – Critérios vigentes de definição de casos de aids em crianças no Brasil, segundo ano de publicação, idade de referência, base referencial e critérios excluídos em cada revisão	60
Tabela 3 – ARV para uso em crianças, adolescentes e adultos, segundo ano de liberação pelo MS, classe, tipo e apresentações. Brasil, 1993 a 2010	67
Tabela 4 – ARVs indicados para crianças, segundo ano de publicação dos consensos terapêuticos nacionais. Brasil, 1996 a 2009	68
Tabela 5 – Critérios para início de TARV em crianças nos consensos terapêuticos nacionais para manejo da infecção pelo HIV. Brasil, 1996 a 2009.....	69
Tabela 6 – Especificidades para início da TARV em crianças nos consensos terapêuticos nacionais para manejo da infecção pelo HIV de 2006 e de 2009. Brasil	70
Tabela 7 – Especificidades da abordagem definida pelos consensos terapêuticos nacionais para manejo da infecção pelo HIV em crianças. Brasil, 1996 a 2009.....	71
Tabela 8 – Coeficientes de incidência e de mortalidade (por 100.000 crianças) por aids e diferença percentual entre as eras HAART e pré-HAART, segundo regiões e grupo etário. Brasil, 1984 a 2008.....	102
Tabela 9 – Modelos de regressão polinomial dos coeficientes de incidência e mortalidade (por 100.000 habitantes) por aids, segundo regiões e grupo etário (0 a 12 anos e 0 a 4 anos), nas eras pré-HAART e HAART. Brasil, 1984 a 2008.....	107
Tabela 10 – MOR e IC de 95% de causas não relacionadas à infecção pelo HIV/aids (causas múltiplas de morte) em crianças infectadas ou não, segundo ano do óbito (referência 1999) e grupo de infecção pelo HIV/aids. Brasil, 1999 a 2007	114
Tabela 11 – MOR e IC de 95% de causas associadas a doenças cardiovasculares (como causa múltipla de morte) em crianças infectadas ou não, segundo ano do óbito (referência 1999) e grupo de infecção pelo HIV/aids. Brasil, 1999 a 2007.....	115

Tabela 12 – MOR e IC de 95% de causas associadas a câncer (como causa múltipla de morte) em crianças infectadas ou não, segundo ano do óbito (referência 1999) e grupo de infecção pelo HIV/aids. Brasil, 1999 a 2007	116
Tabela 13 – MOR e IC de 95% de causas associadas ao <i>diabetes mellitus</i> (como causa múltipla de morte) em crianças infectadas ou não, segundo ano do óbito (referência 1999) e grupo de infecção pelo HIV/aids. Brasil, 1999 a 2007	116
Tabela 14 – Características demográficas/epidemiológicas e probabilidade de sobrevivência em 60 meses, após o diagnóstico de aids, entre as 920 crianças do estudo. Brasil, 1999 a 2002	119
Tabela 15 – Características clínicas e probabilidade de sobrevivência em 60 meses, após o diagnóstico de aids, entre as 920 crianças do estudo. Brasil, 1999 a 2007	120
Tabela 16 – Características demográficas de 1.758 crianças pertencentes às duas coortes nacionais de sobrevivência, segundo ocorrência de diagnóstico tardio da infecção pelo HIV. Brasil, 1983 a 2002	126
Tabela 17 – Características clínico-epidemiológicas de 1.758 crianças pertencentes às duas coortes nacionais de sobrevivência, segundo ocorrência de diagnóstico tardio da infecção pelo HIV. Brasil, 1983 a 2002	127
Tabela 18 – Parâmetros relacionados à primeira contagem absoluta de linfócitos T CD4+ em crianças do Segundo Estudo Nacional de Sobrevivência em Crianças com Aids, segundo grupos etários (<1 ano, 1 a 5 anos e 6 a 12 anos). Brasil, 1999 a 2002	130
Tabela 19 – Características demográficas de 1.859 crianças pertencentes às duas coortes nacionais de sobrevivência, segundo ocorrência de doença definidora de aids. Brasil, 1983 a 2002	131
Tabela 20 – Características clínico-epidemiológicas de 1.859 crianças pertencentes às duas coortes nacionais de sobrevivência, segundo ocorrência de doença definidora de aids. Brasil, 1983 a 2002	132
Tabela 21 – Ocorrência de doenças oportunistas nas duas coortes nacionais de sobrevivência em crianças com aids (n = 1.218), segundo período de diagnóstico da infecção pelo HIV (eras pré-HAART e HAART). Brasil, 1983 a 2002	133

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AIDS	<i>Acquired Immunodeficiency Syndrome</i> (Síndrome da Imunodeficiência Adquirida)
ANOVA	Análise de Variância
ARV	Antirretroviral
AZT	<i>Azidothymidine</i> (Zidovudina)
CD	<i>Cluster of Differentiation</i>
CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
CHER	<i>Children with HIV Early Antiretroviral Therapy</i>
CID	Classificação Internacional de Doenças
CMV	Citomegalovírus
DATASUS	Departamento de Informática do SUS
DNA	<i>Deoxyribonucleic Acid</i> (Ácido Desoxirribonucleico)
DO	Declaração de Óbito
DST	Doenças Sexualmente Transmissíveis
EUA	Estados Unidos da América
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
GAPA	Grupo de Apoio à Prevenção à Aids
HAART	<i>Highly Active Antiretroviral Therapy</i> (Terapia Antirretroviral Altamente Ativa)
HIV	<i>Human Immunodeficiency Virus</i> (Vírus da Imunodeficiência Humana)
HSH	Homens que Fazem Sexo com Homens
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IC 95%	Intervalo de Confiança no Nível de 95%
IDH	Índice de Desenvolvimento Humano
IPEA	Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada
IST	Infecções Sexualmente Transmissíveis
MOR	<i>Mortality Odds Ratio</i> (Razão de Chances de Mortalidade)
MS	Ministério da Saúde
ODM	Objetivos de Desenvolvimento do Milênio
OMS	Organização Mundial da Saúde

OR	<i>Odds Ratio</i> (Razão de Chances)
PACTG	<i>Pediatric AIDS Clinical Trial Group Protocol</i>
RNA	<i>Ribonucleic Acid</i> (Ácido Ribonucleico)
SICLOM	Sistema de Controle Logístico de Medicamentos
SIM	Sistema de Informação de Mortalidade
SINAN	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
SISCEL	Sistema de Controle de Exames Laboratoriais
SNC	Sistema Nervoso Central
SUS	Sistema Único de Saúde
SVS	Secretaria de Vigilância em Saúde
TARV	Terapia Antirretroviral
TV	Transmissão Vertical
UDI	Usuários de Drogas Injetáveis
UFC	Universidade Federal do Ceará
UNAIDS	<i>The Joint United Nations Program on HIV/AIDS</i> (Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/AIDS)
UNODC	<i>United Nations Office on Drugs and Crime</i> (Escritório das Nações Unidas sobre Drogas e Crime)
UPAs	Unidades Primárias de Amostragem

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	24
1.1 Infecção pelo HIV/Aids em Crianças.....	24
1.1.1 Cenários globais	26
1.1.2 Cenários no Brasil	32
1.1.3 História natural da doença em crianças	40
1.2 Controle da Infecção pelo HIV e da Aids em Crianças no Brasil.....	53
1.2.1 Vigilância epidemiológica.....	54
1.2.2 Prevenção da TV do HIV em crianças	60
1.2.3 TARV em crianças	65
1.3 Justificativa	72
1.4 Perguntas de Pesquisa	73
1.5 Hipóteses.....	74
2 OBJETIVOS	75
2.1 Objetivo Geral	75
2.2 Objetivos Específicos.....	75
3 PROCEDIMENTOS METODOLÓGICOS	76
3.1 Organização do Estudo	76
3.2 Morbimortalidade Relacionada à Aids – Etapa 1	77
3.2.1 Desenho do estudo.....	77
3.2.2 Local do estudo.....	78
3.2.3 População do estudo	78
3.2.4 Fonte de dados	78
3.2.5 Análise estatística	79
3.3 Mortalidade não Relacionada à Infecção pelo HIV/Aids – Etapa 2	82
3.3.1 Desenho do estudo.....	82
3.3.2 Local do estudo.....	82
3.3.3 População do estudo	82
3.3.4 Fonte de dados	83
3.3.5 Análise estatística	84
3.4. Sobrevida em Crianças com Aids – Etapas 3 e 4.....	85

3.4.1 Desenho do estudo.....	85
3.4.2 Local do estudo.....	86
3.4.3 População do estudo	87
3.4.4 Tamanho da população do estudo e processo de amostragem	87
3.4.5 Coleta de dados.....	91
3.4.6 Análise estatística	93
3.5 Ocorrência de Diagnóstico Tardio e de Doenças Definidoras de Aids – Etapa 5	94
3.5.1 Diagnóstico tardio da infecção pelo HIV	95
3.5.2 Doenças oportunistas definidoras de aids.....	97
3.6 Considerações Éticas	99
4 RESULTADOS	100
4.1 Morbimortalidade Relacionada à Aids em Crianças	100
4.2 Mortalidade não Relacionada à Infecção pelo HIV/Aids	112
4.3 Sobrevida em Crianças com Aids	117
4.3.1 Sobrevida e fatores associados	117
4.3.2 Padrões e tendências de sobrevida.....	123
4.4 Ocorrência de Diagnóstico Tardio da Infecção e de Doenças Oportunistas	125
4.4.1 Diagnóstico tardio da infecção pelo HIV	125
4.4.2 Doenças oportunistas definidoras de aids.....	130
5 DISCUSSÃO	134
5.1 Morbimortalidade Relacionada à Aids.....	134
5.2 Mortalidade não Relacionada à Infecção pelo HIV/Aids	140
5.3 Sobrevida e Fatores Associados – Segundo Estudo Nacional.....	142
5.4 Padrões e Tendência de Sobrevida em Crianças com Aids	145
5.5 Ocorrência de Diagnóstico Tardio da Infecção pelo HIV	147
5.6 Ocorrência de Doenças Oportunistas Definidoras de Aids	150
5.7 Limitações do Estudo	152
6 CONCLUSÕES.....	157
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	162
APÊNDICES	200
APÊNDICE 1 – Instrumento do Segundo Estudo Nacional de Sobrevida em Crianças com Aids, Brasil, 1999 a 2002.....	200
APÊNDICE 2 – Artigos Científicos	212
ANEXOS	284

ANEXO 1 – Critério de Definição de Caso de Aids em Crianças no Brasil, 2004.....	284
ANEXO 2 – Aids e Infecção pelo HIV na Classificação Internacional de Doenças (10ª Revisão).....	302
ANEXO 3 – Declaração de Óbito (Ministério da Saúde).....	303
ANEXO 4 – Pareceres do Comitê de Ética em Pesquisa: Estudo de Sobrevida da Aids Pediátrica no Brasil, 1983 a 1998	304
ANEXO 5 – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa: Estudo de Sobrevida da Aids Pediátrica no Brasil, 1999 a 2002	306
ANEXO 6 – Instrumento do Segundo Estudo Nacional de Sobrevida em Crianças com Aids, Brasil, 1999 a 2002	307

1 INTRODUÇÃO

Desde o início da epidemia de síndrome da imunodeficiência adquirida (*Acquired Immunodeficiency Syndrome* – aids) até o final de 2009, mais de 60 milhões de pessoas foram infectadas pelo vírus da imunodeficiência humana (*Human Immunodeficiency Virus* – HIV) e quase 30 milhões morreram por causas relacionadas em todo o mundo ¹. Ao longo de três décadas, a partir das primeiras observações sobre uma nova doença que posteriormente foi denominada aids ^{2; 3; 4} e da identificação do HIV ⁵, observaram-se grandes avanços relativos ao conhecimento da patogênese da infecção ⁶ e ao desenvolvimento de ações de controle, destacando-se ações de prevenção e de tratamento da infecção ¹.

Porém, a dinâmica de transmissão do HIV em diferentes contextos políticos, sociais, econômicos, culturais e operacionais em que se inserem os sistemas nacionais de saúde, gera múltiplos padrões de ocorrência. Realidades regionais e locais em que grandes iniquidades se expressam (mesmo em países mais desenvolvidos) apresentam-se como espaços potenciais não apenas de maior vulnerabilidade para a ocorrência da doença, mas também de insuficiência da adoção das intervenções disponíveis para controle ^{7; 8}. Adicionalmente, paralelo ao evento infecção pelo HIV/aids, questões como estigma, exclusão social, incapacidades, limitações funcionais, comorbidades e mortes sustentam a sua elevada carga de doença em múltiplos graus, em todo o mundo ^{1; 9}. Desse modo, a aids persiste com significativa relevância mundial tendo em vista os impactos diretos e indiretos em indivíduos, famílias, comunidades, governos e sociedade em geral ^{10; 11; 12}.

Em relação à população de crianças, apesar do reconhecimento da relevância da infecção e do desenvolvimento de ações para o seu enfrentamento, sua visibilidade acaba por ser reduzida em virtude da dimensão alcançada na população adulta ⁹.

1.1 Infecção pelo HIV/Aids em Crianças

Estima-se que mais de mil crianças ainda nasçam infectadas pelo HIV a cada dia, muitas evoluindo para óbito com menos de dois anos de vida, quando diagnóstico e tratamento oportunos não são realizados ^{1; 9; 13; 14}. Entre estas crianças, nove em cada dez expuseram-se ao HIV a partir de suas mães durante a gravidez, o parto ou o aleitamento ^{1; 15}.

Nos países desenvolvidos, a adoção de medidas preventivas vem garantindo nos últimos dezessete anos que a transmissão vertical (TV) do HIV seja um evento relativamente raro ^{16;} ^{17;} ^{18;} ¹⁹. Adicionalmente, naqueles casos em que a infecção ocorre, uma série de opções de tratamento, em especial a terapia antirretroviral altamente ativa (*Highly Active Antiretroviral Therapy* – HAART), gera reduções significativas da morbimortalidade relacionada à aids tornando possível a sobrevivência da criança até a fase adulta, com maior qualidade de vida. Entretanto, amplia-se a possibilidade de desenvolvimento de condições crônicas ao longo da vida em virtude da experiência de infecção e da exposição em longo prazo aos medicamentos para tratamento da infecção e das doenças oportunistas ¹⁸.

Em muitos contextos, mulheres jovens (incluindo adolescentes) apresentam vulnerabilidade ampliada à transmissão sexual do vírus ^{1;} ²⁰. Em associação à fragilidade de acesso ao teste anti-HIV e a serviços de planejamento familiar, gravidezes potenciais podem ocorrer ²¹. Essas mulheres, sem atenção qualificada por serviços de saúde estruturados, apresentam maior chance de se tornarem mães infectadas pelo HIV e, conseqüentemente, as taxas de TV do HIV são superiores às verificadas com a adoção de estratégias eficazes de intervenção ^{20;} ^{22;} ²³, disponíveis desde 1994 ²⁴. Sem atenção integral, estas mães continuam progredindo sua doença de base, com posterior evolução para morte. As crianças apresentam um desafio adicional de crescer e se desenvolver até a vida adulta, infectadas ou não com o HIV, com desestruturação familiar e comunitária ⁹. Estima-se que, em 2009, 16,6 milhões (14,4 a 18,8 milhões) de crianças menores de dezoito anos em todo o mundo tenham perdido um ou ambos os pais devido à infecção pelo HIV/aids ^{1;} ²⁵.

Existem evidências disponíveis em todos os cenários anteriores que permitem afirmar a possibilidade de alcance de níveis correspondentes à eliminação de novas infecções por HIV em crianças como problema de saúde pública e de redução da carga de morbimortalidade da doença. Para tanto, iniquidades e seus enfrentamentos em questões como prevenção da TV, atenção integral às crianças com acesso universal e gratuito à terapia antirretroviral (TARV), prevenção de novas infecções em adolescentes e adultos jovens, além de proteção e suporte às crianças infectadas pelo HIV e suas famílias, devem compor a agenda política dos países ^{9;} ^{15;} ^{22;} ²⁶.

O desafio que se apresenta é o modo de garantir que as intervenções que se mostram eficazes para esse enfrentamento de fato alcancem efetividade e eficiência esperadas, em todos os contextos, não somente com ganhos em cobertura, mas também em qualidade ^{27;} ^{28;} ^{29;} ^{30;} ^{31;} ³². Diante do exposto, entende-se que, para se reduzir a carga da

infecção pelo HIV por meio dessas ações, é necessária a redução das complexas desigualdades existentes^{12; 20; 33}.

A constatação da existência de desigualdade em saúde, em e entre os diversos grupos em que se inserem as pessoas vivendo com HIV/aids, amplia a capacidade explicativa dos padrões epidemiológicos verificados em diferentes contextos. Por outro lado, reafirma a necessidade de redução dos seus níveis em paralelo ao fortalecimento da gestão em saúde, com adoção de medidas de intervenção disponíveis e validadas do ponto de vista social, ético e técnico, superando contextos de desigualdades e iniquidades em saúde^{33; 34; 35; 36}.

1.1.1 Cenários globais

As primeiras publicações relativas à descrição de casos de aids em crianças ocorreram em 1983, nos Estados Unidos da América (EUA), revelando a dificuldade naquele momento de diferenciação dessa nova síndrome clínica com quadros já conhecidos de imunodeficiências congênitas^{37; 38}. Após quase três décadas, a infecção pelo HIV em crianças ainda se mantém como um importante problema de saúde pública em vários países^{18; 19; 23; 39}.

No final de 2009, estimou-se que aproximadamente 33,3 milhões de pessoas estavam infectadas, em comparação a 26,2 milhões em 1999. Tomando-se como base somente as novas infecções nestes dois anos, têm-se estimativas de 3,1 milhões e de 2,6 milhões de pessoas, respectivamente, em 1999 e 2009¹.

Considerando-se a população de crianças com menos de quinze anos, em 2009, aproximadamente 370.000 infectaram-se por meio de TV, correspondendo a uma redução de 24% em relação a 2004¹. Estes novos casos ampliaram para 2,5 milhões o número total de crianças vivendo com HIV no mundo. Ressalta-se que aproximadamente 90% do total de crianças infectadas expuseram-se ao HIV a partir de suas mães^{1; 15}.

A disseminação do vírus entre a população feminina, em grande parte por exposição heterossexual, sobretudo entre as mais jovens, representa uma questão chave a ser considerada, principalmente em países em desenvolvimento^{19; 26; 39}. Esta situação é amplificada considerando-se questões relativas a gênero, associadas à maior vulnerabilidade das mulheres, o que contribui ainda mais para o atraso no diagnóstico da infecção pelo HIV, para a progressão da doença e para a ocorrência de gravidezes sem atenção qualificada^{40; 41}.

O relatório do Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/Aids (*The Joint United Nations Program on HIV/AIDS – UNAIDS*), publicado em novembro de 2010, revela avanços no desenvolvimento das ações de controle, tomando-se como base as evidências de redução da tendência global do número de pessoas recém-infectadas pelo HIV e de redução do número de óbitos relacionados à aids ¹. Sinaliza-se, portanto, para a estabilização do número total de pessoas vivendo com HIV no mundo, mas em níveis ainda elevados em algumas regiões. O relatório ainda aponta o fortalecimento das ações voltadas para eliminar a infecção pelo HIV nas crianças em todo o mundo, por meio da redução de novas infecções, e para reduzir a carga de morbimortalidade da doença, pela ampliação da oferta de tratamento a crianças, suas mães e famílias em geral ¹. Porém, a abordagem de mães e crianças para prevenção da TV não alcançou os níveis esperados de controle em virtude, em grande parte, da inadequação do acesso e da qualidade insuficiente dos serviços de atenção materno-infantil, tanto em termos do período pré-natal quanto do pós-natal ^{9; 21; 22}. Em especial, insere-se a cobertura ainda insatisfatória de TARV nessas populações ^{21; 23; 26; 39; 42}.

A primeira evidência disponível para redução da TV do HIV foi disponibilizada em 1992, quando se comprovou uma taxa de TV maior associada ao aleitamento materno ⁴³. Entretanto ressalta-se que, somente em 1994, com a publicação dos contundentes resultados do estudo multicêntrico do *Pediatric Aids Clinical Trial Group* (PACTG 076), conduzido nos EUA e na França, se tem a possibilidade de redução ampliada dessa modalidade de transmissão. Neste estudo, com base na análise da adoção de zidovudina (AZT) em três momentos distintos (gestação, parto e recém-nascimento), foi verificada redução da taxa de TV de 25,5% para 8,3% ²⁴. Este primeiro antirretroviral (ARV) disponível foi liberado pela *Food and Drug Administration* (FDA) em 1987 para adultos e em 1988/1989 para crianças. Sua adoção foi avaliada de forma mais contundente já em 1991, com evidência de ampliação do tempo de sobrevida em mais de quatro vezes nos adultos que receberam este ARV ⁴⁴.

Após o protocolo do PACTG 076, novas medidas mais efetivas vêm sendo buscadas, como a terapia combinada em gestantes, em diferentes esquemas e momentos, a fim de tornar factível sua adoção na realidade dos sistemas nacionais de saúde ⁴⁵. Por outro lado, novas questões passam a ser necessariamente consideradas na atenção materno-infantil neste contexto, como graus de toxicidade para o feto, impactos na história natural da infecção pelo HIV na gestante, impactos nas crianças expostas ao HIV que não evoluem para infecção, incidência de resistência viral à TARV, transmissão de cepas resistentes ao feto e limitação de futuras opções terapêuticas para a mulher e para a criança infectada ^{18; 46; 47}.

Embora a infecção pelo HIV entre crianças tenha sido virtualmente eliminada em países desenvolvidos, a taxa de TV ainda está distante de níveis de controle esperados em parte dos países em desenvolvimento. Sem as intervenções preconizadas, o risco de TV do HIV pode variar de 25% a 40% ⁴⁸, ao passo que a adoção de intervenções específicas em populações não amamentadas coloca este risco a níveis inferiores a 2%, como verificado em alguns países desenvolvidos ^{18; 19; 26; 39; 49}. Já para as crianças que foram amamentadas, este risco é inferior a 5% ²⁶.

Nos EUA, por exemplo, onde a taxa de TV é inferior a 2%, estima-se que menos de cem crianças infectaram-se em 2004, com uma tendência decrescente nos anos seguintes. O sucesso das intervenções para prevenção da TV foi acompanhado por um aumento do número de mulheres infectadas pelo HIV que engravida a cada ano: de 6 mil mulheres em 2000 para 9 mil em 2006. Isto traz como novos desafios o fato de crianças não infectadas estarem sendo sistematicamente expostas a diferentes ARV na fase intrauterina e nas primeiras semanas de vida ¹⁸.

Porém, refletindo desigualdades consideráveis, a questão do diagnóstico oportuno da infecção pelo HIV em gestantes mantém-se como um desafio crítico em muitos países. Em países em desenvolvimento, a proporção de mulheres grávidas que apresentou um teste anti-HIV realizado alcançou 26% em 2009, em comparação com 21% em 2008 e 7% em 2005 ^{1; 21; 22}. Adicionalmente, em 2005, 15% das mulheres grávidas infectadas pelo HIV nesses países receberam esquemas com ARV para a prevenção da TV, sendo que em 2009 esta proporção aumentou para aproximadamente 53% ²².

Ressalta-se que o não alcance da meta de cobertura de 80% da profilaxia ARV para prevenção da TV concentra-se cada vez mais em um grupo restrito de países. Somente a Nigéria isoladamente contribui para 32% deste distanciamento, e a República Democrática do Congo contribui para 7%. Por outro lado, quando analisado o uso de TARV para tratamento da infecção, 51% das mães e gestantes infectadas pelo HIV o fizeram ^{21; 22}. Outros países vêm evoluindo no desenvolvimento das ações de controle, mostrando a sua factibilidade. Na África do Sul, as crianças são responsáveis por um em cada seis novos casos de infecção ¹⁵, mas vêm se ampliando sistematicamente as ações de controle. Chegaram em 2009 a quase 90% de cobertura as medidas para prevenir a TV, apresentando evidências de redução dessa modalidade de transmissão ²⁶.

Assim, apesar dos grandes desafios, considera-se possível o alcance do controle dessa modalidade de transmissão por meio do fortalecimento das ações de atenção materno-infantil ¹⁹. Com base em evidências sólidas e na ampliação da cobertura do tratamento em

crianças e mulheres, em 2009 a UNAIDS convocou os países membros para inserir nos planos nacionais de saúde a meta de eliminação da TV do HIV até 2015: TV menor que 5% ou 90% de redução de novas infecções pelo HIV em crianças ^{15; 21; 26; 50}. Os níveis atualmente verificados distanciam-se desta meta estabelecida reforçando a necessidade de maiores investimentos ¹⁵.

Estudo de modelagem demográfica baseado nos dados dos 25 países com o maior número de mulheres grávidas infectadas gerou cinco cenários que avaliavam diferentes intervenções para prevenção da TV do HIV. Entre 2000 e 2009, estimou-se uma redução de 24% no número anual de novas infecções, sendo aproximadamente um terço somente em 2009. Mas, se esses países desenvolvessem em seus serviços de saúde as recomendações preconizadas pela Organização Mundial da Saúde (OMS) e fornecessem profilaxia ou TARV mais eficaz a 90% das mulheres grávidas infectadas, 1 milhão de novas infecções em crianças poderia ser evitado até 2015. Reduzir a incidência em mulheres em idade reprodutiva e responder por questões ainda abordadas de forma frágil nos serviços de saúde, como planejamento familiar e limitação da duração do aleitamento materno até os doze meses de vida (associada à profilaxia com ARV), poderia evitar um número adicional de 264.000 infecções. Isto resultaria em uma redução total de 79% de novas infecções em crianças anualmente, entre 2009 e 2015, aproximando-se da meta de eliminação da TV estabelecida pela OMS ⁵⁰.

A questão da atenção integral às mulheres infectadas também é traduzida por evidências que mostram, por exemplo, que mais de 25% das mulheres que vivem com o HIV desejam postergar novas gravidezes, mas não tiveram oportunidade de acesso a serviços e insumos para planejamento familiar. Em geral, mulheres têm o desejo de ter filhos independentemente de estarem infectadas ou não com o HIV ⁵¹, entretanto a multiplicidade de gravidezes em mulheres sem o conhecimento do *status* de infecção pelo HIV amplia o risco associado à TV, além do risco relacionado à progressão da doença na mulher ^{52; 53}. Representa um indicador importante para avaliação da implementação das ações de controle nos serviços de saúde relacionadas à testagem anti-HIV.

Para as mulheres vivendo com HIV/aids, as questões associadas à ocorrência de gravidez são complexas, indo além dos potenciais fatores biológicos. A existência de múltiplas gravidezes pode estar associada a diferentes fatores, incluindo idade, anos desde o diagnóstico da infecção, *status* clínico da infecção, número de nascidos vivos e de abortos e desejo do parceiro em ter filhos ^{40; 54; 55; 56}. Questões como o não respeito dos direitos reprodutivos fazem com que, em algumas situações, as mulheres infectadas sejam submetidas

a “aconselhamento” coercivo sem suporte adequado às decisões reprodutivas^{51; 57; 58; 59}. Dessa forma, a abordagem da ocorrência de gravidezes planejadas ou não planejadas em mulheres infectadas deve necessariamente compor a pauta no planejamento dos serviços de saúde⁶⁰. Além disso, com a disponibilidade e os resultados positivos da utilização da TARV, vários estudos evidenciaram aumento do desejo de engravidar nas mulheres, mas não de maior ocorrência de intercursos sexuais ou de gravidezes de fato^{40; 60; 61; 62}. Ressalta-se que, nas mulheres infectadas em uso de terapia, se registrou maior frequência de uso de práticas de sexo protegido e de uso de anticoncepcionais^{60; 62}.

Considerados em conjunto, esses fatores reforçam a necessidade de ampliação e qualificação dos serviços de saúde em termos do planejamento familiar e da atenção à saúde materna, neonatal e infantil na vigência de infecção pelo HIV com adoção de TARV, bem como de estratégias seguras para alimentação infantil. Como consequência, seriam produzidos melhores resultados tanto para as crianças quanto para as suas mães^{1; 9; 15; 21}. Assim, reforçam também a necessidade de potencializar e integrar as ações direcionadas para a saúde sexual e reprodutiva nos sistemas nacionais de saúde^{39; 63; 64}.

Em relação ao manejo das crianças expostas ao HIV, aproximadamente um terço daquelas nascidas de mães infectadas em países em desenvolvimento recebeu TARV para prevenção da TV, alcançando cobertura de 35% em 2009. Já em relação às crianças menores de quinze anos com infecção definida e com indicação de receber terapia específica da infecção pelo HIV, o número de crianças em uso de ARVs ampliou-se de 75.000 em 2005 para aproximadamente 356.400 em 2009, alcançando 28% daquelas que necessitam de fato desta intervenção^{9; 14; 22}. A questão central, é que sem tratamento, metade das 72% crianças infectadas que não tiveram acesso evoluirá para morte até o seu segundo ano de vida²⁶.

Ao final de 2009, em países em desenvolvimento, 5,2 milhões de pessoas foram registradas como estando em uso de TARV, em comparação a 2004, com 700 mil pessoas^{1; 15}. Entretanto, aproximadamente 10 milhões de pessoas precisavam de TARV, mas não tiveram acesso²². Os dados globais indicam que, para cada pessoa que iniciou o tratamento em 2009, existiam duas novas infecções, o que amplia significativamente os desafios para a garantia de cobertura do tratamento¹. De fato, a disponibilização da HAART em 1996 vem possibilitando mudanças do perfil de morbimortalidade tanto em adultos quanto em crianças^{65; 66; 67}. Os padrões diferenciados observados entre os países representam o reflexo de diferentes graus de implementação das ações de controle¹².

Em relação à mortalidade, estimou-se em 2009 que 1,8 milhões de pessoas evoluíram para óbito de causas relacionadas à infecção pelo HIV, número menor do que a

estimativa de 2,1 milhões em 2004 ¹. Perto de 70% destes óbitos ocorreram na África Subsaariana: 1,3 milhões ¹.

Em relação à TARV, 3,9 milhões de pessoas estavam recebendo esse tratamento, enquanto aproximadamente 10,6 milhões necessitavam de TARV, o que correspondia a uma cobertura estimada de 37% ²². Perto de 90% das crianças infectadas pelo HIV no mundo vivem na África Subsaariana, sendo que apenas 26% daquelas com indicação de tratamento na região estão realmente recebendo, um nível inferior à média mundial e aos níveis verificados para adultos ^{14; 21; 22}. Reconhecidamente, as crianças têm menor chance de receber TARV em comparação aos adultos em vários contextos ^{14; 22}, gerando maior risco de progressão da infecção e de morte. Ressalta-se também o impacto adicional indireto das doenças relacionadas à aids em crianças, em virtude do óbito em mulheres em idade reprodutiva: quase uma em cada cinco mortes maternas no mundo em 2008 estiveram ligadas à infecção pelo HIV ⁶⁸.

A estimativa de 260 mil mortes em crianças por doenças relacionadas à aids em 2009 foi 19% menor em relação àquela estimada em 2004, de 320 mil mortes ¹. Esta tendência reflete a expansão sustentada de serviços e ações para prevenir a TV do HIV e um aumento, mesmo que mais lento em comparação aos adultos, no acesso à TARV ^{14; 22; 26}. Em seis países hiperendêmicos, a aids é responsável por mais de 40% da carga da mortalidade infantil ²⁵. Por outro lado, nos EUA, a maioria dos adolescentes infectados por TV recebe HAART, com ampliação significativa da sobrevida e da qualidade de vida. Desde a adoção desta modalidade de tratamento, em meados dos anos 1990, a mortalidade nas crianças infectadas por TV reduziu mais de 90% (de 7,2 por 100 crianças-ano em 1994 para 0,6 por 100 crianças-ano em 2006), com uma ampliação da média de idade no momento do óbito de nove anos na era pré-HAART para mais de dezoito anos em 2006. Entre as causas de óbito, houve mudança considerável nos padrões, com redução de causas relacionadas a doenças oportunistas e ampliação de causas relacionadas à fase terminal da aids, como sepse e insuficiência renal ³⁹.

Os efeitos da ampliação da cobertura de TARV foram mais evidentes na África Subsaariana, onde menos de 320 mil pessoas aproximadamente morreram por causas relacionadas à aids em 2009, quando comparado ao ano de 2004 ¹. Por outro lado, a mortalidade relacionada à aids no Caribe começou a declinar em 2005. Na América do Norte, bem como na Europa Ocidental e Central, as mortes por aids declinaram logo após a introdução da TARV em 1996. Na Ásia e nas Américas Central e do Sul, o número de óbitos apresenta tendência de estabilização, mas sem indicação de declínio. Já na Europa Oriental, as

mortes por aids continuam apresentando tendência de aumento ¹. Apesar dos avanços observados em especial nos últimos quinze anos, o perfil desigual de morbimortalidade verificado entre as diferentes regiões do mundo, e mesmo dentro de uma mesma região ou país, indica modos diferenciados de apropriação e desenvolvimento das intervenções disponíveis para controle. Como consequência, os resultados verificados nessas regiões distanciam-se dos benefícios potenciais baseados na eficácia comprovada das intervenções.

1.1.2 Cenários no Brasil

O Brasil apresenta epidemia de aids concentrada, considerando-se que o coeficiente de prevalência da infecção pelo HIV é inferior a 1% na população em geral e superior a 5% em subgrupos populacionais com risco acrescido para a infecção, incluindo homens que fazem sexo com homens (HSH), usuários de drogas injetáveis (UDI) e profissionais do sexo ^{69; 70; 71}. Dentro da proposta do país de desenvolver um processo sistemático de vigilância da infecção pelo HIV por meio de rede sentinela nacional ⁶⁹, o projeto Sentinela Parturiente, conduzido em 2004, estimou prevalência global de 0,61% (593.787 pessoas), sendo 0,42% mulheres e 0,80% homens ⁷². Com base nessa estimativa, o país teria em 2009 aproximadamente 641.000 pessoas infectadas.

Por outro lado, a partir da vigilância epidemiológica baseada na notificação de casos de aids, de 1980 a junho de 2010, foram notificados no país 592.914 casos (adultos e crianças), com 38.538 casos novos somente em 2009 (incidência de 20,1 por 100.000 habitantes). Na era HAART (após 1995), o perfil epidemiológico da epidemia no Brasil apresentou mudanças importantes. Houve aumento da infecção pelo HIV entre a população com práticas heterossexuais (últimos vinte anos), com ampliação da proporção de mulheres afetadas pelo HIV/aids ^{73; 74}.

De 1980 até junho de 2010, foram identificados 385.818 (65,1%) casos no sexo masculino e 207.080 (34,9%) no sexo feminino. O coeficiente de incidência de aids em 2009 foi de 25,0 casos em homens por 100 mil habitantes e de 15,5 casos em mulheres por 100 mil habitantes. Essa diferença vem sendo reduzida de forma sustentada ao longo dos anos: em 1989, a razão entre sexos (masculino:feminino) era de 6,0 e passou para 1,6 em 2009 ^{70; 75}. Por outro lado, com o desenvolvimento de estudos nacionais sentinela da infecção pelo HIV,

definiu-se ao longo dos anos uma série de estimativas da prevalência de infecção em mulheres: 0,41% em 1998 ⁷⁶; 0,47% em 2000 ⁷⁷; 0,42% em 2004 ⁷² e 0,41% em 2006 ⁷⁸.

Apesar do aumento sistemático da proporção de mulheres e de homens com aids com práticas heterossexuais, a epidemia no Brasil mantém-se concentrada, devendo-se manter neste nível, em não havendo mudanças significativas em seus principais determinantes e condicionantes ^{70; 79}. A análise por grupo etário revela um cenário diferente: quando se considera a população com idades entre 13 e 19 anos (12.693 pessoas) com aids, no período de 1980 a junho de 2010, verifica-se que, desde 1997, existe maior proporção de meninas, chegando a uma razão entre sexo de 0,8 em 2009 ⁷⁰. Para ambos os sexos, os maiores coeficientes de incidência em 2009 são verificados na faixa etária de 30 a 49 anos. Este indicador entre os homens, nessa faixa etária, passou de 54,6 casos por 100 mil habitantes em 1999 para 54,5 em 2009, enquanto se observa entre as mulheres um aumento para o mesmo período, de 24,4 casos por 100 mil habitantes para 30,9 ⁷⁰.

Mesmo com a maior probabilidade de ocorrência de gravidezes na população feminina em idade fértil, o número de crianças expostas ao HIV que evoluem para infecção definida vem sendo sistematicamente reduzido no país ⁸⁰. Essa redução é, em grande parte, reflexo da implementação das ações voltadas para a prevenção da TV, apesar dos diferentes desempenhos entre as regiões ^{72; 74; 78; 81}.

Em termos nacionais, a taxa de TV do HIV foi inicialmente estimada em 16% no período compreendido entre 1988 e 1993, em estudo conduzido por Tess e colaboradores ⁸², incluindo serviços de saúde de quatro municípios do estado de São Paulo, com 434 crianças expostas ao HIV. Outro estudo relevante em âmbito nacional incluiu 2.924 crianças (57,1% residentes na região Sudeste) em vinte unidades da federação (incluindo o Distrito Federal), estimando taxas de transmissão de 8,6% em 2000 e de 7,1% em 2001 ⁸. Este último estudo foi o primeiro multicêntrico nacional sobre a TV do HIV abrangendo todas as macrorregiões brasileiras, possibilitando a análise das variações regionais das taxas verificadas em 2001: 4,4% na região Centro-Oeste; 5,5% na Sul; 7,0% na Sudeste; 14,3% na Nordeste e 18,9% na Norte ⁸¹. Ressalta-se que, em países desenvolvidos, houve uma redução substancial durante esse período, com taxas próximas a 1% ^{16; 17; 18; 19}.

Do total de casos no país, 19.203 (3,2%) ocorreram em crianças menores de treze anos de idade, sendo que desse total, 13.676 (71,2%) em menores de cinco anos. Desde 1994 mais de 90% das crianças notificadas com aids no país apresentam como forma de exposição ao HIV a TV (Figura 1), o que reforça o potencial de se utilizar a população de crianças de 0 a 4 anos como *proxy* para monitoramento dessa modalidade de transmissão ¹. Além disso, este

cenário epidemiológico permitiria teoricamente inferir que o Brasil já teria os fundamentos técnicos para estruturação da vigilância da infecção pelo HIV em crianças⁸³.

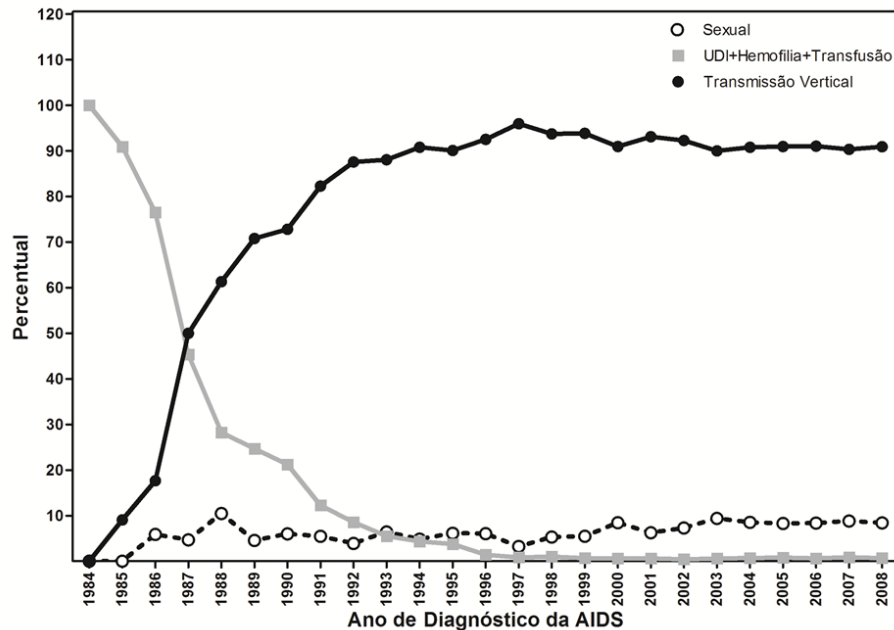


Figura 1 – Proporção de casos de aids em crianças (0 a 12 anos de idade), segundo ano de diagnóstico e categorias de exposição. Brasil, 1984 a 2008

Fonte dos dados: Ministério da Saúde (MS), Secretaria de Vigilância em Saúde (SVS), Departamento Nacional de Doenças Sexualmente Transmissíveis (DST), Aids e Hepatites Virais via Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) – <http://www.aids.gov.br/pagina/tabulacao-de-dados>. Dados preliminares até 30 de junho de 2010.

A Figura 2 apresenta a evolução decrescente do coeficiente de incidência de aids em crianças tendo como referência o banco de dados oficial do Ministério da Saúde (MS) oriundo do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN)^{70; 75}. A partir de 1998, observa-se redução do coeficiente até 2006 para as crianças de 0 a 12 anos e de 0 a 4 anos de idade. Ressalta-se o caráter preliminar dos dados nos últimos anos, o que não permite determinar o perfil final, mesmo com o aumento observado nos últimos dois anos^{70; 75}. As crianças de 5 a 12 anos mantêm tendência crescente sustentada até 2003, quando passam a ter coeficiente decrescente^{70; 75}. Verifica-se redução no coeficiente de incidência de aids em crianças de 0 a 4 anos, de 6,0 casos por 100 mil crianças em 1997 para 1,8 em 2008; com base nos dados do SINAN, tem-se uma redução de 70%. Mas, considerando-se os casos de aids notificados no SINAN, em associação aos declarados no Sistema de Informação de Mortalidade (SIM) e aos registrados no Sistema de Controle de Exames Laboratoriais (SISCEL) / Sistema de Controle Logístico de Medicamentos (SICLOM), por meio de

relacionamento probabilístico ⁸⁴, procedimento atualmente de rotina no MS, essa redução é de aproximadamente 50%, passando de 5,9 em 1997 para 3,0 em 2008 ^{71; 75}.

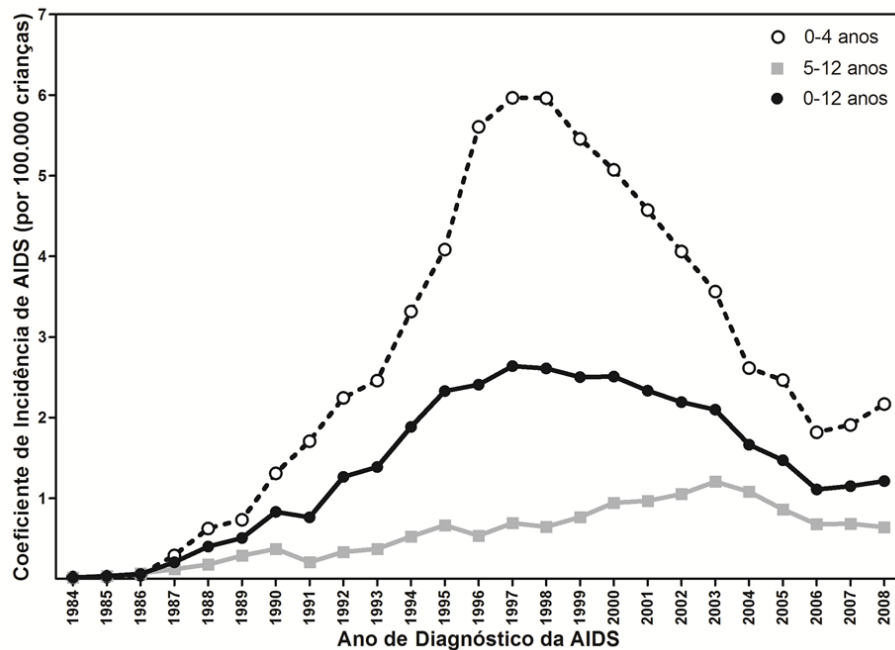


Figura 2 – Coeficiente de incidência de aids em crianças (0 a 12 anos de idade), segundo ano de diagnóstico da aids e grupo etário (0 a 12 anos, 0 a 4 anos e 5 a 12 anos). Brasil, 1984 a 2008

Fonte dos dados: MS, SVS, Departamento Nacional de DST, Aids e Hepatites Virais via SINAN - <http://www.aids.gov.br/pagina/tabulacao-de-dados>. Dados preliminares até 30 de junho de 2010. Dados populacionais a partir de MS/ Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde - DATASUS - <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?ibge/cnv/popuf.def>.

Em relação aos dados de mortalidade no país, o número de óbitos por aids no período de 1980 a 2009 em adultos e crianças foi de 229.222, sendo 11.815 óbitos registrados em 2009. A partir de 1998, o coeficiente de mortalidade vem se mantendo sistematicamente estável no país, com uma média de 6,2 óbitos por 100 mil habitantes. De uma forma global, a maioria dos óbitos acumulados neste período ocorreu na região Sudeste (65,1%), seguida das regiões Sul (16,5%), Nordeste (10,5%), Centro-Oeste (4,7%) e Norte (3,1%). Em termos dos coeficientes, desde 2003 a região Sul apresenta os maiores valores, seguida pelas regiões Sudeste, Centro-Oeste, Norte e Nordeste ⁷⁵.

O número de óbitos em crianças (0 a 12 anos) por aids até 2008 foi de 5.054 (2,2%). A partir de 1996, há uma tendência decrescente do coeficiente de mortalidade nessa população, com estabilização em aproximadamente 0,35 mortes por 100 mil crianças. As crianças de 0 a 4 anos apresentam tendência mais consistente de queda a partir de 1997, com

estabilização a partir de 2005 (aproximadamente 0,6). Já para as crianças de 5 a 12 anos de idade, após 1995, evidencia-se pequena oscilação do coeficiente entre 0,2-0,3 óbitos por 100 mil crianças (Figura 3).

Tal perfil de mortalidade é explicado em grande parte pela implementação da política nacional de acesso à TARV no país, das ações de prevenção da TV do HIV (com captação mais precoce de casos) e da qualificação do monitoramento clínico dos casos com infecção definida ^{71; 85; 86}. Diferente do coeficiente de incidência que apresenta redução definida a partir de 1998, o coeficiente de mortalidade em crianças de 0 a 4 anos evidencia redução a partir de 1996, enquanto, para as crianças em geral (0 a 12 anos), já a partir de 1995.

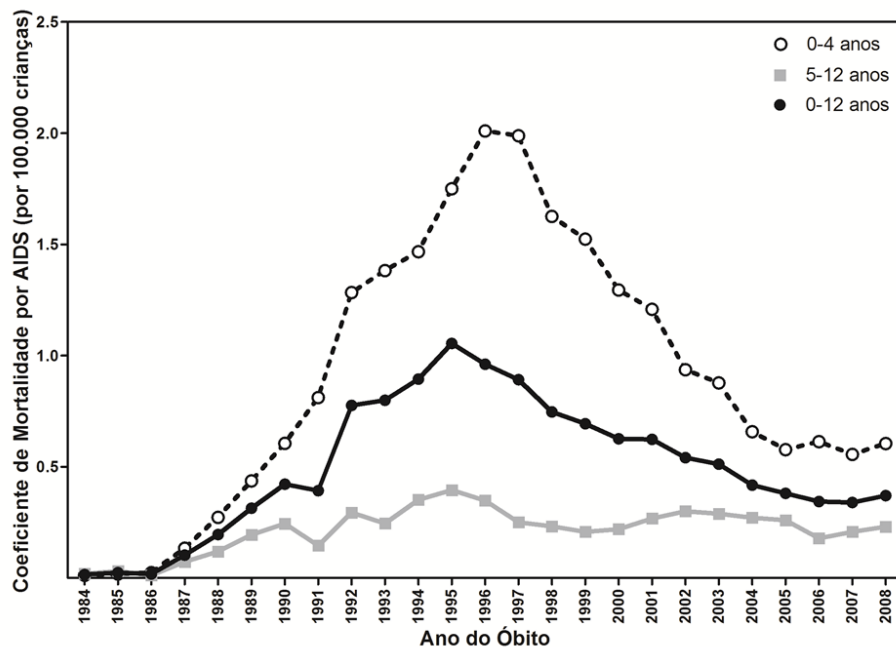


Figura 3 – Coeficiente de mortalidade por aids em crianças (0 a 12 anos de idade), segundo ano de diagnóstico e grupo etário (0 a 12 anos, 0 a 4 anos e 5 a 12 anos). Brasil, 1984 a 2008
 Fonte dos dados: SIM - <http://www.datasus.gov.br/catalogo/sim.htm>. Óbitos por aids até 1995 via CID-9, código 279.1. Após 1996, via CID-10, códigos B20-B24. Dados populacionais a partir de MS/SE/DATASUS - <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?ibge/cnv/popuf.def>.

A análise da epidemia indica também um impacto considerável sobre as populações mais pobres do Brasil e aqueles com níveis mais baixos de escolaridade, um indicador de baixo *status* socioeconômico ^{71; 73; 87; 88; 89; 90}. Apesar dos avanços no controle da infecção pelo HIV e da aids no Brasil, as desigualdades regionais persistem como importantes entraves para o alcance do acesso universal à atenção integral, incluindo a TARV. Assim, os

diferentes gradientes e perfis epidemiológicos entre as regiões localizadas ao norte e ao sul do país devem ser considerados na construção e revisão das agendas políticas e técnicas de diferentes setores nos governos municipais, estaduais e federal.

Com o surgimento da HAART, e de forma associada à adoção de profilaxias primárias e secundárias para infecções oportunistas, estudos desenvolvidos no Brasil passaram a demonstrar sistematicamente a ampliação do tempo de sobrevida, mas com padrões diferenciados entre as áreas de estudo⁷⁴. A maior parte dos estudos foi conduzida em serviços de saúde de referência para o manejo da infecção pelo HIV/aids em diferentes realidades do país, principalmente na região Sudeste. Ressalta-se que a grande maioria envolveu a população de adultos. A Tabela 1 apresenta uma síntese dos principais estudos de sobrevida desenvolvidos no Brasil.

Tabela 1 – Estudos nacionais com inserção de análise de sobrevida nas eras pré-HAART e HAART. Brasil, 1982 a 2003

Estudo	Período	Região	Cidade/ Estado	Amostra	Medida	Sobrevida
Chequer et al. (1992) ⁹¹	1982-1989	Brasil	-	2.135, adultos e crianças, coorte retrospectiva	Tempo mediano de sobrevida após aids até óbito Proporção de sobreviventes	5,1 meses – probabilidade 32% > 1 ano e 21% > 2 anos
Henriques et al. (1992) ⁹²	1988-1990	Sudeste	Santos (São Paulo)	1.056 adultos, coorte retrospectiva	Proporção de sobreviventes	Casos de aids: 51,7% – < 6 meses / 38,8% – 6-12 meses / 29,9% – 12-18 meses / 21,9% – 18-24 meses / 17,5% – 24-30 meses e 30-36 meses Casos sem aids: 97,2% – < 6 meses / 95,0% – 6-12 meses / 91,9% – 12-18 meses / 88,4% – 18-24 meses / 86,4% – 24-30 meses / 83,9 – 30-36 meses
Santos et al. (1994) ⁹³	1986-1991	Sul	Porto Alegre (Rio Grande do Sul)	224 adultos, coorte retrospectiva	Tempo mediano de sobrevida após aids até óbito	5 meses – preditor de maior sobrevida: uso de AZT
Acurcio et al. (1998) ⁹⁴	1989-1992	Sudeste	Belo Horizonte (Minas Gerais)	291 adultos, coorte prospectiva	Tempo mediano de sobrevida até óbito	Global, 14,3 meses: 17,8 meses para assintomáticos / 10,4 meses para sintomáticos – preditores de menor sobrevida: não uso AZT, doença avançada e seguimento irregular
Santorio-Lopes (1998) ⁹⁵	1991-1995	Sudeste	Rio de Janeiro (Rio de Janeiro)	124 adultos, coorte prospectiva	Tempo mediano de sobrevida após aids até óbito	20,4 meses em homens e 11 meses em mulheres
Brites et al. (2001) ⁹⁶	1989-1999	Nordeste	Salvador (Bahia)	198 adultos, coorte prospectiva	Tempo médio e mediano de sobrevida após aids até óbito	tempo médio, 81 meses, tempo mediano, 100 meses / coinfeccão HTLV-1, tempo médio 62 meses e tempo mediano, 79 meses
Menesia et al. (2001) ⁹⁷	1986-1997	Sudeste	Ribeirão Preto (São Paulo)	1.231 adultos, coorte retrospectiva	Tempo mediano de sobrevida após aids até óbito	1986-1990 – 12 meses, 1991-1995 – 9 meses, 1996-1997 – 29 meses
Gadelha et al. (2002) ⁹⁸	1997-1999	Sudeste	Rio de Janeiro (Rio de Janeiro)	79 adultos, coorte prospectiva (aids em fase avançada)	Tempo médio e mediano de sobrevida após aids até óbito	tempo médio, 84 meses, tempo mediano, 96 meses

Estudo	Período	Região	Cidade/ Estado	Amostra	Medida	Sobrevida
Guerreiro et al. (2002) ⁹⁹	1986-1998	Nordeste	Fortaleza (Ceará)	486 adultos, coorte retrospectiva	Tempo mediano de sobrevida após aids até óbito	24,1 meses com TARV e 2,6 meses sem TARV – preditores de menor sobrevida: baixo nível escolaridade e ocorrência de ≥ 2 doenças oportunistas / maior sobrevida: uso de HAART
Marins et al. (2003) ¹⁰⁰	1995-1996	Brasil	18 cidades, 7 estados (todas as regiões)	2.821 adultos, coorte retrospectiva	Tempo mediano de sobrevida após aids até óbito Proporção de sobreviventes	18 meses em 1995 (60% > 1 ano / 45% > 2 anos) e 58 meses em 1996 (72% > 1ano / 63% > 2 anos) – preditor de maior sobrevida: TARV (HAART)
Matida et al. (2004) ¹⁰⁰ Matida (2006) ⁸⁵	1983-1998	Brasil	10 cidades, 6 estados (todas as regiões)	914 crianças (TV), coorte retrospectiva, seguimento até 2002	Tempo mediano de sobrevida após aids até óbito	< 1988 – 20 meses 1988-1992 – 24 meses 1993-1994 – 50 meses 1995-1996 / 1997-1998 – > 75%: > 4 anos
Campos et al. (2005) ¹⁰¹	1986-2003	Sudeste	Rio de Janeiro (Rio de Janeiro)	1.415 adultos, coorte retrospectiva - aids em 2003	Proporção de sobreviventes	75% – 22 meses (19-26 meses) pelo critério CDC, 75% – 31 meses (26-36 meses) pelo critério brasileiro
Signorini et al. (2005) ¹⁰²	1995-2002	Sudeste	Rio de Janeiro (Rio de Janeiro)	1.420 adultos, coorte aberta	Tempo mediano de sobrevida após aids até óbito Proporção de sobreviventes	1995 – 35 meses 1996 – 68 meses sobrevida a partir de 1995: 74% – 1 ano / 56% – 2 anos 1996: 81% – 1 ano / 67% – 2 anos
Melo et al. (2008) ¹⁰³	1997-2004	Nordeste	Recife (Pernambuco)	597 adultos, coorte retrospectiva	Proporção de sobreviventes	88% – 1 ano 86% – 2 anos 82% – 5 anos 75% – 66 meses
Guibu et al. (2008) ¹⁰⁴	1998-1999	Sul e Sudeste	14 cidades no Sudeste e 9 no Sul	2.669 adultos, coorte retrospectiva	Tempo mediano de sobrevida após aids até óbito	> 108 meses em 59% dos casos – preditores de maior sobrevida: feminino, < 30 anos idade, cor branca

Fonte: Adaptado de Hacker et al., 2007⁷⁴

Legenda: CDC – *Centers for Disease Control and Prevention*

O único estudo de sobrevida em crianças com aids com base populacional no Brasil demonstra significativa ampliação do tempo médio de sobrevida (Tabela 1)^{105; 106}. Este estudo nacional em crianças com diagnóstico de aids no período de 1983 a 1998, apresentou a primeira evidência relacionada ao impacto do acesso à HAART sobre a probabilidade de

sobrevida em crianças infectadas por TV em países em desenvolvimento. A mediana de sobrevida geral foi de 52,8 meses (intervalo de confiança no nível de 95% [IC 95%]: 41,9-60,8) em 914 crianças com aids notificadas no período de 1983 a 1998, expostas ao HIV por TV e com seguimento ambulatorial até 30 de junho de 2002 ^{105; 107}.

Diante dos esforços e dos investimentos empreendidos no país, considerando-se a insuficiência de estudos epidemiológicos de base populacional que abordem aspectos relacionados à morbimortalidade e à sobrevida em crianças infectadas pelo HIV ou com aids, bem como diante dos desafios de controle em um país continental marcado por profundas desigualdades socioeconômicas, há uma clara necessidade de se priorizarem tais estudos nessa população.

1.1.3 História natural da doença em crianças

Na população de crianças infectadas, em especial entre aquelas que adquiriram o HIV por TV, existe uma grande variabilidade da dinâmica viral, da síndrome clínica inicial, da progressão da doença e da mortalidade. Comparadas à população adulta, as crianças apresentam progressão mais rápida para graus avançados de imunodeficiência, menor tempo de sobrevida, além de importante impacto no crescimento e no desenvolvimento ^{108; 109; 110}. Aspectos como imaturidade do sistema imune, intensa ativação imunológica, dano tímico, imunodeficiência celular e humoral, ativação policlonal de células B (hipergamaglobulinemia), e infecções oportunistas como primo-infecção e não reativação, ocorrência de condições oportunistas mesmo com níveis elevados de linfócitos T CD4+ e sistema nervoso central (SNC) ainda imaturo, suscetível à infecção, devem ser necessariamente considerados nessa população ^{111; 112; 113; 114; 115}.

A princípio, imputava-se às crianças em geral, principalmente àquelas menores de um ano de vida, uma rápida progressão da doença, com elevada letalidade ^{116; 117}. Mas, com a melhor caracterização da história natural e da síndrome clínica inicial em coortes de crianças infectadas não expostas a ARV, verificou-se desde crianças que progridem rapidamente até casos sem evidência de progressão ¹¹⁸. Essa grande variabilidade foi associada a múltiplos fatores que incluem momento da aquisição da infecção, carga viral plasmática do HIV no momento de alcance do estado de equilíbrio, genótipo e fenótipo do vírus, padrão de resposta imune e constituição genética de cada criança ^{113; 118; 119}.

As crianças desenvolvem geralmente dois padrões clínicos básicos de progressão da infecção não tratada, com maior ou menor período de latência clínica. Estes padrões foram estabelecidos a partir de estudos em coortes de crianças norte-americanas e europeias, antes da disponibilidade ampliada de TARV.

Um dos padrões, verificado em 10% a 25% das crianças infectadas, é caracterizado por rápida progressão da doença (em geral nos primeiros dois anos). As crianças atingem estágios clínicos (em parte dos casos com encefalopatia) e imunológicos (rápida queda de linfócitos T CD4+) de imunodeficiência grave com grande risco de evolução para óbito já no primeiro ano de vida, podendo alcançar letalidade de quase 100% aos quatro anos de idade ^{13; 110; 120; 121; 122; 123}. Este padrão de progressão da doença também foi verificado em crianças residentes em países em desenvolvimento, com mortalidade de 26% a 45% com um ano de idade, de 45 a 53% com dois anos e de 50 a 62% com cinco anos de idade ^{13; 108; 124; 125}.

Em geral, essas crianças apresentavam mães com estágio avançado da infecção e infectaram-se ainda na fase intrauterina, quando o HIV pode induzir alterações significativas no processo de maturação das células do sistema imune, amplificando a sua replicação e levando a um desfecho clínico potencialmente desfavorável ^{126; 127}. De forma adicional, as seguintes situações estiveram associadas a um maior risco de progressão rápida da doença: crianças que, nos três primeiros meses de vida, tinham carga viral persistentemente elevada ou com linfadenopatia generalizada e hepatoesplenomegalia; crianças que, nos primeiros seis meses de vida, apresentavam baixa contagem de linfócitos T CD4+, progressão para categoria clínica B (*Centers for Disease Control and Prevention* – CDC) e ganho ponderal insatisfatório para a idade ^{128; 129}.

Em uma coorte de crianças sul-africanas infectadas, nascidas de mães que receberam ARV para prevenção da TV, 35%, 70% e 80% das crianças evoluíram para imunodeficiência grave em 3, 6 e 12 meses de vida, respectivamente, sendo que rápida progressão esteve inversamente relacionada à contagem de linfócitos T CD4+ materno e foi mais verificada em recém-nascidos com infecção intrauterina ¹³⁰. Estudo em Ruanda acompanhando durante um período de cinco anos um grupo de 218 crianças expostas ao HIV por TV mostrou que 54 (24,8%) estavam infectadas e tiveram um tempo médio de sobrevivência de 12,4 meses. Outros fatores relacionados a mau prognóstico incluíram início precoce de doenças relacionadas à infecção, déficit de crescimento e linfadenopatia generalizada ¹⁰⁸.

Em geral, crianças com rápida progressão da infecção apresentaram, nos primeiros dois anos de vida, importante déficit do desenvolvimento psicomotor, desnutrição, síndrome de emaciação, encefalopatia e infecções respiratórias de diferentes etiologias.

Ressalta-se que a ocorrência de infecções respiratórias graves nos primeiros seis meses de vida é frequente nessas crianças, sobretudo pneumocistose, com elevada letalidade ¹³¹.

O outro padrão clínico é caracterizado por progressão mais típica (75% a 90% dos casos), que pode apresentar natureza temporal intermediária ou lenta. Em geral, as crianças com progressão intermediária ou lenta se expuseram ao HIV intraparto ou por meio do aleitamento materno, com curso clínico semelhante ao das crianças infectadas por transfusão sanguínea ¹³².

Entre as crianças com padrão intermediário de progressão (60% a 70% dos casos), sem TARV, a deterioração clínica e imunológica é mais tardia do que no grupo anterior, iniciando-se em torno do quarto ou sexto ano de vida, com sinais e sintomas de leve intensidade, mantendo-se dessa forma até por volta dos oito anos de idade, quando surgem evidências de imunodeficiência grave ^{109; 110; 120; 132; 133}. Mais da metade dessas crianças apresenta, nos primeiros quatro a seis anos de idade, sinais e sintomas de leve a moderada intensidade. Entre essas condições clínicas, incluem-se infecções bacterianas de repetição (otite média e sinusite, dentre outras) e imunodeficiência moderada já nos primeiros seis meses de vida, mas com resposta aparentemente coincidente com utilização de TARV, evoluindo com resolução dos sinais e sintomas bem como com recuperação da contagem de linfócitos T CD4+ ^{134; 135}.

Já em relação ao padrão de lenta progressão da infecção (15% a 20% dos casos), as crianças mantêm-se assintomáticas ou com sintomatologia discreta por longo prazo, chegando aos oito anos ou mais de idade com contagem linfocitária normal ou levemente reduzida. A replicação viral ocorre em um patamar bem menor em comparação com os progressores rápidos e com os progressores intermediários, sendo que, após um aumento inicial na carga viral em quatro a seis semanas, se evolui para níveis muito baixos, mantendo-se estáveis ou progredindo de forma lenta e sustentada a partir do primeiro ano de vida. Aproximadamente 15% das crianças com lenta progressão chegarão aos oito anos de idade ou mais também sem sinais ou sintomas da doença ¹³⁵. A ocorrência de eventos clínicos caracteriza-se por linfadenopatia generalizada, infecções bacterianas recorrentes sem gravidade e pneumonia linfoide intersticial ¹³⁶.

Nessa população de crianças, as infecções do trato respiratório inferior apresentam menor impacto, com menor mortalidade associada. Como elas sobrevivem por um período maior, verifica-se uma probabilidade aumentada de ocorrência de quadro clínico de síndrome de emaciação, em geral associada à micobacteriose atípica e à encefalopatia pelo HIV, com elevada mortalidade ¹⁰⁹. A micobacteriose atípica passa a compor causa de óbito em 50% das

crianças maiores de dez anos ¹³⁷; eventos cardíacos também são verificados em maior proporção nessas crianças. De fato, a frequência de cardiopatias de natureza crônica aumenta consideravelmente, sendo responsáveis por 25% das causas de óbito em crianças maiores de dez anos ¹³¹.

Diante da amplitude dos aspectos clínicos e imunológicos da infecção pelo HIV em crianças, com vistas a padronizar o processo de avaliação da infecção, o CDC propôs inicialmente, em 1987, um sistema de classificação ¹³⁸, revisado em 1994 ¹³⁹ (atualmente vigente). Este sistema é baseado na evidência da infecção pelo HIV e de diferentes níveis de imunodeficiência clínica e imunológica, possibilitando avaliações prognósticas nas crianças, uma vez que o curso clínico da doença provavelmente será mais desfavorável caso sejam definidas categorias indicativas de doença mais avançada.

As crianças infectadas ou expostas ao HIV por TV são classificadas em quatro categorias clínicas distintas e mutuamente exclusivas, com base em sinais, sintomas e diagnósticos associados à infecção. A categoria N, de crianças assintomáticas, refere-se àquelas sem presença de sinais ou sintomas ou com apenas uma das condições listadas na categoria A, de sintomatologia leve. A categoria B refere-se às crianças com sintomatologia moderada, incluindo sinais e sintomas relacionados com a infecção, que não estão listados nas categorias A ou C. Por fim, a categoria C inclui todas as condições oportunistas que definem aids em crianças, exceto pneumonia linfoide intersticial, inserida na categoria B em virtude de estar associada a um melhor prognóstico clínico ^{118; 120; 139; 140}. Considerando-se suas especificidades epidemiológicas, o Brasil adaptou essa classificação em sua revisão de definição de caso de aids (2004) inserindo a tuberculose como evento clínico preditor da categoria B ¹⁴¹. O Anexo 1 apresenta em detalhes a lista de condições clínicas que compõem cada uma dessas categorias.

Por sua vez, as categorias imunológicas são baseadas na contagem de linfócitos T CD4+, levando-se em conta a variabilidade entre as faixas etárias, sobretudo as mais precoces. Três categorias imunológicas foram definidas: 1- ausência de imunodeficiência, 2- imunodeficiência moderada e 3- imunodeficiência grave ^{139; 141}. O Anexo 1 apresenta também essas categorias com base na contagem linfocitária absoluta e percentual, de acordo com as faixas etárias (menores de 1 ano, de 1 a 5 anos e de 6 a 12 anos de idade). Ressalta-se que essa classificação não se associa necessariamente a padrões de progressão clínica; nesse caso, a classificação clínica apresenta um maior valor preditivo da morbimortalidade, principalmente em crianças menores de seis meses ^{109; 121; 142; 143}.

A combinação entre classificação clínica e imunológica possibilita a análise inicial do momento do diagnóstico da infecção pelo HIV, com vistas à definição de estratégias terapêuticas e à avaliação prognóstica da criança¹³⁹. Ao ser classificada em uma das doze categorias finais possíveis, a criança não deverá ser reclassificada depois, mesmo que seja evidenciada melhora do estado clínico e imunológico ao longo do seguimento clínico¹³⁹.

Do ponto de vista clínico, a multiplicidade de sinais e sintomas associados à progressão inicial da infecção (categorias A e B), em parte inespecíficos, confunde-se muitas vezes com outros eventos comuns em crianças, dificultando o diagnóstico oportuno da infecção. Alguns eventos clínicos justificam essa maior complexidade diagnóstica como: febre de natureza prolongada ou recorrente, às vezes de origem obscura, diarreia crônica ou recorrente, linfadenopatia generalizada, tosse persistente ou crônica, infecções recorrentes de vias aéreas superiores, pneumonias bacterianas de repetição, candidose oral persistente e resistente ao tratamento, déficit de crescimento, lesões de pele, hepatoesplenomegalia e atraso no desenvolvimento neuropsicomotor^{139; 141}. Hipertrofia de parótidas (alto poder preditivo), herpes zoster e diarreia crônica são mais frequentemente verificados em crianças maiores¹³³.

A progressão da doença relacionada à infecção, com níveis mais avançados de imunodeficiência, está associada a um aumento da suscetibilidade a infecções oportunistas, a causa mais comum de morbimortalidade nessas crianças¹⁴⁴. Ressalta-se que a história natural da infecção nas crianças, em termos da ocorrência de infecções oportunistas, apresenta padrão distinto do verificado em adultos. Na população adulta, grande parte desses eventos é secundária à reativação de agentes infecciosos e parasitários com perfil oportunista, adquiridos previamente à ocorrência de infecção. Já em crianças, as infecções oportunistas são o resultado, na grande maioria, de infecção primária, geralmente em um período em que o sistema imune ainda imaturo apresenta-se comprometido do ponto de vista funcional^{121; 143}.

Entre as condições definidoras de aids, algumas merecem destaque por sua maior magnitude e transcendência^{144; 145}. A pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* é responsável por aproximadamente metade de todas as condições que definem aids diagnosticadas durante o primeiro ano de vida da criança. A média de idade ao diagnóstico dessa condição clínica em crianças em coorte da era pré-HAART foi de cinco meses¹⁴⁶. Em lactentes, a pneumocistose pode geralmente se desenvolver com uma contagem de linfócitos T CD4+ superior a 200 células/mm³. Na população global de crianças infectadas, quatro variáveis clínicas foram associadas de forma independente à pneumocistose: idade inferior a seis meses, frequência respiratória superior a 59 incursões por minuto, saturação arterial da hemoglobina $\leq 92\%$ e ausência de vômitos¹⁴⁷. A letalidade em várias categorias de imunodeficiência variou de 5% a

40%, na vigência de tratamento e se aproximou de 100% na ausência de tratamento. Assim, como metade de todos os casos de pneumocistose em crianças com infecção adquirida por TV ocorre em crianças dos três aos seis meses de idade, o diagnóstico precoce da infecção e o início oportuno da profilaxia primária são essenciais na prevenção das mortes associadas.

As crianças infectadas apresentam grande vulnerabilidade a infecções bacterianas invasivas, superior à observada em pessoas sem comprometimento da função do sistema imune, em crianças não infectadas e em adultos infectados ¹⁴⁸. Dessa forma, as infecções bacterianas ocorrem com grande frequência nessa população, em especial em crianças expostas por TV sem uso de TARV ^{111; 145}. Considerando-se este risco aumentado, o CDC incluiu a categoria de infecções bacterianas invasivas na lista de doenças pediátricas associadas à aids já em 1987 ¹³⁸.

Uma série de defeitos no sistema imune é responsável pela maior suscetibilidade a doenças bacterianas graves, incluindo defeitos na resposta mediada por células T e células B (anticorpos). Tais mudanças no sistema imune inicialmente se expressam na imunidade humoral com marcada hipergamaglobulinemia policlonal. Essa condição de deficiência da resposta humoral é mais significativa devido à ausência de resposta secundária a antígenos, o que faz com que a resposta primária seja basicamente à custa de IgM. Além disso, evidencia-se insuficiência na conversão de imunoglobulinas IgM para IgG, responsáveis pela resposta específica duradoura. Evolutivamente, a progressão da infecção compromete a imunidade celular, com redução absoluta e percentual de linfócitos T CD4+. De uma forma geral, ainda nos estágios iniciais da infecção as células-alvo principais são os linfócitos T CD4+ de memória. Considerando-se que os recém-nascidos apresentam menor proporção dessa população de células em comparação aos adultos, este fato associa-se também à suscetibilidade a infecções oportunistas nas crianças expostas ao HIV por TV, mesmo com contagens de linfócitos CD4+ superiores às verificadas pelos adultos nas mesmas condições clínicas ^{111; 148; 149; 150; 151}.

Ainda, são observadas anormalidades fagocitárias, incluindo redução no número de neutrófilos, múltiplos defeitos na função dos neutrófilos e comprometimento da função dos macrófagos e monócitos; asplenia funcional e defeitos em três componentes do complemento ampliam a suscetibilidade nas crianças. Esses defeitos tornam-se mais graves à medida que a infecção progride ^{148; 151}. Alguns fatores adicionais aumentam a suscetibilidade à infecção nessas crianças, como uso frequente de antibióticos de largo espectro, hospitalizações prolongadas e frequentes, uso de cateteres intravasculares, desnutrição, deficiências de micronutrientes e ausência de atenção qualificada ¹⁴⁶. Os resultados verificados são maior

suscetibilidade a infecções por bactérias encapsuladas após o segundo ano de vida, aumento das taxas de colonização nasofaríngea por *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae* do tipo b, infecções recorrentes com as mesmas espécies de bactérias, maior suscetibilidade a infecções por bactérias incomuns em indivíduos imunocompetentes e aumento da morbimortalidade, com baixa sobrevida ^{111; 148}.

Os eventos infecciosos mais frequentes (excluindo-se otite média) incluem pneumonia (em geral em crianças mais jovens), bacteremia, sinusite, infecções do trato urinário e sepse, sendo que, entre os menos frequentes, inserem-se osteomielite, meningite, abscessos, artrite séptica, adenite, mastoidite e abscessos de órgãos internos. Antes da disponibilidade da HAART, pneumonia e sepse representavam as duas infecções bacterianas mais comumente observadas. As bactérias isoladas com mais frequência eram *S. pneumoniae*, *Salmonella* spp., *Staphylococcus aureus* e *H. influenzae*. Em geral, infecções por *Pseudomonas* spp. estavam associadas a fases avançadas da doença com imunodeficiência grave ¹⁴⁸.

As infecções por *Candida* spp. podem ser potencialmente preditoras de diferentes graus de imunodeficiência, desde candidose restrita à cavidade oral até acometimento de esôfago, traqueia, brônquios e pulmão. A infecção por citomegalovírus (CMV) em crianças infectadas pode cursar com pneumonia, colite ou retinite. A síndrome clínica associada à retinite por CMV ocorre, sobretudo entre as crianças infectadas com imunodeficiência grave e pode levar à cegueira quando não tratada ¹⁵². Em crianças sem imunodeficiência manifesta, a maioria das infecções é assintomática, com uma síndrome semelhante à mononucleose infecciosa, com febre prolongada e hepatite leve. Outras condições, como neurotoxoplasmose e criptococose são menos comuns em crianças infectadas ^{153; 154; 155}, assim como criptosporidiose, infecção crônica por vírus herpes simples e infecção por bactérias do complexo *Mycobacterium avium* ^{156; 157}.

A síndrome de emaciação (*AIDS Wasting Syndrome*) é caracterizada por perda persistente não intencional de peso, superior a 10% do habitual da criança, ou alteração na curva de crescimento de dois quartis, acompanhada por diarreia crônica (duas evacuações diarreicas diariamente, por mais de trinta dias), além de astenia crônica acompanhada de febre intermitente ou constante documentada por mais de trinta dias ¹⁴¹. A ocorrência dessa síndrome amplia o impacto sobre o estado geral da criança. A infecção pelo HIV por si só, associada ou não a infecções oportunistas e a aumentos da demanda metabólica, pode levar à perda de peso e de massa corporal. Nas crianças, essa condição afeta de forma significativa o

crescimento e o desenvolvimento normais, estando associada a um risco elevado de progressão da doença e da mortalidade em curto prazo ¹¹⁸.

Determinadas síndromes clínicas estão em grande parte associadas diretamente à infecção pelo HIV, como encefalopatia, alterações endócrino-metabólicas e hematológicas, miocardiopatia e neoplasias. Em geral, o acometimento cerebral e cardíaco em crianças apresenta incidência mais elevada, estando presente em 30% a 90% das crianças com doença avançada na era pré-HAART ^{158; 159}.

As alterações do desenvolvimento neurológico e neurocognitivo das crianças são eventos bem reconhecidos como complicações da infecção pelo HIV. A encefalopatia pelo HIV é uma condição comum e está associada significativamente à maior gravidade tanto em países desenvolvidos quanto em países em desenvolvimento ^{110; 160; 161; 162; 163}, podendo ser de natureza estática ou progressiva. A encefalopatia estática é mais comum e envolve significativo déficit cognitivo e motor. Por outro lado, a encefalopatia progressiva representa a forma mais grave, implicando em atraso no desenvolvimento ou regressão do desenvolvimento neuropsicomotor. Antes da disponibilidade da HAART, a encefalopatia era diagnosticada com maior frequência em crianças infectadas com aids do que naquelas sem aids (25% *versus* 10%) ¹⁶⁴.

Do ponto de vista evolutivo, o maior risco para desenvolvimento da encefalopatia ocorre já nos doze primeiros meses de vida, sendo que mais da metade das crianças pode estar sintomática com um ano de idade ¹⁶⁵. Em comparação com as crianças maiores, as crianças mais jovens infectadas podem evidenciar retardo mais grave no desenvolvimento mental e motor ¹⁶¹. Fatores de risco para o desenvolvimento de encefalopatia incluem doença avançada pelo HIV, baixas contagens de linfócitos T CD4+ e alta carga viral ^{164; 165; 166}. Além disso, existe uma forte associação com aumento da mortalidade nesses casos ¹⁶⁵. O tempo médio de sobrevivência em crianças após o diagnóstico de encefalopatia por HIV foi de 22 meses, semelhante à sobrevivência após o diagnóstico de pneumonia por *P. jirovecii* ¹⁶⁴.

Cardiomiopatia, derrame pericárdico, miocardite e arritmia cardíaca são condições clínicas potencialmente letais, observadas com certa frequência entre crianças mais jovens infectadas ^{167; 168}. Neoplasias, incluindo sarcoma de Kaposi, são raras ¹⁶⁹. Em geral, as neoplasias em crianças infectadas pelo HIV ocorrem em idades mais avançadas. Achados hematológicos, como trombocitopenia, anemia e leucopenia são ocorrências relativamente frequentes ¹⁷⁰. Doença renal (com proteinúria, síndrome nefrótica e insuficiência renal) também foi relatada em alguns casos ^{132; 133; 171; 172}.

Na década de 1980, antes do estabelecimento de qualquer intervenção, ter infecção pelo HIV significava portar uma doença com elevada letalidade, sendo que, na população de crianças e adolescentes, apenas 5% a 10% sobreviviam até o terceiro ano após o diagnóstico ¹¹³. Neste período, o diagnóstico era realizado muito tardiamente pelos serviços de saúde, em especial naquelas crianças consideradas progressoras rápidas. Assim, entre os fatores prognósticos na progressão da infecção pelo HIV, o momento do diagnóstico da infecção representa o mais importante.

Outras questões estavam associadas a um maior risco de morte em crianças, independentemente da carga viral ou da contagem de células T CD4+: infecções por CMV e micobactérias atípicas, síndrome da emaciação, candidose esofagiana e déficit de crescimento. Por sua vez, a ocorrência de pneumocistose ou de encefalopatia pelo HIV como primeiro sintoma de aids esteve associada a uma menor probabilidade de sobrevida do que no início do quadro de aids com outros eventos clínicos ¹⁷³. Outro estudo associou o tempo de sobrevida em crianças com contagem de linfócitos T CD4+ inferior a $100/\text{mm}^3$, com um tempo mediano de sobrevida de 36 meses e identificou como fatores de risco para a morte (independentemente da contagem de linfócitos T CD4+): menor idade, peso para a idade inferior a dois desvios-padrão (inferior à média) e aids diagnosticada previamente com presença de citomegalovirose, micobacteriose atípica, síndrome de emaciação e candidose esofagiana ¹⁷⁴.

Em uma meta-análise baseada em dados originados de dezessete estudos que totalizavam 3.941 crianças infectadas em uso de TARV (baseada na monoterapia com AZT) ou sem TARV prévia, a contagem relativa de linfócitos T CD4+ apresentou valor prognóstico em termos do risco de morte ¹¹³. A análise aos doze meses (tendo como referência a idade) evidenciou que o risco de uma criança desenvolver aids ou de morrer foi, respectivamente, inferior a 10% e 2% nas crianças com um ano de idade com contagem de linfócitos T CD4+ maior ou igual a 25%, respectivamente. Por outro lado, essas crianças apresentam um risco quatro vezes maior, comparadas às crianças de cinco anos com o mesmo percentual dessas células ¹¹³.

A primeira intervenção com impacto nas crianças infectadas pelo HIV foi a introdução de esquemas de profilaxia primária e secundária voltados para condições oportunistas ^{144; 175; 176; 177}. Essa intervenção teve um papel importante já no início da epidemia, considerando-se o grande impacto que essas doenças apresentam na morbimortalidade em crianças ^{109; 144}. Posteriormente, sobretudo a partir de meados da década de 1990, a ampliação do conhecimento relativo à infecção em crianças aliada à

disponibilidade e ao uso ampliado de TARV, em especial a HAART, modificaram gradativamente o perfil da doença.

Depois, a qualificação do seguimento com a possibilidade de monitoramento laboratorial sistemático (especialmente, contagem de linfócitos T CD4+ e carga viral plasmática do HIV-1), com inserção de exames de maior complexidade (genotipagem e fenotipagem), possibilitou um manejo mais eficiente, tornando mais factível o estabelecimento de forma mais precisa de prognóstico e decisões terapêuticas, potencializando, portanto, a reconhecida eficácia da HAART. Insere-se a essa perspectiva a incorporação de vacinas, com ampliação do controle de eventos oportunistas ¹⁴⁴.

Os objetivos principais da TARV incluem: reduzir a morbimortalidade e melhorar a qualidade de vida das crianças infectadas; assegurar crescimento e desenvolvimento adequados; preservar, melhorar ou reconstituir o funcionamento do sistema imune por meio da redução da ocorrência de infecções oportunistas e proporcionar supressão máxima e prolongada da replicação do HIV, reduzindo o risco de resistência aos ARVs, em associação à menor toxicidade ¹⁷⁸. A utilização precoce de HAART esteve significativamente associada à melhora virológica, imunológica e clínica das crianças infectadas ^{157; 179; 180}. Como resultado, evidências a respeito da redução da morbidade e da mortalidade em crianças infectadas vêm sendo obtidas a partir de estudos conduzidos tanto em países desenvolvidos quanto em países em desenvolvimento ^{181; 182; 183}.

Tais intervenções, consideradas conjuntamente, levaram a um declínio significativo na incidência de condições oportunistas em crianças, em diferentes contextos sociais e econômicos ^{110; 182; 184; 185; 186; 187; 188; 189}. Um exemplo claro do efeito da HAART é a melhora significativa do desempenho cognitivo em crianças com encefalopatia pelo HIV, particularmente quando as crianças têm acesso a tratamento na fase inicial da doença ou quando mais jovens ^{161; 163; 190; 191}. Em estudos de base populacional nos EUA, o acesso à HAART diminuiu de forma considerável a incidência de encefalopatia. Em diferentes estudos, foi verificada redução de até 50% na incidência de encefalopatia após uso de HAART em comparação com esquemas menos potentes ^{166; 192}. Os medicamentos ARVs apresentam um padrão variável para atravessar a barreira hematoencefálica, e, em alguns casos, pode haver discordância entre replicação de HIV no líquido e no plasma ^{193; 194}, bem como possibilidade de desenvolvimento de resistência do HIV no líquido ¹⁹⁴. Assim, esquemas de TARV que incluam fármacos com maior penetração no SNC reduzem a carga viral no líquido em comparação com esquemas com menor penetração, apesar de não terem demonstrado de forma definitiva uma melhora do desempenho cognitivo ^{192; 194; 195; 196}.

Estudos de base populacional nos EUA e na Europa têm demonstrado redução da morbimortalidade em crianças infectadas pelo HIV-1, desde meados da década de 1990, temporalmente associada ao uso sistemático de HAART. Os primeiros estudos em pacientes adultos nos EUA registraram um grande declínio na mortalidade nos casos tratados com TARV, passando de 29,4 óbitos por cem pessoas-ano em 1995 para 8,8 óbitos por cem pessoas-ano em 1997. Além disso, houve uma redução gradual da mortalidade ao longo do tempo, considerando-se três cenários: ausência de TARV, monoterapia e HAART¹⁹⁷. Efeito semelhante foi observado entre crianças e adolescentes com o uso de esquemas com combinação de ARV, em especial nos esquemas contendo inibidores da protease^{198; 199}. Entre os benefícios proporcionados pela TARV em crianças e adolescentes infectados, estão incluídos: diminuição do risco de morte, aumento do crescimento, melhora na função imunológica e uma acentuada diminuição na incidência de infecções oportunistas^{185; 199; 200}.

Estudo do PACTG 219/219C, que incluiu crianças infectadas expostas ao HIV por TV nos EUA e na Europa, registradas e acompanhadas ao longo de dezesseis anos, entre 1993 e 2006, indicou de forma contundente a redução da mortalidade global⁶⁷, apesar da estabilização em níveis trinta vezes maiores, em comparação ao verificado na população norte-americana em geral. Essa redução esteve fortemente associada à redução da incidência de condições oportunistas, entretanto condições não associadas a eventos definidores de aids e falência de múltiplos órgãos permaneceram como as principais causas de óbito⁶⁷.

Entre as 3.553 crianças incluídas nesse estudo, ocorreram 298 óbitos (1,47 óbitos por cem pessoas-ano), sendo que, entre 1994 e 2000, a taxa de mortalidade diminuiu de 7,2 para 0,8 mortes por cem pessoas-ano. Tal redução esteve diretamente associada à adoção de HAART. A probabilidade de sobrevida em 72 meses aumentou para cada coorte sucessiva de nascimento, de 81% para as crianças nascidas antes de 1985 para 99% naquelas nascidas durante o período de 2000 a 2006. Além disso, a HAART esteve associada ao prolongamento da vida entre as crianças que morreram; a idade no momento do óbito aumentou de 8,9 anos em 1994 para 18,2 anos em 2006. Como fatores de risco para ocorrência de morte foram identificados: apresentar contagem de linfócitos T CD4+ inferior a 15 células/mm³, apresentar uma condição definidora de aids no início do estudo, ter idade mais jovem na inclusão e pertencer a uma coorte de nascimento mais antiga. Entre 1994-1996 e 2001-2006, a proporção de mortes causadas por infecções oportunistas reduziu de 36% para 24%, sendo que a proporção de mortes relacionadas à pneumocistose ou à citomegalovirose manteve-se inalterada, com aumento da proporção de óbitos devido a eventos representativos do estágio final da aids, como sepse e insuficiência renal⁶⁷.

Em países em desenvolvimento, diferentes estudos também avaliaram padrões de morbimortalidade após a adoção de HAART para o manejo de crianças. Os coeficientes de mortalidade nesses estudos foram de 4,5% em um ano ²⁰¹, 6,9% em dois anos ²⁰² e 7,7% em três anos ²⁰³, semelhantes ao observado entre crianças de países desenvolvidos. Análise sistemática e meta-análise dos dados obtidos a partir de quinze coortes, em países da Ásia, África e Caribe consubstanciaram estes achados: após doze meses de TARV, 70% das crianças alcançaram supressão virológica (carga viral plasmática do HIV-1 inferior a 400 cópias/ml) e com um aumento de 13,7% na contagem relativa de linfócitos T CD4+ ²⁰⁴.

A partir dessas evidências, o tratamento precoce dessas crianças infectadas pelo HIV diminuiu de forma significativa a morbimortalidade associada e prolongou o tempo de sobrevivência ^{205; 206; 207; 208; 209; 210}. O estudo *Children with HIV Early Antiretroviral Therapy* (CHER) representa um marco, pois validou o início precoce da HAART com o objetivo de reduzir a morbimortalidade perinatal em recém-nascidos infectados ²⁰⁵. Este estudo incluiu 377 crianças entre 6 e 12 meses de idade, assintomáticas e com contagem de linfócitos T CD4+ de 25% ou mais; elas foram randomizadas para iniciar de imediato HAART (lopinavir-ritonavir, zidovudina e lamivudina) por até um ou dois anos ou para receber o tratamento quando da redução do percentual de linfócitos T CD4+ a menos de 20% (ou 25% para crianças menores de um ano de idade) ou da vigência de evento clínico dentro dos critérios estabelecidos no estudo. Como resultado, demonstrou-se redução significativa de 75% na mortalidade precoce em crianças com função imune normal (linfócitos T CD4+ \geq 25%) quando a HAART foi iniciada antes das doze semanas de idade, comparado com o retardo do início da HAART até que a criança preenchesse critérios clínicos ou imunológicos ²⁰⁵.

Com base em parte nos resultados do estudo CHER, a OMS revisou suas recomendações de tratamento para incluir testes virológicos em todas as crianças expostas ao HIV por TV com quatro a seis semanas de idade, além de tratamento de todas as crianças infectadas com menos de doze meses de idade, independentemente do estágio imunológico ou clínico ¹⁴. O Brasil, considerando este elevado risco de progressão da doença e da evidência da eficácia do tratamento precoce, recomendou TARV em todas as crianças menores de doze meses de idade, independentemente de sintomatologia clínica, classificação imunológica ou carga viral plasmática do HIV-1 ¹⁷⁸. Porém, uma questão fundamental para o alcance dos resultados de eficácia verificados nos estudos é a adesão à TARV em crianças ^{18; 211; 212}, considerando-se sua complexidade relacionada a diferentes fatores: dependência de cuidadores, formulações adequadas para a idade, palatabilidade, não conhecimento do diagnóstico da infecção pelo HIV, dentre outros ^{213; 214}.

Em áreas com fragilidades na adoção do manejo oportuno e qualificado a crianças expostas ao HIV ou com infecção já definida, observa-se um cenário clínico e epidemiológico diferente. Na análise de dados agregados, a média de idade das crianças oriundas de alguns países em desenvolvimento tratadas com TARV variou de 42,3 meses a 4,9 anos^{201; 202; 203}, incluindo somente 12% a 24% das crianças com idade inferior a doze meses^{201; 215} e menos de 30% daquelas com menos de dezoito meses de idade²⁰². A pequena proporção de crianças tratadas com ARV nesses cenários reforça a necessidade de enfrentar as desigualdades globais em saúde e de potencializar ações direcionadas para o diagnóstico precoce de crianças expostas e infectadas a fim de garantir a adoção oportuna das intervenções.

Além das questões operacionais de aplicação das intervenções em diferentes realidades com vistas ao alcance de resultados positivos para a população pediátrica, novos desafios se apresentam.

Com a redução da morbidade relacionada às infecções oportunistas¹⁸⁵, o manejo de crianças infectadas pelo HIV passa a incluir, além dos eventos infecciosos oportunistas, doenças crônicas relacionadas à infecção pelo HIV e ao seu tratamento^{18; 144; 216}. Entre essas complicações crônicas, inserem-se: alterações do SNC (déficits cognitivos, distúrbios da atenção e transtornos psiquiátricos)^{166; 216; 217}, alterações endócrino-metabólicas (alteração da distribuição de gordura e do metabolismo lipídico, dislipidemia e aumento da resistência à insulina)^{218; 219}, alterações cardiovasculares (fatores de risco como obesidade, dislipidemia e resistência à insulina, ampliando o risco em idades mais avançadas)^{18; 220}, perda óssea (alteração do metabolismo, com redução da densidade mineral óssea e do conteúdo mineral ósseo)^{221; 222} e doença renal (diferentes graus de insuficiência renal)¹⁸.

Portanto, as crianças expostas ao HIV por TV têm maior probabilidade de apresentar uma condição crônica, ao invés de uma doença fatal, passando pela adolescência e pela vida adulta. Isto traz novas questões a serem abordadas pelos sistemas nacionais de saúde, como planejar a transição do cuidado ao longo dos diferentes ciclos de vida, manutenção da adesão terapêutica ao longo de suas vidas, seleção estratégica de esquemas sucessivos de TARV (considerando-se a limitação da disponibilidade de formulações pediátricas e a ausência de dados farmacocinéticos e de segurança em crianças) e o grande potencial de desenvolvimento de resistência aos ARVs em crianças expostas a múltiplos esquemas ao longo de suas vidas^{18; 83; 144}. Há uma clara necessidade de organização da rede de serviços e integração entre diferentes programas de saúde, tendo como referenciais a longitudinalidade e a integralidade do cuidado.

1.2 Controle da Infecção pelo HIV e da Aids em Crianças no Brasil

O Brasil destaca-se no cenário internacional pelo desenvolvimento de uma política consistente de enfrentamento da aids ^{83; 223; 224; 225; 226}. A política nacional foi construída com base em experiências locais no início dos anos 1980, tendo como referencial em sua história os elementos-chave do SUS: universalização, equidade e integralidade ²²⁷. Ao longo de mais de quase três décadas de epidemia suas ações programáticas vêm se mostrando sustentáveis ^{71; 85; 90; 228}. Essa política de saúde é fruto de uma série de conquistas no plano político, incluindo a relevante e decisiva participação da sociedade civil ²²⁹. Fundamenta-se em ações integradas de promoção da saúde, prevenção e assistência, tendo como referencial os direitos humanos, e visando alcançar de forma equitativa populações estigmatizadas e com maior vulnerabilidade ^{71; 85; 230; 231}.

Uma das diretrizes tem como referencial a promoção do acesso universal a insumos de prevenção, diagnóstico e tratamento de doenças sexualmente transmissíveis (DST), incluindo a infecção pelo HIV ^{71; 85}. O desenvolvimento do programa brasileiro de acesso à HAART para manejo da infecção ^{90; 232} caracteriza-se por grandes avanços ^{74; 228; 233}, inclusive do ponto de vista das negociações comerciais internacionais em relação às patentes dos medicamentos que compõem os diferentes esquemas de tratamento ^{86; 225}. Diversas ações vêm sendo direcionadas para a detecção e manejo precoces de pessoas infectadas ^{71; 86}; uma delas é representada pela maior articulação das estratégias de vigilância epidemiológica com as de assistência clínica, a partir das revisões de definição de casos de aids.

O foco dessas definições baseia-se na possibilidade de se reconhecer precocemente um caso e de contribuir para a inserção precoce nos serviços de saúde. Essa ação é considerada a chave para a política brasileira de enfrentamento da aids ¹⁴¹. Dessa forma, as informações obtidas pela vigilância epidemiológica da aids no país refletem diretamente a qualidade da assistência oferecida e também podem influenciá-la. Após quase 25 anos da primeira definição brasileira de caso de aids em crianças, o país já passou por três revisões de sua definição de casos ^{141; 234; 235; 236; 237}. Essas revisões tiveram como objetivo central aumentar a sensibilidade da rede de serviços de saúde dentro do Sistema Único de Saúde (SUS) e garantir comparabilidade, tanto nacional quanto internacional ⁸³.

1.2.1 Vigilância epidemiológica

1.2.1.1 Marcos referenciais para a vigilância epidemiológica da aids no Brasil

Em setembro de 1982, o CDC estabeleceu a primeira definição de caso de aids nos EUA, a primeira também no mundo, baseando-se exclusivamente na presença de doenças oportunistas diagnosticadas por métodos complementares de elevada especificidade²³⁸. Nesse mesmo ano, foram relatados os primeiros casos de aids em crianças²³⁹. Porém, não foi estabelecida naquele momento uma definição de caso específica para crianças, frente à dinâmica da epidemia.

Essa primeira definição de caso foi modificada posteriormente em 1985²⁴⁰. Manteve-se, entretanto, uma classificação única para adultos e crianças. Tendo em vista a elevada especificidade do critério norte-americano, por se basear no diagnóstico definitivo das doenças indicativas, sua aplicabilidade na realidade dos países em desenvolvimento foi bastante dificultada²⁴¹.

A nova definição do CDC foi endossada pela OMS²⁴², que, considerando a elevada especificidade do critério de definição de caso do CDC, estabeleceu a possibilidade de utilização de uma definição clínica de caso de aids temporária, não validada, a ser aplicada em países com limitação de recursos diagnósticos – critério Bangui. Tanto para adultos quanto para crianças, essa definição clínica era baseada em sinais maiores e menores (dois sinais maiores com um sinal menor para adultos e dois sinais maiores com pelo menos dois sinais menores para crianças), na ausência de outra causa de imunodeficiência²⁴². A avaliação da aplicabilidade deste critério mostrou baixa sensibilidade e especificidade, principalmente em crianças²⁴³. Dessa forma, era premente a necessidade de critérios mais simplificados para a definição de casos, que não dependessem de exames complementares complexos e sofisticados^{244; 245}. Ainda a essa época, no Brasil não havia nenhuma definição oficial de caso de aids.

Levando-se em conta a grande variabilidade da infecção pelo HIV, foi estabelecido em 1986 um sistema de estadiamento da infecção em adultos, baseado apenas em dados que compunham categorias clínicas²⁴⁶, para serem utilizados na vigilância epidemiológica. Para as crianças, somente em 1987 foi estabelecido um sistema de estadiamento da infecção pelo HIV, baseado em dados clínicos (mais limitados do que os de

adultos) em crianças (menores de treze anos de idade), com o mesmo objetivo do sistema de estadiamento para adultos ²⁴⁷.

1.2.1.2 Primórdios da vigilância epidemiológica da aids no Brasil

O início da mobilização governamental para a aids no país ocorre em 1985, quando da publicação da Portaria Ministerial 236/GM/MS, de 2 de maio de 1985, que estabeleceu as diretrizes para o Programa de Controle da Aids ou Sida, no âmbito do território nacional, atribuindo à Divisão Nacional de Dermatologia Sanitária, da Secretaria Nacional de Programas Especiais de Saúde, a coordenação ²⁴⁸. Ressalta-se que, já neste ano, foi criado o Grupo de Apoio à Prevenção à Aids (GAPA), a primeira organização não governamental do Brasil (e da América Latina) na luta contra a aids. Essa organização e tantas outras foram decisivas para a implantação e a sustentação da política nacional ²⁴⁹.

O programa brasileiro teve a sua criação viabilizada de fato, por volta de 1987, quando foi instituída a Divisão Nacional de Doenças Sexualmente Transmissíveis e Aids. O processo de constituição da resposta nacional organizada foi baseado inicialmente em experiências bem sucedidas em alguns estados do país, principalmente São Paulo e Rio de Janeiro ²²⁹. O primeiro programa estadual implantado no país foi o de São Paulo, ainda em 1983, considerando-se os primeiros casos registrados no país; o início do desenvolvimento das ações governamentais neste estado se deu em grande parte ao movimento social organizado ²⁴⁸.

Reunião realizada em agosto de 1986 gerou documento com a primeira definição de casos de aids no país, publicada em 1987 ²³⁵. Outra consequência foi a publicação de portaria específica, tornando a aids, juntamente com a sífilis congênita, uma doença de notificação compulsória em todo o território nacional ²³⁴. Desde então, no Brasil, a vigilância epidemiológica da aids vem sendo realizada tomando-se como referência a notificação universal e compulsória dos casos. Os casos registrados antes de 1986 foram obtidos retrospectivamente junto aos estados, que consolidavam, de forma não padronizada, seus dados.

A primeira definição de caso de aids em adultos no Brasil para fins de vigilância epidemiológica teve como referência a definição de caso do CDC em 1985 ²⁴⁰ para indivíduos com quinze anos ou mais de idade. Definia como conceitos básicos: “caso confirmado” (casos

clínicos com doenças indicativas de imunodeficiência celular ou investigação de óbitos que não permite excluir infecção pelo HIV), “caso suspeito” (infecção pelo HIV sem confirmação de caso de aids), “contato” e “grupos de risco” (homossexuais masculinos, bissexuais masculinos, hemofílicos e politransfundidos). O critério brasileiro, modificado do original do CDC, fundamentava-se na evidência laboratorial da infecção pelo HIV e/ou na presença de doenças indicativas de imunodeficiência utilizando-se, basicamente, métodos diagnósticos definitivos, altamente específicos ²³⁵.

O sistema de classificação da infecção pelo HIV estabelecido formalmente pelo CDC em 1987 ²⁴⁶ foi colocado como potencialmente utilizável para registros clínicos e epidemiológicos mais elaborados (comunicações científicas ou na avaliação da demanda de pacientes aos serviços de saúde), não implicando em mudanças na definição de caso adotada para fins de notificação ²³⁵. Tendo em vista a elevada especificidade desse critério, por se basear em diagnóstico definitivo de doenças indicativas, sua aplicabilidade na realidade brasileira foi bastante dificultada.

1.2.1.3 Definições de caso de aids em crianças no Brasil

No caso das crianças, a primeira definição de caso de aids brasileira data de 1988 e teve como referência de idade os menores de quinze anos, baseando-se nos critérios clínicos de definição de caso e no sistema de classificação da infecção pelo HIV em crianças, ambos estabelecidos pelo CDC ^{138; 247}.

Em 1994, para casos de aids em crianças nos EUA, houve a revisão do sistema de classificação da infecção pelo HIV, agora em menores de treze anos de idade, que refletia o estágio da doença em crianças infectadas pelo HIV com categorias de classificação mutuamente exclusivas e que possibilitava um equilíbrio entre simplicidade e acurácia da avaliação médica para o processo de classificação ¹³⁹. Em 1995, houve revisão da definição de caso de aids em crianças para vigilância epidemiológica na Europa, baseada na revisão de casos do CDC de 1987, incorporando também a revisão realizada em 1994 do sistema de classificação da infecção pelo HIV, também do CDC ²⁵⁰. Partindo da experiência europeia com a população de adolescentes e adultos, a proposta foi ampliar a sensibilidade do sistema de vigilância na captação de casos de aids ²⁵¹.

A OMS propôs também em 1994 a modificação da definição de Bangui de 1985 que passa a ser composta por duas definições de caso: uma referida como a definição de caso de aids da OMS e outra como a definição de caso expandida da OMS, ambas para adultos e adolescentes ²⁵². A discussão sobre a necessidade de critérios adaptados à realidade operacional da rede de serviços de saúde foi levantada por outros autores ²⁴¹.

Em abril de 1994, foi publicada a revisão da definição de casos de aids em crianças de 1988, com o objetivo de manter a elevada especificidade do critério, mas também de aumentar a sua sensibilidade, bem como incorporar a experiência nacional. Houve restrição de casos em crianças aos menores de treze anos que apresentavam evidência laboratorial da infecção pelo HIV, além de dois critérios fundamentais (critérios A e B): o “Critério CDC Modificado” (critério B, modificado da definição do CDC de 1994) e o “Critério de Confirmação por Sinais” (critério A, adaptado da definição temporária da OMS de 1986). Para a definição da evidência sorológica de infecção pelo HIV, estabeleceu-se como idade de referência a de 24 meses. O critério B era baseado na revisão da lista de doenças oportunistas dos CDC ¹³⁹. O critério A, não excludente em relação ao B, era baseado na presença de sinais, sintomas e doenças (existência de pelo menos um sinal maior e dois menores ou de dois sinais maiores - sinais, sintomas e doenças característicos da aids). Os “sinais” deste último critério foram classificados em reunião de especialistas brasileiros coordenada pelo Programa Nacional de Controle de DST/Aids em outubro de 1993 ²³⁶.

Em dezembro de 1999, houve nova revisão da definição de caso de aids em crianças no país, mantendo-se todos os critérios anteriores, ampliando-se os critérios de diagnóstico laboratorial da infecção pelo HIV e atualizando-se a partir daí o “Critério CDC Modificado” ²³⁷, usando-se como referência a revisão realizada pelos CDC ¹³⁹.

Além de incluir as modificações realizadas pelos CDC em 1994, optou-se por excluir a coccidioidomicose e a tuberculose das doenças consideradas indicativas de aids. Nessa revisão, incorporou-se mais um critério principal – o “CD4”, baseado na evidência laboratorial de imunossupressão por meio da contagem de linfócitos T CD4+, avaliada de forma absoluta e proporcional, segundo a faixa etária da criança – e dois critérios excepcionais – “Excepcional HIV + Óbito” e “Excepcional Óbito” ²³⁷.

Constituiu-se nessa revisão o “Critério Excepcional HIV + Óbito”, abrangendo as situações em que crianças sabidamente infectadas pelo HIV apresentavam manifestação de sinais e/ou sintomas relacionados à aids e evoluíam para óbito por causas não externas, sem que pudessem ser enquadradas em quaisquer dos demais critérios de definição de caso após investigação epidemiológica ²⁵².

Já o “Critério Excepcional Óbito”, testado e confirmado como um critério bastante útil na definição de caso de aids em indivíduos com treze anos ou mais de idade, foi também estabelecido em crianças para dar conta das situações em que as declarações de óbito faziam menção à aids, em algum dos campos de preenchimento, e a investigação epidemiológica era inconclusiva. Tal como em adultos, reflete a falha do sistema de vigilância em detectar o caso ainda em vida, comprometendo, muitas vezes, a qualidade das informações por serem obtidas *post mortem*²³⁷.

A revisão de caso de aids de 2003 entrou em vigor em janeiro de 2004 (critério ainda vigente) e foi embasada na experiência acumulada de dezesseis anos de vigilância da aids no Brasil. É consequência, principalmente, da necessidade de simplificar os critérios de definição de caso existentes até aquele momento, sem prejuízo à sua sensibilidade e especificidade, bem como à comparabilidade em nível internacional¹⁴¹.

Em relação à evidência laboratorial de infecção pelo HIV em crianças por meio da detecção de anticorpos, para fins de vigilância epidemiológica, modificou-se a idade de referência, passando de 24 meses de idade para dezoito meses¹⁴¹. Essa mudança permitiu ajuste com a idade limite estabelecido pelo Consenso de Terapia Antirretroviral em Crianças de 2001²⁵³.

Estabeleceu-se ainda que para as crianças menores de dezoito meses de idade, expostas ao HIV por TV, a presença de RNA ou DNA viral detectável acima de 1.000 cópias/ml em duas amostras – carga viral plasmática –, obtidas em momentos diferentes, define essa condição. Para as crianças com dezoito meses ou mais de idade, expostas ao HIV por TV, ou para aquelas de qualquer idade, cuja exposição ao HIV tenha sido outra forma de transmissão que não a vertical, seria seguido o mesmo critério para indivíduos com treze anos de idade ou mais¹⁴¹.

Mais recentemente, no final de 2008, o CDC, considerando a ampla disponibilidade da testagem para detecção da infecção por HIV, modificou os critérios norte-americanos de definição de caso, tanto para adultos quanto para crianças (entre dezoito meses e treze anos de idade). É definida a exigência de confirmação laboratorial para a conclusão da evidência de infecção. Para crianças menores de dezoito meses, somente a categoria presuntivamente não infectada foi modificada²⁵⁴.

Na última revisão dos critérios brasileiros, além da evidência laboratorial da infecção pelo HIV, para definição de caso de aids, existe a necessidade de evidência de imunodeficiência clínica e/ou laboratorial. Baseando-se nos resultados da avaliação dos critérios de definição de casos, até então vigentes, foram revistos os critérios “CDC

Modificado” e “CD4”, que passaram a compor, após revisão, um único critério, o “Critério CDC Adaptado”. Além disso, excluiu-se o “Critério de Confirmação por Sinais” que foi incorporado ao Critério CDC Adaptado. Isto gerou a necessidade de ajustes nos critérios de diagnóstico clínico e complementar em algumas condições clínicas estabelecidas no critério da definição anterior ¹⁴¹.

Tomando-se como referência o critério original do CDC e com o objetivo de padronização com o referido critério, foram incluídas as seguintes condições: hepatite, leiomiossarcoma, nefropatia, nocardiose e varicela disseminada. Esse novo critério representa uma adaptação brasileira das categorias clínicas de caráter leve, moderado ou grave, respectivamente, categorias A, B e C, representativas de diferentes graus de imunodeficiência segundo a classificação do CDC ¹³⁹, garantindo a comparabilidade internacional. Para a definição de caso, além da evidência laboratorial da infecção pelo HIV, passam a ser necessárias duas situações clínicas consideradas leves ou uma situação de caráter moderado ou grave.

Em relação à definição de imunodeficiência laboratorial, manteve-se a referência de contagem de linfócitos T CD4+, segundo faixas etárias estabelecidas pela revisão de casos de aids em adultos de 1998 ²⁵⁵, tendo em vista a sua relevância na captação de casos.

Quanto aos critérios excepcionais de definição de caso de aids em crianças, foi excluído o “Critério Excepcional HIV + Óbito” e revisto o “Critério Excepcional Óbito”, que permaneceu como único critério excepcional, como nos adultos. Ampliou-se a definição anterior de modo a incorporar, além de aids ou de seus termos correlatos, infecção pelo HIV ou termos correlatos, desde que houvesse ainda o registro de doença(s) associada(s) à infecção pelo HIV, caso a investigação epidemiológica e inconclusiva ¹⁴¹.

A Tabela 2 sistematiza o histórico dos critérios utilizados para definição de caso de aids em crianças para fins de vigilância epidemiológica no Brasil.

Tabela 2 – Critérios vigentes de definição de casos de aids em crianças no Brasil, segundo ano de publicação, idade de referência, base referencial e critérios excluídos em cada revisão

Ano de publicação	Idade de referência	Critério vigente	Base referencial	Critério excluído
1988	< 15 anos	Critério CDC Modificado	CDC, 1987	-
1994	< 13 anos	Critério CDC Modificado	CDC, 1994	-
		Critério por “Sinais Maiores e Menores”	OMS, 1986	
2000	< 13 anos	Critério CDC Modificado (Imunodeficiência Clínica)	CDC, 1994	-
		Critério por “Sinais Maiores e Menores”	OMS, 1986	
		Critério CD4 (Imunodeficiência Laboratorial – Contagem Linfocitária, Segundo Faixa Etária)	CDC, 1994	
		Critério Excepcional HIV + Óbito	-	
		Critério HIV + Óbito	-	
2004	< 13 anos	Critério CDC Adaptado	CDC, 1994	Critério por Sinais Maiores e Menores
		Critério Excepcional Óbito (ampliado)	Critério Excepcional Óbito (original)	Critério Excepcional HIV + Óbito
			Critério HIV + Óbito	

1.2.2 Prevenção da TV do HIV em crianças

Considerando-se que, desde 1994, mais de 90% dos casos de aids notificados em crianças brasileiras apresentam como modalidade de exposição ao HIV a TV, empreender ações efetivas voltadas para a prevenção dessa forma de transmissão representa um caráter estratégico^{69; 70; 71; 75; 85; 86; 256; 257; 258; 259; 260}. O processo de feminização da epidemia de aids, com o maior acometimento de pessoas com práticas heterossexuais no país, aliado à maior vulnerabilidade da população feminina à infecção, amplia os riscos potenciais para maior ocorrência da TV^{70; 71; 75; 85; 258}.

A maioria das mulheres brasileiras infectadas ou com aids encontra-se em idade potencialmente reprodutiva. O desejo de ter filhos é comum na cultura do país, independentemente de as mulheres estarem infectadas ou não⁴⁰, apesar de que as taxas de fecundidade no país têm sido sistematicamente reduzidas ao longo dos anos, passando de 2,5 por 1.000 nascidos vivos em 1996 para 1,8 em 2006²⁶¹. Neste último ano, as taxas de

fecundidade verificadas entre as regiões do país foram diferenciadas: 2,28 na Norte; 1,75 na Nordeste; 1,72 na Sudeste; 1,69 na Sul e 2,05 na Centro-Oeste ²⁶¹.

As políticas nacionais de saúde voltadas para a prevenção dessa transmissão criam um cenário propício para a adoção das medidas de intervenção que incluem testagem anti-HIV, TARV, cesariana eletiva, inibidores de lactação e fórmulas para nutrição infantil, todas com financiamento público ^{75; 260}. O MS vem apoiando, ao longo dos anos, a ampliação e a garantia da sustentabilidade das ações voltadas para prevenção da TV na rede de serviços (atenção primária, unidades de referência, maternidades) do SUS, gerenciada diretamente por estados e municípios.

Essas ações vêm sendo adotadas desde meados da década de 1990, com a publicação dos resultados do PACTG 076, atualizadas a partir das novas evidências disponíveis ^{257; 259; 260; 262}. Mas, a aplicação de tais ações apresenta forte dependência da forma como se organiza a rede de serviços de saúde, incluindo serviços de referência e de contrarreferência, na medida em que há risco de perda de seguimento ou de retardo na adoção de terapêutica ou profilaxia ²⁶³. Questões identificadas como falhas no processo de detecção da infecção durante a gestação incluem ausência de acompanhamento pré-natal, tempo insuficiente para a obtenção do resultado da sorologia e as intervenções necessárias, atendimento pré-natal sem solicitação da testagem e, por fim, atendimento pré-natal com a realização da testagem, mas sem resultado do exame laboratorial em tempo hábil ou extravio deste resultado ²⁶⁴.

Do ponto de vista histórico no Brasil, o estado de São Paulo introduziu de forma sistemática, em 1994, o protocolo de utilização do AZT na rede de serviços de saúde para crianças, gestantes e parturientes ^{265; 266}. Considerando-se a dimensão e as especificidades regionais do país, este processo de intervenção foi paulatinamente implementado em todo o território. O MS iniciou também em 1994 a disponibilização do AZT em comprimidos para gestantes/parturientes infectadas pelo HIV e na apresentação de xarope para crianças. Com o objetivo de padronizar as condutas no país, em 1995 houve publicação de norma técnica específica relacionada à prevenção da TV, inserida como uma das prioridades do governo. Já no final de 1996, houve disponibilização na rede do SUS do AZT injetável, tornando possível a adoção do protocolo completo proposto pelo PACTG 076.

Porém, somente em 1997, as recomendações contidas nessa publicação foram efetivamente implementadas após atualização, com inserção nos manuais de condutas para o tratamento de adultos e crianças infectados pelo HIV (Portaria Técnica Ministerial nº 874 de 1997) ^{257; 262}. Entre as recomendações, estavam incluídas testagem universal baseada em

aconselhamento das gestantes (inicialmente apenas para mulher com riscos definidos para a infecção), quimioprofilaxia (AZT a partir da 14^a semana de gestação, durante o parto e no recém-nascido) e substituição do aleitamento materno ²¹⁷. Ressalta-se que, desde 2001, de forma estratégica, as condutas específicas para a prevenção da TV passaram a compor documento específico, intitulado “Recomendações para Profilaxia da Transmissão Vertical do HIV e Terapia Antirretroviral em Gestantes”, revisado periodicamente com edições nos anos de 2001, 2004, 2006 e 2010 ^{83; 260}.

Tendo em vista a necessidade de impulsionar o desenvolvimento das ações de controle na rede de serviços do SUS e considerando-se a assistência ao parto como momento estratégico, foi elaborado o projeto Nascer-Maternidades (Portaria 2.104/GM, 19 de novembro de 2002). O objetivo central foi a ampliação dessas ações, definindo-se como meta a redução em 50% da taxa de TV: de 16% para 8%, nas mães identificadas com teste rápido no momento do parto, e de 16% para menos de 3% nas mães que tiveram diagnóstico e tratamento adequados durante o pré-natal. Os insumos disponibilizados incluíam testes rápidos para o HIV, testes para sífilis, ARV (para parturientes e crianças expostas), inibidores de lactação (cabergolina) e fórmula infantil, o que potencializou o desenvolvimento das ações de controle no país ^{71; 259; 260}.

Paralelamente, com vistas a dimensionar a adoção das ações no país, o Estudo Sentinela-Parturiente, em 2002, com 31.316 parturientes, estimou em 51,6% a cobertura de realização da testagem anti-HIV durante a gestação. Grandes desigualdades foram evidenciadas na comparação dessa proporção entre as regiões Nordeste e Norte (24%), Sudeste (69%), Centro-Oeste (70%) e Sul (72%); entre as parturientes analfabetas (19%) e as que têm o ensino fundamental completo (64%), bem como entre as que realizaram o parto em municípios pequenos (36%) e as que o realizaram em municípios com mais de 500 mil habitantes (66%). Como dado preocupante, sinalizou que as recomendações do MS para a prevenção da TV foram cumpridas em sua totalidade somente por 27% das parturientes ²⁶⁷.

Novo Estudo Sentinela-Parturiente em 2004 revelou ampliação da cobertura da testagem no país, mas ainda aquém do esperado: 63% ²⁶⁴. Novamente, grandes desigualdades regionais foram verificadas, com pior situação nas regiões Nordeste (31,3%) e Norte (35,3%), e melhor nas regiões Sul (76%), Sudeste (78,3%) e Centro-Oeste (83,7%). A análise da cobertura da testagem, segundo o grau de escolaridade da parturiente, traduziu as desigualdades no acesso aos serviços de saúde: 25% entre as analfabetas e 82% entre aquelas com grau superior de instrução ²⁶⁴.

O último Estudo Sentinela-Parturiente, conduzido em 2006, com base em dados secundários, mostrou uma proporção de 96% de mulheres com realização do pré-natal. Aproximadamente 60% das gestantes realizaram mais de seis consultas no pré-natal e 62,3%, o teste anti-HIV: 40,6% na região Nordeste; 45,9% na Nordeste; 70% na Centro-Oeste; 73,7% na Sudeste e 85,8% na Sul. Além disso, foram identificadas diferenças significativas em relação à raça/cor, ao nível de escolaridade e ao tamanho do município. Verificou-se uma proporção global de realização da testagem de 81,2%, mas ainda com grandes desigualdades: 62,8% na região Norte; 69,1% na Nordeste; 74,1% na Centro-Oeste; 89,9% na Sudeste e 95,2% na Sul ⁷⁸.

Com a necessidade de fortalecimento das ações de prevenção da TV no país, houve a recomendação de realização sistematizada da sorologia no pré-natal e o uso do teste rápido anti-HIV para o diagnóstico da infecção pelo HIV em parturientes que não realizaram a testagem preconizada para o pré-natal ²⁶⁸. De forma associada a essas estratégias, inclui-se a utilização do AZT injetável em parturientes infectadas pelo HIV como um importante marcador para monitoramento da aplicação dessas ações. Em 1998, ocorreram no país 12.898 partos de gestantes infectadas pelo HIV, sendo que somente 2.512 (19,5%) receberam AZT no parto: 28,0% na região Sudeste; 14,8% na Sul; 9,3% na Centro-Oeste; 3,2% na Norte e 2,6% na Nordeste ²⁶². Entre 2003 e 2006, a proporção de mulheres que recebeu esse insumo foi de, respectivamente, 46,6% e 51,9% ⁷⁸. Ressalta-se que tal indicador tem-se mantido estável nos últimos três anos, em torno de 57% ⁷¹.

Os dados reforçam a potencialidade do uso dos testes rápidos anti-HIV em maternidades e durante o pré-natal, prioritariamente em situações em que o diagnóstico da infecção não possa ser realizado em tempo oportuno para a adoção das ações voltadas para prevenção ²⁶⁸. Porém, indicam a necessidade de sustentar as ações voltadas para a qualificação do trabalho desenvolvido nos serviços de saúde: dados de 2009 apontam que metade (50,5%) das gestantes e parturientes infectadas pelo HIV receberam ARV para a prevenção da TV ⁷¹.

Tendo como referencial as fragilidades discutidas anteriormente e considerando-se que a redução da mortalidade materno-infantil representa uma das prioridades do Pacto pela Vida, aprovado em 2006 pelo Conselho Nacional de Saúde, o MS definiu estratégia mais ajustada às realidades do país. Em outubro de 2007, o MS lançou o Plano Operacional para Redução da Transmissão Vertical do HIV e da Sífilis, com metas escalonadas e regionalizadas declaradas de redução das taxas de TV nas diferentes regiões do país, até o final de 2011, além de outras atividades sob a responsabilidade de cada uma das três esferas

governamentais ^{71; 259}. Dessa forma, as metas das taxas de TV para 2011 foram definidas para cada uma das regiões do país: Norte (6,6%), Nordeste (3,8%), Centro-Oeste (2,1%), Sudeste (3,7%) e Sul (2,4%), sendo que um dos principais indicadores de monitoramento é o coeficiente de incidência de aids em menores de cinco anos de idade ^{69; 71; 84; 258; 259; 260; 261}.

Como se mostrou anteriormente, o Brasil vem apresentando uma resposta sustentada de enfrentamento da TV, com experiências exitosas pelo país ^{71; 260; 269}, apesar das desigualdades regionais verificadas, com pior situação nas regiões Norte e Nordeste do país ^{80; 81; 83}. Essas diferenças refletem, em grande parte, diferenças no acesso à atenção à saúde materno-infantil (em especial a qualidade do planejamento familiar e da atenção pré-natal), o que resulta na não adoção oportuna e qualificada das intervenções para prevenir a TV e na progressão da doença nas mulheres e seu(s) parceiro(s). Em particular, enfatizam-se a assistência pré-natal e o parto como momentos singulares e importantes a fim de que os serviços de saúde abordem de forma qualificada muitas das mulheres que estão à margem do sistema público de saúde, por diferentes motivos ^{71; 85; 258; 259}.

Além das questões operacionais discutidas, a definição dos fatores associados ao risco de TV do HIV é bastante complexa e está relacionada a diversos fatores: virais (carga viral e subtipos), clínicos e imunológicos (doença avançada e comorbidades), comportamentais (drogas ilícitas, álcool e práticas sexuais desprotegidas), obstétricos (terceiro trimestre da gestação, adoção de procedimentos invasivos durante gestação/parto, ruptura das membranas amnióticas superior a quatro horas, contratilidade uterina prolongada, parto transpélvico ou cesariana não eletiva), relacionados ao recém-nascido (prematuridade e baixo peso), aleitamento materno (risco adicional de 7% a 22%, chegando a 29% na infecção aguda) ^{16; 17; 18; 19}. Considerando-se essa multiplicidade de questões envolvidas, no primeiro estudo multicêntrico nacional sobre TV do HIV (2000 e 2001), foram identificados como fatores associados à menor TV: cesariana eletiva, infecção pelo HIV na mãe diagnosticada antes ou durante a gestação, acesso a exames de quantificação da carga viral do HIV-1 e de contagem de linfócitos T CD4+, maior peso da criança ao nascimento e não adoção do aleitamento materno ⁸¹.

O cenário no país indica que os fatores mais significativos para as atuais taxas de TV são o diagnóstico tardio da infecção pelo HIV na gestação, a baixa adesão às ações de prevenção por parte dos serviços de saúde e a qualidade da assistência materno-infantil, principalmente nas áreas mais pobres do país, expressão maior das desigualdades existentes no país, com menor cobertura de serviços de saúde e menor acesso à rede de atenção à saúde ^{71; 260}. Essas questões, em conjunto, reforçam a necessária busca de mecanismos relativos não

apenas à qualidade da atenção e do cuidado, mas também à qualificação da gestão do sistema de saúde. Nessa perspectiva, ampliar a participação social a partir de estratégias de empoderamento do usuário frente a tais questões abre um canal mais efetivo para a redução de contextos de vulnerabilidade.

1.2.3 TARV em crianças

Em 1988, após mais de vinte anos de ditadura militar e com a promulgação da nova Constituição do país, torna-se possível a reforma do Sistema de Saúde do Brasil e o estabelecimento do SUS ²²⁷. Este cenário permite a estruturação de ações mais abrangentes para o enfrentamento da epidemia de aids que se consolidava no país ⁸⁰. Já a partir da constituição do programa nacional de controle brasileiro em 1986/1987, o MS iniciou o fornecimento para a rede pública de serviços de saúde de alguns dos medicamentos destinados ao tratamento das principais condições oportunistas ²³². Nesse período, com a reforma do sistema nacional de saúde e a criação do SUS, surgiram possibilidades concretas para enfrentar a epidemia de aids em parceria com movimentos sociais ²⁷⁰, potencializando a instituição de um programa nacional de controle, momento em que a aids se torna um evento de notificação compulsória em todo o território ⁸³.

Ainda em 1988, é publicada a primeira evidência internacional da eficácia da TARV com AZT em crianças infectadas pelo HIV ²⁷¹. Já no início dos anos 1990, o Brasil inicia os esforços para disponibilização dos ARVs disponíveis bem como de medicamentos para profilaxia e tratamento de doenças oportunistas. A partir de 1991, o MS passou a liberar também a TARV (somente AZT), mas de forma ainda não sistematizada ^{71; 80; 85; 258}. De fato, o alcance das ações iniciais foi restrito frente à limitação de recursos financeiros existentes e à organização ainda deficiente do sistema de saúde para prover ações adequadas de diagnóstico e tratamento ^{85; 272; 273}. Neste cenário, outros inibidores da transcriptase reversa foram liberados a partir de 1993, quando os ARVs passaram a ser sistematicamente disponibilizados na rede (Tabela 3).

Como principal referencial, em novembro de 1996, tem-se a promulgação da Lei Federal 9313, que tornou obrigatório o fornecimento, pelo sistema público de saúde, de medicamentos para aids, garantindo a sua distribuição gratuita e universal ^{232; 272}. Essa política teve importantes implicações para uma série de objetivos, Objetivos de Desenvolvimento do

Milênio (ODM), além daquelas especificamente relacionadas ao HIV (ODM 6), como os ODM 4 e 5, com metas relacionadas à saúde infantil e materna^{71; 85; 231; 258}.

Com o aumento da complexidade dos esquemas e do custo relacionado, o MS, do ponto de vista técnico, compôs com um comitê nacional de *experts* o primeiro Consenso Nacional de Terapia Antirretroviral no Brasil, trazendo novas possibilidades e desafios para o controle e para a vigilância epidemiológica da aids^{274; 275}. As opções terapêuticas até aquele momento restringiam-se a zidovudina, didanosina, lamivudina e zalcitabina (com uso limitado em crianças)^{274; 275}. A partir do segundo semestre de 1996, os inibidores da protease foram inseridos entre as opções terapêuticas na rede especializada do SUS, tornando possível a composição da HAART.

Frente à necessidade de qualificação do monitoramento laboratorial da imunodeficiência e da dinâmica do HIV nas pessoas infectadas, estabeleceu-se a rede nacional de laboratórios para realização dos seguintes exames: contagem de linfócitos T CD4+ (em 1997), quantificação do RNA circulante (carga viral plasmática) do HIV-1 (em 1998) e genotipagem/fenotipagem (em 2002). Assim, em 1997, deu-se início ao desenvolvimento do SISCEL que foi implantado já em 2002 e que atualmente é utilizado em todos os estados do Brasil^{69; 71; 85; 86; 258}.

O número de pacientes atendidos foi aumentando paralelamente ao número de serviços de atenção especializada: de 33 serviços em 1996 para 737 em 2010. Em 2008, quase 35 mil pacientes iniciaram TARV, sendo que 98,7% permaneceram em tratamento por pelo menos doze meses^{71; 86}. O total de brasileiros (adultos e crianças) tratados aumenta a cada ano, de 36 mil em 1997, passa-se para aproximadamente 200 mil em dezembro de 2010 (25 mil novos tratamentos por ano)^{71; 86}. Considerando-se a estimativa de mais de 640 mil pessoas infectadas pelo HIV no país em 2009 haveria, ainda cerca de 83 mil pessoas em acompanhamento, mas sem indicação de tratamento, e outras 357 mil que ainda não sabem da existência da infecção^{70; 71; 75; 85; 86}.

Para sustentar essa política, toda compra de ARV no país é centralizada pelo MS. Em 2003, o gasto relativo somente com a aquisição de ARV equivaleu a 0,04% do PIB e 1,9% do orçamento total do MS, mas este percentual vem sendo reduzido, ainda com grande impacto no financiamento pelo SUS, e alcançando já em 2009, 0,02% e 1,0%, respectivamente^{71; 86; 225; 226}. Por sua vez, o tratamento de outras infecções sexualmente transmissíveis (IST) e de doenças oportunistas é pactuado junto a estados e municípios.

Ampliou-se também o número de medicamentos liberados para uso no país (Tabela 3) e inseridos nos consensos terapêuticos nacionais (Tabela 4)^{71; 85; 86}.

Tabela 3 – ARV para uso em crianças, adolescentes e adultos, segundo ano de liberação pelo MS, classe, tipo e apresentações. Brasil, 1993 a 2010

Classes de ARV	ARV (ano de adoção no Brasil)	Apresentações disponíveis
<i>Inibidores da Transcriptase Reversa Análogos de Nucleosídeo/Nucleotídeo</i>		
	ZIDOVUDINA – AZT (1993)*	Cáps. 100 mg / Frasco Ampola (10 mg/ml) / Solução oral (10 mg/ml)
	ESTAVUDINA – d4T (1997)*	Cáps. 30 mg e 40 mg / Pó para suspensão oral (1 mg/ml)
	DIDANOSINA – ddI (1998)*	Pó para suspensão oral (10 mg/ml) / Comp. tamponados 25 mg e 100 mg
	LAMIVUDINA – 3TC (1999)*	Comp. 150 mg / Solução oral (10 mg/ml)
	ZIDOVUDINA + LAMIVUDINA	Comp. 300 mg + 150 mg e 60 mg + 30 mg
	ABACAVIR – ABC (2001)	Comp. 300 mg / Solução oral (20 mg/ml)
	TENOFOVIR – TDF (2003)	Comp. 300 mg
	DIDANOSINA EC – ddI EC (2005)	Cáps. 250 mg e 400 mg
<i>Inibidores da Transcriptase Reversa Não-Análogos de Nucleosídeo</i>		
	EFAVIRENZ – EFZ (1999)	Comp. 100 mg e 600 mg / Solução oral (30 mg/ml) / Cáps. 200 mg
	NEVIRAPINA – NVP (2001)*	Comp. 200 mg / Solução oral (10 mg/ml)
	ETRAVIRINA – ETV (2010)	Comp. 200 mg
<i>Inibidores da Protease</i>		
	RITONAVIR – RTV (1996)*	Cáps. 100 mg e 400mg / Solução oral (80 mg/ml)
	SAQUINAVIR – SQV (1996)*	Cáps. 200 mg
	INDINAVIR – IDV (1997)*	Cáps. 400 mg
	NELFINAVIR – NFV (1998)**	Comp. 250 mg / Pó para suspensão (5 mg/g)
	AMPRENAVIR – APV (2001)	Cáps. 150 mg
	LOPINAVIR/RITONAVIR – LPV/r (2002)	Comp. 200 mg + 50 mg e 100 mg + 25 mg (<i>Baby dose</i>) / Solução oral 80 mg + 20 mg
	ATAZANAVIR – ATV (2004)	Cáps. 150 mg, 200 mg e 300 mg
	FOSAMPRENAVIR – FPV (2007)	Comp. 700 mg / Solução oral (50 mg/ml)
	DARUNAVIR – DRV (2008)	Comp. 300 mg
	TIPRANAVIR – TPV (2009)	Cáps. gelatinosa mole 250 mg / Solução oral (10 mg/ml)
<i>Inibidores de Fusão</i>		
	ENFUVIRTIDA – T-20 (2005)	Frasco ampola (108 mg/1,1ml – 90 mg/ml)
<i>Inibidores de Integrase</i>		
	RALTEGRAVIR (2009)	Comp. 400 mg

Legendas:

EC = *enteric coated* – contendo grânulos com revestimento gastrorresistente (comprimidos revestidos para liberação entérica)

Comp. = comprimidos

Cáps. = cápsulas

Notas:

* ARV com produção nacional

** Excluído em junho de 2007 (recolhimento e substituição)

Em relação às crianças, desde 1994 o MS passou a publicar diretrizes técnicas para TARV, sob a denominação, até 2006, de Guia de Tratamento Clínico da Infecção pelo HIV em Crianças, contendo informações sobre os avanços ocorridos nas orientações para o tratamento e acompanhamento das crianças infectadas e expostas ao HIV ¹⁷⁸. A Tabela 4, abaixo, sistematiza a inclusão de ARV nos consensos brasileiros para terapia da infecção pelo HIV em crianças ^{178; 253; 274; 276; 277; 278; 279; 280}. Ressalta-se que as diretrizes brasileiras incluíram um número maior de ARV em comparação a outros países em desenvolvimento, reforçando a liderança do país na área ^{225; 226; 281}.

Tabela 4 – ARVs indicados para crianças, segundo ano de publicação dos consensos terapêuticos nacionais. Brasil, 1996 a 2009

ARV	Consenso Terapêutico							
	1996	1997/ 1998	1999	2000	2001	2002/ 2003	2006	2009
Zidovudina (AZT)								
Didanosina (ddI)								
Zalcitabina (ddC)								
Lamivudina (3TC)								
Estavudina (d4T)								
Ritonavir (RTV)								
Nelfinavir (NFV)								
Nevirapina (NVP)								
Efavirenz (EFV)								
Amprenavir (APV)								
Abacavir (ABC)								
Indinavir (IND)								
Lopinavir/Ritonavir (LPV/r)								
Tenofovir (TDF)								
Atazanavir (ATV)								
Saquinavir (SQV)								
Tipranavir (TPV)								
Enfuvirtida (T20)								
Darunavir (DNV)								
Fosamprenavir (FPV)								
Raltegravir (RAL)								

Os critérios para início da TARV são apresentados na Tabela 5, baseados na classificação da infecção pelo HIV ¹³⁹, definidos pelos consensos terapêuticos brasileiros em crianças ^{178; 253; 274; 276; 277; 278; 279; 280} e no número de medicamentos ARV do esquema. Ressalta-se que, a partir do ano de 2006, houve mudança dos critérios brasileiros utilizados

para essa definição, que passam a não utilizar mais exclusivamente os critérios da classificação da infecção pelo HIV do CDC (1994) ¹³⁹. A nova abordagem mescla, de acordo com a idade da criança, os critérios clínicos da classificação do CDC, os parâmetros imunológicos da classificação da OMS para imunodeficiência associada ao HIV em lactentes e crianças e os parâmetros virológicos baseados na carga viral plasmática do HIV (Tabela 6).

Tabela 5 – Critérios para início de TARV em crianças nos consensos terapêuticos nacionais para manejo da infecção pelo HIV. Brasil, 1996 a 2009

Classificação da Infecção	Consenso Terapêutico							
	1996	1997/ 1998	1999	2000	2001	2002/ 2003	2006	2009
N1	0	0	0	0	0	0	*	*
N2	2	0	2	2	2	2	*	*
N3	2	2	3	3	3	3	*	*
A1	2	0	0	0	0	0	*	*
A2	2	2	2	2	2	2	*	*
A3	2	2	3	3	3	3	*	*
B1	2	2	2	2	2	2	**	****
B2	2	2	2	2/3	2/3	2/3	**	****
B3	2	2	3	3	3	3	**	****
C1	2	2	3	3	3	3	3***	3***
C2	2	2	3	3	3	3	3***	3***
C3	2	2	3	3	3	3	3***	3***

Legenda:

0 – nenhum ARV / 2 – terapia dupla / 3 – terapia tripla

	Tratamento não indicado
	Considerar tratamento
	Tratamento indicado

Notas:

- * Não há correspondência direta com a classificação apresentada para as categorias N e A do CDC. Ver tabela seguinte, relacionando carga viral, contagem de linfócitos, categoria clínica e idade.
- ** Aplica-se somente a menores de 35 meses, classificados na categoria B pelo critério do CDC, exceto em casos com pneumonia linfóide intersticial, plaquetopenia, tuberculose pulmonar, febre persistente, episódio único de pneumonia. Para maiores de três anos de idade, a categoria clínica B isoladamente não é indicativa de terapia. Ver Tabela 6 abaixo.
- *** Todos os casos classificados clinicamente como categoria C pelo critério do CDC devem ter o início do ARV, independentemente do resultado da avaliação imunológica.
- **** Exceto em casos com pneumonia linfóide intersticial, plaquetopenia, tuberculose pulmonar, febre persistente e episódio único de pneumonia.

Tabela 6 – Especificidades para início da TARV em crianças nos consensos terapêuticos nacionais para manejo da infecção pelo HIV de 2006 e de 2009. Brasil

Idade	Consenso	Categoria clínica	CV do HIV	Contagem de linfócitos T CD4+ (N – células/mm ³)	Linfócitos T CD4 (%)	Recomendação
< 12 meses	2006	N ou A	> 1.000.000	< 1.500	< 25%	3
	2009	Independente	Independente	Independente	Independente	3
≥ 12 anos < 36 meses	2006	N ou A	> 250.000	< 750	< 20%	3
	2009	N ou A	-	< 750	< 25%	3
		N ou A	>100.000	-	-	3
≥ 36 anos < 60 meses	2006	N ou A	> 250.000	< 350	< 15%	3
	2009	N ou A	-	< 500	< 20%	3
		N ou A	> 100.000	-	-	3
≥ 5 anos	2006	N ou A	> 250.000	< 200	< 15%	3
	2009	N ou A	-	< 350	< 15%	3
		N ou A	> 100.000	-	-	3

Legenda:

3 – terapia tripla

	Tratamento não indicado
	Considerar tratamento
	Tratamento indicado

Notas:

* Critério para início de TARV baseado ou na carga viral plasmática do HIV ou na contagem de linfócitos T CD4+.

Do ponto de vista qualitativo, os consensos brasileiros (Guia de Tratamento Clínico da Infecção pelo HIV em Crianças) apresentaram ao longo dos anos ampliação do escopo em direção à atenção mais integral. Outras dimensões foram incorporadas além daquelas específicas para TARV: uso de medicamentos para profilaxia de condições oportunistas e realização de exames complementares (carga viral plasmática do HIV e contagem de linfócitos T CD4+). Mesmo essas dimensões, tomando-se como referências as evidências científicas disponíveis, foram aprofundadas diante da complexidade inerente. A Tabela 7 sistematiza tais dimensões.

O último consenso (2009) representa um marco nesses avanços¹⁷⁸. Devido à complexidade crescente do manejo clínico das crianças infectadas, o título passa a ser “Recomendações para Terapia Antirretroviral em Crianças e Adolescentes Infectados pelo HIV”, inserindo-se a abordagem do período da adolescência em um capítulo separado, a partir de uma visão longitudinal do plano de cuidado de uma condição crônica. Grande parte das

novas temáticas foi inserida a partir dessa revisão, anteriormente abordadas de forma mais superficial. O cuidado integral, a revelação diagnóstica, a importância do trabalho de adesão e um capítulo específico sobre os adolescentes são as inovações incorporadas. Na perspectiva da integralidade do cuidado, também foram incluídos aspectos sobre saúde mental e infecção pelo HIV, manejo da dor, cuidados paliativos e disponibilidade para falar sobre a morte ¹⁷⁸ (Tabela 7).

A partir desse consenso, devido à grande utilização de TARV em gestantes, passa a ser indicada a realização de genotipagem para todas as crianças antes do início de TARV, possibilitando uma indicação mais precisa da terapia ¹⁷⁸. A utilização de testes rápidos para diagnóstico é reforçada por se tratar de uma medida que tem potencializado o diagnóstico definitivo de infecção no país, com grande sensibilidade e confiabilidade ²⁶⁸.

Tabela 7 – Especificidades da abordagem definida pelos consensos terapêuticos nacionais para manejo da infecção pelo HIV em crianças. Brasil, 1996 a 2009

Dimensões abordadas	Consenso Terapêutico							
	1996*	1997/ 1998	1999	2000	2001	2002/ 2003	2006	2009
<i>Número de páginas</i>	31	18	21	31	36	49	168	202
Classificação da infecção por HIV em crianças								
TV do HIV					**	**	**	**
Monitoramento da infecção por HIV								
TARV								
Manejo e tratamento de doenças oportunistas								
Imunizações								
Adolescência								
Revelação do diagnóstico e confidencialidade								
Exposição sexual em crianças								
Cuidados com paciente terminal								
Desenvolvimento puberal								
Genotipagem								
Coinfecções – hepatites virais								
Notificação compulsória								
Longitudinalidade do cuidado nos ciclos de vida								
Adesão								
A saúde mental e a infecção pelo HIV								
Manejo da dor								
Quando os recursos terapêuticos escasseiam								
Disponibilidade para falar sobre a morte								
Seguimento de familiares/cuidadores após perdas								

* Em associação com o de adultos.

** O Brasil publicou as Recomendações para Profilaxia da TV do HIV e TARV em Gestantes nos anos de 2001, 2004, 2006 e 2010.

Apesar de os custos relacionados à assistência às crianças infectadas pelo HIV serem marcadamente definidos pela utilização de ARV, o impacto dessa política é inquestionável para o SUS, principalmente quando se considera a possibilidade de prevenção de novas infecções bem como da progressão da infecção já instalada²⁸². Essas evidências são respaldadas por dados internacionais^{28; 29; 30; 31; 32; 210}. Porém reforça-se a necessidade de desenvolvimento de estudos estratégicos que integrem ações de monitoramento e avaliação dessas intervenções em todo o país, considerando-se as especificidades regionais.

1.3 Justificativa

Considerando-se o destaque internacional da política brasileira de controle, amplia-se a responsabilidade do país em expressar evidências claras de que, de fato, os elevados investimentos públicos no setor de saúde para a aids foram (e são) justificados. Nessa perspectiva, além da análise epidemiológica de rotina, pesquisas mais aprofundadas sobre a temática tornam-se fundamentais, dado o pequeno número de trabalhos científicos publicados envolvendo crianças infectadas no país.

Apesar da redução global da carga de mortes e da progressão para aids (expressa em doenças oportunistas) aliada à ampliação da sobrevivência, “novas” questões surgem. A infecção pelo HIV deixa de ser uma condição aguda e passa a constituir-se uma condição crônica com especificidades ainda maiores, não somente para os profissionais que atuam nos setores de saúde e educação do país, mas de uma forma ampliada, para toda a sociedade. Inserem-se nessa perspectiva a ocorrência de doenças não relacionadas apenas ao HIV nas pessoas cronicamente infectadas, mas também à longa duração da TARV, bem como a ocorrência de resistência aos ARVs em diferentes graus.

Porém, há uma clara diferenciação entre a disponibilidade de intervenções para adultos e crianças: um exemplo clássico é a TARV, em que as formulações de ARV e sua farmacocinética muitas vezes são pouco adequadas para as crianças. Este cenário torna-se mais complexo nas crianças considerando-se a necessidade de uma abordagem ampliada, que envolva família e outras modalidades de cuidadores, para se ter, por exemplo, o alcance de um nível ideal de adesão ao tratamento. Portanto, a adoção da TARV, em especial da HAART, deve ser inserida como marco referencial na análise de diferentes realidades clínicas e epidemiológicas.

A magnitude da aids em crianças vem sendo progressiva e substancialmente reduzida, indicando a real possibilidade de “eliminação” da TV, entretanto padrões desiguais de implementação das ações de controle verificados em várias áreas no mundo, incluindo algumas áreas no Brasil, ainda mantêm essa transmissão como problema relevante de saúde pública. A desigualdade na implementação de medidas de intervenção reconhecidamente eficazes, aliada às especificidades da dinâmica de circulação e de transmissão de subtipos do HIV-1 nessas áreas, possibilitou (e ainda possibilita) a ocorrência de infecção em crianças em populações com maior vulnerabilidade.

A presente tese fundamenta-se na abordagem epidemiológica e clínica dos padrões de morbimortalidade e de sobrevida de crianças com aids no Brasil, com ênfase sobretudo naquelas expostas ao HIV a partir de suas mães. Incorpora a análise integrada de padrões de morbimortalidade associados à aids e insere-se, necessariamente, na amplitude das questões antes enunciadas. Em paralelo, insere a análise de sobrevida em coorte nacional de crianças com aids, agregando uma medida adicional importante para o monitoramento e avaliação das estratégias de intervenção adotadas para a qualificação da assistência às crianças infectadas pelo HIV.

Em 2011, trinta anos após o reconhecimento da aids, espera-se que essa abordagem em crianças com aids contribua para instrumentalizar ações estratégicas voltadas a qualificar ainda mais as ações de vigilância epidemiológica, monitoramento, avaliação e assistência materno-infantil, nas diferentes realidades do país.

1.4 Perguntas de Pesquisa

- Quais os padrões e tendências da morbimortalidade específica da aids em crianças no Brasil e regiões nas eras pré-HAART e HAART?
- Quais as tendências da mortalidade não associadas à infecção pelo HIV/aids em crianças com aids no Brasil na era HAART?
- Qual a probabilidade de sobrevida das crianças com aids e os fatores associados na era HAART no Brasil? E quais as tendências da sobrevida nas eras pré-HAART e HAART?

- As crianças com aids no Brasil estão tendo diagnóstico oportuno da infecção pelo HIV? Quais os padrões de ocorrência de diagnóstico tardio e de doenças definidoras de aids nas eras pré-HAART e HAART?

1.5 Hipóteses

As tendências temporais da morbimortalidade específica da aids em crianças no Brasil vêm sendo expressas sistematicamente por redução, sobretudo após adoção universal da TARV, em especial da HAART, entretanto este padrão difere entre as regiões do país, com pior situação para as regiões mais pobres.

Com a redução da mortalidade por causas relacionadas à infecção pelo HIV/aids em associação à redução da incidência de infecção em crianças no Brasil, a tendência temporal da mortalidade por causas múltiplas de óbito não relacionadas à infecção pelo HIV/aids, em especial as crônico-degenerativas, permanece estabilizada ou com possibilidade de aumento.

O tempo de sobrevida na era HAART é significativamente maior do que na pré-HAART, sustentando tendência de ampliação ao longo dos anos. Os principais fatores associados à maior sobrevida em crianças com aids diagnosticada relacionam-se, direta ou indiretamente, ao diagnóstico oportuno da infecção e à adoção do uso de ARV e de profilaxia de doenças oportunistas.

As crianças com aids no Brasil estão sendo diagnosticadas mais precocemente ao longo do tempo, em termos da classificação da infecção pelo HIV. A ocorrência de doenças definidoras de aids nas eras pré-HAART e HAART é diferenciada, com uma tendência de redução significativa global dessas doenças, como também para cada um destes eventos clínicos considerados individualmente.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Caracterizar padrões e tendências de morbimortalidade e sobrevida em crianças com aids no Brasil.

2.2 Objetivos Específicos

1. Caracterizar padrões e tendências da morbimortalidade relacionada à aids em crianças no Brasil e regiões, durante o período de 1984 a 2008.
2. Caracterizar tendências da mortalidade relacionada a causas múltiplas de mortes não relacionadas à infecção pelo HIV/aids em crianças infectadas no Brasil, no período de 1999 a 2007.
3. Estimar a probabilidade de sobrevida em 60 meses bem como fatores associados em crianças com aids no Brasil, durante o período de 1999 a 2007.
4. Caracterizar padrões e tendências da sobrevida em crianças com aids no Brasil, durante o período de 1983 a 2007.
5. Identificar padrões de ocorrência de diagnóstico tardio da infecção pelo HIV e de doenças definidoras de aids bem como fatores associados em crianças com aids no Brasil, durante o período de 1983 a 2007.

3 PROCEDIMENTOS METODOLÓGICOS

3.1 Organização do Estudo

O presente estudo está organizado em dois blocos principais, de acordo com as bases de dados utilizadas na análise (Figura 4).

O primeiro bloco inclui as etapas relacionadas à análise dos dados nacionais de morbimortalidade (1984 a 2008) em crianças com aids, independentemente da modalidade de exposição ao HIV:

- 1- Caracterização dos padrões e tendências da morbimortalidade relacionada à aids em crianças no Brasil e regiões, durante o período de 1984 a 2008.
- 2- Caracterização das tendências da mortalidade relacionada a causas múltiplas de mortes não relacionadas à infecção pelo HIV/aids em crianças infectadas no Brasil, no período de 1999 a 2007.

O segundo bloco inclui as etapas relacionadas à análise de dados dos dois estudos nacionais de sobrevida em crianças com aids expostas ao HIV por TV (coortes retrospectivas: de 1983 a 1998, com seguimento até 2002, e de 1999 a 2002, com seguimento até 2007):

- 3- Estimativa da probabilidade de sobrevida em 60 meses bem como verificação de fatores associados em crianças com aids no Brasil, durante o período de 1999 a 2007.
- 4- Caracterização dos padrões e tendências da sobrevida em crianças com aids no Brasil, durante o período de 1983 a 2007.
- 5- Identificação dos padrões de ocorrência de diagnóstico tardio da infecção pelo HIV e de doenças definidoras de aids bem como verificação de fatores associados em crianças com aids no Brasil, durante o período de 1983 a 2002.

A forma de apresentação dos procedimentos metodológicos adotados neste estudo reflete o processo desenvolvido em cada uma das etapas (Figura 4).

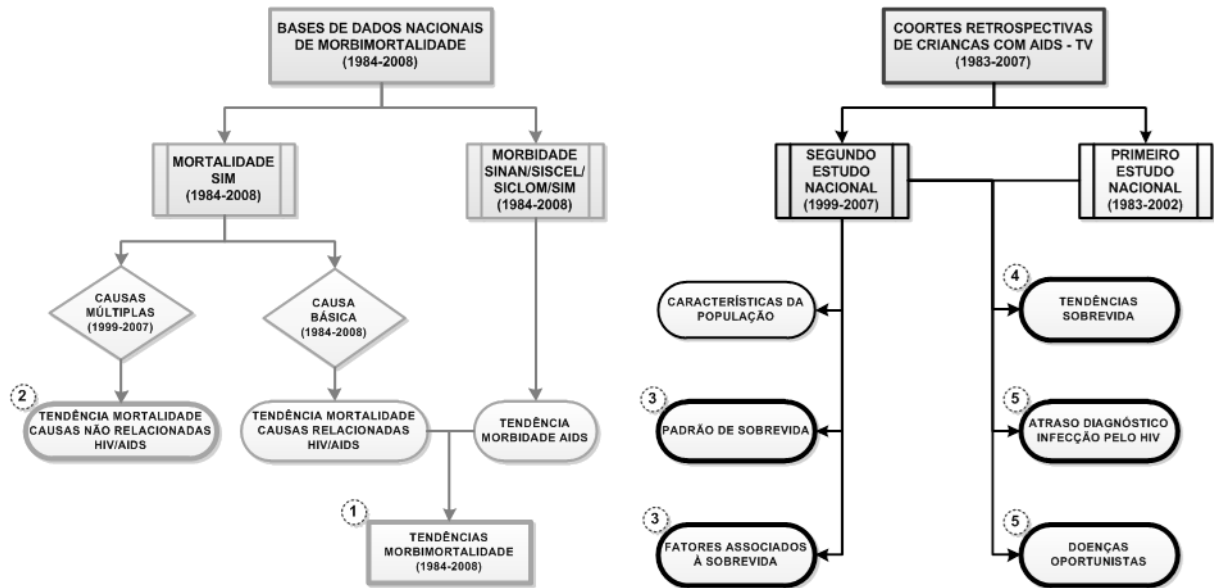


Figura 4 – Fluxograma das etapas dos dois blocos analíticos do estudo

Tomando-se como base a última definição nacional de casos de aids em crianças no Brasil, vigente desde 2004, “criança” neste estudo foi definida como todas as pessoas com doze anos de idade ou menos (0 a 12 anos). Em algumas análises, foi considerado o grupo etário de crianças com menos de cinco anos de idade (0 a 4 anos), inserido na análise tendo em vista a grande representatividade dessa população em termos dos padrões de TV do HIV.

Além disso, foram definidos dois períodos específicos em algumas análises, tendo como referência a introdução da HAART no país: era pré-HAART, período até 1995, e era HAART, de 1996 em diante.

3.2 Morbimortalidade Relacionada à Aids – Etapa 1

3.2.1 Desenho do estudo

O estudo teve delineamento ecológico do tipo série temporal analítico, baseado em dados secundários oficiais do MS, referentes a casos notificados de aids e a óbitos registrados tendo como causa básica a aids, em crianças das macrorregiões do país, no período de 1984 a 2008 e nas eras pré-HAART (1984 a 1995) e HAART (1996 a 2008).

3.2.2 Local do estudo

O estudo foi desenvolvido no Brasil e suas cinco macrorregiões (Norte, Nordeste, Centro-Oeste, Sudeste e Sul).

3.2.3 População do estudo

Para a análise da morbidade, foram consideradas todas as crianças com aids no período de 1984 até 2008 e notificadas ao SINAN até 30 de junho de 2009, independentemente da modalidade de exposição ao HIV. Já para a análise da mortalidade, foram consideradas todas as crianças que evoluíram para óbito, tendo como causa básica na declaração de óbito (DO), aids, com registro no SIM também no período de 1984 a 2008. Foram considerados dois grupos etários (0 a 4 anos e 0 a 12 anos).

3.2.4 Fonte de dados

A base oficial de dados relativos aos casos notificados de aids em crianças, segundo faixa etária (0 a 4 anos e 0 a 12 anos), macrorregião de residência e ano-calendário é representativa do processo de *linkage* das principais bases de dados oficiais do MS relacionados à aids no país ⁸⁴. Essa base, consolidada no nível nacional, é processada sistematicamente pela Unidade de Epidemiologia do Departamento Nacional de DST, Aids e Hepatites Virais (SVS/MS), utilizando-se a técnica de relacionamento probabilístico de bases de dados com o objetivo de eliminar duplicidades, captar casos e otimizar a completitude dos registros ^{84; 283}.

Tendo como referência o SINAN, cujos dados são oriundos da notificação compulsória de casos, o processo de relacionamento de bancos inclui o SISCEL, SICLOM e SIM ^{70; 84}. O SISCEL representa um sistema de dados desenvolvido para monitorar exames laboratoriais específicos para a infecção pelo HIV, como a contagem de linfócitos T CD4+ e a quantificação do RNA do HIV-1 (reflexo da carga viral plasmática). Já o SICLOM é um

sistema desenvolvido para o controle logístico do fornecimento de medicamentos ARVs, estando relacionado à base do SISCEL. Por fim, o SIM registra todas as mortes ocorridas a partir das declarações de óbito padronizadas em todo o país. A 9ª revisão da Classificação Internacional de Doenças (CID-9) foi utilizada até 1995, enquanto a 10ª revisão (CID-10), a partir de 1996^{284; 285}.

Já os dados referentes às mortes em crianças foram obtidos a partir da base de dados do SIM, tendo como referencial a presença de aids como causa básica: até 1995 via CID-9, com o código 279.1, e após 1996, via CID-10, com os códigos B20 a B24 (Anexo 2).

Esses dados de morbimortalidade já agregados das bases foram obtidos a partir do *site* do MS/SVS: <http://www.aids.gov.br/pagina/tabulacao-de-dados>. Além disso, foram considerados dois períodos – de 1984 a 1995 e de 1996 a 2008 – que representam, respectivamente, as eras pré-HAART e HAART.

As estimativas populacionais dos estratos etários de 0 a 4 anos e de 0 a 12 anos de idade no período de 1984 a 2008, para o Brasil e macrorregiões, foram obtidas a partir dos dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), no *site*: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?ibge/cnv/popuf.def>. Para os anos de 1991 e 2000, foram utilizados os censos demográficos nacionais. Para 1996, os dados foram baseados na Contagem Populacional do IBGE. Já para os períodos de 1984 a 1990, de 1992 a 1999 e de 2001 a 2006, foram utilizadas as estimativas preliminares do IBGE para os anos intercensitários dos totais populacionais, estratificadas por idade. Por fim, para o período de 2007 a 2008, utilizaram-se as estimativas elaboradas pelo IBGE – População e Desenvolvimento, Coordenação de População e Indicadores Sociais.

3.2.5 Análise estatística

Foram construídas as séries históricas dos coeficientes de incidência e de mortalidade por aids em crianças. Os coeficientes foram calculados, anualmente, por grupo de faixa etária (de 0 a 4 anos e de 0 a 12 anos) e macrorregiões, dividindo-se o número de casos e de óbitos, em cada ano-calendário, pela respectiva população de crianças, apresentando-se os resultados em base de 100 mil crianças.

Em uma análise inicial, calculou-se a diferença percentual dos coeficientes de incidência segundo grupo etário e região do país, por meio da comparação entre as eras HAART (1996 a 2008) e pré-HAART (1984 a 1995). Procedeu-se da mesma maneira para a mortalidade. Ainda, foi calculada a razão de coeficientes de incidência entre as eras HAART e pré-HAART, segundo grupo etário e região do país; esse procedimento também foi realizado para a mortalidade.

O estudo de tendência foi conduzido por meio da utilização de modelos de regressão polinomial para séries históricas, sendo a variável dependente representada pelos valores da série de coeficientes de incidência e de mortalidade por aids em crianças (Y) e a variável independente representada pelo período do estudo (em anos) (X). Optou-se por realizar o estudo de estimativas de tendência com modelos de regressão, considerando-se o grande poder estatístico destes modelos e a maior facilidade de formulação do modelo e de interpretação dos resultados^{286; 287}.

O modelo polinomial foi utilizado para delimitar a curva que melhor se ajustava aos dados, de modo a descrever a relação entre as variáveis a partir da equação de regressão que melhor descrevia a relação existente. O nível de significância adotado foi equivalente a um $\alpha = 0,05$, considerando-se tendência significativa aquela cujo modelo de regressão estimado apresentasse $p < 0,05$.

Inicialmente, para se prevenir a potencial ocorrência de correlação seriada (colinearidade) entre os termos da equação de regressão, realizou-se a centralização da variável ano-calendário, transformação baseada a partir do ponto médio da série histórica. Portanto, para o período total em estudo (1984 a 2008), o termo $(X - 1996)$ representou a variável centralizada. Assim, para o modelo linear, tem-se: $Y_T = \beta_0 + \beta_1(X - 1996)$; onde Y_T = coeficiente de incidência (ou de mortalidade); β_0 = coeficiente médio do período; β_1 = incremento médio anual e X = ano calendário. Para o período entre 1984 e 1995, considerou-se o ponto médio 1989,5 ($Y_T = \beta_0 + \beta_1(X - 1989,5)$), enquanto, para o período entre 1996 e 2008, considerou-se 2002 ($Y_T = \beta_0 + \beta_1(X - 2002)$).

A fim de reduzir a chance de erro em função da oscilação dos pontos, proveniente do pequeno número de óbitos em determinados estratos (ruído branco), suavizou-se a série histórica por meio do cálculo da média móvel centrada em três termos. Assim, o coeficiente alisado do ano i (Y_{ai}) correspondeu à média aritmética dos coeficientes no ano anterior ($i-1$), do próprio ano (i) e do ano seguinte ($i+1$): $Y_{ai} = \frac{Y_{i-1} + Y_i + Y_{i+1}}{3}$.

Inicialmente foram elaborados e analisados diagramas de dispersão entre o coeficiente de incidência (e de mortalidade) e os anos de estudo a fim de verificar a função que melhor explicaria a relação das tendências potenciais e selecionar a ordem do polinômio para a análise.

A modelagem por regressão foi realizada iniciando-se pelo modelo de menor ordem ($Y = \beta_0 + \beta_1 X$), testando-se, em seguida, modelos mais complexos, como o de segunda ordem ($Y = \beta_0 + \beta_1 X + \beta_2 X^2$) e terceira ordem ($Y = \beta_0 + \beta_1 X + \beta_2 X^2 + \beta_3 X^3$), e, por fim, o exponencial $Y = e^{\beta_0 + \beta_1 X}$. Os valores de Y e de X representam as variáveis dependente e independente, respectivamente, e β_0 , β_1 , β_2 e β_3 são os coeficientes de regressão. Seguindo essas etapas, foram inicialmente gerados, para cada faixa etária e macrorregião, 240 modelos (considerando-se a análise dos coeficientes de mortalidade e de incidência), optando-se ao final por sessenta modelos.

Em síntese, a escolha do modelo baseou-se: 1) na análise do diagrama de dispersão dos coeficientes de incidência e de mortalidade por aids observados em relação ao tempo (anos-calendário centralizados), para inferir a função que mais se ajustava ao padrão preliminar observado para cada estrato etário e macrorregião; 2) nos valores de “p” para a estatística F via análise de variância (ANOVA); 3) nos valores do coeficiente de determinação ajustado (R_a^2) e 4) na análise dos resíduos que deveriam apresentar independência e variância constante dos erros (pressuposto de homocedasticidade verdadeira). Quando a tendência não era estatisticamente significativa, o modelo de regressão foi escolhido tomando-se como referência o coeficiente de determinação. Com base nesses pressupostos, foi dada, sempre que possível, a preferência aos modelos explicativos de menor ordem, ou seja, de maior simplicidade.

Em toda a análise, utilizou-se o software STATA[®] (Versão 11.0, *Stata Corporation, College Station, EUA*).

3.3 Mortalidade não Relacionada à Infecção pelo HIV/Aids – Etapa 2

Além da análise da mortalidade tendo a aids como causa básica, empreendeu-se, de forma adicional, a análise da mortalidade não relacionada à infecção pelo HIV/aids em crianças com aids.

3.3.1 Desenho do estudo

O estudo, descritivo e analítico, de natureza populacional, baseou-se em banco de dados nacional de mortalidade.

3.3.2 Local do estudo

Essa etapa foi realizada com dados do Brasil.

3.3.3 População do estudo

O estudo envolveu crianças que evoluíram para óbito, tendo a infecção pelo HIV/aids como uma das causas de morte listadas em qualquer linha de causas de morte da DO (causas múltiplas) (Anexo 3 – DO completa e Figura 5 – DO com foco nas causas de óbito), e que foram registradas no SIM, no período de 1999 a 2007.

ÓBITO DE MULHER EM IDADE FÉRTIL			ASSISTÊNCIA MÉDICA			DIAGNÓSTICO CONFIRMADO POR:			
<input checked="" type="checkbox"/> A morte ocorreu 1 <input type="checkbox"/> Na gravidez 3 <input type="checkbox"/> No aborto 5 <input type="checkbox"/> De 43 dias a 1 ano após o parto <input type="checkbox"/> Ignorado 2 <input type="checkbox"/> No parto 4 <input type="checkbox"/> Até 42 dias após o parto 6 <input type="checkbox"/> Não ocorreu nesses períodos 9 <input type="checkbox"/>			<input checked="" type="checkbox"/> Recebeu assist. médica durante a doença que ocasionou a morte? 1 <input type="checkbox"/> Sim 2 <input type="checkbox"/> Não 9 <input type="checkbox"/> Ignorado			<input checked="" type="checkbox"/> Necropsia ? 1 <input type="checkbox"/> Sim 2 <input type="checkbox"/> Não 9 <input type="checkbox"/> Ignorado			
Condições e causas do óbito	CAUSAS DA MORTE PARTE I Doença ou estado mórbido que causou diretamente a morte.			ANOTE SOMENTE UM DIAGNÓSTICO POR LINHA			Tempo aproximado entre o início da doença e a morte CID		
	CAUSAS ANTECEDENTES Estados mórbidos, se existirem, que produziram a causa acima registrada, mencionando-se em último lugar a causa básica.			Devido ou como consequência de:					
				Causa intermediária					
				Devido ou como consequência de:					
				Causa intermediária					
			Devido ou como consequência de:						
			Causa básica da morte						
PARTE II Outras condições significativas que contribuíram para a morte, e que não entraram, porém, na cadeia acima.			Outros estados patológicos significativos que contribuíram para a morte, não estando, entretanto, relacionados com o estado patológico que a produziu.						

Figura 5 – Condições e causas de óbito na DO, com detalhamento das linhas de causas (partes I e II)

Fonte: DO, MS – modificada.

Diferente da abordagem utilizada na análise da mortalidade por causas básicas no item 2.2, tomou-se como base o período de 1999 a 2007, considerando-se a disponibilidade da base de dados eletrônica do SIM no momento do estudo, bem como o fato de, a partir de 1999, ser possível acessar informações relativas às causas múltiplas de morte na DO.

As crianças que apresentavam como causas múltiplas de morte infecção pelo HIV ou aids constituíram o grupo com infecção pelo HIV/aids. Para controle, todas as demais crianças foram incluídas no grupo sem infecção pelo HIV/aids. Para a constituição dos dois grupos do estudo, foram utilizados os seguintes códigos da CID-10: B20 (doença pelo HIV resultando em doenças infecciosas e parasitárias), B21 (doença pelo HIV resultando em neoplasias malignas), B22 (doença pelo HIV resultando em outras doenças especificadas), B23 (doença pelo HIV resultando em outras condições), B24 (doença pelo HIV não especificada) e Z21 (estado de infecção assintomática pelo HIV).

3.3.4 Fonte de dados

A investigação foi baseada na análise das informações consolidadas que constavam nas DO. No Brasil, o MS instituiu em 1975 um modelo único de registro de óbitos. O modelo brasileiro de declaração (certidão) de óbito é o documento-base padronizado do SIM, um banco de dados eletrônico de âmbito nacional (Anexo 3). A responsabilidade pela emissão deste documento refere-se a ato profissional médico, de acordo com a legislação

brasileira. Os dados contidos nas DOs, após análise e consolidação, são utilizados estrategicamente no país, nos níveis local, regional e nacional^{284; 285}.

Desde 1976, o país tem as declarações de óbito padronizadas em todo o território com base em modelo internacional, e até 1999 eram compostas por duas partes: na Parte I – com três linhas (a, b, c) – o médico indica necessariamente por último a causa básica e, nas linhas acima, as complicações originadas por essa causa básica (causas chamadas consequenciais); na Parte 2, o médico registra outras condições patológicas que influenciaram negativamente, as chamadas causas contribuintes para a morte. Ainda em 1999, o MS alterou esse modelo, incluindo uma linha na Parte I (d) com uma recomendação da OMS (CID-10) (Anexo 3)²⁸². Essa mudança permitiu que a DO contivesse um maior número de diagnósticos possibilitando, assim, um preenchimento mais completo do documento, qualificando a informação obtida a partir dos campos sobre as causas da morte^{284; 285}.

Todas as partes da DO, exceto a causa básica (linha A) (Anexo 3) são definidas como causas associadas de morte. Por sua vez, define-se como causas múltiplas de morte aquelas referentes às causas básicas e às causas associadas.

A verificação dos campos da DO referentes à infecção pelo HIV/aids, no período de 1999 a 2007, foi conduzida no banco de dados eletrônico do SIM, de domínio público, sem identificadores pessoais, obtido diretamente a partir do *site* do Departamento de Informática do SUS (DATASUS), MS: http://tabnet.datasus.gov.br/tabdata/sim/dados/cid10_indice.htm.

Após a obtenção de 243 diferentes arquivos correspondentes a cada uma das 27 unidades da federação, por cada ano do período considerado, procedeu-se à consolidação das bases. Neste momento, as informações referentes às causas de óbitos de cada unidade da federação eram padronizadas, e as variáveis não consideradas para a análise foram eliminadas. Após essa primeira etapa, procedeu-se à consolidação do banco de dados nacional, com posterior geração de variáveis secundárias na análise.

As estimativas populacionais das crianças no período de 1999 a 2007 para o Brasil foram obtidas a partir dos dados do IBGE, conforme descrito no item 3.2.

3.3.5 Análise estatística

Para a avaliação das causas de morte indicativas de eventos não relacionados à infecção pelo HIV/aids constituiu-se grupo que apresentava, em qualquer linha da DO, as

seguintes causas: neoplasias não-relacionadas ao HIV (C00 a C80, exceto C46 – sarcoma de Kaposi), *diabetes mellitus* (E10 a E14), doenças cardiovasculares (I00 a I99, exceto I46 – parada cardíaca), doenças do aparelho digestivo (K00 a K93), doenças do aparelho geniturinário (N00 a N99) e causas externas (S00 a Y98).

Em uma primeira etapa, os coeficientes de mortalidade por causas relacionadas e não relacionados à infecção pelo HIV/aids (causas múltiplas de morte) foram calculados, dividindo-se o número de óbitos em cada ano-calendário pela população de crianças, apresentado por 100 mil crianças.

A fim de analisar a consistência dos dados em relação às estatísticas nacionais, os dados relativos às causas múltiplas relacionadas à infecção pelo HIV/aids foram confrontados com os dados oficiais (baseados na causa básica do óbito) a partir da construção dos coeficientes de mortalidade.

Posteriormente, avaliaram-se as mudanças temporais das causas de morte não relacionadas à infecção pelo HIV/aids. A análise foi baseada em metodologia desenvolvida em estudo anterior em adultos e crianças⁶⁵, sendo ele o primeiro a relatar mudanças temporais nas causas de morte entre pessoas com HIV/aids na era HAART. Para tanto, estimou-se a razão de chances de mortalidade (*Mortality Odds Ratio* – MOR), focalizando-se a significância das tendências relativas da chance de morrer por essas causas e não o risco associado.

Em toda a análise, utilizou-se também o software STATA[®] (Versão 11.0).

3.4. Sobrevida em Crianças com Aids – Etapas 3 e 4

3.4.1 Desenho do estudo

O estudo representa coorte retrospectiva, multicêntrica-nacional, de sobrevida em crianças com aids. Trata-se da segunda coorte nacional de crianças para avaliação da sobrevida que, para fins comparativos, segue metodologia semelhante àquela desenvolvida no Primeiro Estudo Nacional de Sobrevida em Crianças com Aids (período de 1983 a 1998, com seguimento até 2002)^{105; 106; 107}.

A Figura 6 apresenta o contexto de morbimortalidade (coeficientes de incidência, SINAN, e de mortalidade, SIM) no Brasil em que se inserem os dois estudos nacionais de sobrevida em crianças com aids. O primeiro estudo engloba um período com grande ampliação de casos e mortes por aids em crianças no Brasil, mas com redução após a introdução da HAART em 1996. Já o segundo insere-se em um período de franca redução da morbimortalidade relacionada à aids no país.

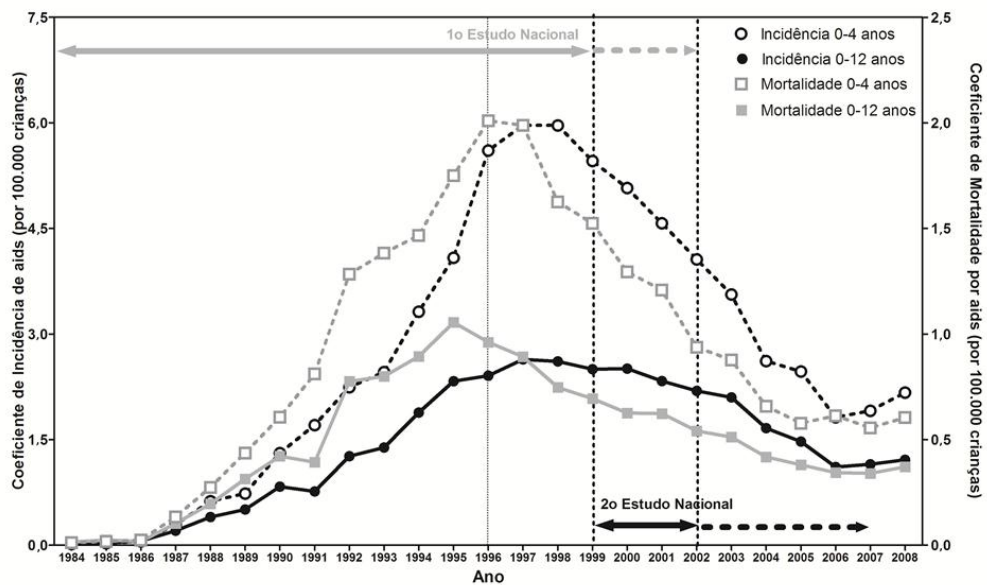


Figura 6 – Série histórica dos coeficientes de incidência (SINAN) e de mortalidade (SIM) por aids em crianças, segundo grupos etários (0 a 4 anos e 0 a 12 anos), com delimitação dos períodos dos dois estudos nacionais de sobrevida (linhas verticais tracejadas; seleção da população do estudo – linhas horizontais completas – e seguimento – linhas horizontais tracejadas) e do início da adoção de HAART (linha vertical completa, 1996). Brasil, 1984 a 2008

3.4.2 Local do estudo

Essa etapa foi desenvolvida no Brasil, a partir de dados oriundos das 27 unidades federativas (26 estados e Distrito Federal).

3.4.3 População do estudo

A população do estudo foi composta por amostra de crianças com aids diagnosticadas entre 1º de janeiro de 1999 e 31 de dezembro de 2002, residentes no Brasil, expostas ao HIV por TV e acompanhadas até 2007.

“Caso de aids” em crianças foi definido a partir da configuração da infecção pelo HIV associada à evidência clínica e/ou laboratorial de imunodeficiência. Estes critérios estão detalhados no Anexo 1, com base na definição brasileira de 2004 especificamente na parte que trata de crianças com aids ¹⁴¹.

3.4.4 Tamanho da população do estudo e processo de amostragem

A base populacional do estudo foi definida a partir do banco de dados do SINAN específico para casos de aids em crianças. O SINAN representa o sistema eletrônico de vigilância epidemiológica no Brasil, alimentado a partir dos municípios brasileiros por meio da notificação dos casos de aids em crianças que preencheram os critérios brasileiros estabelecidos em 2004. Além da informação epidemiológica específica para a modalidade de transmissão do HIV e da caracterização da aids, inclui informações sociais e demográficas.

A obtenção desse banco de dados foi realizada em fevereiro de 2006, a partir de solicitação formal junto ao MS/SVS. Nessa base do Departamento Nacional de DST, Aids e Hepatites Virais, estavam notificadas até aquele momento 3.826 crianças, residentes em 306 municípios do país.

O tamanho da amostra foi determinado de forma a permitir a verificação da existência de significância estatística, de forma comparativa, entre proporções distintas de sobrevivida em determinado período de tempo. Para tanto, a amostra do estudo foi probabilística, estratificada, sendo os casos selecionados em dois estágios: municípios e casos. Foram considerados quatro estratos: isoladamente as regiões Nordeste, Sudeste, Sul, e as regiões Norte e Centro-Oeste, em conjunto, sendo que nesse último estrato não foi sorteada amostra; todos os casos diagnosticados no período do estudo foram incluídos e submetidos à investigação.

Tomou-se como referência inicial somente municípios com mais de dois casos notificados. Ressalta-se que no período do estudo, do total de 306 municípios com notificações, 161 (52,6%) tinham até dois casos notificados, sendo 119 (38,9%) com um caso notificado somente. Excluindo-se esses 161 municípios, a população-alvo da pesquisa passou a ter como referencial de notificação 145 (47,4%) municípios que, em conjunto foram responsáveis pela notificação de 3.629 casos naquele período – 94,7% do total de casos de aids notificados no país. Em termos da distribuição dos casos e do número de municípios por região, tem-se: região Norte, 120 casos em sete municípios; Nordeste, 363 casos em 16 municípios; Centro-Oeste, 190 casos em seis municípios; Sudeste, 1.964 casos em 73 municípios e Sul, 992 casos em 43 municípios.

Considerando a comparação de dois grupos por meio do teste da hipótese nula:

$H_0 : \theta = 0$, sendo $\theta = \log \psi$, onde ψ é a razão de riscos desconhecida, $\psi = \frac{h_{II}(t)}{h_I(t)}$; $h_{II}(t)$ é

o risco de morrer no tempo t para um paciente do grupo II; $h_I(t)$ é a função de riscos em t

para um paciente no grupo I; o número de casos a ser incluído no estudo é $n = \frac{d}{P(\text{morte})}$, em

que d é o número de mortes necessário para a realização do teste de hipóteses e $P(\text{morte})$ é a probabilidade de morrer no período em estudo.

A expressão algébrica do número de mortes é $d = \frac{(z_{\alpha/2} + z_{\beta})^2}{\pi_I \pi_{II} \theta^2}$, sendo β o erro tipo

II e α o erro tipo I, $z_{\alpha/2}$ e z_{β} os pontos $\alpha/2$ e β da curva normal padronizada, π_I e π_{II} as proporções de casos nos grupos I e II.

A probabilidade de morrer é $P(\text{morte}) = 1 - \frac{1}{12} \{ \bar{S}(f) + 4\bar{S}(0,5a + f) + \bar{S}(a + f) \}$,

onde a é o período de inclusão de casos no estudo e f é o período de seguimento, após término de a . $\bar{S}(t)$ é a média de $S_I(t)$ e $S_{II}(t)$, valores estimados para a função de sobrevivência nos

grupos I e II, $S_I(t) = e^{-h_I(t)}$ e $S_{II}(t) = e^{-h_{II}(t)}$. Dessa forma, $\bar{S}(t) = \frac{S_I(t) + S_{II}(t)}{2}$.

Foram aplicados às expressões acima os valores:

- 1) $a = 48$ meses e $f = 36$ meses, correspondentes, respectivamente, ao período de captação de casos (janeiro de 1999 a dezembro de 2002) e período de seguimento (janeiro de 2003 a dezembro de 2007);
- 2) $\alpha = 0,05$ e $\beta = 0,20$;

3) $\pi_I = \pi_{II} = 0,5$.

Assumiu-se, ainda, coeficiente de mortalidade constante. Os parâmetros para o cálculo amostral foram baseados nos resultados do primeiro estudo de sobrevida no Brasil, quando foram estimados: sobrevida mediana de 8,5 anos para pacientes que receberam TARV, com coeficiente de mortalidade de 0,0815 e risco de morrer aos sete anos de diagnóstico (tempo máximo de sobrevida que pode ser estimado em face dos períodos de detecção e seguimento de casos) de 0,56. Foram definidos os tamanhos de amostra necessários em cada grupo para se determinar diferença estatística em relação às proporções de sobreviventes em dezembro de 2002.

A distribuição da amostra pelas regiões do país não foi proporcional ao número de notificações. Contudo, os maiores tamanhos de amostra foram alocados nas regiões com maior número de notificações, buscando-se diminuir as diferenças entre as frações de amostragem.

Considerando-se as comparações a serem realizadas entre dois grupos quaisquer na pesquisa, deveriam ser estudadas 594 pessoas em cada grupo, o que perfazia uma amostra de 1.188 (arredondada para 1.200). Esse número de pessoas estudadas permitiu que diferenças de três anos entre os tempos de sobrevida dos grupos fossem consideradas estatisticamente significantes.

Esse número ainda foi corrigido para 1.350 para ser possível a obtenção de estimativas de sobrevida, desconsiderando-se os casos em que o óbito ocorreu no momento do diagnóstico, estimando-se em 10% a frequência com que este evento ocorre ($1.200/0,90 = 1.334 \cong 1.350$).

Fixou-se em 27 o número de casos a ser sorteado em cada município, sendo que municípios que não tiverem 27 notificações foram agrupados a outros maiores. Desse modo, as unidades primárias de amostragem (UPAs) foram constituídas por municípios ou conjunto de municípios. O sorteio das UPAs foi feito com probabilidade proporcional ao tamanho dado pelo número de notificações existentes.

O número de UPAs sorteado em cada estrato foi calculado por $a = \frac{n}{27}$.

A fração de amostragem foi expressa por $f = \frac{a \cdot N_i}{N} \cdot \frac{b}{N_i} = \frac{a \cdot b}{N} = \frac{n}{N}$, sendo N_i o número de casos de aids na UPA i e N o número total de casos; a o número de UPAs sorteadas e b o número de casos sorteados em cada UPA. Em cada estrato, podem ser escritas como:

$$\text{Estrato 2 – Região Nordeste} \rightarrow f = \frac{10 \cdot N_i}{N} \cdot \frac{27}{N_i} = \frac{270}{363} = \frac{1}{1,34}$$

$$\text{Estrato 3 – Região Sudeste} \rightarrow f = \frac{17 \cdot N_i}{N} \cdot \frac{27}{N_i} = \frac{459}{1964} = \frac{1}{4,28}$$

$$\text{Estrato 4 – Região Sul} \rightarrow f = \frac{14 \cdot N_i}{N} \cdot \frac{27}{N_i} = \frac{378}{992} = \frac{1}{2,62}$$

As probabilidades de seleção dos casos são distintas para os diversos estratos e, para compensar essas diferenças, os resultados foram ponderados pelo inverso da fração de amostragem. Foi sorteada, ainda, amostra reserva para utilização nas situações de não resposta. Como a reserva foi utilizada, as frações de amostragem foram alteradas e, conseqüentemente, os pesos foram corrigidos.

Com base nos procedimentos anteriores, os números de casos e de UPAs da amostra sorteada foram: região Nordeste, 10 UPAs, com 270 casos na amostra principal e 30 casos como reserva; região Sudeste, 17 UPAs, com 459 casos e 51 casos como reservas e Região Sul, 14 UPAs, com 378 casos e 42 casos como reservas. No estrato das regiões Norte/Centro-Oeste, foram considerados todos os 310 casos notificados.

Com base no processo de amostragem apresentado anteriormente, foram selecionadas 1.440 crianças, que deveriam estar sendo acompanhadas pelos serviços de saúde ou ter a situação de óbito definida até dezembro de 2007. Deste total, foram excluídos 167 casos selecionados no processo de amostragem com registro inconsistente no SINAN para este estudo: diagnóstico de aids fora do período definido no estudo (62, 4,3%), duplicidades na base de dados (46, 3,2%), casos de crianças expostas por TV e não infectadas, ou seja, sororreversão (32, 2,2%), e casos de infecção sem aids diagnosticada (4, 0,3%). Além disso, foram excluídos os casos que não foram identificados nos serviços de saúde de referência durante o trabalho de campo (291, 20,2%) bem como aqueles com evidência de perda de seguimento nos serviços de saúde avaliados, sem disponibilidade de informações (23, 1,6%).

Ao final, um total de 982 (68,2%) crianças foi identificado, sendo 945 (97,5%) expostas ao HIV por TV. Os 37 (2,5%) casos restantes tiveram como forma de exposição ao HIV: ignorada/sem informação, dez (1,0%) crianças; transfusão de sangue/componentes, oito (0,9%); indeterminada, seis (0,6%) e sexual, três (0,3%). A Figura 7 sintetiza o processo para definição da população do estudo.

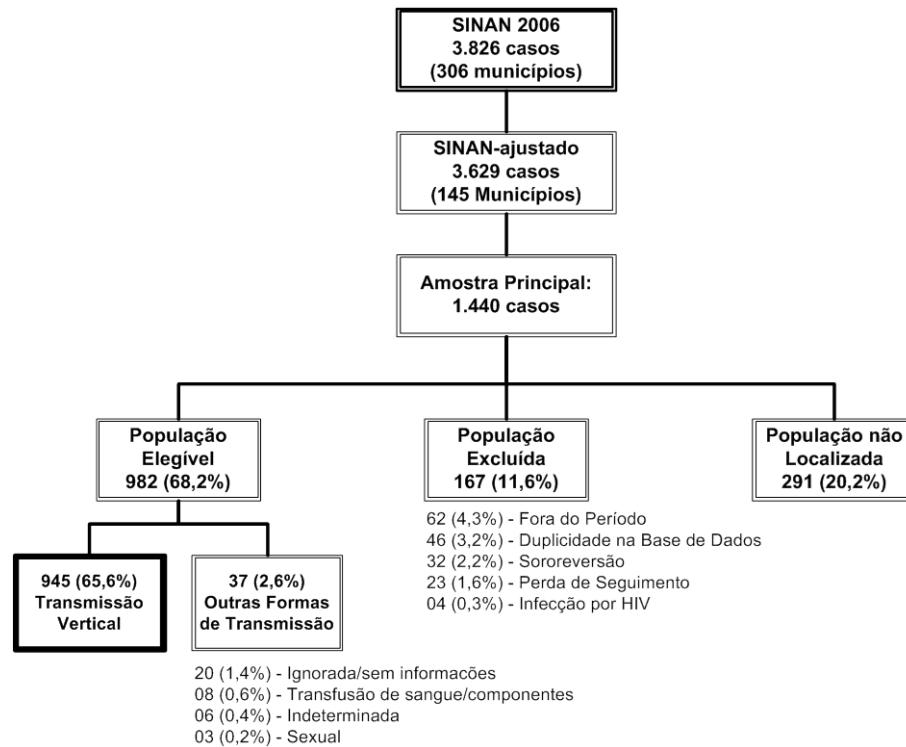


Figura 7 – Base populacional, seqüência de amostragem e população do Segundo Estudo Nacional de Sobrevida em Crianças com Aids. Brasil, 1999 a 2002

3.4.5 Coleta de dados

As 945 crianças da população do estudo foram investigadas diretamente nos serviços de saúde que realizaram a notificação e/ou o seguimento clínico. Para tanto, foram estruturadas planilhas por estado (e Distrito Federal), contendo informações-chave das crianças a fim de servirem de base à investigação local.

Antes de se iniciar o processo de coleta de dados, em todas as unidades da federação, as equipes do Programa Estadual de Controle de DST/Aids e do serviço de assistência foram contatadas para apresentação de objetivos e procedimentos do estudo, avaliação da consistência dos bancos de dados previamente analisados e verificação da situação atual da criança.

Procedeu-se à coleta de dados diretamente nos serviços de saúde, iniciando-se com localização e levantamento de prontuários e outros registros médicos dos casos selecionados. Uma vez localizados, realizou-se a transcrição das informações disponíveis. Para tanto, utilizou-se instrumento específico (Apêndice 1), baseado na experiência com o instrumento desenvolvido e validado durante o primeiro estudo nacional (Anexo 6) ^{105; 106; 107}.

A coleta de dados foi conduzida por profissionais de saúde de referência em âmbito nacional ou dentro de cada estado, envolvidos direta ou indiretamente com ações de assistência, vigilância e pesquisa, relacionadas à infecção por HIV/aids em crianças. Além da coleta, os profissionais eram responsáveis por uma primeira avaliação de completude e consistência dos dados ainda durante o trabalho de campo. Todo o processo de coleta estendeu-se de junho de 2006 a dezembro de 2007, sendo que a situação atual de todas as crianças foi revista em relação à data de 31 de dezembro de 2007. Com o objetivo de ampliar a garantia de qualidade, todos os instrumentos preenchidos foram checados quanto à sua consistência e completude por equipe central do estudo.

As datas analisadas durante o estudo foram: nascimento, diagnóstico da infecção, diagnóstico da aids, óbito, última avaliação clínica e início da TARV. Foram abordadas as seguintes variáveis: idade, sexo, coorte de nascimento, região de nascimento, primeiro diagnóstico da infecção na família, presença de irmãos, idade ao diagnóstico da infecção pelo HIV e da aids, atenção pré-natal, aleitamento, profilaxia da TV, classificação clínica inicial (baseada no sistema de classificação da infecção pelo HIV em crianças proposto pelo CDC em 1994 – Anexo 1 ^{139; 141}), primeira contagem de linfócitos T CD4+, utilização de TARV e de profilaxia para as doenças oportunistas além de ocorrência de doenças oportunistas ao longo do seguimento.

De forma adicional, com o objetivo de qualificar a informação coletada, para todos os casos investigados, procedeu-se ao relacionamento com os bancos de dados do SIM/SICLOM/SISCEL para checagem e à atualização de dados. Para isso, foi utilizado o software *Rec-Link* (versão 3.0, Camargo Jr. & Coeli) ²⁸³, seguindo-se metodologia adotada pelo MS e tomando-se como campos referenciais para o relacionamento nome da criança, nome da mãe e data de nascimento ⁸⁴.

3.4.6 Análise estatística

Os dados coletados foram consolidados por meio de dupla digitação utilizando-se o software *Epi Info* (versão 6.04d, CDC, Atlanta, EUA). Após a conformação do banco de dados da pesquisa, transferiu-se a base para o software STATA[®] (Versão 11.0), a partir do qual a análise foi conduzida.

Além da análise descritiva das variáveis do estudo, a probabilidade de sobrevida em sessenta meses foi calculada, com definição dos intervalos de confiança de 95%. Para tanto, procedeu-se à construção das curvas de sobrevida por meio do estimador de Kaplan-Meier, a partir do que se estimou a probabilidade de sobrevida^{288; 289; 290}.

A análise de sobrevida dessa população baseou-se na análise da ocorrência de morte relacionada à aids como um desfecho dentro de um período de tempo que tinha como evento inicial a data da definição de caso de aids nas crianças. A data de diagnóstico da aids foi reavaliada durante a pesquisa, tomando-se como base os critérios de definição de caso de aids no Brasil, como discutido anteriormente. Já a data de óbito foi estabelecida por meio da avaliação do prontuário médico, das informações da equipe de saúde e/ou dos dados oficiais de mortalidade, quando disponíveis. Para as crianças cuja informação sobre o óbito não era conhecida, a data de censura foi definida como a data da sua última visita registrada, obtida a partir da investigação. Ressalta-se que o seguimento das crianças incluídas no estudo para definição da situação atual foi realizado até dezembro de 2007.

Tendo em vista as perdas observadas no estudo, procedeu-se a uma análise de sensibilidade preliminar para verificação de seus efeitos potenciais. Essa análise evidenciou que uma análise ponderada ajustada para diferentes probabilidades de amostragem por região do país alteraria as estimativas de sobrevida em menos de 1%. Portanto, neste estudo, é apresentada a análise não ponderada dos potenciais fatores associados à sobrevida nas crianças.

A análise de fatores associados à sobrevida do Segundo Estudo Nacional de Sobrevida em Crianças com Aids foi baseada em comparações das curvas de sobrevida, segundo sexo, grupo etário, coorte de nascimento, região de nascimento, ano do diagnóstico da aids, classificação da infecção (inicial), utilização de profilaxia para doenças oportunistas (não necessariamente definidoras de aids) e de TARV (utilização em qualquer momento); foram realizadas por meio do teste *log-rank* ou teste de Breslow^{287; 289; 290}.

Além disso, a fim de verificar as tendências relativas à sobrevida nas crianças com aids, os dados deste estudo foram confrontados e analisados de forma integrada com os dados oriundos da base de dados do Primeiro Estudo Nacional de Sobrevida em Crianças com Aids. Para isso, inicialmente foram definidos os seguintes períodos de tempo: antes de 1988, de 1988 a 1992, de 1993 a 1994, de 1995 a 1996, de 1997 a 1998, de 1999 a 2000 e de 2001 a 2002, com análise adicional considerando-se as eras pré-HAART (antes de 1996) e HAART (1996 em diante).

3.5 Ocorrência de Diagnóstico Tardio e de Doenças Definidoras de Aids – Etapa 5

Para a caracterização adicional da morbidade em crianças com aids, foram realizadas duas análises complementares: uma baseada no estágio avançado da doença no momento do diagnóstico da infecção pelo HIV (item 3.5.1); outra na primeira ocorrência de condições definidoras de aids, em qualquer momento do período de seguimento definido pelos estudos (item 3.5.2).

O Segundo Estudo Nacional de Sobrevida em Crianças com Aids foi descrito em detalhes anteriormente (item 3.2). O primeiro estudo nacional incluiu os estados do Pará (região Norte), Pernambuco (região Nordeste), Rio de Janeiro e São Paulo (Sudeste), Rio Grande do Sul (região Sul) e Distrito Federal (região Centro-Oeste). Incluiu crianças (0 a 12 anos de idade) notificadas no SINAN, com data de diagnóstico da aids compreendida entre 1º de janeiro de 1983 e 31 de dezembro de 1998, residentes em estados selecionados, expostas ao HIV por TV. Todas as crianças foram seguidas até dezembro de 2002. Para a definição de caso de aids, baseou-se no critério definido em 2000, considerando-se a presença de infecção associada à imunodeficiência clínica e laboratorial^{105; 106; 107}.

Os dois estudos nacionais de sobrevida caracterizavam-se como multicêntricos em coortes retrospectivas de crianças com aids. Resumidamente, para o primeiro estudo nacional, o processo de amostragem envolveu a seleção de dez municípios brasileiros: São Paulo, Rio de Janeiro, Porto Alegre, Ribeirão Preto, Recife, Santos, Campinas, Brasília, Belém, e São José do Rio Preto. A justificativa para seleção desses municípios foi inclusão de: dois maiores municípios tanto em número de população como em número de casos de aids pediátrica, São Paulo e Rio de Janeiro, ambos na região Sudeste do país; município com o maior número de casos de aids em crianças relatados nas outras regiões do Brasil (Norte, Belém; Nordeste,

Recife; Centro-Oeste, Brasília e Sul, Porto Alegre) e quatro municípios de médio porte com grande registro de casos de aids em crianças (Sudeste – Santos, Campinas e São José do Rio Preto e Ribeirão Preto).

No momento do início do primeiro estudo, os dez municípios incluídos eram responsáveis por 59% do total de 5.138 casos notificados até 31 de dezembro de 1998. Dos 3.031 casos notificados nesses municípios durante todo o período do estudo, foram excluídos, após análise do banco de dados: 206 casos em virtude da transmissão por transfusão de sangue/componentes; 136 casos notificados em crianças portadoras de hemofilia e nove casos atribuídos à transmissão sexual ou ao uso de drogas ilícitas injetáveis. Os 2.680 restantes foram notificados como tendo TV ou transmissão desconhecida (ignorada) e foram mantidos no estudo, servindo de base para o cálculo amostral.

Tomando como referência a obtenção de estimativas de tamanho de amostra com poder estatístico de 90%, foram selecionadas de forma aleatória 1.268 das 2.680 crianças elegíveis para o estudo. Entre as 1.268 crianças selecionadas, 1.154 foram localizadas e apresentavam registros que continham informações suficientes para a realização do estudo.

Outros motivos para exclusões de casos foram: casos em crianças que, durante a revisão dos prontuários, não preenchiam os critérios de definição de caso de aids em crianças menores de treze anos de idade, vigentes no Brasil, em efeito no momento da avaliação ou que não preenchiam os critérios até 31 de dezembro de 1998 (60); casos registrados em duplicata (26) ou com datas indefinidas (20). Dos 121 casos originalmente notificados como tendo modalidade de exposição ao HIV ignorada, 76 (62,8%) foram reclassificados como sendo de TV a partir da revisão dos prontuários e foram incluídos no estudo; os 45 restantes foram excluídos. Finalmente, foi definido o total de 914 casos de aids por TV, que foram incluídos na análise no primeiro estudo nacional.

3.5.1 Diagnóstico tardio da infecção pelo HIV

Para essa análise, definiu-se diagnóstico tardio da infecção pelo HIV como todas as crianças com primeira avaliação na categoria clínica C (imunodeficiência grave no momento do diagnóstico da infecção pelo HIV), baseada no sistema de classificação da infecção pelo HIV em crianças proposto pelo CDC em 1994 (Anexo 1)^{139; 141}. Essa primeira avaliação da classificação foi verificada retrospectivamente por meio de informações e

registros médicos e revista, definindo-se uma entre as quatro categorias clínicas mutuamente exclusivas. Este sistema de classificação foi discutido em maiores detalhes antes e encontra-se detalhado no Anexo 1.

Além da verificação da ocorrência de diagnóstico tardio da infecção pelo HIV nas duas coortes nacionais (e em cada uma delas), foram descritos e analisados fatores potencialmente associados incluindo variáveis demográficas, clínicas e epidemiológicas. Entre as variáveis demográficas, foram incluídos: sexo, grupo etário – idade no momento do diagnóstico da infecção (menores de 1 ano, 1 a 5 anos, 6 a 12 anos) e ano de nascimento (antes de 1988, de 1989 a 1995 e de 1996 a 2002). Ressalta-se que os três períodos considerados para o ano de nascimento representam momentos específicos no Brasil: no primeiro período, não havia disponibilidade de TARV; no segundo período, havia disponibilidade limitada em alguns serviços de saúde; e no terceiro, alcança-se o acesso universal à TARV nacionalmente, com o uso mais consistente dessa modalidade de tratamento nas crianças brasileiras. Neste último período, houve disseminação mais generalizada relativa às diretrizes nacionais de TARV, contidas nos documentos dos Consensos Nacionais Terapia Antirretroviral no Brasil bem como incorporação das estratégias direcionadas para a prevenção da TV do HIV.

Já entre as variáveis clínico-epidemiológicas foram incluídas: ano de diagnóstico da infecção e ano de início da TARV – avaliados em dois períodos representantes das eras pré-HAART e HAART (antes de 1996 e de 1996 a 2007, respectivamente) – bem como coorte de estudo, utilização de TARV (qualquer modalidade, em qualquer tempo), realização de atenção pré-natal, aleitamento, medidas para prevenção da TV e ocorrência do óbito. Em relação ao óbito, calculou-se a fração atribuível populacional, ou seja, a fração de óbitos que poderia ter sido evitada nessa população se o diagnóstico da infecção pelo HIV tivesse sido oportuno.

Verificou-se a associação do diagnóstico tardio com essas variáveis. A razão de chances (*odds ratio* – OR), com seus respectivos IC de 95%, também foi calculada. A significância da associação entre as variáveis foi determinada pelo teste exato de Fisher e teste de qui-quadrado, quando aplicável. Procedeu-se ainda à construção de séries temporais relativas ao diagnóstico tardio segundo ano do nascimento, ano de diagnóstico da infecção e ano de início da TARV para descrição de tendências. Ainda, o período de tempo (em anos) entre o ano de nascimento e o ano de diagnóstico da infecção foi analisado segundo grupos de anos de nascimento.

Para descrever a contagem de linfócitos T CD4+, foram analisados em detalhes os dados do período de 1999 a 2002 devido à existência neste período de uma rede nacional mais estruturada de laboratórios de realização sistemática dessa avaliação laboratorial.

A análise estatística foi baseada no software STATA[®] (Versão 11.0).

3.5.2 Doenças oportunistas definidoras de aids

Tomou-se como referência o primeiro evento clínico (episódio primário) de doenças oportunistas definidoras de aids em qualquer momento do seguimento. Com base nas diretrizes do CDC e na definição brasileira de caso de aids, foram consideradas vinte condições oportunistas graves (categoria clínica C) indicativas de imunodeficiência avançada, sejam elas:

- Síndrome de Emaciação (*AIDS Wasting Syndrome*) relacionada com o HIV
- Infecções bacterianas (exceto meningite ou sepse) graves, múltiplas ou recorrentes (pelo menos dois episódios confirmados dentro de um período de dois anos): pneumonia, osteoartrites e abscessos de órgãos internos, excluindo-se otite média, abscessos de pele e mucosas e infecções relacionadas a cateteres
- Meningite ou sepse bacteriana grave, múltiplas ou recorrentes (pelo menos dois episódios confirmados dentro de um período de dois anos)
- Candidose esofágica, traqueia, brônquios ou pulmão
- Coccidioidomicose disseminada
- Criptococose extrapulmonar
- Criptosporidiose intestinal crônica, com diarreia persistindo por mais de um mês
- Citomegalovirose iniciada após um mês de idade, em qualquer outro sítio que não seja fígado, baço ou linfonodos
- Qualquer micobacteriose disseminada em outro sítio que não pulmão, pele ou linfonodos cervicais/hilares (exceto tuberculose ou hanseníase)
- Encefalopatia relacionada ao HIV
- Herpes simples com úlcera(s) crônica(s) em brônquios, pulmões ou trato gastrintestinal

- Herpes simples, mucocutâneo que persiste por mais de um mês em crianças com mais de um mês de idade
- Histoplasmose disseminada localizada em qualquer órgão que não seja exclusivamente em pulmão ou linfonodos cervicais/hilares
- Isosporidiose intestinal crônica que persiste por mais de um mês
- Sarcoma de Kaposi (herpes vírus humano 8)
- Linfoma primário do cérebro, linfoma não-Hodgkin de células B (fenótipo imunológico desconhecido) e outros linfomas dos seguintes tipos histológicos: células grandes ou pequenas não clivadas (tipo Burkitt ou não Burkitt) ou linfoma maligno imunoblástico sem outra especificação (termos equivalentes: sarcoma imunoblástico, linfoma maligno de grandes células ou linfoma imunoblástico)
- Pneumonia por *P. jirovecii*
- Leucoencefalopatia multifocal progressiva (relacionada ao vírus JC)
- Sepsis por *Salmonella* spp., recorrente (não tifoide)
- Toxoplasmose cerebral, com encefalite iniciada após um mês de idade

O diagnóstico estabelecido nos serviços de saúde por médicos pediatras com experiência em manejo da infecção pelo HIV foi analisado com base no critério brasileiro para definição de casos de aids em crianças (2004), considerando-se a possibilidade de realização de diagnóstico presuntivo e/ou definitivo. Optou-se por destacar na análise a infecção bacteriana invasiva, estabelecendo-se um grupo exclusivo relativo à meningite bacteriana ou sepsis. Dessa forma, o grupo “infecções bacterianas excluindo meningite bacteriana ou sepsis” tem, em grande parte, a pneumonia como evento clínico.

Verificou-se a frequência de doenças oportunistas nas duas coortes nacionais (e em cada uma delas) com análise adicional de variáveis possivelmente associadas. Para isso, foram incluídas as mesmas variáveis (e suas categorias) utilizadas na análise do diagnóstico tardio (item 3.5.1): sexo, grupo etário, ano de nascimento, ano de diagnóstico da infecção, ano de diagnóstico da aids e ano de ocorrência do óbito bem como *status* das crianças, uso de TARV, ano de início da TARV, mãe com pré-natal, aleitamento materno e adoção de medidas para prevenção da TV.

A análise estatística seguiu os mesmos procedimentos do item 3.5.1 e também foi baseada no software STATA[®] (Versão 11.0).

3.6 Considerações Éticas

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Referência e Treinamento em DST/Aids do Estado de São Paulo (Anexo 5), sob o protocolo de número 090 em 2006, seguindo e respeitando os preceitos estabelecidos pelo Conselho Nacional de Saúde expressos na Resolução 196 de 1996. O projeto insere a análise de sobrevivência na coorte de crianças de 1999 a 2002, o manejo dos bancos de dados utilizados para relacionamento com a base deste estudo, bem como o trabalho com dados de acesso público.

Considerando-se que para o desenvolvimento do Segundo Estudo Nacional de Sobrevivência em Crianças com Aids houve acesso a prontuários médicos e a diferentes bases de dados com dados individuais para identificação das crianças, ao longo de todo o processo foram tomadas medidas que garantissem a integridade, a privacidade e o sigilo desses dados. Essa conduta envolveu todos os pesquisadores e demais profissionais participantes da manipulação dos bancos de dados utilizados e consolidados durante a pesquisa.

Os resultados do estudo de sobrevivência foram consolidados, e o relatório técnico final foi encaminhado ao MS, às instituições de saúde participantes e a todos os componentes do estudo. Além disso, durante todo o processo de desenvolvimento das atividades de pesquisa, foram sendo divulgados resultados intermediários por meio de reuniões técnicas em alguns estados. Também, foram realizadas apresentações em congressos científicos nacionais e internacionais bem como publicações técnico-científicas (ver apêndice específico).

Este estudo utilizou ainda o banco de dados do Primeiro Estudo Nacional de Sobrevivência em Crianças com Aids, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Referência e Treinamento em DST/Aids do Estado de São Paulo sob os números 1.471 em 1999 (inicial) e 085 em 2004 (extensão) (Anexo 4).

4 RESULTADOS

4.1 Morbimortalidade Relacionada à Aids em Crianças

Entre janeiro de 1984 e dezembro de 2008, foram notificados 530.209 casos de aids, enquanto 261.314 mortes relacionadas à aids foram registradas no Brasil. As crianças de 0 a 12 anos de idade corresponderam a 14.314 (2,7%) casos e 5.041 (2,3%) mortes. Por sua vez, o grupo de crianças de 0 a 4 anos de idade representou 75,6% (10.821) dos casos de aids e de 74,5% (3.757) dos óbitos relacionados à aids em crianças.

Nos primeiros anos da epidemia, a proporção de crianças de 0 a 4 anos de idade com aids em relação ao total de crianças (0 a 12 anos) aumentou rapidamente, alcançando 80% na década de 1990; depois demonstrou declínio sustentado e consistente, chegando a uma proporção de 57% em 2008 (57,5% na região Norte; 64,5% na Nordeste; 54,8% na Sudeste; 55,2% na Sul e 50% na Centro-Oeste).

Antes da introdução da HAART em 1996, mortes e casos em crianças (0 a 12 anos) ocorriam quase exclusivamente nas regiões Sudeste e Sul do país, em especial nos seus principais estados, São Paulo e Rio de Janeiro, onde a epidemia se iniciou. Após 1995, a epidemia apresentou maior dispersão por todo o país, alcançando gradualmente, municípios de menor porte populacional (Figura 8).

Foram identificadas diferenças regionais importantes na magnitude de casos e mortes em crianças. A maioria dos casos acumulados no período ocorreu na região Sudeste (56,9%), seguida das regiões Sul (24,6%), Nordeste (10,1%), Centro-Oeste (5,0%) e Norte (3,4%). Um padrão semelhante foi observado nas crianças de 0 a 4 anos de idade, com 57,4%, 24,6%, 9,6%, 5,2% e 3,2%, respectivamente. Já os óbitos ocorreram também em sua maioria na região Sudeste (63,0%), seguida pelas regiões Sul (20,1%), Nordeste (8,5%), Centro-Oeste (4,8%) e Norte (3,6%).

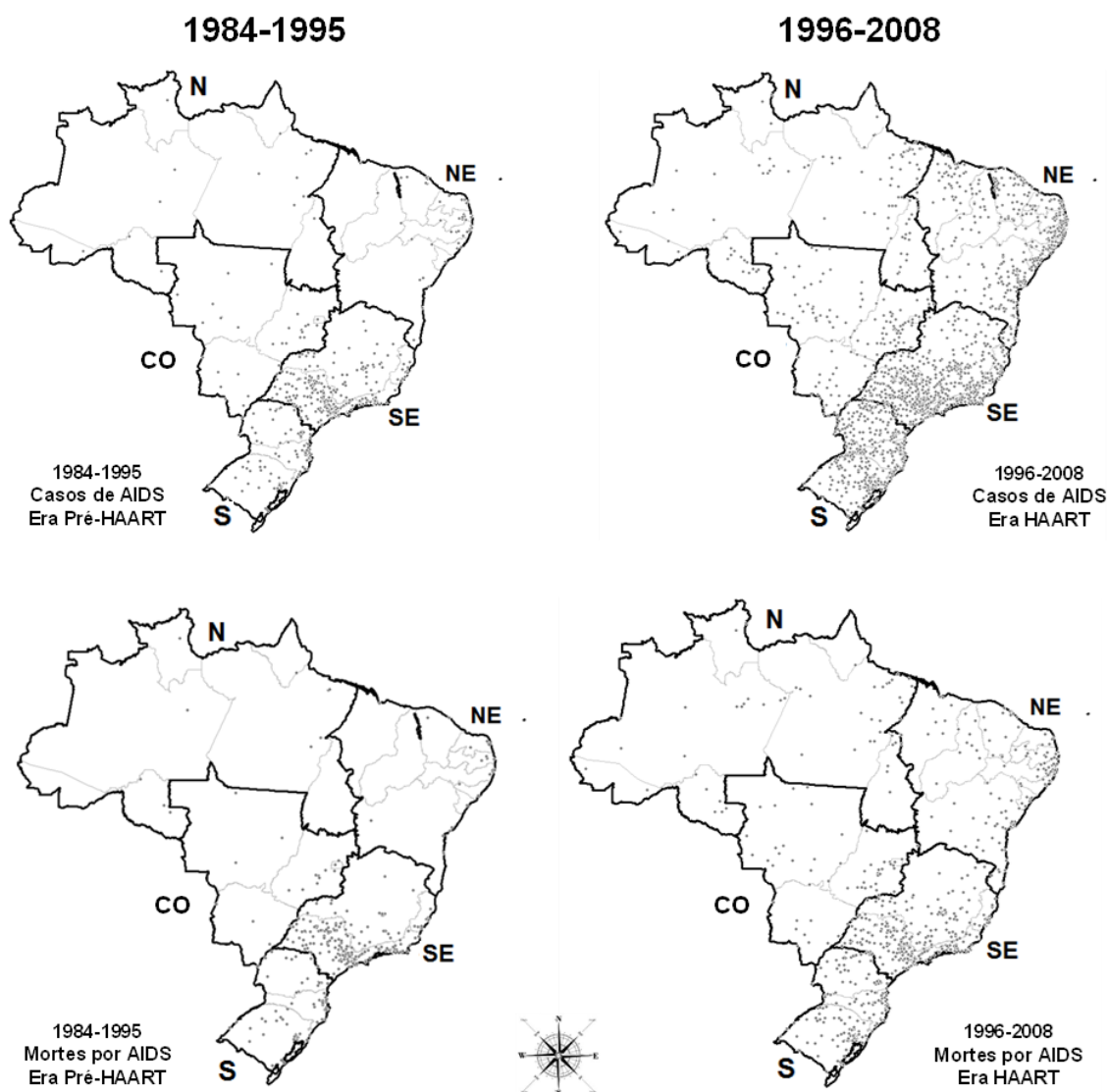


Figura 8 – Municípios com pelo menos um caso de aids notificado (mapas superiores) e um óbito registrado (mapas inferiores) relacionado à aids em crianças (0 a 12 anos de idade), segundo períodos de anos das eras pré-HAART e HAART. Brasil, 1984 a 2008
 N – Norte; NE – Nordeste; SE – Sudeste; S – Sul; CO – Centro-Oeste

De forma adicional, analisou-se a diferença percentual do coeficiente de incidência comparando-se as eras HAART e pré-HAART nos dois grupos etários; da mesma forma procedeu-se para a mortalidade (Tabela 8). Diferenças significativas foram observadas, traduzindo padrões desiguais entre as regiões do país. Todas as regiões demonstraram aumento em maior ou menor grau nestes dois indicadores, com a pior situação para as crianças (ambos os grupos etários) nas regiões Norte e Nordeste, principalmente na primeira. Por outro lado, a região Sudeste apresenta a menor diferença percentual, tanto para a mortalidade quanto para a incidência. Em todas as regiões e no Brasil como um todo, a pior

situação foi verificada para as crianças de 0 a 4 anos de idade. Ressalta-se que o padrão de incidência na região Sul é o terceiro pior do país entre as regiões, para ambos os grupos etários (Tabela 8).

Tabela 8 – Coeficientes de incidência e de mortalidade (por 100.000 crianças) por aids e diferença percentual entre as eras HAART e pré-HAART, segundo regiões e grupo etário. Brasil, 1984 a 2008

Região	Grupo etário	Indicador	Coeficiente (por 100.000)		Diferença %
			Era pré-HAART	Era HAART	
Norte	0-4 anos	Incidência	0,12	1,47	1.125,0
		Mortalidade	0,05	0,58	1.060,0
	0-12 anos	Incidência	0,10	0,81	710,0
		Mortalidade	0,05	0,29	480,0
Nordeste	0-4 anos	Incidência	0,20	1,35	575,0
		Mortalidade	0,08	0,37	362,5
	0-12 anos	Incidência	0,14	0,69	392,9
		Mortalidade	0,05	0,19	280,0
Sudeste	0-4 anos	Incidência	2,60	5,17	98,9
		Mortalidade	1,36	1,57	15,4
	0-12 anos	Incidência	1,47	2,62	78,2
		Mortalidade	0,83	0,84	1,2
Sul	0-4 anos	Incidência	2,01	7,14	255,2
		Mortalidade	0,84	2,02	140,5
	0-12 anos	Incidência	1,11	3,64	227,9
		Mortalidade	0,46	0,94	104,4
Centro-Oeste	0-4 anos	Incidência	0,91	2,87	215,4
		Mortalidade	0,32	0,82	156,3
	0-12 anos	Incidência	0,54	1,41	161,1
		Mortalidade	0,21	0,46	119,1
Brasil	0-4 anos	Incidência	1,40	3,72	165,7
		Mortalidade	0,68	1,11	63,2
	0-12 anos	Incidência	0,81	1,90	134,6
		Mortalidade	0,42	0,57	35,7

A análise da razão de coeficientes de incidência na era HAART em relação à era pré-HAART complementa a análise anterior. Revela também uma situação pior para as crianças de 0 a 4 anos, principalmente nas regiões Norte (12,4 *versus* 8,4) e Nordeste (6,9 *versus* 5,1) do país. Para o Brasil, verificou-se razão de 2,7 e 2,4, respectivamente para as crianças com 0 a 4 anos e 0 a 12 anos de idade. A região Sudeste apresentou uma menor razão (2,0 *versus* 1,8), seguida pelas regiões Centro-Oeste (3,2 *versus* 2,6) e Sul (3,5 *versus* 3,3).

Reforça-se o destaque da região Sul em termos da incidência, abaixo apenas das regiões Norte e Nordeste (Figura 9).

Por sua vez, a razão do coeficiente de mortalidade entre as regiões evidencia padrão semelhante ao observado em termos da incidência, com pior situação para as crianças de 0 a 4 anos, exceto pelo fato de a região Centro-Oeste passar a ter uma situação mais desfavorável em comparação à região Sul, para as crianças com 0 a 4 anos e 0 a 12 anos de idade: respectivamente, 2,6 *versus* 2,2 e 2,4 *versus* 2,0. A região Sudeste mantém a menor razão para ambos os grupos etários (1,2 *versus* 1,0), enquanto as regiões Norte e Nordeste evidenciam a pior situação: 12,8 *versus* 6,1 e 4,9 *versus* 3,6, respectivamente. Para o Brasil, verificou-se razão de coeficientes de mortalidade nessas populações de 1,6 e 1,4, respectivamente (Figura 9).

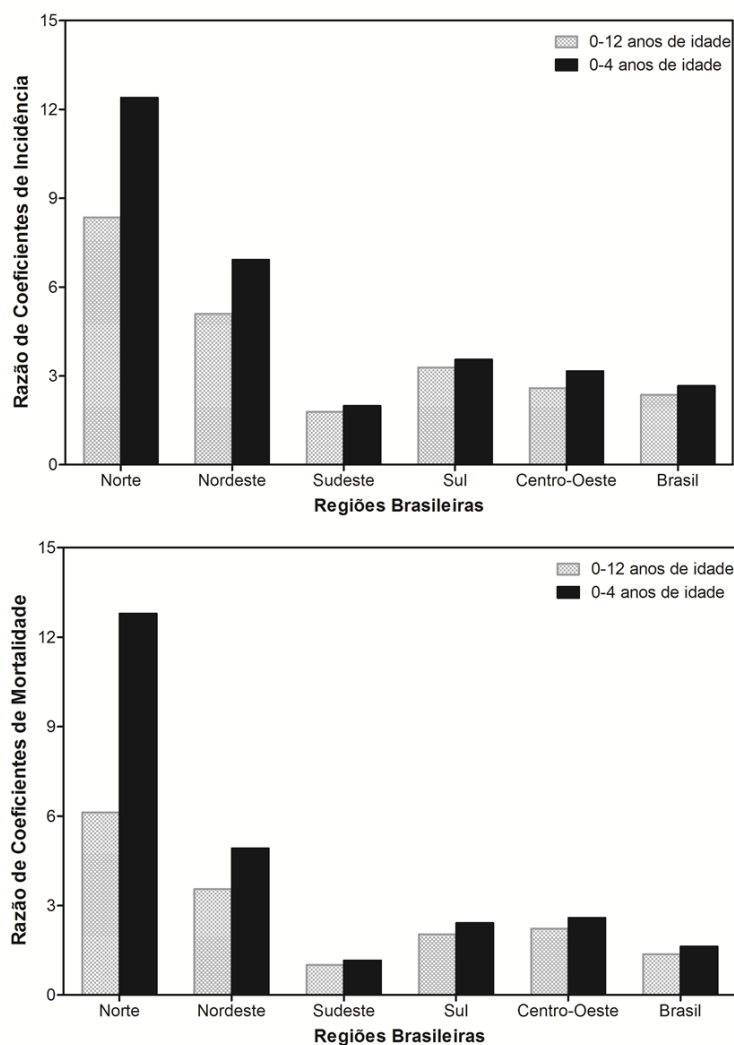


Figura 9 – Razão de coeficientes de incidência de aids (gráfico superior) e de coeficientes de mortalidade por aids (gráfico inferior) na era HAART em relação à era pré-HAART em crianças (0 a 12 anos e 0 a 4 anos de idade), segundo regiões. Brasil, 1984 a 2008

A análise da série histórica do coeficiente de incidência nas crianças de 0 a 12 anos de idade no Brasil indica níveis mais elevados em 2002 (3,57/100.000 crianças) e naquelas de 0 a 4 anos (6,01/100.000). Já em relação à mortalidade, o maior coeficiente foi verificado em 1995, nas crianças de 0 a 12 anos (1,06/100.000), e em 1996, para aquelas de 0 a 4 anos (2,01/100.000). A redução do coeficiente de mortalidade manteve-se nas crianças de 0 a 12 anos até 2004, quando foi verificada estabilização (0,35-0,42/100.000), da mesma forma como nas crianças de 0 a 4 anos (0,56-0,66/100.000). Ressalta-se, em particular, a importante redução observada em crianças de 0 a 4 anos.

A Tabela 9 apresenta os modelos de regressão com o coeficiente de correlação ajustado e os valores de “p”, agrupados segundo grupo etário, região do país e era HAART.

De forma complementar, a Figura 10 e a Figura 11 apresentam graficamente as tendências das séries temporais, respectivamente, do coeficiente de incidência e de mortalidade em crianças de 0 a 12 anos, enquanto a Figura 12 e a Figura 13, estas mesmas tendências para crianças de 0 a 4 anos, respectivamente.

Existe uma clara tendência no Brasil de aumento do coeficiente de incidência de aids, entre crianças de 0 a 12 anos de idade, no primeiro período, de 1984 a 1995 ($p < 0,001$). Mas, essa tendência foi menos evidente comparando-se com as crianças de 0 a 4 anos. A tendência positiva, estatisticamente significativa, foi observada em todas as regiões, principalmente nas regiões Sudeste e Sul. Na região Centro-Oeste, uma tendência intermediária foi observada em relação às regiões Sudeste / Sul e Nordeste / Norte. Para as regiões Nordeste e Norte, também houve uma tendência estatisticamente significativa de crescimento ($p < 0,001$), com um padrão de menor magnitude ao observado nas demais regiões. De forma geral, as tendências observadas para crianças de 0 a 4 anos refletem o verificado na população de crianças de 0 a 12 anos, tanto no período pré-HAART quanto HAART (Tabela 9, Figura 10 e Figura 12).

Em relação ao coeficiente de mortalidade relacionado à aids em crianças de 0 a 12 anos e de 0 a 4 anos na era pré-HAART, houve também uma tendência positiva, estatisticamente significativa ($p < 0,001$), no país como um todo e em cada uma das regiões, principalmente nas regiões Sul, Sudeste e Centro-Oeste. Para as regiões Nordeste e Norte, também foi verificada tendência estatisticamente significativa de crescimento, mas de menor magnitude em termos comparativos. Ressalta-se também que a tendência nacional de crescimento nas crianças de 0 a 12 anos foi menos expressiva em comparação a crianças de 0 a 4 anos (Tabela 9, Figura 11 e Figura 13).

No segundo período, de 1996 a 2008, houve uma redução significativa no coeficiente de incidência para crianças de 0 a 12 anos de idade nas regiões Sudeste e Centro-Oeste ($p < 0,001$). A região Sul, apesar da tendência significativa de redução, apresentou o coeficiente de correlação ajustado (R_a^2) mais baixo, 0,414. A região Nordeste manteve a tendência positiva da era pré-HAART ($p < 0,001$), enquanto a Norte, uma tendência de estabilização ($p < 0,001$). Ressalta-se que, na região Nordeste, o coeficiente de incidência passou a representar o segundo maior, com crescimento mais expressivo no país desde 2007. A região Norte superou a Nordeste em 1999, a Centro-Oeste em 2006 e a Sudeste em 2007. Após 2002, houve uma tendência negativa no país como um todo (Tabela 9 e Figura 10). Para as crianças de 0 a 4 anos, apenas as regiões Norte e Sul apresentaram uma tendência significativa de aumento da incidência ($p < 0,001$). A região Nordeste apresentou uma

tendência de estabilização/decrecente, e as regiões Sudeste e Centro-Oeste apresentaram uma tendência significativa de redução ($p < 0,001$) (Tabela 9 e Figura 12).

Ainda na era HAART, observa-se também uma redução significativa no coeficiente de mortalidade para crianças de 0 a 12 anos nas regiões Sudeste, Sul e Centro-Oeste ($p < 0,001$). As regiões Norte e Nordeste mantiveram a tendência positiva ($p < 0,001$) da era pré-HAART, especialmente ao se considerar a Nordeste. Nessa última região, o coeficiente de mortalidade é o maior entre as regiões, com o crescimento mais expressivo no país desde 2007. Essa região superou a região Nordeste em 1999, a Centro-Oeste em 2003, a Sudeste em 2005 e a região Sul em 2007. Para o país como um todo, observa-se tendência significativa e sustentada da redução da mortalidade no país ($p < 0,001$), com uma tendência de redução/estabilização a partir de 2005 (Tabela 9 e Figura 11). Já para as crianças de 0 a 4 anos de idade, houve tendência significativa e sustentada da redução da mortalidade no país ($p < 0,001$), com uma tendência de redução/estabilização em 2006 (Tabela 9 e Figura 13).

Tabela 9 – Modelos de regressão polinomial dos coeficientes de incidência e mortalidade (por 100.000 habitantes) por aids, segundo regiões e grupo etário (0 a 12 anos e 0 a 4 anos), nas eras pré-HAART e HAART. Brasil, 1984 a 2008

Grupo Etário	Região	Era pré-HAART (1984-1995)				Era HAART (1996-2008)			
		Modelo	R _a ²	p	Tendência	Modelo	R _a ²	p	Tendência
Coefficiente de incidência									
0-12									
	N	$Y = 0,410 + 0,086x + 0,005x^2$	0,976	<0,001	Crescente	$Y = 0,404 + 0,126x$	0,978	<0,001	Crescente
	NE	$Y = 0,347 + 0,033x$	0,986	<0,001	Crescente	$Y = 0,273 + 0,183x - 0,007x^2$	0,905	<0,001	Estabilização
	SE	$Y = 4,371 + 0,626x + 0,021x^2$	0,997	<0,001	Crescente	$Y = 3,790 + 0,231x - 0,037x^2$	0,874	<0,001	Descendente
	S	$Y = 4,559 + 0,897x + 0,045x^2$	0,989	<0,001	Crescente	$Y = 4,290 + 0,388x - 0,037x^2$	0,414	<0,001	Descendente
	CO	$Y = 1,859 + 0,326x + 0,015x^2$	0,991	<0,001	Crescente	$Y = 1,847 - 0,096x + 0,056x^2 - 0,005x^3$	0,838	<0,001	Descendente
	BR	$Y = 2,576 + 0,405x + 0,016x^2$	0,997	<0,001	Crescente	$Y = 2,272 + 0,234x - 0,024x^2$	0,653	<0,001	Descendente
0-4									
	N	$Y = 0,977 + 0,374x + 0,047x^2 + 0,002x^3$	0,995	<0,001	Crescente	$Y = 0,812 + 0,223x$	0,953	<0,001	Crescente
	NE	$Y = 0,677 + 0,108x + 0,004x^2$	0,971	<0,001	Crescente	$Y = 0,659 + 0,340x - 0,017x^2$	0,910	<0,001	Estabilização- Descendente
	SE	$Y = 8,212 + 1,221x + 0,044x^2$	0,997	<0,001	Crescente	$Y = 8,857 - 0,084x - 0,046x^2$	0,982	<0,001	Descendente
	S	$Y = 9,222 + 1,921x + 0,100x^2$	0,983	<0,001	Crescente	$Y = 9,753 + 1,429x - 0,334x^2 + 0,015x^3$	0,871	<0,001	Crescente
	CO	$Y = 3,644 + 0,694x + 0,033x^2$	0,992	<0,001	Crescente	$Y = 9,068 - 8,406x + 0,662x^2$	0,911	<0,001	Descendente
	BR	$Y = 4,937 + 0,831x + 0,035x^2$	0,995	<0,001	Crescente	$Y = 5,388 + 0,174x - 0,038x^2$	0,935	<0,001	Descendente
Coefficiente de mortalidade									
0-12									
	N	$Y = 0,044 + 0,014x$	0,865	<0,001	Crescente	$Y = 0,276 + 0,036x$	0,898	<0,001	Crescente
	NE	$Y = 0,052 + 0,014x$	0,970	<0,001	Crescente	$Y = 0,198 + 0,016x$	0,927	<0,001	Crescente
	SE	$Y = 0,799 + 0,196x$	0,983	<0,001	Crescente	$Y = 0,715 - 1,117x + 0,009x^2$	0,999	<0,001	Descendente
	S	$Y = 0,281 + 0,129x + 0,015x^2$	0,991	<0,001	Crescente	$Y = 0,946 - 0,093x$	0,956	<0,001	Descendente
	CO	$Y = 0,138 + 0,033x + 0,006x^2 + 0,001x^3$	0,983	<0,001	Crescente	$Y = 0,401 - 0,049x + 0,004x^2$	0,961	<0,001	Descendente
	BR	$Y = 0,398 + 0,105x$	0,979	<0,001	Crescente	$Y = 0,532 - 0,053x + 0,003x^2$	0,993	<0,001	Descendente
0-4									
	N	$Y = 0,010 + 0,006x + 0,009x^2 + 0,002x^3$	0,995	<0,001	Crescente	$Y = 0,558 + 0,073x$	0,894	<0,001	Crescente
	NE	$Y = 0,152 + 0,053x + 0,004x^2$	0,971	<0,001	Crescente	$Y = 0,380 + 0,023x$	0,806	<0,001	Crescente
	SE	$Y = 2,114 + 0,656x + 0,043x^2$	0,997	<0,001	Crescente	$Y = 1,230 - 0,265x + 0,023x^2$	0,987	<0,001	Descendente
	S	$Y = 0,969 + 0,618x + 0,100x^2$	0,983	<0,001	Crescente	$Y = 2,224 - 0,267x - 0,017x^2$	0,948	<0,001	Descendente
	CO	$Y = 0,536 + 0,262x + 0,033x^2$	0,992	<0,001	Crescente	$Y = 0,701 - 0,106x + 0,007x^2$	0,948	<0,001	Descendente
	BR	$Y = 1,024 + 0,373x + 0,035x^2$	0,995	<0,001	Crescente	$Y = 1,005 - 0,132x + 0,006x^2$	0,983	<0,001	Descendente

Legenda: N – Norte; NE – Nordeste; SE – Sudeste; S – Sul; CO – Centro-Oeste; BR – Brasil; R_a² – coeficiente de correlação ajustado.

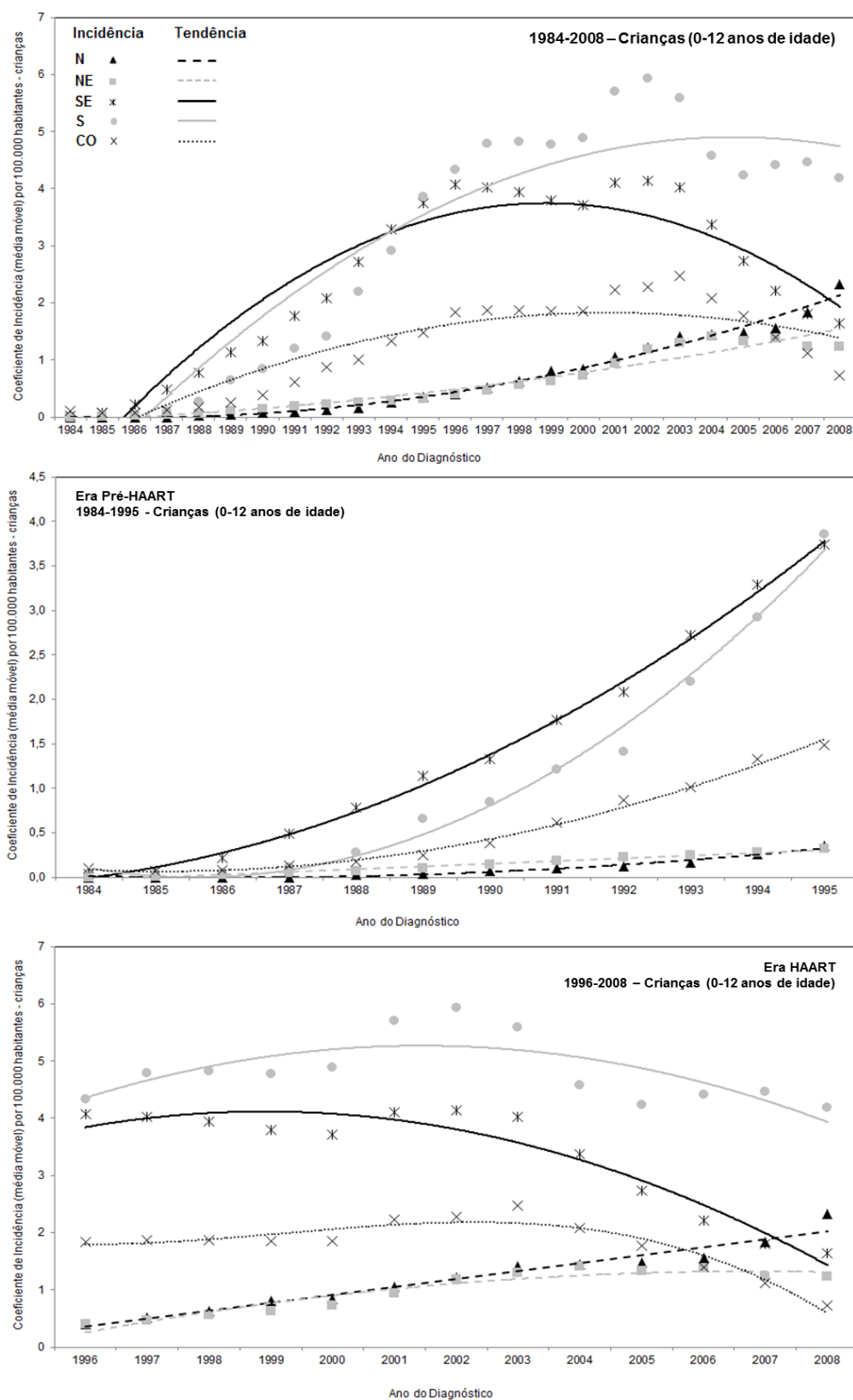


Figura 10 – Gráficos dos modelos de regressão polinomial dos coeficientes de incidência de aids (por 100.000 habitantes) em crianças de 0 a 12 anos de idade, segundo regiões, nas eras pré-HAART e HAART. Brasil, 1984 a 2008

Legenda: N – Norte; NE – Nordeste; SE – Sudeste; S – Sul; CO – Centro-Oeste; BR – Brasil

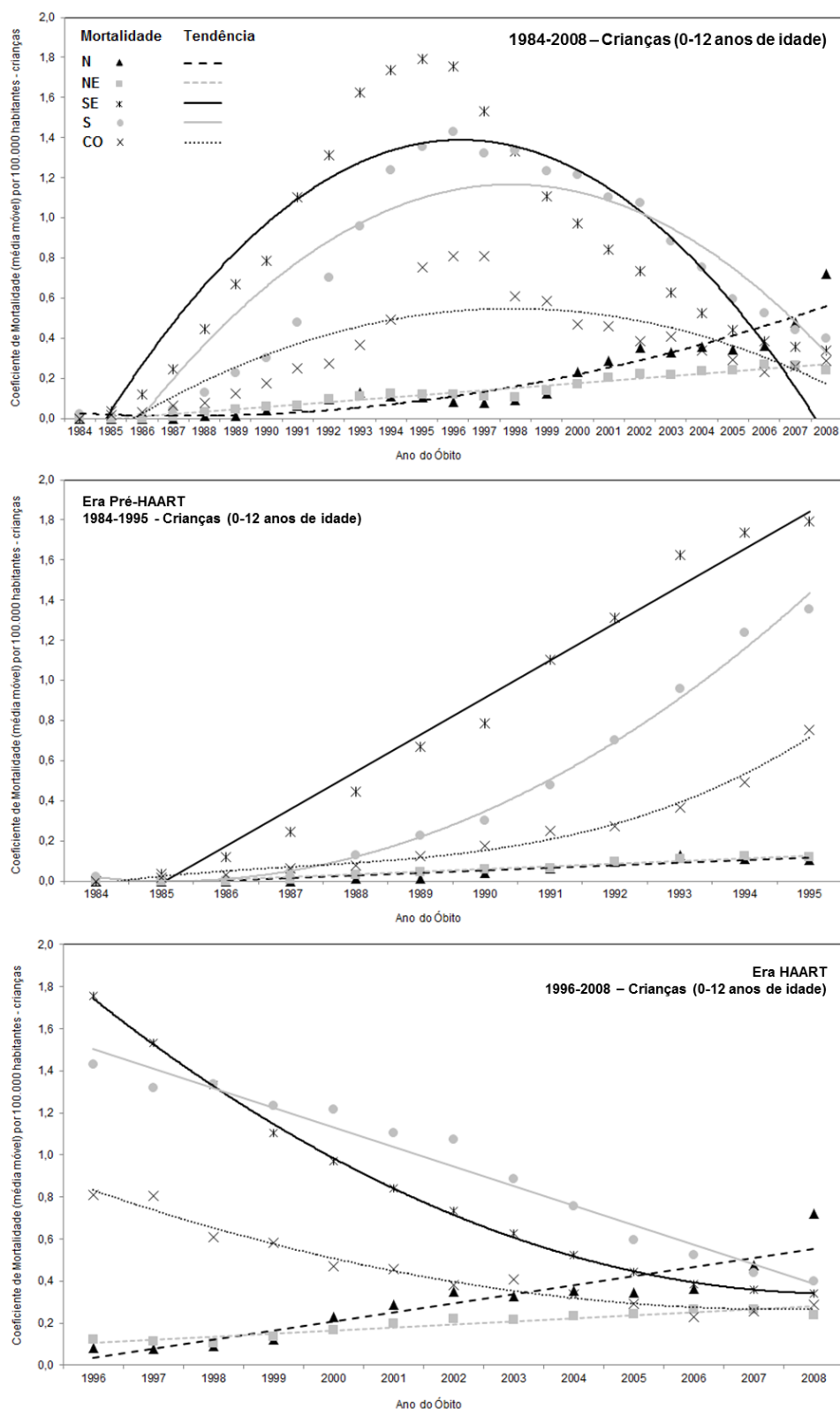


Figura 11 – Gráficos dos modelos de regressão polinomial dos coeficientes de mortalidade por aids (por 100.000 habitantes) em crianças de 0 a 12 anos de idade, segundo regiões, nas eras pré-HAART e HAART. Brasil, 1984 a 2008

Legenda: N – Norte; NE – Nordeste; SE – Sudeste; S – Sul; CO – Centro-Oeste; BR – Brasil

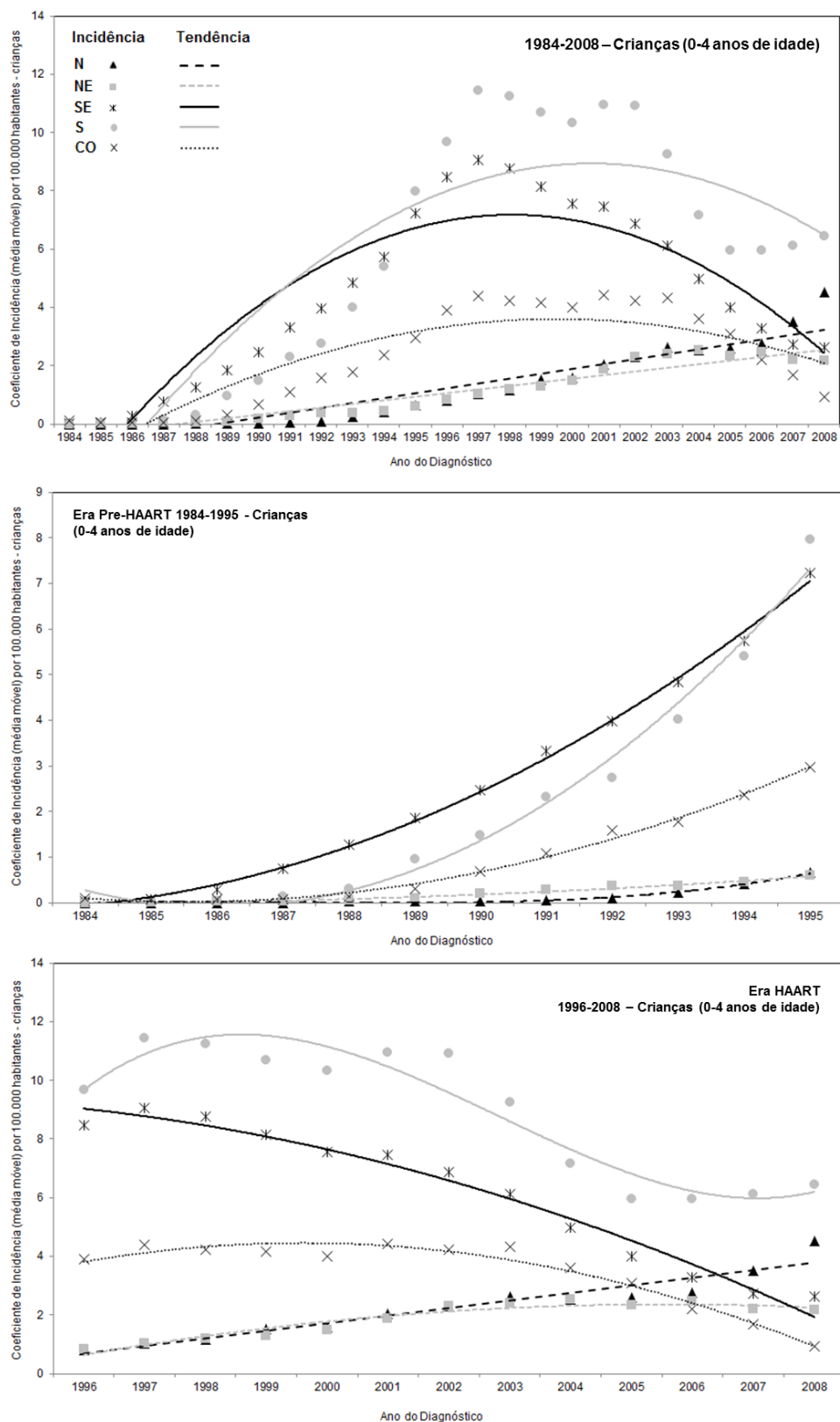


Figura 12 – Gráficos dos modelos de regressão polinomial dos coeficientes de incidência de aids (por 100.000 habitantes) em crianças de 0 a 4 anos de idade, segundo regiões, nas eras pré-HAART e HAART. Brasil, 1984 a 2008

Legenda: N – Norte; NE – Nordeste; SE – Sudeste; S – Sul; CO – Centro-Oeste; BR – Brasil

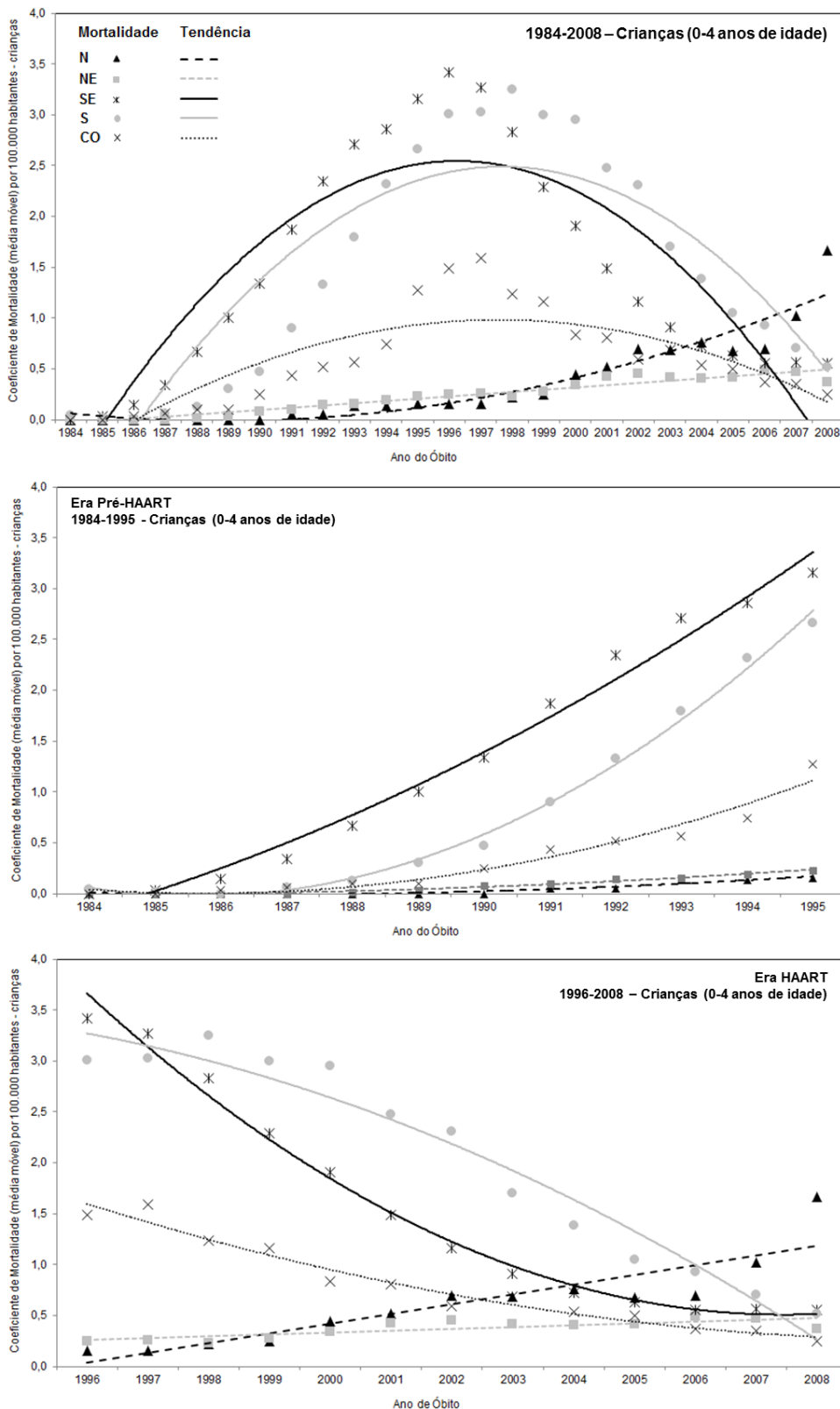


Figura 13 – Gráficos dos modelos de regressão polinomial dos coeficientes de mortalidade por aids (por 100.000 habitantes) em crianças de 0 a 4 anos de idade, segundo regiões, nas eras pré-HAART e HAART. Brasil, 1984 a 2008

Legenda: N – Norte; NE – Nordeste; SE – Sudeste; S – Sul; CO – Centro-Oeste; BR – Brasil

4.2 Mortalidade não Relacionada à Infecção pelo HIV/Aids

No período de 1999 a 2007, foram registrados no Brasil 8.903.551 óbitos no SIM. Desses, 102.797 (1,15%) tiveram registro de causas múltiplas de morte relacionadas à infecção pelo HIV/aids na DO. Nas crianças (0 a 12 anos de idade), um total de 680.763 (7,65%) óbitos foi registrado, com 2.191 (0,32%) por causas múltiplas de morte relacionadas à infecção pelo HIV/aids. Durante o período de estudo, o coeficiente médio de mortalidade específica por essas causas foi de 0,54 óbitos por 100 mil crianças, com uma tendência decrescente, de 0,72/100.000 crianças em 1999 para 0,4/100.000 crianças em 2007 ($p < 0,001$, Figura 14).

Tomando-se como referência apenas a causa básica de morte, um total de 2.006 (0,29%) mortes relacionadas à infecção pelo HIV/aids foi registrado de 1999 a 2007. Este dado corresponde a um coeficiente específico de mortalidade médio relacionado à infecção pelo HIV/aids, de 0,50/100.000 crianças. Dessa forma, a análise baseada em causas múltiplas de morte possibilitou um número adicional de 185 óbitos, em comparação com a análise apenas da causa básica (2.191 *versus* 2.006).

A análise das causas múltiplas de morte não relacionadas à infecção pelo HIV/aids indica um coeficiente de mortalidade estável, no período de 1999 a 2007, de aproximadamente 0,08/100.000 crianças (Figura 14).

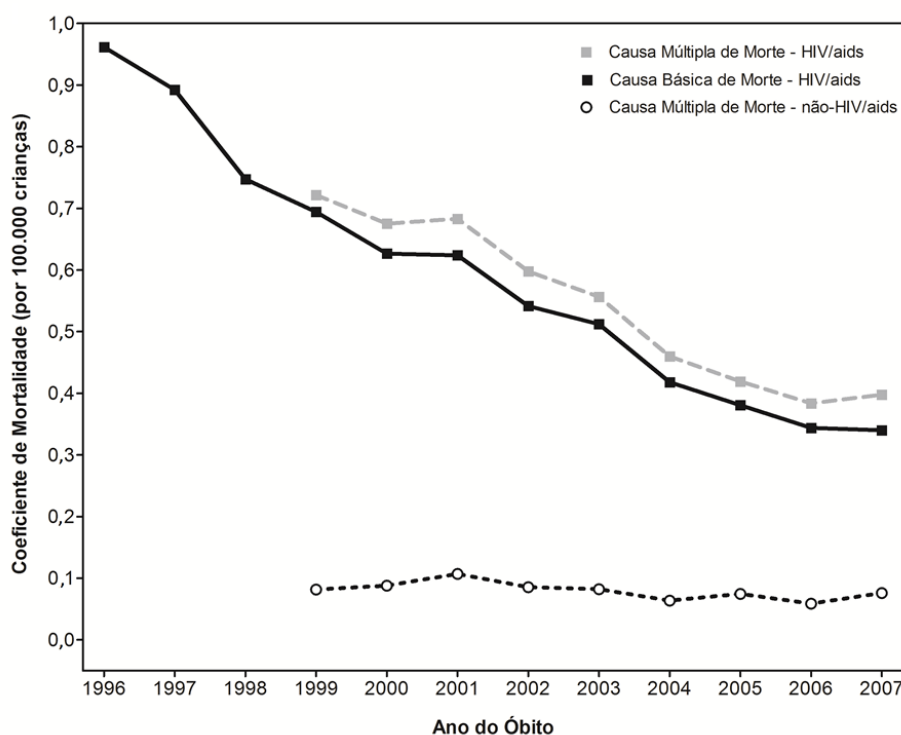


Figura 14 – Coeficiente de mortalidade específica por causas relacionadas (causa básica e causas múltiplas) e não relacionadas (causas múltiplas) à infecção pelo HIV/aids em crianças infectadas, segundo ano do óbito. Brasil, 1996 a 2007

Notas:

*Dados completos para causas múltiplas de morte não relacionadas à infecção pelo HIV/aids disponíveis somente a partir de 1999.

Nas crianças infectadas, as causas de morte relacionadas à infecção pelo HIV/aids foram registradas em 321 crianças, 11,3% em 1999, comparando-se com 19,1% em 2007 (Tabela 10). De forma complementar, a Figura 15 indica a tendência da MOR observada nas crianças com infecção pelo HIV/aids e sem infecção pelo HIV/aids, por ano de morte, tendo 1999 como referência. A MOR de ter uma condição selecionada de morte não relacionada à infecção pelo HIV/aids como uma causa na DO (2007 *versus* 1999) foi de 1,43 (IC 95%: 1,39-1,47, $p < 0,001$) em crianças do grupo sem infecção pelo HIV/aids e de 1,85 (IC 95%: 1,11-3,08, $p = 0,02$) no grupo com infecção pelo HIV/aids (Tabela 10). Apesar do aumento proporcional das causas não relacionadas à infecção pelo HIV/aids em crianças do grupo com infecção pelo HIV/aids ao longo deste período (Figura 15), o teste para tendência temporal baseado na MOR não foi estatisticamente significativo ($p = 0,413$; Tabela 10).

Tabela 10 – MOR e IC de 95% de causas não relacionadas à infecção pelo HIV/aids (causas múltiplas de morte) em crianças infectadas ou não, segundo ano do óbito (referência 1999) e grupo de infecção pelo HIV/aids. Brasil, 1999 a 2007

Ano do óbito	Grupo com HIV/aids (N = 2.191) Morte não relacionada ao HIV-aids (N = 321; 14,65%)				Grupo sem HIV/aids (N = 678.572) Morte não relacionada ao HIV-aids (N = 123.086; 18,14%)			
	N	%	MOR (IC 95%)	p-valor	N	%	MOR (IC 95%)	p-valor
1999	36	11,29	ref	0,413	14.502	16,06	ref	<0,001
2000	38	13,01	1,18 (0,72-1,91)		14.188	16,14	1,01 (0,98-1,03)	
2001	47	15,67	1,46 (0,92-2,32)		14.007	17,24	1,09 (1,06-1,12)	
2002	38	14,29	1,31 (0,80-2,13)		13.894	17,91	1,14 (1,11-1,17)	
2003	37	14,74	1,36 (0,83-2,22)		13.423	17,63	1,12 (1,09-1,15)	
2004	29	13,81	1,26 (0,75-2,12)		13.544	18,86	1,21 (1,18-1,25)	
2005	35	17,77	1,70 (1,03-2,80)		13.422	19,67	1,28 (1,25-1,31)	
2006	28	15,30	1,42 (0,84-2,41)		13.083	20,24	1,33 (1,29-1,36)	
2007	33	19,08	1,85 (1,11-3,08)		13.023	21,45	1,43 (1,39-1,47)	

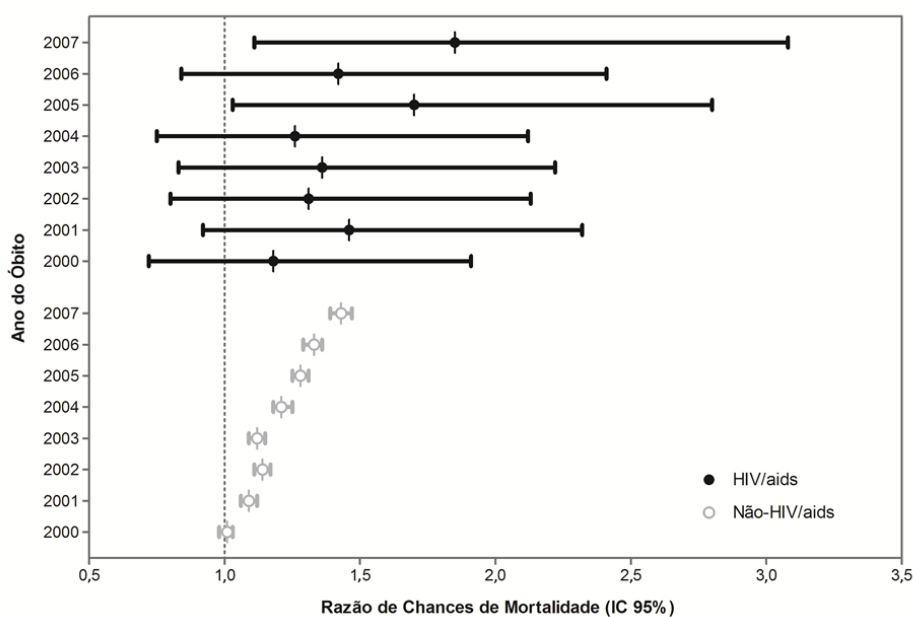


Figura 15 – MOR e intervalos de confiança de 95% (barras horizontais) de causas não relacionadas à infecção pelo HIV/aids (como causas múltiplas de morte) em crianças (0 a 12 anos de idade) infectadas, segundo ano do óbito (referência 1999) e grupo de infecção pelo HIV/aids. Brasil, 1999 a 2007

Durante o período de 1999 a 2007, no grupo de crianças com infecção pelo HIV/aids, 124 (5,66%) óbitos em crianças foram relacionados a doenças cardiovasculares, em comparação a 27.667 (4,08%) óbitos no grupo sem HIV/aids (Tabela 11). Em relação às mortes por câncer, 15 (0,68%) e 9.923 (1,46%) óbitos foram observados (Tabela 12), enquanto as mortes por *diabetes mellitus* totalizaram três (0,14%) e 1.446 (0,21%) óbitos, respectivamente, nestes grupos (Tabela 13). Para nenhuma dessas categorias clínicas, foi identificada tendência temporal significativa por meio da MOR.

Tabela 11 – MOR e IC de 95% de causas associadas a doenças cardiovasculares (como causa múltipla de morte) em crianças infectadas ou não, segundo ano do óbito (referência 1999) e grupo de infecção pelo HIV/aids. Brasil, 1999 a 2007

	Grupo com HIV/aids (N = 2.191)				Grupo sem HIV/aids (N = 678.572)			
	Morte por doenças cardiovasculares (N = 124; 5,66%)				Morte por doenças cardiovasculares (N = 27.667; 4,08%)			
	N	%	MOR (IC 95%)	p-valor	N	%	MOR (IC 95%)	p-valor
Ano do óbito								
1999	20	6,27	-	0,598	3.283	3,64	ref	<0,001
2000	12	4,11	0,64 (0,31-1,32)		3.095	3,52	0,97 (0,92-1,02)	
2001	15	5,00	0,79 (0,40-1,55)		3.347	4,12	1,14 (1,08-1,20)	
2002	20	7,52	1,22 (0,64-2,29)		3.115	4,01	1,11 (1,05-1,17)	
2003	16	6,37	1,02 (0,52-1,99)		2.967	3,90	1,07 (1,02-1,13)	
2004	12	5,71	0,91 (0,44-1,87)		2.982	4,15	1,15 (1,09-1,21)	
2005	12	6,09	0,97 (0,47-2,00)		3.008	4,41	1,22 (1,16-1,29)	
2006	9	4,92	0,75 (0,34-1,66)		2.929	4,53	1,26 (1,20-1,32)	
2007	8	4,62	0,72 (0,32-1,65)		2.941	4,84	1,35 (1,28-1,42)	

Tabela 12 – MOR e IC de 95% de causas associadas a câncer (como causa múltipla de morte) em crianças infectadas ou não, segundo ano do óbito (referência 1999) e grupo de infecção pelo HIV/aids. Brasil, 1999 a 2007

	Grupo com HIV/aids (N = 2.191)				Grupo sem HIV/aids (N = 678.572)			
	Morte por câncer (N = 15; 0,68%)				Morte por câncer (N = 9.923; 1,46%)			
	N	%	MOR (IC 95%)	p-valor	N	%	MOR (IC 95%)	p-valor
Ano do óbito								
1999	3	0,94	-	-	1.083	1,20	ref	<0,001
2000	2	0,68	-		1.062	1,21	1,01 (0,93-1,10)	
2001	2	0,67	-		1.092	1,34	1,12 (1,03-1,22)	
2002	2	0,75	-		1.081	1,39	1,16 (1,07-1,27)	
2003	0	0,00	-		1.097	1,44	1,20 (1,11-1,31)	
2004	2	0,95	-		1.157	1,61	1,35 (1,24-1,47)	
2005	2	1,02	-		1.126	1,65	1,38 (1,27-1,50)	
2006	1	0,55	-		1.115	1,72	1,45 (1,33-1,57)	
2007	1	0,58	-		1.110	1,83	1,53 (1,41-1,67)	

Tabela 13 – MOR e IC de 95% de causas associadas ao *diabetes mellitus* (como causa múltipla de morte) em crianças infectadas ou não, segundo ano do óbito (referência 1999) e grupo de infecção pelo HIV/aids. Brasil, 1999 a 2007

	Grupo com HIV/aids (N = 2.191)				Grupo sem HIV/aids (N = 678.572)			
	Morte por <i>diabetes mellitus</i> (N = 3; 0,14%)				Morte por <i>diabetes mellitus</i> (N = 1.446; 0,21%)			
	N	%	MOR (IC 95%)	p-valor	N	%	MOR (IC 95%)	p-valor
Ano do óbito								
1999	0	0,00	-	-	192	0,21	ref	0,102
2000	0	0,00	-		156	0,18	0,83 (0,68-1,03)	
2001	2	0,67	-		169	0,21	0,98 (0,80-1,20)	
2002	0	0,00	-		145	0,19	0,88 (0,71-1,09)	
2003	0	0,00	-		116	0,15	0,72 (0,57-0,90)	
2004	0	0,00	-		157	0,22	1,03 (0,83-1,27)	
2005	0	0,00	-		173	0,25	1,19 (0,97-1,47)	
2006	0	0,00	-		157	0,24	1,14 (0,93-1,41)	
2007	1	0,58	-		181	0,30	1,40 (1,14-1,72)	

4.3 Sobrevida em Crianças com Aids

4.3.1 Sobrevida e fatores associados

Do total de 945 crianças com aids expostas ao HIV por TV que compuseram a população deste estudo, 25 foram excluídas da análise em virtude de a data da morte ter sido a mesma da data do diagnóstico. Assim, um total de 920 casos foi incluído na análise, com a ocorrência de 109 óbitos (11,8%) dentro do período de seguimento até 2007, sendo que 78% dessas mortes ocorreram no período de 1999 a 2002. As características demográficas, epidemiológicas e clínicas das 920 crianças são apresentadas na Tabela 14 e na Tabela 15.

Em relação aos aspectos demográficos, houve um discreto predomínio de meninas (51,7%) e de residentes nas regiões Sudeste (28,2%), Nordeste (26,6%) e Sul (25,3%), assim como de crianças nascidas durante a era pós-HAART, de 1996 a 2002 (78,4%). Verifica-se ainda maior proporção de crianças com idade ao diagnóstico da infecção de 1 a 5 anos (62,8%), sendo que aquelas com 6 a 12 anos tiveram a menor proporção (Tabela 14). Além dessas características, 581 (63,2%) crianças tinham a presença de irmãos, 128 (22,0%) com irmãos infectados pelo HIV. Entre os irmãos, 72 (56,2%) nasceram antes das crianças da coorte nacional e 56 (43,8%) após.

Maior proporção de crianças teve suas mães com realização de atenção pré-natal em sua gravidez (47,8%) (com um número médio de consultas de 3,5, variando de 1 a 15, e desvio padrão de 3,63), recebeu leite materno (59,5%) e não realizou qualquer modalidade de intervenção preconizada para prevenção da TV do HIV (73,9%). Ressalta-se, nestes últimos dados, a elevada proporção de informações ignoradas: 33,0% para o pré-natal, 26,3% para o aleitamento e 1,8% para a realização de medidas para prevenção da TV (Tabela 14).

A média de idade das mães na época do nascimento da criança com aids na coorte foi de 25,6 anos (desvio padrão 5,5), variando de 14 a 42 anos. O modo de diagnóstico da infecção pelo HIV na família das crianças foi, na grande maioria das crianças, o diagnóstico da mãe/pai (447, 48,6%), mas com grande proporção de crianças representando o caso índice da família (354, 38,5%) (Figura 16).

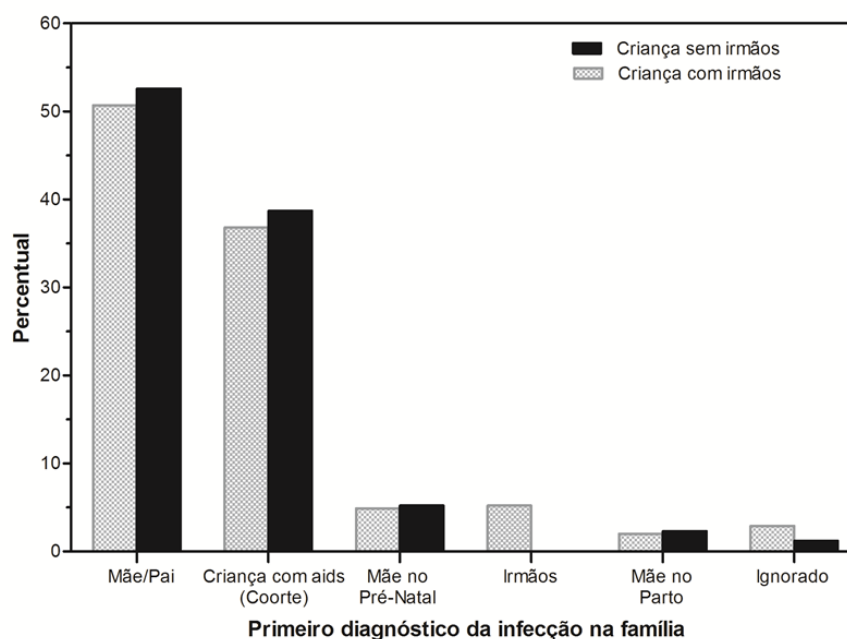


Figura 16 – Primeiro diagnóstico da infecção pelo HIV na família das crianças com aids do Segundo Estudo Nacional de Sobrevida em Crianças com Aids, segundo a presença de irmãos. Brasil, 1999 a 2002

Em termos de anos do diagnóstico de aids, há uma distribuição homogênea nos quatro anos do estudo. Quanto à classificação clínica inicial da infecção pelo HIV, 65,4% foram classificadas nas categoriais B ou C. Na classificação clínica atual ou final, essas duas categorias clínicas constituíam 40,0% das crianças. Metade das crianças apresentou, em algum momento do seguimento, doenças oportunistas (não necessariamente definidoras de aids), sendo que 71,5% realizaram algum tipo de profilaxia (primária ou secundária) para infecções oportunistas e 94,8% utilizaram TARV em algum momento. Ressalta-se a frequência de dados ausentes referentes a algumas variáveis investigadas nos serviços de saúde, tais como: administração de profilaxia para condições oportunistas (23,1%) e classificação clínica inicial (1,9%) (Tabela 15).

A probabilidade de sobrevida global em 60 meses entre essas crianças com diagnóstico de aids de 1999 a 2002 foi de 0,88 (IC 95%: 0,86-0,91). As crianças com menos de um ano de idade tiveram a menor probabilidade de sobrevida em 60 meses (0,83, IC 95%: 0,78-0,88), com diferença expressiva entre as faixas etárias (Figura 17). As outras variáveis significativamente associadas a menor sobrevida foram: categoria clínica inicial (diagnóstico da infecção pelo HIV) C (Figura 18), presença de doenças definidoras de aids (Figura 19) e não utilização de TARV (Figura 20).

Tabela 14 – Características demográficas/epidemiológicas e probabilidade de sobrevivência em 60 meses, após o diagnóstico de aids, entre as 920 crianças do estudo. Brasil, 1999 a 2002

Variáveis	n (%)	Probabilidade de sobrevivência em 60 meses (IC 95%)	p-valor
Total	920 (100)	0,88 (0,86-0,91)	-
Sexo			
Masculino	444 (48,3)	0,88 (0,84-0,91)	
Feminino	476 (51,7)	0,90 (0,86-0,92)	0,277
Região de nascimento			
Norte	84 (9,1)	0,87 (0,77-0,92)	
Nordeste	245 (26,6)	0,91 (0,86-0,94)	
Sudeste	259 (28,2)	0,86 (0,81-0,90)	
Sul	233 (25,3)	0,88 (0,83-0,92)	
Centro-Oeste	99 (10,8)	0,95 (0,88-0,98)	0,124
Ano de nascimento			
<1995	199 (21,6)	0,88 (0,83-0,92)	
1996-2002	721 (78,4)	0,89 (0,86-0,91)	0,852
Idade ao diagnóstico da infecção			
< 1 ano	233 (25,3)	0,83 (0,78-0,88)	
1-5 anos	578 (62,8)	0,91 (0,89-0,93)	
6-12 anos	109 (11,8)	0,87 (0,79-0,92)	0,013
Atenção pré-natal			
Sim	458 (47,8)	0,89 (0,85-0,91)	
Não	158 (17,2)	0,92 (0,86-0,95)	0,582
Ignorado	304 (33,0)	-	
Aleitamento			
Sim	547 (59,5)	0,90 (0,88-0,93)	
Não	131 (14,2)	0,88 (0,81-0,93)	0,301
Ignorado	242 (26,3)	-	
Profilaxia da TV			
Sim	223 (24,3)	0,88 (0,83-0,91)	
Não	680 (73,9)	0,89 (0,87-0,91)	0,745
Ignorado	17 (1,8)	-	

Tabela 15 – Características clínicas e probabilidade de sobrevivência em 60 meses, após o diagnóstico de aids, entre as 920 crianças do estudo. Brasil, 1999 a 2007

Variáveis	n (%)	Probabilidade de sobrevivência em 60 meses (IC 95%)	p-valor
Ano do diagnóstico de aids			
1999	249 (27,1)	0,89 (0,84-0,92)	
2000	221 (24,0)	0,84 (0,78-0,88)	
2001	220 (23,9)	0,88 (0,83-0,92)	
2002	230 (25,0)	0,92 (0,88-0,95)	0,216
Classificação clínica inicial			
N	57 (6,2)	0,96 (0,87-0,99)	
A	244 (26,5)	0,99 (0,96-1,00)	
B	288 (31,3)	0,93 (0,90-0,96)	
C	314 (34,1)	0,76 (0,71-0,80)	<0,001
Ignorado	17 (1,9)	-	
Doenças oportunistas			
Sim	460 (50,0)	0,82 (0,79-0,86)	
Não	460 (50,0)	0,95 (0,93-0,97)	<0,001
Profilaxia de doenças oportunistas			
Sim	658 (71,5)	0,89 (0,86-0,91)	
Não	50 (5,4)	0,86 (0,73-0,93)	0,181
Ignorado	212 (23,1)	-	
Utilização de TARV			
Sim	872 (94,8)	0,91 (0,89-0,93)	
Não	48 (5,2)	0,49 (0,34-0,62)	<0,001

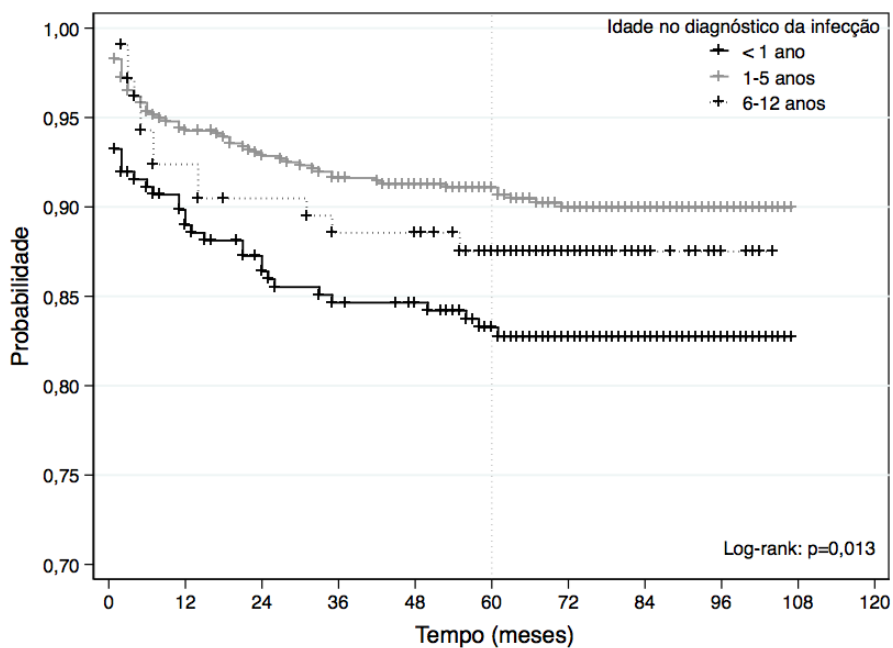


Figura 17 – Probabilidade de sobrevivência após o diagnóstico de aids (com linha vertical em destaque indicando 60 meses) entre as 920 crianças do estudo, segundo grupo etário. Brasil, 1999 a 2007

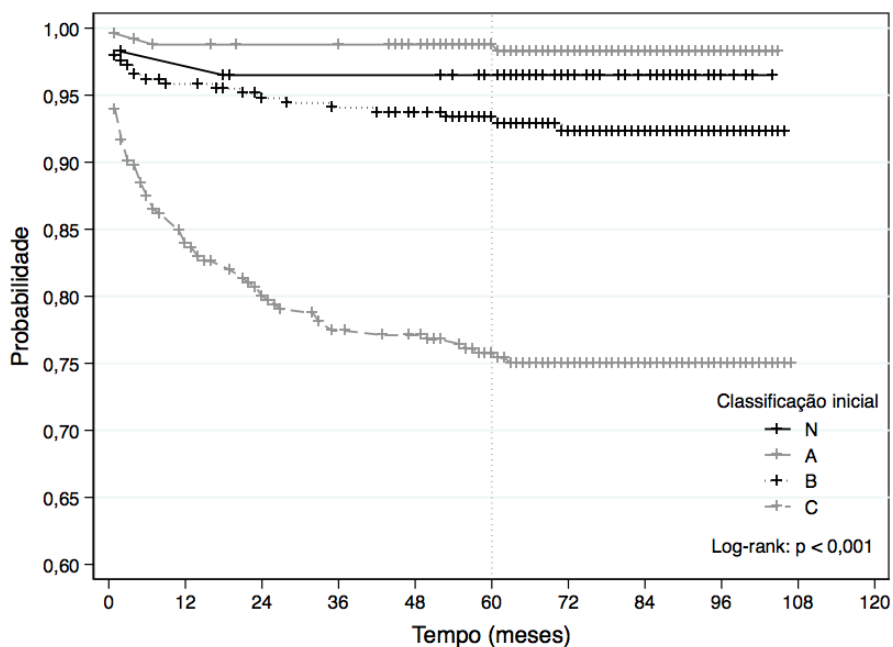


Figura 18 – Probabilidade de sobrevivência após o diagnóstico de aids (com linha vertical em destaque indicando 60 meses) entre as 920 crianças do estudo, segundo categoria clínica da classificação inicial da infecção pelo HIV (CDC). Brasil, 1999 a 2007

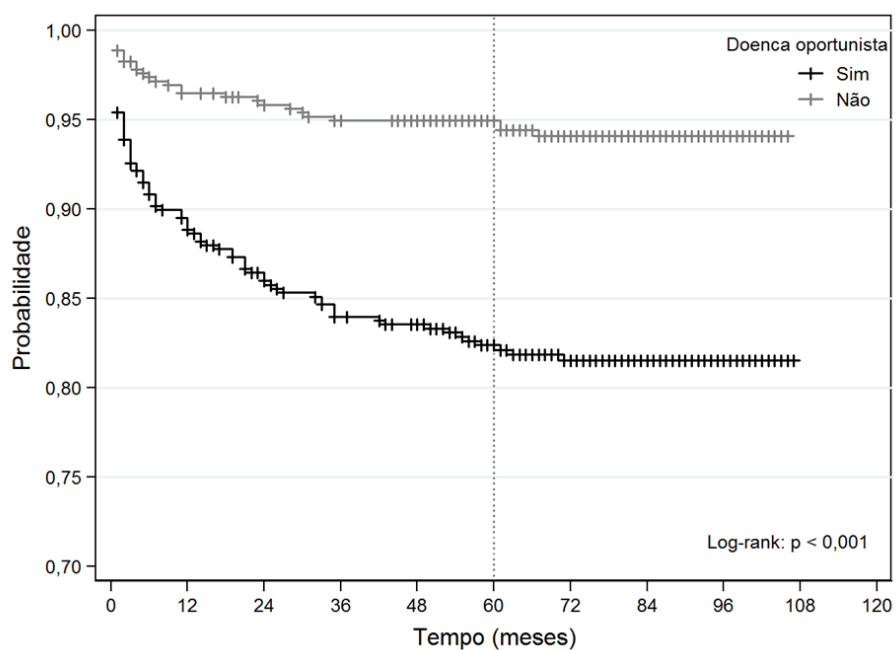


Figura 19 – Probabilidade de sobrevivência após o diagnóstico de aids (com linha vertical em destaque indicando 60 meses) entre as 920 crianças do estudo, segundo ocorrência de doença oportunista durante seguimento clínico. Brasil, 1999 a 2007

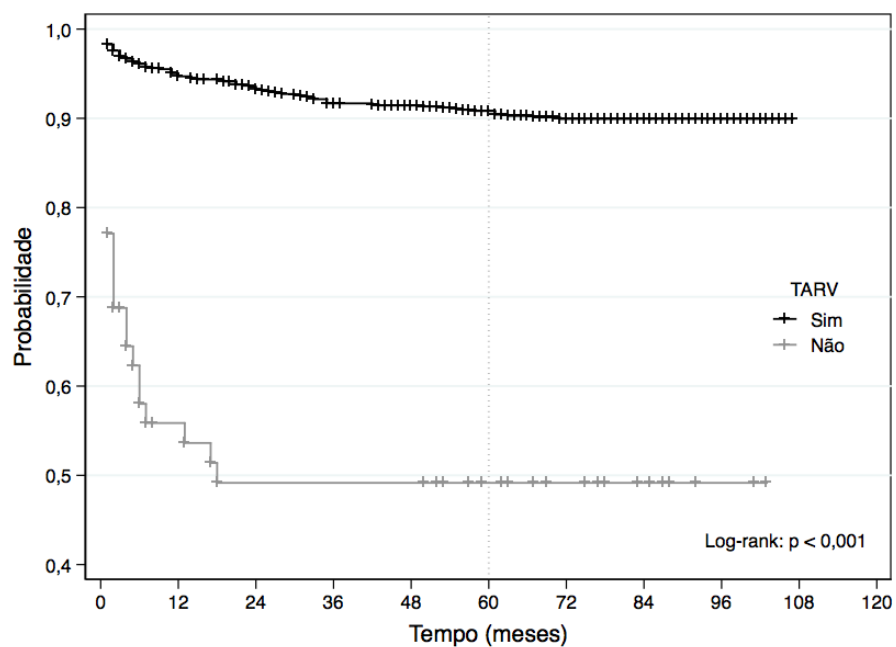


Figura 20 – Probabilidade de sobrevivência após o diagnóstico de aids (com linha vertical em destaque indicando 60 meses) entre as 920 crianças do estudo, segundo utilização de TARV durante seguimento clínico. Brasil, 1999 a 2007

4.3.2 Padrões e tendências de sobrevida

Até o período de seguimento dos dois estudos nacionais de sobrevida, foram registrados, respectivamente, 420 (46,0%) e 109 (11,8%) óbitos. Evidenciou-se ampliação significativa da probabilidade de sobrevida em 60 meses nas crianças com aids, de 0,53 (IC 95%: 0,42-0,61) no primeiro estudo nacional, considerando todo o período de 1983 a 1998, para 0,88 (IC 95%: 0,86-0,91) no segundo estudo.

Esse aumento foi sustentado e significativo ao longo do tempo: antes de 1988 (16 crianças), 0,20 (IC 95%: 0,11-0,30); de 1988 a 1992 (265 crianças), 0,27 (IC 95%: 0,23-0,32); de 1993 a 1994 (196 crianças), 0,40 (IC 95%: 0,33-0,46); de 1995 a 1996 (221 crianças), 0,60 (IC 95%: 0,53-0,66); de 1997 a 1998 (216 crianças), 0,68 (IC 95%: 0,62-0,74); de 1999 a 2000 (470 crianças), 0,87 (IC 95%: 0,83-0,89) e de 2001 a 2002 (450 crianças), 0,90 (IC 95%: 0,87-0,93) (Figura 21 e Figura 22).

A Figura 21 apresenta a curva de sobrevida integrada dos dois estudos nacionais, de acordo com diferentes períodos de diagnóstico de aids, enquanto a Figura 22 mostra, sob outra perspectiva, esse aumento e os respectivos intervalos de confiança das probabilidades de sobrevida em 60 meses em períodos definidos. Ambas mostram claramente o aumento sustentado na sobrevida nas crianças com aids.

A Figura 23 apresenta a probabilidade de sobrevida após o diagnóstico de aids, agora estratificando-se a data do diagnóstico de aids nas eras pré-HAART e HAART, com diferença significativa ($p < 0,001$) aos 60 meses, respectivamente, 0,41 (IC 95%: 0,37-0,45) e 0,84 (IC 95%: 0,82-0,86).

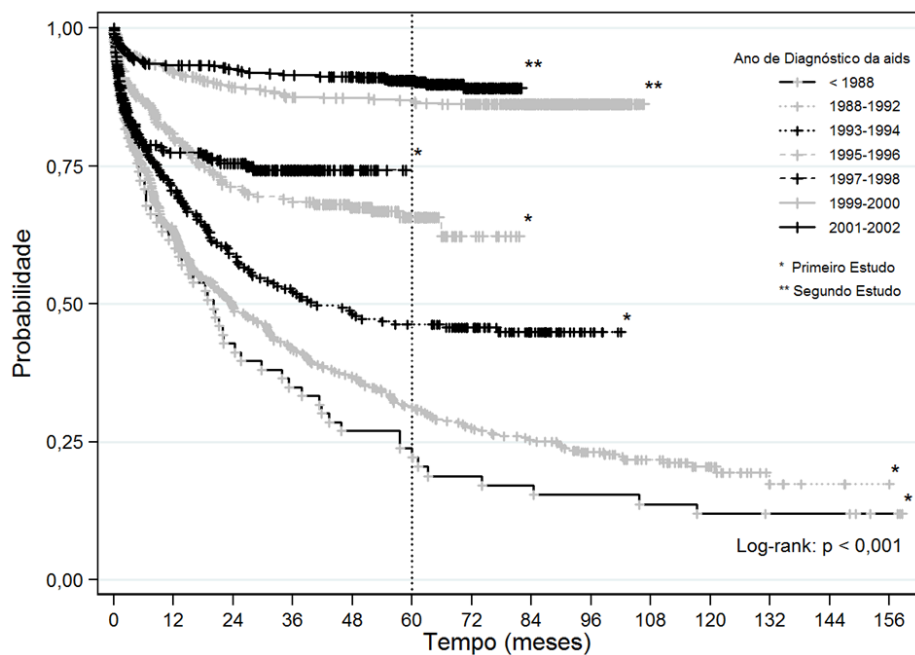


Figura 21 – Probabilidade de sobrevivência após o diagnóstico de aids em crianças dos dois estudos nacionais de sobrevivência (com linha vertical em destaque indicando 60 meses), segundo período de diagnóstico da aids. Brasil, 1983 a 2007

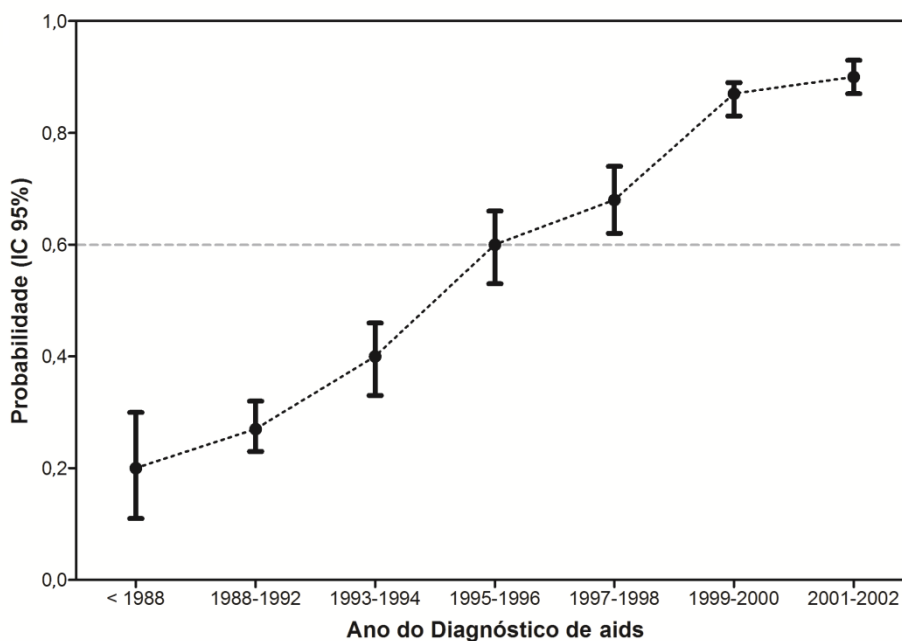


Figura 22 – Probabilidade de sobrevivência em 60 meses após o diagnóstico de aids, com os respectivos intervalos de confiança (com linha horizontal em destaque indicando probabilidade entre eras pré-HAART e HAART), em crianças dos dois estudos nacionais de sobrevivência, segundo período de diagnóstico da aids. Brasil, 1983 a 2007

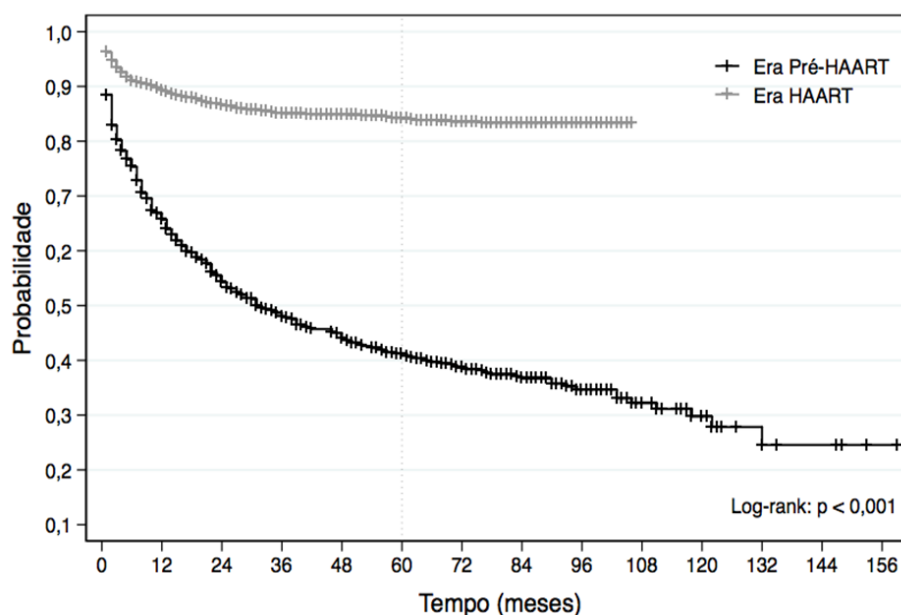


Figura 23 – Probabilidade de sobrevivência após o diagnóstico de aids em crianças dos dois estudos nacionais de sobrevivência (com linha vertical em destaque indicando 60 meses), segundo período de implementação da HAART (eras pré-HAART e HAART). Brasil, 1983 a 2007

4.4 Ocorrência de Diagnóstico Tardio da Infecção e de Doenças Oportunistas

4.4.1 Diagnóstico tardio da infecção pelo HIV

Considerando o total de 1.859 crianças com aids dos dois estudos nacionais, informações clínicas no momento do diagnóstico da infecção estavam disponíveis em 1.758 (94,6%): 1.027 (58,4%) sem diagnóstico tardio e 731 (41,6%) com diagnóstico tardio (categoria C).

O fator demográfico associado a uma menor chance de ocorrência de diagnóstico foi ano de nascimento entre 1989 a 1995 e entre 1996 a 2002 (OR 0,62, IC 95%: 0,44-0,89, $p = 0,011$ e OR 0,62, IC 95%: 0,44-0,88, $p = 0,009$, respectivamente). Idade menor de um ano no diagnóstico da infecção esteve significativamente associada à maior chance de ocorrência de diagnóstico tardio (OR 1,66, IC 95%: 1,17-2,36, $p = 0,006$).

Tabela 16 – Características demográficas de 1.758 crianças pertencentes às duas coortes nacionais de sobrevivência, segundo ocorrência de diagnóstico tardio da infecção pelo HIV. Brasil, 1983 a 2002

	Total	Diagnóstico tardio		OR (IC 95%)	p- valor
		Não N (%)	Sim N (%)		
Total	1.758 (100,0)	1.027 (58,4)	731 (41,6)	-	-
Sexo					
Masculino	872 (49,6)	507 (58,9)	365 (41,9)	ref	-
Feminino	886 (50,4)	520 (58,7)	366 (41,3)	0,98 (0,81-1,19)	0,847
Ano de nascimento					
<1988	147 (8,3)	70 (47,6)	77 (52,4)	ref	-
1989-1995	750 (42,7)	445 (59,3)	305 (40,7)	0,62 (0,44-0,89)	0,011
1996-2002	861 (49,0)	512 (59,5)	349 (40,5)	0,62 (0,44-0,88)	0,009
Idade no diagnóstico da infecção					
<1 ano	656 (37,3)	307 (46,8)	349 (53,2)	1,66 (1,17-2,36)	0,006
1-5 anos	946 (53,8)	628 (66,4)	318 (33,6)	0,74 (0,52-1,05)	0,101
6-12 anos	155 (8,8)	92 (59,4)	63 (40,6)	ref	-

Entre as 1.758 crianças avaliadas, 1.679 (95,5%) tiveram a sua situação atual definida (vivas ou mortas). Entre as que apresentaram atraso no diagnóstico da infecção pelo HIV e tinham seu *status* evolutivo definido (696, 41,5%), 381 (54,7%) mantiveram-se vivas, enquanto 315 (45,3%) evoluíram para óbito. O diagnóstico tardio da infecção pelo HIV esteve associado de forma significativa ($p < 0,001$) com a chance de evolução para óbito (OR 3,18, IC 95%: 2,57-3,92). A fração de óbitos que poderia ter sido evitada nessa população de crianças analisada se o diagnóstico da infecção pelo HIV tivesse sido oportuno (fração atribuível populacional) é de 68,6%.

Entre os fatores clínicos e epidemiológicos associados a uma menor chance de ocorrência de diagnóstico tardio estão incluídos: ano de diagnóstico da infecção pelo HIV na era HAART (OR 0,74, IC 95%: 0,61-0,91, $p = 0,004$), pertencimento à segunda coorte nacional (1999 a 2002) (OR 0,62, IC 95%: 0,51-0,75, $p < 0,001$) e o fato de a mãe ter tido atenção pré-natal (OR 0,72, IC 95%: 0,54-0,97, $p = 0,034$). Ressalta-se a elevada proporção de informações ignoradas para aspectos como ano de início da TARV, realização de aleitamento, atenção pré-natal e de quaisquer medidas para a prevenção da TV do HIV (Tabela 17).

Tabela 17 – Características clínico-epidemiológicas de 1.758 crianças pertencentes às duas coortes nacionais de sobrevivência, segundo ocorrência de diagnóstico tardio da infecção pelo HIV. Brasil, 1983 a 2002

	Total	Diagnóstico tardio		OR (IC 95%)	p- valor
		Não N (%)	Sim N (%)		
Coorte do estudo					
1983-1998	830 (47,2)	434 (52,3)	396 (47,7)	ref	-
1999-2002	928 (52,8)	593 (63,9)	335 (36,1)	0,62 (0,51-0,75)	<0,001
Ano do diagnóstico da infecção					
<1996	554 (31,5)	296 (53,4)	258 (46,6)	ref	-
1996-2002	1.204 (68,5)	731 (60,7)	473 (39,3)	0,74 (0,61-0,91)	0,004
Realização de TARV					
Sim	1.478 (84,1)	903 (61,1)	575 (38,9)	0,51 (0,39-0,65)	<0,001
Não	280 (15,9)	124 (44,3)	156 (55,7)	ref	-
Ano de início da TARV*					
<1996	290 (19,6)	167 (57,6)	123 (42,4)	ref	-
1996-2002	1.187 (80,4)	735 (61,9)	452 (38,1)	0,83 (0,64-1,08)	0,180
Atenção pré-natal**					
Sim	774 (78,7)	462 (59,7)	312 (40,3)	0,72 (0,54-0,97)	0,034
Não	234 (23,2)	121 (51,7)	113 (48,3)	ref	-
Aleitamento***					
Sim	916 (78,7)	545 (59,5)	371 (40,5)	1,00 (0,75-1,33)	1,000
Não	248 (21,3)	143 (57,7)	105 (42,3)	ref	-
Prevenção da TV****					
Sim	249 (15,8)	157 (63,1)	92 (36,9)	ref	-
Não	1.323 (84,2)	778 (58,8)	545 (41,2)	1,20 (0,90-1,58)	0,232

Notas:

* 281 (16,0%), sem informações relativas ao ano de início da TARV.

** 750 (42,7%), sem informações relativas à realização de atenção pré-natal.

*** 594 (33,8%), sem informações relativas à realização de aleitamento.

**** 186 (10,6%), sem informações relativas à adoção de quaisquer medidas para a prevenção da TV do HIV.

Considerando as três coortes de nascimento, o intervalo de tempo entre o nascimento e o diagnóstico da infecção pelo HIV variou até doze anos, com um melhor desempenho na coorte de 1996 a 2002, em que a maioria (457, 53,1%) foi diagnosticada ainda no primeiro ano de vida. A proporção de 75% das crianças diagnosticadas foi alcançada após sete anos (antes de 1988), após cinco anos (de 1989 a 1995) e após dois anos (de 1996 a 2002), respectivamente (Figura 24).

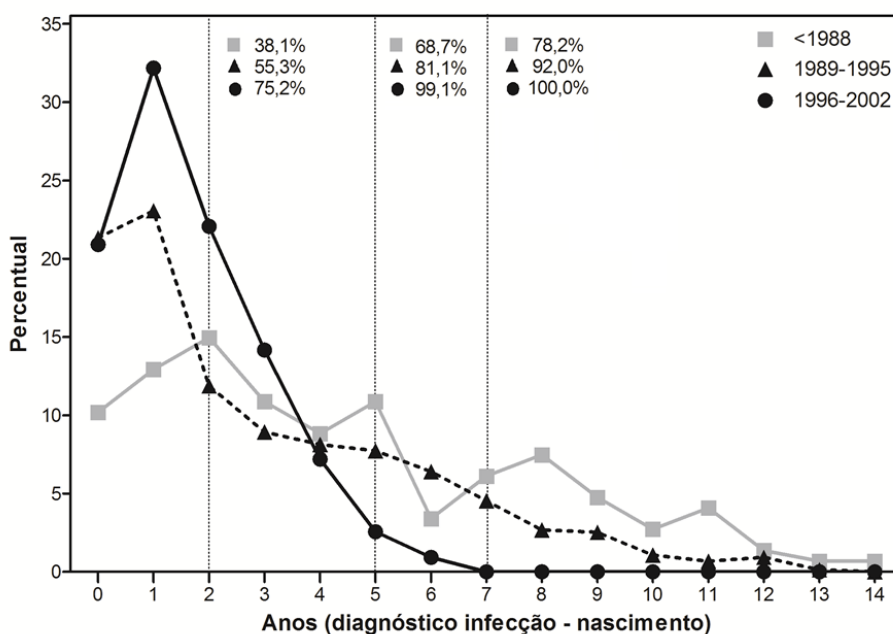


Figura 24 – Idade em anos entre o nascimento e o ano de diagnóstico da infecção em crianças pertencentes às duas coortes nacionais de sobrevivência (linhas verticais em destaque indicando intervalos de tempo de dois, cinco e sete anos após nascimento, com o percentual acumulado em cada período), segundo ano de nascimento. Brasil, 1983 a 2002

Do total de 1.758 crianças com informações sobre a classificação clínica da infecção pelo HIV, 95 (5,4%) foram classificadas como categoria clínica N, 342 (19,5%) como A, 590 (33,6%) como B e 731 (41,6%) como categoria C.

A análise da série temporal para o ano de nascimento das crianças demonstra maior proporção de crianças na categoria C. Uma redução inicial na proporção de casos na categoria C foi observada: de 66,7% para 37,3% nos anos de 1982 e 1989, respectivamente. Depois, a proporção de casos dessa categoria indica tendência de estabilização, alcançando 40,0% em 2002. Para a série temporal relativa ao ano de diagnóstico da infecção pelo HIV, a categoria C também apresenta a maior proporção de crianças em todos os anos, com tendência de redução no período de 1989 a 2002 (50,6% *versus* 30,8%). Já para a série temporal de início da TARV, a partir de 1996 houve uma redução consistente do diagnóstico tardio da infecção, indicando a introdução precoce dos medicamentos: o desempenho do início oportuno de TARV melhorou ao longo do período estudado. Em 1997, 53,5% iniciaram TARV com diagnóstico tardio, reduzindo-se para 29% em 2002 (Figura 25).

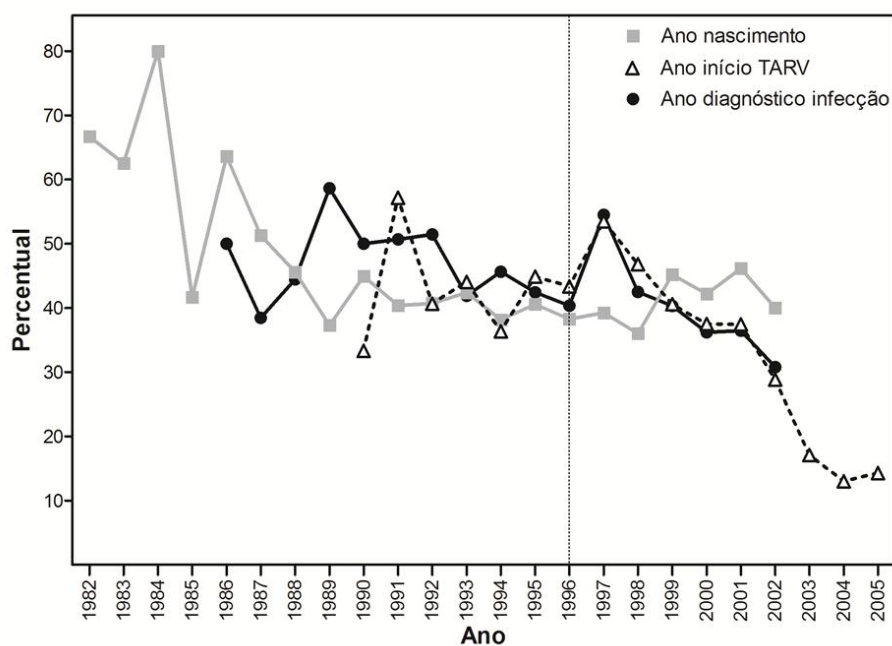


Figura 25 – Proporção de crianças com aids nos dois estudos nacionais de sobrevivência com diagnóstico tardio (Categoria C), segundo séries temporais de ano de nascimento, ano do diagnóstico da infecção pelo HIV e ano do início da TARV. Brasil, 1986 a 2002

Houve um número significativamente maior de crianças que realizaram a contagem de linfócitos T CD4+ e que foram diagnosticadas no período de 1999 a 2002, em comparação com aquelas diagnosticadas de 1995 a 1998 (OR 2,17, IC 95%: 1,31-3,58, $p = 0,002$). A análise dos primeiros dados da contagem de linfócitos T CD4+ no diagnóstico da infecção pelo HIV, no período de 1999 a 2002, revelou que, exceto para crianças na faixa etária de 6 a 12 anos, para as quais a média e a mediana ficaram dentro da variação de alteração imunológica moderada, todas as demais faixas etárias apresentaram um baixo número de células T CD4+, ou seja, com alteração imunológica classificada como grave (Tabela 18).

Tabela 18 – Parâmetros relacionados à primeira contagem absoluta de linfócitos T CD4+ em crianças do Segundo Estudo Nacional de Sobrevida em Crianças com Aids, segundo grupos etários (<1 ano, 1 a 5 anos e 6 a 12 anos). Brasil, 1999 a 2002

Parâmetros	Grupo etário		
	<1 ano	1-5 anos	6-12 anos
Total	254	584	107
Disponibilidade do exame	171 (67,3%)	502 (86,0%)	90 (84,1%)
Valor da contagem linfocitária:			
Média	331,9	413,5	281,2
IC 95%	293,4-370,4	387,4-439,5	226,7-335,6
Mediana	204,0	346,5	195,5
Mínimo	10	1	0
Máximo	977	996	948

4.4.2 Doenças oportunistas definidoras de aids

Entre as 1.859 crianças dos dois estudos nacionais, um total de 1.218 (65,5%) apresentou pelo menos uma doença oportunista durante todo o período de seguimento. O fator demográfico associado à maior chance de ocorrência de doenças definidoras de aids foi idade menor que um ano no momento do diagnóstico da infecção pelo HIV (OR 2,56, IC 95%: 1,81-3,61, $p < 0,001$). Ter nascido na era HAART, após 1996 (OR 0,34, IC 95%: 0,15-0,76, $p = 0,009$), estava significativamente associado à menor chance desses eventos clínicos (Tabela 19).

Tabela 19 – Características demográficas de 1.859 crianças pertencentes às duas coortes nacionais de sobrevivência, segundo ocorrência de doença definidora de aids. Brasil, 1983 a 2002

	Total	Doença definidora de aids		OR (IC 95%)	p- valor
		Não N (%)	Sim N (%)		
Total	1.859 (100,0)	641 (34,5)	1.218 (65,5)	-	-
Sexo					
Masculino	909 (48,9)	315 (34,7)	594 (65,3)	ref	-
Feminino	950 (51,1)	326 (34,3)	624 (65,7)	1,02 (0,84-1,23)	0,884
Ano de nascimento					
<1988	155 (8,3)	28 (18,1)	127 (81,9)	ref	-
1989-1995	819 (44,1)	237 (28,9)	582 (71,1)	0,54 (0,35-0,83)	0,006
1996-2002	885 (47,6)	376 (42,5)	509 (57,5)	0,30 (0,20-0,45)	<0,001
Idade no diagnóstico da infecção					
<1 ano	667 (35,9)	152 (22,8)	515 (77,2)	2,56 (1,81-3,61)	<0,001
1-5 anos	1.020 (54,9)	415 (40,7)	605 (59,3)	1,10 (0,79-1,53)	0,615
6-12 anos	172 (9,3)	74 (43,0)	98 (57,0)	ref	-

Um total de 1.780 (95,8%) crianças teve a sua situação atual definida. Entre as 1.226 (68,9%) que permaneceram vivas, 695 (56,7%) tiveram doenças definidoras de aids; já entre as 554 (31,1%) que evoluíram para óbito, 463 (83,6%) apresentam essas condições clínicas. As crianças que permaneceram vivas no período de seguimento do estudo apresentaram uma menor chance de ocorrência de doenças oportunistas em todo o seguimento (OR 0,26, IC 95%: 0,20-0,33, $p < 0,001$).

Na análise bivariada dos fatores clínicos e epidemiológicos, a não adoção de qualquer medida de prevenção da TV do HIV (OR 1,58, IC 95%: 1,21-2,07, $p = 0,001$) esteve significativamente associada à ocorrência de doença oportunista. Crianças com infecção pelo HIV diagnosticada após a disponibilidade de HAART (0,58), integrantes da coorte do estudo mais recente (OR 0,25, IC 95%: 0,20-0,30, $p < 0,001$), com uso de TARV (OR 0,58, IC 95%: 0,44-0,77, $p < 0,001$) e com início do uso de TARV na era HAART (OR 0,30, IC 95%: 0,23-0,41, $p < 0,001$) tiveram menor chance de ocorrência dos eventos clínicos oportunistas. Ressalta-se novamente a elevada proporção de informações ignoradas para aspectos como ano de início da TARV, realização de aleitamento, atenção pré-natal e de quaisquer medidas para a prevenção da TV do HIV (Tabela 20).

Tabela 20 – Características clínico-epidemiológicas de 1.859 crianças pertencentes às duas coortes nacionais de sobrevivência, segundo ocorrência de doença definidora de aids. Brasil, 1983 a 2002

	Total	Doença definidora de aids		OR (IC 95%)	p- valor
		Não N (%)	Sim N (%)		
Coorte do estudo					
1983-1998	914 (49,2)	181 (19,3)	738 (80,7)	ref	-
1999-2002	945 (50,8)	465 (49,2)	480 (50,8)	0,25 (0,20-0,30)	<0,001
Ano do diagnóstico da infecção					
<1996	579 (31,1)	102 (17,6)	477 (82,4)	ref	-
1996-2002	1.280 (68,9)	539 (42,1)	741 (57,9)	0,29 (0,23-0,37)	<0,001
Realização de TARV					
Sim	1.555 (83,6)	565 (36,3)	990 (63,7)	0,58 (0,44-0,77)	<0,001
Não	304 (16,4)	76 (25,0)	228 (75,0)	ref	-
Ano de início da TARV*					
<1996	314 (20,2)	55 (17,5)	259 (82,5)	ref	-
1996-2002	1.241 (79,8)	510 (41,1)	731 (58,9)	0,30 (0,23-0,41)	<0,001
Atenção pré-natal**					
Sim	818 (76,6)	285 (34,8)	533 (65,2)	1,07 (0,80-1,44)	0,651
Não	250 (23,4)	91 (36,4)	159 (63,6)	ref	-
Aleitamento***					
Sim	969 (78,7)	341 (35,2)	628 (64,8)	0,92 (0,69-1,22)	0,560
Não	262 (21,3)	87 (33,2)	175 (66,8)	ref	-
Prevenção da TV****					
Sim	254 (15,3)	115 (45,3)	139 (54,7)	ref	-
Não	1.404 (84,7)	482 (34,3)	922 (65,7)	1,58 (1,21-2,07)	0,001

Notas:

* 304 (16,4%), sem informações relativas ao ano de início da TARV.

** 791 (42,5%), sem informações relativas à realização de atenção pré-natal.

*** 628 (33,8%), sem informações relativas à realização de aleitamento.

**** 201 (10,8%), sem informações relativas à adoção de quaisquer medidas para a prevenção da TV do HIV.

Entre as 1.218 crianças com evidência de pelo menos uma doença oportunista, essa condição foi definida na maioria dos casos por meio de diagnóstico presuntivo: 651 (88,2%) das crianças do primeiro estudo nacional e 383 (79,8%) do segundo, com redução estatisticamente significativa (OR 1,90, 1,39-2,59, $p < 0,001$).

A ocorrência de doenças oportunistas selecionadas em relação ao momento do diagnóstico da infecção pelo HIV (eras pré-HAART e HAART) é apresentada na Tabela 21. Tanto na era pré-HAART quanto na era HAART, infecção bacteriana (excluindo-se meningite e sepse) representou o grupo de eventos definidores de aids mais frequente (58,6% *versus* 34,7%), seguida por pneumonia por *P. jirovecii* (21,9% *versus* 13,2%) e meningite/sepse bacteriana (16,8% *versus* 7,4%).

As análises comparativas relacionadas ao momento do diagnóstico de infecção pelo HIV indicam uma redução estatisticamente significativa para infecção bacteriana invasiva (exceto meningite e sepse), pneumonia por *P. jirovecii*, meningite ou sepse bacteriana, criptosporidiose e criptococose. Não foram relatados casos de coccidioidomicose disseminada e histoplasmose disseminada em ambos os períodos; não foram identificados casos de leucoencefalopatia multifocal progressiva na era HAART (Tabela 21).

Tabela 21 – Ocorrência de doenças oportunistas nas duas coortes nacionais de sobrevivida em crianças com aids (n = 1.218), segundo período de diagnóstico da infecção pelo HIV (eras pré-HAART e HAART). Brasil, 1983 a 2002

Doença oportunista	Total N (%)	Período de diagnóstico - infecção pelo HIV		OR (IC 95%)	p-valor
		Era pré-HAART N (%)	Era HAART N (%)		
Infecção bacteriana invasiva *	791 (42,6)	359 (58,6)	432 (34,7)	2,66 (2,19-3,24)	<0,001
Pneumonia por <i>P. jirovecii</i>	298 (16,0)	134 (21,9)	164 (13,2)	1,85 (1,44-2,37)	<0,001
Meningite ou sepse bacteriana	195 (10,5)	103 (16,8)	92 (7,4)	2,53 (1,89-3,39)	<0,001
Síndrome de emaciação	179 (9,6)	91 (10,0)	88 (9,3)	1,09 (0,80-1,48)	0,637
Encefalopatia pelo HIV	145 (7,8)	54 (8,8)	91 (7,3)	1,23 (0,86-1,74)	0,270
Citomegalovirose	106 (5,7)	40 (6,5)	66 (5,3)	1,25 (0,83-1,87)	0,289
Candidose	101 (5,4)	35 (5,7)	66 (5,3)	1,08 (0,71-1,65)	0,744
Criptosporidiose	50 (2,7)	36 (5,9)	14 (1,1)	5,49 (3,13-9,62)	<0,001
Herpes simplex, gengivo-estomatite	39 (2,1)	20 (2,2)	19 (2,0)	1,09 (0,58-2,06)	0,872
Cerebral toxoplasmose	33 (1,8)	13 (2,1)	20 (1,6)	1,33 (0,66-2,68)	0,457
Herpes simplex mucocutâneo	25 (1,3)	10 (1,6)	15 (1,2)	1,36 (0,61-3,04)	0,521
Micobacteriose disseminada	22 (1,2)	9 (1,5)	13 (1,0)	1,41 (0,60-3,31)	0,494
Isosporidiose	21 (1,1)	11 (1,2)	10 (1,1)	1,14 (0,48-2,69)	0,829
Linfoma	17 (0,9)	7 (1,1)	10 (0,8)	1,43 (0,54-3,75)	0,450
Criptococose	15 (0,8)	10 (1,6)	5 (0,4)	4,12 (1,52-11,14)	0,010
Sarcoma de Kaposi	3 (0,2)	2 (0,3)	1 (0,1)	4,08 (0,44-37,42)	0,254
Leucoencefalopatia	3 (0,2)	3 (0,5)	0 (0,0)	-	-
Salmonelose	2 (0,1)	1 (0,2)	1 (0,1)	2,03 (0,13-30,79)	0,551
Histoplasmose	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-
Coccidioidomicose	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	-	-

* Excluindo meningite e sepse.

5 DISCUSSÃO

A população de crianças com aids no país representa 1,6% do total de casos acumulados até junho de 2010 e 0,9% dos casos novos de aids em 2009, sendo que, desde 1994, mais de 90% dessas crianças foram expostas ao HIV por TV. Apesar da menor magnitude relativa em comparação aos adultos, as análises de morbimortalidade e sobrevida revelam ao país aspectos importantes e complexos relacionados à atenção à saúde da mulher, em especial o pré-natal e o planejamento familiar, bem como à qualidade da assistência a crianças expostas ao HIV ou com infecção pelo HIV (ou aids) já estabelecida.

5.1 Morbimortalidade Relacionada à Aids

De acordo com a análise, evidencia-se redução significativa dos coeficientes de incidência e mortalidade relacionados à aids em crianças no Brasil, a partir da adoção universal da TARV (principalmente da HAART). Essa tendência nacional de redução da morbimortalidade por aids também tem sido descrita em vários outros países, tanto desenvolvidos quanto em desenvolvimento^{66; 67; 183; 208}. Ressalta-se que os dados referentes à incidência e à mortalidade relacionadas à aids em crianças traduzem de uma forma mais fidedigna, em comparação aos adultos, o momento da exposição ao HIV bem como os efeitos das intervenções adotadas para o manejo da infecção. Isto se dá em virtude da diferença observada na história natural da infecção pelo HIV nessas duas populações^{48; 132; 133; 171}.

Mas, observou-se desigualdade nos padrões e nas tendências verificados entre as diferentes macrorregiões do país. Essas diferenças refletem não apenas a dinâmica da transmissão do HIV, mas também questões operacionais do sistema de saúde e fatores estruturais (políticos, sociais e econômicos). O Brasil está atualmente entre as dez maiores economias do mundo, é a maior economia da América Latina e uma das cinco principais economias emergentes, juntamente com China, Índia, México e África Sul²³¹. Embora esse contexto indique um grande potencial de crescimento econômico e social, o Brasil ainda representa um dos países com as maiores desigualdades sociais e econômicas²⁹¹, incluindo performances desiguais dos serviços de saúde nos diferentes níveis de complexidade^{292; 293}.

Em ordem decrescente, Norte, Nordeste e Centro-Oeste representam as regiões menos desenvolvidas do ponto de vista social e econômico, com as maiores desigualdades em saúde.

No país, um maior número de crianças foi notificado oficialmente como caso de aids nas eras pré-HAART (1984 a 1995) e HAART (1996 a 2008) (3.424 *versus* 10.890), um crescimento percentual de aproximadamente 318%. Já para a mortalidade, verifica-se também aumento no registro de óbitos (1.768 *versus* 3.273, respectivamente), entretanto de menor magnitude (185%). Dessa forma, a abordagem agregada desses períodos, comparando-se os coeficientes no país, indica um padrão de aumento tanto em termos do crescimento percentual quanto da razão dos referidos coeficientes, sendo mais expressivo para o coeficiente de incidência e para as crianças de 0 a 4 anos. Este último resultado reforça o potencial do país em alcançar em um futuro próximo a eliminação da TV do HIV como problema de saúde pública ^{71; 80; 83; 265; 266}, considerando-se a população de 0 a 4 anos estratégica para o monitoramento ^{70; 71; 231}.

Além disso, a análise de séries temporais indica que, na era pré-HAART, o Brasil apresentou tendência significativa de aumento tanto do coeficiente de mortalidade quanto de incidência de aids, principalmente na população de 0 a 4 anos. Já na era HAART, há uma redução dos coeficientes de mortalidade e de incidência ao longo de todo o período no país, também em especial na população de 0 a 4 anos.

Existe um claro padrão diferenciado, entre as regiões do país, entre os coeficientes de mortalidade e de incidência de aids agregados dos períodos representativos das eras pré-HAART e HAART. Tanto em termos do crescimento percentual quanto da razão dos referidos coeficientes, verifica-se uma situação menos favorável nas regiões Norte e Nordeste e mais favorável na região Sudeste. As regiões Sul e Centro-Oeste apresentam um padrão intermediário desses indicadores. Os padrões verificados são mais evidentes para o coeficiente de incidência e para as crianças de 0 a 4 anos. Tais resultados contribuem para maior compreensão não apenas das desigualdades na morbimortalidade da aids, mas, de uma forma mais ampla, da saúde materno-infantil no país ⁸³, e reforçam o sucesso da política brasileira de enfrentamento da aids ^{71; 85; 258}. Porém, chama a atenção o fato de que, para a região Sul, as duas análises relativas à incidência mostram um pior padrão em comparação à região Centro-Oeste.

Os dados oficiais do MS mostram que essa região vem apresentando desde 2000 os maiores coeficientes de incidência aids do país; para as crianças essa situação é verificada desde 1997. Em 2009, a região Sul também apresentou o maior coeficiente de incidência global entre jovens, de 4,2 casos por 100 mil habitantes, seguida das regiões Norte (3,1),

Sudeste (2,7), Centro-Oeste (2,6) e Nordeste (1,9)^{71; 75}. Já em relação à mortalidade, desde 2003 essa região apresenta os maiores coeficientes globais, entretanto verifica-se uma grande redução para as crianças em geral, em especial para aquelas de 0 a 4 anos⁷⁵. Estes dados do MS referentes à região Sul do Brasil são verificados em diferentes estratos socioeconômicos, demonstrando um padrão diferenciado de disseminação do HIV em relação às demais regiões, tendo a modalidade de transmissão associada ao consumo de drogas intravenosas um papel-chave^{79; 294; 295; 296}.

Estudo avaliando os condicionantes estruturais e o papel dos UDI como “população-ponte” de transmissão do HIV para a população na região Sul do Brasil, durante o período de 1986 a 2000, evidenciou como preditores significativos do coeficiente de incidência de aids entre os UDI: distância de rodovias/estradas de ferro, Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) e a proporção de residentes que têm acesso a instalações sanitárias. Assim, a pobreza (medida por indicadores socioeconômicos) e o papel dos UDI contribuem decisivamente para a propagação da infecção pelo HIV/aids em municípios da região Sul do Brasil²⁹⁵. Para o país como um todo, quando os coeficientes de incidência são comparados, apesar das tendências de redução da incidência de aids entre HSH e UDI, verifica-se que o risco ainda é maior entre essas populações⁷⁹.

Outro fator específico da região Sul que pode contribuir potencialmente para padrões diferenciais de TV e de progressão da infecção nas crianças infectadas é a distribuição de subtipos do HIV-1. O perfil da epidemia de aids no país é definido por variações de subtipos do HIV-1 entre as regiões geográficas (subtipos B, F1 e C; genomas recombinantes B/F1 e B/C). Na região Sul, há uma elevada frequência do subtipo C e do recombinante B/C, seguidos de proporções semelhantes ou menores do subtipo B e uma pequena proporção do subtipo F1 e do recombinante B/F1^{297; 298; 299; 300; 301; 302}. Na região Sudeste, o subtipo B é o mais prevalente, seguido pelos recombinantes F1 e B/F1, com uma pequena proporção do subtipo C. Uma distribuição semelhante de subtipos à da Sudeste também foi observada nas regiões Nordeste e Centro-Oeste. Em geral, o subtipo C do HIV-1 representa o mais prevalente em áreas com as maiores taxas de crescimento da epidemia, sobrepondo-se em relação aos demais subtipos³⁰³. Além disso, alguns estudos realizados no continente africano sugeriram que o subtipo C está associado a um risco aumentado de transmissão intrauterina^{304; 305}. Crianças infectadas pelo subtipo C apresentam maior probabilidade de terem sido expostas ao HIV com infecção já na fase intrauterina, mesmo em situações em que as mães tenham realizado medidas para a prevenção da transmissão²⁹⁷.

Por outro lado, a redução do número de crianças com aids em algumas regiões pode ser atribuído não apenas à adoção da TARV, mas também à implementação de amplas ações voltadas para a redução da TV do HIV ^{71; 224}. Essas intervenções estão disponíveis à população de mulheres infectadas e seus filhos no Brasil, mas a resposta da rede serviços, incluindo a atenção primária, para o desenvolvimento dessas ações é ainda claramente insuficiente ^{291; 293; 306}. Essa situação é verificada principalmente nos territórios onde se encontram populações mais vulneráveis, para as quais a qualidade de assistência pré-natal e ao parto ainda é inferior à desejável ^{23; 81}. Além das questões anteriores, uma das diferenças das regiões menos desenvolvidas no país é a concentração de cuidados especializados em poucas cidades de maior porte, em geral, capitais. Nas regiões mais desenvolvidas do país, a rede de atenção está organizada de forma consistente nos territórios desde a década de 1990, o que traz maior possibilidade de garantir o acesso aos serviços de saúde ³⁰⁷.

Apesar da redução das taxas de TV ^{81; 82; 265; 266}, ainda são verificadas situações críticas nas regiões Norte e Nordeste, refletindo indicadores operacionais dos serviços de saúde mais precários não apenas para mulheres e crianças infectadas pelo HIV, mas para a população em geral ^{268; 291; 293; 306}. Também, considerando os dados relativos a nascidos vivos de 2008 (aproximadamente 2.950.000 crianças) no país, as mulheres com 19 anos de idade ou menos foram responsáveis por 20,4% das gravidezes, com um padrão diferenciado entre as regiões: 17,0% na região Sudeste; 18,3% na Sul; 20,4% na Centro-Oeste; 23,2% na Nordeste e 27,2% na Norte ²⁶¹.

Mesmo nas regiões mais desenvolvidas do país, desigualdades no nível local geram condições ampliadas de vulnerabilidade ^{308; 309}. Estudo realizado no município de Porto Alegre (Rio Grande do Sul) revelou a pobreza urbana como um forte determinante da TV, mas também mostrou que o melhor desempenho dos serviços de vigilância no contexto da atenção primária pode reverter potencialmente este cenário ^{307; 310}.

De fato, as macrorregiões do país possuem especificidades que podem ampliar a dinâmica de transmissão, incluindo fatores culturais, sociais, econômicos e demográficos, dentre outros. Além dos resultados apresentados com o diferencial de expressão da morbimortalidade em crianças com aids, outros exemplos revelam o impacto das desigualdades no Brasil, como o levantamento do Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada (IPEA). Nele, a análise da evolução dos coeficientes gerais de mortalidade em crianças de 0 a 4 anos e naquelas menores de um ano de idade, indicadores inseridos nos ODM, representa um exemplo. O país teve uma redução média de 58% no coeficiente de mortalidade entre as crianças de 0 a 4 anos de 1990 a 2008 (de 53,7 para 22,8 mortes/1.000 nascidos vivos) e uma

redução média de 60% no coeficiente de mortalidade infantil (de 47,1 para 19,0 mortes/1.000 nascidos vivos) no mesmo período. Mas, existem taxas inaceitavelmente elevadas nas regiões Nordeste e Norte, tanto para crianças de 0 a 4 anos (32,8 e 25,1 mortes/1.000 nascidos vivos, respectivamente) quanto para os menores de um ano de idade (26,7 e 21,1 mortes/1.000 nascidos vivos, respectivamente) quando comparado à região Sul (15,0 e 12,8 mortes/1.000 nascidos vivos, respectivamente). Apesar da desigualdade, as diferenças entre as regiões vêm sendo reduzidas, principalmente na região Sudeste, que teve a maior redução nessas duas populações, 62% e 65% nos anos de 1990 a 2008, respectivamente ²³¹. Outro exemplo refere-se à mortalidade específica por diarreia em crianças com menos de cinco anos de idade: em 2007 5,0% morreram por diarreia na região Nordeste e 4,8% na Norte, enquanto, nas regiões Sul e Sudeste, este indicador representou 1,1% e 1,5%, respectivamente ²³¹.

Do ponto de vista demográfico, cerca de 23% dos municípios do país têm menos de 5 mil habitantes, e apenas 5% deles têm mais de 100 mil habitantes ²³¹. Segundo dados do MS, quando se analisa a ocorrência de aids, a proporção de municípios brasileiros com pelo menos um caso de aids ampliou de 57,5% em 1998 para 87% em 2008. Municípios com mais de 500 mil habitantes (0,7% dos municípios, quase 30% da população do país e 51,5% do total de casos de aids) apresentam redução do coeficiente de incidência: comparando-se 1998 e 2008, este indicador variou de 34,1 para 28,4 casos por 100 mil habitantes. Por outro lado, nos municípios com menos de 50 mil habitantes (4.981 municípios, 34% da população do país e 11% do total de casos de aids), esse indicador passou de 4,6 casos para 8,3 no mesmo período. Essa evolução é verificada nas regiões mais desenvolvidas do país, Sudeste e Sul, entretanto as regiões Norte e Nordeste apresentam aumento do coeficiente de incidência tanto em municípios de grande porte populacional quanto nos de pequeno porte, ao se comparar 1998 com 2008 ^{70; 71}.

Neste estudo, a partir da análise das tendências temporais, verificou-se aumento sustentado da incidência na região Norte ao longo das eras pré-HAART e HAART para as crianças (0 a 4 anos e 0 a 12 anos), podendo refletir a dinâmica da transmissão do HIV nos seguintes contextos: transmissão do HIV por contato heterossexual e ampliação da circulação em regiões mais pobres em momento posterior às regiões Sudeste e Sul, que apresentaram coeficientes mais significativos na era pré-HAART ³¹¹. Por sua vez, a evolução das tendências na incidência observadas na região Nordeste sinaliza para um padrão semelhante, mas com possível estabilização da incidência nas crianças de 0 a 12 anos e de estabilização/redução naquelas de 0 a 4 anos, o que pode estar relacionado à introdução mais ampliada da HAART.

Em relação à mortalidade, na era pré-HAART, todas as regiões apresentaram tendência significativa de crescimento, tanto nas crianças de 0 a 4 anos quanto de 0 a 12 anos, em especial as regiões Sudeste e Sul, com padrão intermediário para a Centro-Oeste. As regiões Norte e Nordeste apresentaram também tendência de crescimento significativo, mas em menor magnitude comparativamente. Na era HAART, as regiões Norte e Nordeste mantiveram a tendência crescente significativa do primeiro período, enquanto as demais apresentaram significativa tendência de redução do coeficiente de mortalidade. Estes resultados, em associação ao que foi verificado para a incidência, adicionam evidências para o efeito da TARV, em especial da HAART, com a conseqüente ampliação da sobrevivência em crianças no país, como também verificado em adultos ^{91; 100; 104; 105; 106; 107; 312; 313; 314}.

Considerando-se que as regiões mais pobres têm menor magnitude de casos e óbitos em relação ao país como um todo, a análise do padrão médio do país não reflete de fato tendências reais, principalmente no nível mais local. Apesar do claro efeito benéfico da HAART, a sua introdução foi avaliada também como um fator potencial para o aumento das desigualdades em saúde, pois pessoas com aids em diferentes contextos de vulnerabilidades ainda possuem padrões desiguais de acesso à atenção qualificada bem como de acesso e adesão a esses medicamentos. Nessa perspectiva, uma das possibilidades sinalizadas é a “hipótese da equidade inversa” ³⁰⁶.

Essa hipótese afirma que as desigualdades em saúde podem ser ampliadas à medida que novas intervenções eficazes de saúde pública tornam-se disponíveis, tais como a HAART, ao alcançarem primeiramente a população com maior nível socioeconômico, e só posteriormente aqueles mais pobres. Desigualdades no grau de implantação da resposta à infecção pelo HIV podem contribuir para a ocorrência de diferentes padrões e tendências da epidemia no país ^{73; 296; 308}. Estudo ecológico conduzido no estado de São Paulo não confirmou tal hipótese, indicando que pacientes de todos os estratos sociais e econômicos podem se beneficiar com o uso da HAART ³¹⁵. Porém, esses dados não se aplicam necessariamente a todas as regiões e realidades do país. Para o enfrentamento dessas desigualdades, a maior descentralização da atenção à saúde a pessoas vivendo com HIV/aids pode contribuir não apenas com o maior acesso, mas também com a maior qualidade da atenção.

5.2 Mortalidade não Relacionada à Infecção pelo HIV/Aids

Esta pesquisa traz a primeira evidência de base populacional a partir de um país em desenvolvimento sobre tendências temporais em relação às causas de morte em crianças infectadas pelo HIV/aids após a implementação da HAART. Verificou-se para o Brasil, tendência de estabilidade no padrão de ocorrência dessas causas, em contraste com dados referentes a países desenvolvidos ^{18; 66; 67; 182; 183}.

Estudos anteriores, principalmente com populações de crianças de países desenvolvidos, têm evidenciado que a adoção da HAART possibilitou a redução das mortes relacionadas à aids ^{66; 182; 183; 198; 199; 200}. Essa redução variou entre 67% e 99%, mas a comparação é limitada em virtude dos diferentes desenhos de estudo aplicados. Na presente análise, a avaliação segundo causas múltiplas do coeficiente de morte no período de 1999 a 2007 evidencia uma redução sustentada de 45,8% (0,72 *versus* 0,39/100.000 crianças) em termos das mortes relacionadas à infecção pelo HIV/aids. Além disso, do total de 2.191 crianças analisadas (causas múltiplas), 2.006 tiveram a infecção pelo HIV/aids como causa básica de morte, com uma forte tendência decrescente do coeficiente. Os resultados confirmam dados anteriores do MS relativos à redução da mortalidade nessas crianças, baseados na análise de causas básicas ^{70; 71; 75; 85; 258}.

Entre 1984 a 2008, as crianças brasileiras representaram 3,4% do total de casos de aids e 2,3% das mortes registradas. Houve uma redução significativa de 50% no coeficiente de incidência de aids em crianças de 0 a 4 anos de idade, de 5,9 em 1998 para 3,0/100.000 crianças em 2008 ^{70; 71}. Baseado nos dados do Primeiro Estudo Nacional de Sobrevida em Crianças com Aids, ao longo do período de 1983 a 1998, tem-se aumento sustentado da sobrevida em 60 meses após o diagnóstico de aids em crianças ^{236; 235}. Ainda, 94,8% das crianças receberam TARV, e a probabilidade de sobrevida com uso de HAART foi significativamente maior quando comparadas àquelas que não utilizaram ³¹⁴. Observa-se também uma redução sustentada da TV do HIV ^{52; 54}.

Os desafios atuais relacionados ao cuidado de crianças infectadas pelo HIV observados em países desenvolvidos também são observados no Brasil, tais como a ocorrência de complicações em longo prazo associadas à HAART e à infecção crônica pelo HIV ^{53; 147}. Mas, além da redução significativa das causas de morte relacionadas à infecção pelo HIV/aids em crianças com infectadas, observou-se uma tendência estável sustentada no

que se refere às causas de morte não relacionadas à infecção pelo HIV/aids nessa população, a partir da análise de causas múltiplas de morte no período de 1999 a 2007.

Essa situação indica uma possível tendência futura de potencial transição epidemiológica, em que as causas da morte não relacionadas à infecção pelo HIV/aids, além de terem maior importância relativa, passarão a apresentar possivelmente maior frequência absoluta. Outra possibilidade, considerando a menor incidência da infecção pelo HIV/aids em crianças, é a manutenção dessa tendência estável, a despeito do padrão verificado em crianças não infectadas.

A opção por integrar na análise a abordagem da MOR, associada ao coeficiente de mortalidade, como medida para analisar tendências ao invés de comparar riscos entre grupos distintos, seguindo a perspectiva de abordagem em outros estudos brasileiros ⁶⁵, foi indicada em virtude de o Brasil não possuir fontes sistemáticas e oficiais para estimar a prevalência da infecção pelo HIV em todos os grupos etários. O uso tradicional das estimativas de MOR analisa o risco relativo em comparação com um grupo no qual todas as causas de morte combinadas são presumivelmente constantes ao longo do tempo. Neste estudo, o denominador utilizado para a análise da MOR não é constante.

As condições não relacionadas à infecção pelo HIV/aids evidenciam maior proporção de mortes entre crianças com HIV/aids por meio da análise da MOR, mas sem significância estatística, reforçando a tendência de estabilização verificada. Isto se dá uma vez que as mortes relacionadas à infecção pelo HIV/aids estão sendo reduzidas substancialmente, enquanto as causas não relacionadas mantêm uma tendência estável. A associação entre a análise da MOR e a análise do coeficiente de mortalidade reforça as tendências verificadas na população de crianças infectadas.

Em contraste com estudos desenvolvidos na população brasileira como um todo (adultos e crianças) ^{65; 316}, não foi possível verificar as tendências temporais por causas específicas de morte não relacionadas à infecção: apenas 321 crianças do grupo com aids entre 1999 a 2002 tiveram causas não relacionadas selecionadas nessa pesquisa. Naquele estudo, com o aumento da expectativa de vida e a importância de mortes relacionadas a condições crônicas, um grande número de diagnósticos foi registrado na DO ⁶⁵. O fato de não se ter verificado estes achados no presente estudo pode ser explicado pela menor magnitude da epidemia de aids em crianças no Brasil, devido à redução significativa da TV do HIV ^{81; 82}. Ressalta-se novamente que, desde meados dos anos 1990, mais de 90% dos casos de aids em crianças no Brasil apresentam a TV como modo de exposição ao HIV ^{50; 57}.

O uso de causas múltiplas de morte relacionadas à infecção pelo HIV/aids amplia a capacidade de análise de dados rotineiramente não inseridos em avaliações, em termos das condições identificadas, mas não classificadas como causa básica de morte, oferecendo um suporte mais preciso para o planejamento e a avaliação em saúde. Essa análise, portanto, é representativa, pois engloba todas as declarações de óbito registradas durante um período de nove anos em um país de dimensões continentais, grandes desigualdades sociais e econômicas, bem como uma política pública contundente, estabelecida para o enfrentamento da aids.

5.3 Sobrevida e Fatores Associados – Segundo Estudo Nacional

A análise demonstra, a partir de estudo de base populacional, o maior já conduzido no país para determinação da sobrevida em crianças com aids, uma probabilidade de sobrevida consistente em 60 meses: 0,88 (IC 95%: 0,86-0,91) entre 1999 e 2002. Este resultado é comparável às análises de sobrevida relatadas em países desenvolvidos¹⁸³.

A política brasileira, especialmente a garantia do fornecimento de acesso universal e gratuito à TARV desde 1996, pode ser vista, portanto, como um marco nesse contexto^{25,26}. Em 2008, o número estimado de crianças brasileiras menores de quinze anos que recebem TARV foi de 7.939, com uma cobertura de HAART que varia de 65% a mais de 95%^{9; 71; 86}. O aumento do acesso à HAART transformou a história natural da infecção pelo HIV em crianças, com uma redução significativa na morbimortalidade por doenças oportunistas e ampliação da sobrevida^{18; 67; 179; 185; 317}. Resultados semelhantes foram observados, sobretudo em países desenvolvidos^{111; 146; 157}.

O período de 1999 a 2002 representa aquele de maior consistência no uso de TARV no país, adotada inicialmente em 1996^{74; 224}. Essa ação é o resultado de políticas integradas de saúde destinadas a melhorar o acesso e a qualidade da atenção de pessoas com infecção pelo HIV, uma iniciativa custo-efetiva, evidenciada pelos significativos impactos positivos na saúde pública do país^{71; 86; 282}. Na presente análise, a maioria das crianças (85,1%) nasceu em um período de disponibilidade expandida de TARV, sendo que 94,8% das crianças receberam este tratamento em algum momento do seguimento, com registros de informações de utilização (ou não) em 100% dos casos. A probabilidade de sobrevida em 60 meses em crianças com uso de HAART foi significativamente ($p < 0,001$) maior em relação

àquelas que não utilizaram ³¹⁴. Além disso, a maioria nasceu também em um período de potencialização das ações para prevenção da TV do HIV ^{69; 71; 81; 83; 85; 86; 257; 258; 259; 260; 318}.

O maior acesso ao diagnóstico precoce bem como ao tratamento da infecção pelo HIV e de doenças oportunistas ^{74; 83; 224} contribuiu para o contínuo aumento da sobrevivência, semelhante ao observado nos países desenvolvidos ^{182; 183}. Neste estudo, nenhuma diferença significativa foi encontrada entre ter ou não a profilaxia de doenças oportunistas realizada na análise de sobrevivência aos 60 meses. A elevada proporção de informações ignoradas (23,1%), em termos da documentação sobre o uso dessa profilaxia (primária ou secundária), contribuiu provavelmente para tais resultados.

A maioria das crianças dessa pesquisa teve suas mães com realização de pré-natal, foi amamentada e não teve a adoção de qualquer modalidade de medida (materno-infantil) para prevenção da transmissão vertical. Nenhuma dessas variáveis mostrou diferença significativa entre as distintas probabilidades de sobrevivência de suas categorias. Por outro lado, identificou-se um número significativo de mulheres infectadas pelo HIV, com uma criança incluída neste estudo de coorte, que deram à luz outra criança infectada pelo HIV: mais de um quarto dos irmãos estavam infectados, mesmo com um diagnóstico prévio de uma criança infectada na família. Além disso, identificou-se que em, uma proporção considerável, as crianças deste estudo representaram o primeiro caso na família, muitas vezes já com aids. Esses dados indicam uma falha adicional significativa dos serviços de saúde na prevenção da TV durante a gestação, o parto e o período pós-parto, envolvendo aspectos diversos da saúde materno-infantil ^{40; 260; 307; 319}.

Ressalta-se que o desenvolvimento das ações de prevenção da TV do HIV, definidas como prioritárias para o país, e o uso precoce de TARV são fatores que retardam, de modo consistente, a progressão da doença, gerando um aumento médio da idade no diagnóstico de aids ¹⁸². Apesar da proporção crescente de mulheres com aids nos últimos dez anos ^{71; 75} e da maior probabilidade de gravidez nessa população, o número de crianças infectadas tem sido sistematicamente reduzido no Brasil ^{79; 81}. Essa redução reflete a desigualdade da implementação de ações para reduzir a TV em todo o país, apesar de diferentes padrões de desempenho entre as regiões ^{78; 79; 81}.

Esse fato reflete as diferentes oportunidades de acesso aos serviços e à atenção qualificada, apesar da grande experiência nacional no manejo e na prevenção da infecção pelo HIV, reforçando a liderança internacional. No Brasil, as primeiras diretrizes para manejo da infecção pelo HIV e doenças oportunistas foram publicadas em 1994, sendo que o primeiro

consenso terapêutico foi publicado em 1996; já as ações para a prevenção da TV foram potencializadas a partir de 1999⁸³.

Os resultados estudo reforçam a relação entre a classificação clínica e a probabilidade de sobrevida em 60 meses, considerando a classificação inicial. Na primeira avaliação durante o diagnóstico da infecção, a maioria das crianças foi classificada na categoria clínica C (34%), refletindo o diagnóstico tardio, com associação significativa à menor sobrevida. As crianças com idade inferior a um ano também tiveram menor sobrevida em relação aos demais grupos, reforçando aspectos de diagnóstico tardio e progressão da doença. De forma complementar, as crianças que apresentaram até 2007 doenças oportunistas também tiveram menor sobrevida. O diagnóstico e o tratamento precoces da infecção nessas crianças representam ações estratégicas fundamentais para o alcance de uma mudança concreta dos padrões de morbimortalidade, com a possibilidade de ampliação da sobrevida e da qualidade de vida^{14; 178; 205; 206; 207; 208; 209; 210}.

Outras variáveis não foram identificadas associadas de forma significativa à maior ou menor probabilidade de sobrevida em 60 meses, tais como sexo, região de nascimento, ano de nascimento e ano de diagnóstico da aids. Quanto ao sexo, outros estudos reforçam os resultados^{320; 321}. Em termos do ano de nascimento, o período estudado e a falta de mudanças importantes nas ações de controle adotadas nesse período podem ter tido algum efeito, em virtude da ausência de diferença significativa em termos de probabilidade de sobrevida.

As diferenças na sobrevida entre as regiões também devem ser levadas em consideração quando se analisam os resultados de sobrevida. Diferente do primeiro estudo nacional¹⁰⁶, no segundo estudo não foi observada diferença significativa entre as regiões. Uma explicação plausível é que, desde 1999, diversas iniciativas foram realizadas no país para ampliação da cobertura diagnóstica e terapêutica em crianças: ampliação da testagem anti-HIV para a população em geral, melhoria do rastreamento pré-natal e seguimento de gestantes e crianças expostas ao HIV^{71; 85; 258}.

Os resultados apresentados nessa análise (920 casos) são ligeiramente diferentes daqueles oriundos de uma análise preliminar, em que todos os casos (945 casos) foram incluídos (0,86%, IC 95%: 0,84-0,89%)³¹³. Na presente investigação, optou-se pela eliminação de casos para os quais a data da morte era igual à data do diagnóstico de aids (portanto, que tinham tempo “zero” de seguimento para análise), o que ampliou a precisão dos procedimentos analíticos.

De forma a complementar à análise de morbimortalidade, o conhecimento dos tempos de sobrevida representa uma importante medida em saúde pública, considerada

estratégica para avaliação do impacto das ações voltadas para o controle da infecção por HIV em crianças. Além de possibilitar o seguimento da dinâmica da epidemia, dimensiona as necessidades relativas à assistência e ao estabelecimento de políticas públicas, bem como o monitoramento e à avaliação de estratégias de controle adotadas¹⁰⁷. Porém, poucos estudos foram conduzidos no Brasil para definição da sobrevida em crianças com aids, sendo a grande maioria conduzida em população adulta^{74; 314}, o que amplia a importância deste trabalho e indica a necessidade de novos estudos.

O cenário para futuros esforços de abordagem da infecção pelo HIV e da aids em crianças inclui uma série de questões relacionadas ao manejo das crianças infectadas pelo HIV, agora com uma condição crônica ao longo de suas vidas¹⁸. A análise da experiência brasileira mostra que esse cenário de transição já é uma realidade, demandando a necessária responsabilidade para a garantia de atenção longitudinal e integral às crianças. A abordagem do último documento relativo às recomendações para TARV em crianças e adolescentes infectados (2009) reforça essa perspectiva¹⁷⁸. Além disso, nas áreas onde os resultados são mais positivos, onde a infecção pelo HIV/aids torna-se um evento cada vez menos frequente, persiste o desafio de manter a sensibilidade dos profissionais de saúde envolvidos nas ações de vigilância e de atenção a essas crianças, com vistas à garantia da adoção de intervenções mais oportunas e qualificadas.

5.4 Padrões e Tendência de Sobrevida em Crianças com Aids

O Segundo Estudo Nacional de Sobrevida em Crianças com Aids reforçou a tendência positiva observada no primeiro estudo^{105; 106}, mas de forma mais consistente e significativa, em termos da probabilidade de sobrevida em 60 meses. Este resultado positivo também foi verificado em outros estudos conduzidos em diferentes contextos sociais e econômicos em todo o mundo^{208; 320; 321; 322; 323}.

De uma forma geral, a probabilidade de sobrevida aos 60 meses aumentou 3,5 vezes, comparando-se o período anterior a 1988 com o de 2001 a 2002, de 25% para 88%. Ainda, comparando-se todo o período do primeiro estudo nacional, evidencia-se uma melhora de aproximadamente 36% nessa probabilidade no segundo estudo (88% *versus* 53%). No primeiro estudo, referente aos casos diagnosticados em 1983 e 1998, a probabilidade de sobrevida aos 60 meses aumentou de forma constante ao longo dos anos, atingindo 60,5% (IC

95%: 52,1-68,0%) para os casos diagnosticados em 1997 e 1998. Nos casos mais recentes, de 1999 a 2002, aumentou ainda mais, para 86,3% (IC 95%: 84,1-88,5%), provavelmente acompanhado por uma melhora similar na qualidade de vida das crianças.

Os resultados refletem em grande parte a adoção universal da TARV, em especial a HAART, mas também um maior acesso ao diagnóstico e ao tratamento oportunos da infecção pelo HIV e de infecções oportunistas^{71; 85; 86; 258}, mesmo se considerando proporções ainda elevadas na análise de crianças com diagnóstico tardio e ocorrência de doenças oportunistas. Comparando-se os dois estudos nacionais de sobrevivência, houve uma redução de 74% da proporção de crianças que evoluíram para o óbito. A redução da morbimortalidade discutida em detalhes anteriormente como fruto de ações de controle justifica de forma adicional os achados na sobrevivência dessas crianças.

A experiência brasileira disponibiliza, portanto, um exemplo encorajador para o enfrentamento da infecção pelo HIV em crianças a outros países. Em contraste, muitos países em desenvolvimento continuam a apresentar probabilidades de sobrevivência em crianças com aids semelhantes às observadas no Brasil na era pré-HAART³²⁴. Apesar dos avanços no país, ainda existem questões a serem enfrentadas para a plena aplicação das orientações técnicas e organizacionais do programa brasileiro de controle da infecção pelo HIV/aids. O desafio atual é ampliar não apenas a magnitude, mas também a qualidade da sobrevivência das crianças, a partir da inserção de uma abordagem mais integral na rede de serviços de saúde do SUS, mas que integre necessariamente outros setores, como a educação^{71; 178; 261}. Isso exigirá o estabelecimento de novos estudos de base populacional para identificar novos cenários, monitorar e avaliar a adoção das ações de controle. Com vistas a sustentar a efetividade da TARV em longo prazo, questões como concentração de atenção especializada em regiões metropolitanas do país e de alcance de níveis adequados de adesão^{325; 326} devem ser necessariamente debatidas.

As reais necessidades dessas crianças e suas famílias devem ser buscadas considerando-se a infecção pelo HIV como condição crônica. O sistema de saúde brasileiro deve estar preparado para enfrentar os “novos” desafios, pois as crianças infectadas estão alcançando a adolescência e a vida adulta. Uma abordagem longitudinal integrada deve ser considerada estratégica, evitando novas oportunidades perdidas.

5.5 Ocorrência de Diagnóstico Tardio da Infecção pelo HIV

Essa pesquisa trouxe a primeira evidência de base populacional no Brasil, indicando o diagnóstico tardio da infecção pelo HIV em uma grande proporção (42%) de crianças diagnosticadas com aids entre 1983 e 2002, apesar do sucesso da política nacional para o controle da aids^{10,11}. Este fato é representativo mesmo se considerando que as crianças com diagnóstico da infecção e ano de nascimento no período 1996-2002 tenham tido um risco significativamente menor de diagnóstico tardio. A tendência sustentada de alta proporção de crianças na categoria C após 1988, na série temporal de ano de nascimento, reforça a necessidade de qualificar o diagnóstico da infecção pelo HIV em mulheres e crianças. Esses achados são reforçados por outros estudos realizados na população de crianças³²⁷, mas também na adulta^{328;329}.

Estudo analisando 84.694 pessoas com mais de quinze anos de idade revelou que a contagem inicial de linfócitos T CD4+ de um terço dos pacientes apresentava menos de 200 células/mm³. Quando essa informação foi combinada ao número de indivíduos sintomáticos, 41% já tinham indicação para início imediato de TARV. Apesar do acesso universal à TARV, no Brasil, os resultados mostraram que uma alta proporção de pacientes inicia a TARV em um estágio avançado da doença, apontando a necessidade de desenvolvimento de estratégias para promover o diagnóstico precoce da infecção pelo HIV³²⁸. Outro estudo mais recente, baseado em 115.369 pessoas adultas, indicou uma proporção de 43,6% com início tardio do manejo da infecção pelo HIV com uma probabilidade de 16,5% de morte nos primeiros doze meses (IC 95%: 16,3-16,7). Ao comparar estes casos com aqueles que tiveram acesso oportuno, verificou-se que a razão de risco para óbito foi de 49,5 (IC 95%: 45,1-54,2)³²⁹.

Nesse último estudo em adultos, o percentual de risco de morte atribuível ao início tardio do manejo foi de 95,5%, traduzindo-se em 17.189 óbitos potencialmente evitáveis. Por sua vez, a prevenção dessas mortes teria reduzido o coeficiente de mortalidade por aids em 39,5% no período de 2003 a 2006. Incluindo os pacientes assintomáticos com contagens de linfócitos T CD4+ > 200 e ≤ 350 células/mm³ no grupo que iniciou tardiamente o manejo da infecção, essa proporção aumentou em 1,8%³²⁹.

No presente estudo em crianças, o atraso do diagnóstico da infecção pelo HIV esteve associado de forma significativa à maior probabilidade de evolução para óbito. A fração de óbitos que poderia ter sido evitada na população de crianças analisada se o diagnóstico da infecção pelo HIV tivesse sido oportuno seria de aproximadamente 69%. Para

tanto, é fundamental a qualificação da assistência materno-infantil, com ênfase no desenvolvimento das ações para prevenção da TV do HIV. Este dado, analisado de forma conjunta com os dados anteriormente discutidos, reforça a relevância do diagnóstico oportuno para as crianças²⁰⁵.

No Brasil, as ações direcionadas para a redução da TV do HIV foram operacionalizadas de forma mais consistente após 1999^{75; 83}. Nos primeiros anos da epidemia (1988 a 1993), a taxa de TV do HIV foi estimada em 16%⁸². Outro estudo nacional estimou taxas de 8,6% em 2000 e de 7,1% em 2001⁸¹. Estudo mais recente realizado no estado de São Paulo indicou uma taxa de 2,7% em 2006²⁶⁶. Mas, em um país com cerca de 190 milhões de habitantes e dimensões continentais, em associação a grandes desigualdades sociais, econômicas e culturais, observam-se diferentes padrões operacionais^{78; 79; 81; 263; 264; 267; 309}. Essa situação determina em grande parte o não alcance de um nível mais avançado de controle da TV do HIV no país bem como o manejo inadequado das crianças expostas, com ou sem infecção definida posteriormente.

A análise, incluindo as coortes de ano de nascimento, revelou uma situação pior para crianças menores de um ano de idade, com um risco 1,7 vezes maior de diagnóstico tardio, representando um fator significativamente associado ao diagnóstico tardio. Este achado corrobora a menor sobrevida verificada nessa população. Os dados disponíveis na literatura mostram que essas crianças apresentam maiores taxas de progressão da doença e de mortalidade, quando comparadas com crianças maiores^{13; 205; 208; 330}. A maior probabilidade de progressão clínica e de morte também é observada mesmo para aquelas que apresentam elevada contagem de linfócitos T CD4+¹¹³. Assim, considerando-se o elevado risco de progressão rápida nessa população de crianças, todas devem necessariamente receber TARV, independente da condição clínica, da contagem de linfócitos T CD4+ e da carga viral³³¹. Tal recomendação também é explicitada nas diretrizes brasileiras mais recentes (2009) para o tratamento de crianças infectadas pelo HIV¹⁷⁸.

A contagem de linfócitos T CD4+ representa um marco significativo para a análise do estado imunológico e para a tomada de decisão sobre o momento de início da TARV das crianças infectadas³³¹. Neste estudo, verificaram-se, para todas as faixas etárias e *status* atual, graves alterações imunológicas no momento da classificação clínica inicial da infecção pelo HIV, aumentando o risco de progressão para a morte sem a adoção de ARV. Por outro lado, a disponibilidade e realização mais significativa do exame de contagem de linfócitos T CD4+, no período de 1999 a 2002, amplia a possibilidade de diagnóstico oportuno da infecção pelo HIV e de seu manejo mais qualificado¹⁷⁸.

Outros fatores associados ao diagnóstico tardio foram: coortes de nascimento de 1989 a 1995 e de 1996 a 2002 e ano de diagnóstico da infecção pelo HIV, no período de 1996 a 2002. Esses achados reforçam a necessidade de ampliar o controle da TV do HIV, o tratamento da infecção pelo HIV frente às necessidades específicas de cada faixa etária, bem como o tratamento das doenças oportunistas em crianças ^{18; 83}.

A redução do diagnóstico tardio após HAART demonstra os resultados dos esforços da política brasileira para garantir o acesso universal após 1996 e pode justificar de forma adicional o grande aumento da sobrevida observada quando os dois estudos nacionais são comparados ³¹⁴. Além disso, no Segundo Estudo Nacional de Sobrevida em Crianças com Aids, foi observada melhora significativa no quadro clínico das crianças, provavelmente acompanhada por uma melhora similar na qualidade de vida delas ³¹⁴. Neste estudo, mesmo se considerando o diagnóstico tardio, uma proporção cada vez maior de crianças inicia a TARV mais precocemente desde 1996.

O diagnóstico precoce da infecção pelo HIV e o início oportuno da TARV potencialmente reduzem a mortalidade e aumentam a qualidade de vida das crianças, garantindo o adequado crescimento e desenvolvimento ^{66; 178; 183; 332}. Neste estudo, a diferença entre o momento do diagnóstico da infecção e o do nascimento indica melhor desempenho na coorte nascida de 1996 a 2002, a maioria ainda já no primeiro ano de vida. Em relação à série histórica relativa ao ano de diagnóstico da infecção pelo HIV, observa-se tendência de redução sustentada ao longo dos anos do diagnóstico tardio, apesar dos níveis superiores ao esperado. O pior desempenho se deu nas crianças nascidas antes de 1988: 75% das crianças foram diagnosticadas em até sete anos.

Diagnóstico e intervenção precoces adicionalmente preservam, restauram e melhoram o funcionamento do sistema imune, reduzindo a probabilidade de infecções oportunistas e possibilitando supressão máxima da replicação do HIV, por meio da redução do risco de resistência e toxicidade aos fármacos ^{67; 144; 205; 206}. Estudo baseado em coorte italiana composta por 1.402 crianças expostas ao HIV por TV, representativa dos períodos pré-HAART (1985 a 1995) e HAART (1996 a 2000 e 2001 a 2005) indicou redução progressiva na progressão para aids ¹⁸². No Brasil, estudo realizado no estado de Minas Gerais, com uma coorte de 371 crianças acompanhadas de 1989 a 2003 em um serviço de referência evidenciou que a eficácia de HAART esteve associada a uma redução significativa na incidência de infecções oportunistas ¹⁸⁷.

Desde 2006, para fortalecer as ações de controle da infecção pelo HIV, a política nacional de saúde expressa no “Pacto pela Vida” definiu como objetivos a redução da

mortalidade infantil como também a materna. Essas metas serviram de base para a estruturação do Plano Nacional para a Redução da Transmissão Vertical do HIV e da Sífilis no país em 2007^{70; 71; 85; 231}. Além disso, considerando as muitas conquistas na política nacional de saúde no Brasil após 2002, especialmente na ampliação da estratégia de saúde da família e dos serviços de atenção especializada para a população pediátrica, esses cenários podem ter sido modificados³³³, apesar das evidências anteriores, durante o período desses dois estudos³³⁴.

5.6 Ocorrência de Doenças Oportunistas Definidoras de Aids

Esta análise representa a primeira evidência de base populacional sobre a ocorrência e as tendências de doenças oportunistas definidoras de aids em crianças brasileiras, expostas ao HIV por TV. A segunda coorte nacional do Estudo Nacional de Sobrevida em Crianças com Aids indica maior proporção de crianças expostas à TARV, em comparação com a coorte do primeiro estudo (65% *versus* 35%). Apesar da redução significativa da ocorrência de condições oportunistas, essas doenças ainda representam eventos importantes para a morbidade relacionada à aids, verificando-se mais da metade das crianças com pelo menos um evento na coorte de crianças mais recente, com uma ocorrência significativamente menor na segunda coorte nacional.

O impacto da HAART na redução em crianças da progressão para aids foi descrita previamente em vários estudos^{18; 66; 143; 182; 183; 192; 204; 206; 208; 335}, mesmo em países em desenvolvimento^{181; 204; 332}. Porém, poucos estudos de base populacional avaliaram claramente as mudanças no padrão de ocorrência de doenças associadas à infecção pelo HIV/aids^{110; 182; 185; 187}. A presente análise indica redução significativa na ocorrência de todas as doenças oportunistas na era HAART: crianças que nasceram e tiveram o diagnóstico da infecção HIV ou iniciaram TARV após 1996 apresentaram chance significativamente menor de desenvolver doenças oportunistas. No entanto, foi identificada manutenção da importância de alguns eventos específicos, como doenças bacterianas invasivas.

Em uma coorte representativa de crianças expostas ao HIV por meio de TV nas eras pré-HAART e HAART, evidenciou-se redução gradual da taxa de ocorrência de eventos clínicos específicos, de forma semelhante a esta análise, com persistência de elevada proporção de infecções bacterianas graves, particularmente pneumonia¹⁸². No Brasil, estudo

conduzido em centro de referência comprovou a eficácia da HAART em crianças observadas no período de 1989 a 2003, com a evidência de associação a uma redução significativa na incidência de infecções oportunistas ¹⁸⁷.

As principais condições oportunistas identificadas nos dois períodos foram: infecção bacteriana (excluindo-se meningite e sepse), pneumonia por *P. jirovecii* e meningite/sepse bacteriana. As análises comparativas indicam redução estatisticamente significativa para infecção bacteriana invasiva (exceto meningite e sepse), pneumonia por *P. jirovecii*, meningite ou sepse bacteriana, criptosporidiose e criptococose.

Em contraste com os estudos citados anteriormente, observou-se nesta análise que 13% das crianças ainda apresentavam pneumonia por *P. jirovecii* na era HAART, refletindo o diagnóstico e o tratamento não oportunos da infecção pelo HIV, apesar da redução significativa na incidência deste evento. De forma adicional, a proporção de crianças com criptosporidiose foi significativamente reduzida (mais de cinco vezes), como observado em outros estudos ^{146; 149}. Para outras doenças (excluindo-se criptococose), apesar da indicação de redução na proporção de casos na era HAART, não houve diferença significativa entre os períodos analisados, indicando a necessidade de qualificar a atenção a essas crianças.

Uso de TARV em geral, uso de TARV na era HAART, diagnóstico de aids no período 1999 a 2002 e diagnóstico da infecção após a disponibilidade de HAART estiveram relacionados à menor frequência de condições oportunistas. Aproximadamente 70% das crianças infectadas em ambos os grupos foram diagnosticadas na era HAART. As crianças com infecção pelo HIV diagnosticada entre 1996 e 2002 têm uma chance três vezes menor de apresentar infecções oportunistas, em comparação com aquelas que nasceram antes da disponibilidade de qualquer ARV. Assim, elas tiveram a chance de ser diagnosticadas, acompanhadas laboratorialmente (contagem de linfócitos T CD4+ e carga viral do HIV-1) e tratadas, mesmo em estágios avançados, considerando as condições estruturais no Brasil ^{71; 86}.

Questões operacionais relativas aos serviços de saúde analisadas neste estudo, como atenção pré-natal e adoção do aleitamento materno, não estiveram significativamente associadas à ocorrência de doenças oportunistas. Apesar dos avanços ⁸⁰, há indicativos consistentes de falhas operacionais no desenvolvimento dessas ações ^{80; 266}. A presente análise aponta para uma associação expressiva entre a não aplicação de qualquer medida que vise à prevenção da TV (pré-natal, parto ou manejo da criança) e a ocorrência desses eventos clínicos. Uma pequena proporção de crianças teve a oportunidade de realizar tais ações, com grande possibilidade de terem sido incluídas no monitoramento de rotina de crianças expostas

ao HIV por TV, aumentando a chance de desenvolver doenças oportunistas prevenidas pela adoção de intervenções oportunas.

Crianças com menos de um ano de idade apresentaram uma chance significativa de ocorrência de doenças oportunistas em comparação com crianças de 1 a 5 anos e de 6 a 12 anos. Como discutido anteriormente, essa população de crianças é conhecida como a que tem a progressão mais rápida para a aids, indicando fortes evidências da eficácia do tratamento introduzido precocemente^{205; 208; 330}, o que indica a necessidade de intervenções precoces para o manejo adequado da infecção pelo HIV. Com base nessas evidências, desde 2009, o Brasil adota medidas em suas diretrizes terapêuticas definindo o tratamento a todas as crianças menores de um ano, independentemente da clínica, da classificação imunológica ou da carga viral do HIV¹⁷⁸. Reforçando as evidências anteriores, a presente análise mostra uma associação negativa com a ocorrência de infecções oportunistas nas crianças nascidas nos anos mais recentes e naquelas que permaneceram vivas durante o acompanhamento definido nas duas coortes.

Considerando o período desta análise (1983 a 2007) e o avanço da política brasileira para o controle e manejo da infecção pelo HIV/aids, os anos mais recentes (após 2002) podem ter, possivelmente, um padrão diferente de ocorrência de doenças oportunistas, indicando a necessidade de estudos adicionais. Ressalta-se novamente que, em um cenário com redução da incidência da infecção pelo HIV em crianças, existe uma clara necessidade de manter um nível de sensibilidade da rede de atenção no que se refere à abordagem delas.

5.7 Limitações do Estudo

As abordagens empreendidas nas etapas deste estudo estão sujeitas a limitações. Em relação ao primeiro bloco de etapas, a análise dos dados nacionais de morbimortalidade em uma série histórica ampla (1984 a 2008 e 1999 a 2007), relacionados ou não à aids em crianças, tem como principal limitação as bases de dados secundárias utilizadas.

Apesar da representatividade populacional no país e do amplo acesso disponibilizado às bases de dados do SIM e do SINAN (relacionado ou não a outras bases, como SISCEL/SICLOM/SIM), questões como qualidade dos registros, cobertura diferenciada dos referidos sistemas em diferentes momentos do tempo e locais e limitação de dados com maior poder explicativo, inserem-se entre essas limitações³³⁶.

Ao longo das séries históricas consideradas para análise, podem ter ocorrido variações de sensibilidade e especificidade em termos da análise e registro das causas de morte ⁶⁵. A qualidade dos dados utilizados pode também ter influenciado as análises de tendência, sobretudo nas regiões Norte e Nordeste, onde reconhecidamente existem problemas com a cobertura e a qualidade dos registros em saúde, como por exemplo, a mortalidade. Em geral, a subnotificação no SIM foi estimada em cerca de 25% para a região Norte e em 29% na Nordeste para as crianças menores de um ano ²⁹¹. Outro estudo avaliando as informações do SIM verificou que para o Brasil, 12% dos dados da população apresentam grandes deficiências. Foi estimada uma variação da cobertura de óbitos infantis no país de 61,8% a 65,6%. A região Norte é a que possui as maiores deficiências, com 63% dos municípios com notificação inadequada (35% da população da região), seguida da Nordeste (29% da população). Por outro lado, na região Sul, somente 1% da população apresenta grande precariedade dos dados de óbitos, o que pode ter causado um viés no estudo, principalmente na comparação entre as regiões. O índice de adequação criado no estudo entre os estados variou de -28% no Maranhão a 94% no Rio de Janeiro ³³⁷.

Mesmo se considerando a potencial subnotificação de casos e óbitos nessas áreas, foi possível verificar uma tendência geral significativa de crescimento nessas regiões. Em relação aos dados de incidência, os resultados podem ser considerados mais representativos e válidos, dado o processo sistemático de relacionamento entre diferentes bases de dados que é empreendido desde o final dos anos 1990 ^{73; 84; 336}. Além disso, a demarcação da exposição ao HIV na maioria das crianças a partir da TV e o período de latência/indução relativamente menor em comparação com adultos para o diagnóstico da aids reduzem problemas relacionados à caracterização das tendências nas séries históricas.

Outra questão a ser considerada é que o fato de se ter optado por focar a dimensão regional, com não incorporação dos contextos locais (municipais), provavelmente limitou uma definição mais precisa das desigualdades. Na perspectiva de um estudo ecológico, a inferência dos resultados verificados para a realidade local deve ser avaliada de forma cuidadosa ³³⁸. Apesar disso, considerando-se o número reduzido de estudos de base populacional relativos à morbimortalidade em crianças com aids, esta investigação contribui para uma abordagem inicial com vistas a subsidiar o processo de monitoramento e avaliação da epidemia no país, sinalizando para a necessidade de aprofundamento de estudos em níveis mais detalhados.

Para a abordagem de causas múltiplas de morte não relacionadas à infecção pelo HIV/aids, apesar das potencialidades dessa abordagem ^{285; 339; 340}, não foi utilizada nenhuma

modalidade de controle para fatores de confusão ⁶⁵. Como exemplo, pode ter havido mudanças em termos do padrão de registro ao longo do tempo de eventos clínicos nas declarações de óbito, relacionados ou não à infecção pelo HIV/aids. Considerando-se a política nacional vigente, a maioria das crianças que evoluiu para óbito teve a oportunidade de acesso à TARV. Reconhece-se que, em algumas áreas no Brasil, as crianças ainda são diagnosticadas em uma fase tardia da infecção, por vezes, já próximo ao momento da morte. Também, aspectos relativos ao estilo de vida das crianças e de suas famílias não foram incluídos nesta análise a fim de ampliar a capacidade interpretativa dos achados.

Crítérios diagnósticos e de classificação das doenças podem se modificar ao longo do tempo e enviesar tendências observadas nos coeficientes ³³⁸. Além das questões operacionais do sistema, em relação aos dados de morbidade utilizados nas etapas do bloco 1 (e na definição das bases populacionais para os estudos nacionais de sobrevivência, no bloco 2), acrescentam-se as mudanças de critérios para definição de aids em crianças no país (1988, 1994, 2000 e 2004), que tiveram o objetivo de ampliar a sensibilidade para captação de casos dentro da realidade do país e a comparabilidade internacional ⁸³. Para os óbitos, a transição da CID-9 para a CID-10 em 1996 gerou a inserção de um agrupamento contendo cinco categorias (B20 a B24) e várias subcategorias com ampliação da sensibilidade, apesar das limitações ainda verificadas ³⁴¹.

Para as etapas do bloco 2 deste estudo, envolvendo as bases de dados dos estudos nacionais de sobrevivência, existem aspectos relacionados àquelas do bloco 1. No processo inicial de definição da população do estudo, quase um terço dos casos potenciais teve que ser excluído devido à má qualidade na base de dados original (SINAN) e nos registros oriundos dos serviços de saúde responsáveis pelo seguimento dos casos. Identificou-se a presença de duplicidades e inconsistências no banco de dados do SINAN como a existência no banco de dados de crianças expostas ao HIV, mas não infectadas, e de crianças infectadas, mas sem aids. Consideradas em conjunto, essas questões reforçam a necessidade de qualificar a documentação do processo de atenção e de melhorar as ações de investigação da vigilância epidemiológica.

Enquanto esses fatores podem ter afetado a estimativa de sobrevivência, eles não explicam o aumento verificado no Segundo Estudo Nacional de Sobrevivência em Crianças com Aids, a menos que a magnitude do viés tenha aumentado de forma substancial ao longo do tempo ³¹⁴. Apesar dessas questões, a utilização dessa base de dados tem a vantagem de ser representativa da população brasileira, por isso, são utilizadas de forma consistente em vários estudos estratégicos no país ^{70; 71; 75; 85}. As estratégias utilizadas para ampliação da

consistência e da qualidade dos dados ao longo do estudo podem ter minimizado esses efeitos. Ressalta-se que as estratégias adotadas pelo MS na base de dados de aids representativa deste estudo também podem ter colaborado para a melhora da qualidade^{73; 84}.

As crianças diagnosticadas com infecção pelo HIV, mas sem diagnóstico de aids, não foram incluídas no estudo. Como os casos não são notificados oficialmente até que os critérios para a aids sejam definidos, somente é possível utilizar os dados relativos às crianças com aids como indicadores da magnitude da infecção por HIV para elaborar estimativas de sobrevida, o que representa uma limitação na interpretação dos dados. Assim, o grau de melhoria e os níveis atuais de sobrevida obtidos são de difícil comparação com dados internacionais a partir de grandes coortes de natureza prospectiva: a maioria das publicações que analisam o tempo de sobrevida dos casos de aids em crianças expostas ao HIV por TV é baseada em coortes de crianças infectadas pelo HIV, identificadas já ao nascimento ou logo depois. De uma forma geral, o tempo de sobrevida é geralmente calculado a partir do nascimento ou da data de infecção pelo HIV, em vez da data do diagnóstico de aids, base referencial neste estudo.

Ressalta-se ainda que este estudo de sobrevida limitou sua análise ao aspecto quantitativo, sem integrar questões relacionadas à qualidade da vida estendida das crianças e à adesão medicamentosa. Considerando os novos cenários da infecção pelo HIV/aids em crianças, trata-se de uma temática cada vez mais necessária no país^{18; 83; 178}.

Problemas com a qualidade e o acesso aos registros médicos de casos em termos de organização de arquivos foram observados em alguns serviços ao longo do estudo de sobrevida. Isso inclui os dados disponíveis sobre fatores epidemiológicos (questões relacionadas à mãe e à família, entre outras) e fatores clínicos (registro de datas importantes relacionadas a eventos clínicos ou a terapias aprovadas, transferências, situação atual das crianças, entre outros). Outro fator envolvido em um trabalho dessa magnitude foi a dificuldade de acompanhar a evolução de cada caso em realidades distintas. Esta situação está relacionada a mudanças no local de atendimento médico de crianças após a apresentação, existência e documentação do seguimento clínico, dentre outras.

As crianças das duas coortes nacionais tiveram chances diferenciadas de captação pelo sistema em virtude da mudança dos critérios de diagnóstico de aids: até 1999, as crianças eram definidas como tendo aids basicamente a partir de critérios clínicos. A partir de 2000, foi introduzido o critério de definição de casos baseado na contagem de linfócitos T CD4+, seguindo a classificação do CDC de 1994, em paralelo às iniciativas do governo brasileiro para a ampliação da cobertura deste exame no SUS. Tal mudança poderia ter gerado, por

exemplo, uma captação mais precoce dos casos de aids na segunda coorte, entretanto, na análise relativa à ocorrência de diagnóstico tardio e de doenças definidoras de aids, são verificadas proporções elevadas desses eventos.

No caso da análise das doenças definidoras, a maioria das crianças teve diagnóstico de infecções oportunistas de uma forma presuntiva em ambos os períodos (88% *versus* 80%), mesmo se considerando a redução desta modalidade de diagnóstico e o aumento do diagnóstico definitivo na segunda coorte. Este fato também foi observado em outro estudo no Brasil, onde 70% dos casos foram diagnosticados presuntivamente em um serviço de saúde de referência¹⁸⁷. Esta situação pode ter contribuído nesta análise para uma superestimativa da frequência de condições oportunistas, principalmente de doenças bacterianas, mesmo se se considerar apenas o primeiro episódio.

A abordagem de crianças com doenças graves na rotina pode justificar esse tipo de diagnóstico, tendo em vista a dificuldade de diagnóstico em alguns casos, a natureza de cada doença específica (especialmente a gravidade), as condições técnicas, tais como disponibilidade de acesso a exames complementares de maior complexidade, e a experiência dos profissionais de saúde no manejo da infecção pelo HIV/aids em crianças. Além disso, questões como subnotificação de eventos clínicos e perda de seguimento de algumas crianças durante os períodos previstos nos dois estudos de sobrevivência podem ter contribuído para a ocorrência de vieses.

Apesar de todas as limitações potenciais, as diferentes abordagens na presente tese agregam novas evidências relativas às crianças infectadas pelo HIV/aids no país, envolvendo diferentes aspectos da vida da criança, de sua mãe e de sua família.

6 CONCLUSÕES

A magnitude da aids em crianças é maior nas regiões mais desenvolvidas do país, mas indica-se a necessidade de garantir que os resultados positivos da adoção da HAART alcancem também as regiões menos desenvolvidas.

O aumento dos coeficientes de incidência e de mortalidade na era HAART é indicativo do fortalecimento da vigilância epidemiológica, da mudança de critérios de definição de casos de aids e das ações para redução da TV do HIV no país, com maior captação de casos e óbitos em crianças infectadas.

Casos e óbitos acumulados relacionados à aids em crianças distribuem-se de forma não homogênea pelo país, com maior magnitude nas regiões mais desenvolvidas (Sudeste e Sul) e, na sequência, nas regiões Nordeste, Centro-Oeste e Norte.

O padrão diferenciado entre as regiões, comparando-se os períodos pré-HAART e HAART reflete-se em pior cenário nas regiões Norte e Nordeste, mais favorável na Sudeste e intermediário na Sul e Centro-Oeste, principalmente para incidência e grupo etário de 0 a 4 anos.

Em todas as regiões do país têm-se tendências temporais de crescimento da morbimortalidade na era pré-HAART, mas de forma diferencial: maior nas regiões Sudeste e Sul, seguidas pelas regiões Centro-Oeste, Nordeste e Norte. Tais tendências refletem a maior dinâmica de transmissão do início da epidemia nas regiões mais desenvolvidas e de progressão lenta nas menos desenvolvidas. Este cenário pode ter contribuído para um padrão diferencial de execução das ações de controle e mobilização social no país.

Na era HAART, para crianças de 0 a 12 anos, a região Norte apresentou aumento da incidência e a Nordeste, estabilização. As demais regiões redução. Para crianças de 0 a 4 anos, as regiões Norte e Sul tiveram aumento significativo; a Nordeste estabilização/redução, enquanto as demais, redução, com maior magnitude na região Sudeste. Padrões e tendências mais favoráveis verificados na região Sudeste para a morbimortalidade ressaltam a necessidade de manter os esforços para o controle, em especial a sensibilidade e o

desempenho da rede do SUS para um evento rumo à eliminação como problema de saúde pública no país. Abrem-se novas questões como o manejo longitudinal das crianças com infecção de longo prazo.

O cenário verificado na região Sul aponta a necessidade de enfrentamento da transmissão do HIV entre UDI, jovens e populações mais pobres e vulneráveis. Insere-se a necessária ampliação da discussão nessa região sobre o papel potencial da circulação de subtipos do HIV-1, em especial do subtipo C, na dinâmica de transmissão nas crianças em diferentes contextos sociais, econômicos e culturais. Indica-se, portanto, o necessário ajuste das abordagens de controle às diferentes realidades locais.

No Brasil, o uso de HAART em crianças está associado a uma redução significativa na mortalidade pelo HIV/aids, como causa básica e como causas múltiplas. Reforça-se, portanto, a importância da política nacional de acesso universal à TARV. A inserção de uma análise mais sensível para a mortalidade possibilita um melhor delineamento dos impactos positivos dessa política, agregando evidências adicionais à resposta brasileira à aids.

Entretanto, as regiões Norte e Nordeste mantiveram a tendência de aumento da mortalidade pré-HAART, enquanto as demais de redução. Essa tendência diferencial provavelmente é o resultado de diferentes graus de implementação das ações para prevenção da TV do HIV, diagnóstico e manejo oportuno da infecção (em especial a adoção e o acompanhamento da TARV), prevenção da transmissão sexual e enfrentamento da vulnerabilidade feminina para a infecção.

Os distintos padrões de morbimortalidade agregam evidências relativas às desigualdades em saúde existentes e indicam a necessidade de potencializar a rede de serviços de saúde, com ênfase especial nas regiões menos desenvolvidas.

A mortalidade por condições não relacionadas ao HIV/aids como causa múltipla indica estabilização. Existe uma necessidade de integrar as ações de controle da infecção pelo HIV/aids com outros programas nacionais de saúde, voltados para condições crônicas em crianças. Análises futuras agregando períodos mais recentes que reflitam maior tempo de

sobrevida nas crianças (e de experiência com HIV e a HAART) evidenciarão provavelmente a maior participação desses eventos como causas de óbitos (e de morbidade).

Apesar da maioria das crianças no segundo estudo ter nascido na era HAART e de suas mães terem realizado pré-natal, grande parte foi amamentada e não realizou qualquer intervenção materno-infantil para prevenção da TV. Há uma clara necessidade no país de qualificar o pré-natal e de potencializar as ações de controle da TV do HIV, em especial nas regiões menos desenvolvidas; essas ações devem ser aninhadas à qualificação do seguimento da criança exposta e de manejo oportuno de todas as crianças infectadas pelo HIV, com pronta adoção de TARV. Reforça-se a necessidade de qualificar a atenção à saúde das mulheres, incluindo a abordagem do direito reprodutivo e do planejamento familiar.

A estimativa da probabilidade de sobrevida em 60 meses em crianças do Segundo Estudo Nacional de Sobrevida em Crianças com Aids reforçou a tendência significativa de ampliação a partir da análise integrada ao primeiro estudo.

A menor sobrevida esteve associada à idade menor de um ano, categoria clínica inicial C, presença de doenças definidoras e não utilização de TARV. Deve-se ampliar a atenção às crianças infectadas com menos de um ano e as ações para diagnóstico e manejo precoces da infecção pelo HIV e de doenças oportunistas.

As duas coortes nacionais apresentaram proporção considerável de diagnóstico tardio, apesar do menor risco naquelas do segundo estudo e na era HAART. Apesar da redução da proporção de crianças com condições oportunistas (global e por cada condição), a maioria das crianças apresentou doença oportunista. Esforços devem ser envidados para prevenção da TV, diagnóstico oportuno da infecção e qualificação do manejo das crianças infectadas, em especial a adoção também oportuna de HAART e de profilaxia/tratamento de doenças oportunistas.

Verifica-se ainda ocorrência em níveis elevados de diagnóstico tardio e de doenças oportunistas na maioria das crianças da coorte mais recente, na era HAART. Mas, a maioria realizou profilaxia de doenças oportunistas e, principalmente, TARV. A adoção da HAART, mesmo em fases avançadas da infecção pelo HIV, teve impacto positivo considerável na redução da morbimortalidade relacionada à aids, com aumento da sobrevida.

Estes achados demonstram para a comunidade nacional e internacional a viabilidade de incorporação dessas ações mesmo em um país com grandes desigualdades sociais.

Infecção bacteriana (em especial pneumonia), pneumonia por *P. jirovecii* e meningite/sepsis bacteriana mantêm sua importância no país, apesar da redução na era HAART. A manutenção destas condições reforça a fase avançada de imunodeficiência ao diagnóstico e a necessidade de diagnóstico e manejo oportunos da infecção.

Ter idade menor de um ano esteve fortemente associado ao diagnóstico tardio da infecção e à ocorrência de doenças definidoras de aids. Considerando-se que as crianças foram expostas ao HIV por TV, a progressão rápida da infecção associada à captação tardia delas potencializa uma abordagem não oportuna. Estes dados corroboram a menor sobrevivência registrada. As novas diretrizes mundiais e nacionais ampliam a intervenção com TARV nessa população e devem apresentar impacto significativo em futuros estudos.

A maior disponibilidade da primeira contagem de linfócitos T CD4+ no período de 1999 a 2002 não foi traduzida em captação precoce dos casos de aids, pois a maioria das crianças apresentava-se com imunodeficiência grave.

Ocorrência de diagnóstico tardio e de doenças definidoras esteve associada à maior probabilidade de óbito. A fração de óbitos que poderia ter sido evitada com diagnóstico oportuno é de quase 70%. Ampliar o investimento para prevenção da TV e diagnóstico da infecção é fortemente justificável, com grande impacto do ponto de vista da saúde individual e coletiva.

Sinaliza-se para a necessidade de garantia da atenção integral às crianças, infectadas envolvendo ações qualificadas para diagnóstico/tratamento da infecção e doenças oportunistas, mas também redução das desigualdades com ações intersetoriais para educação, segurança alimentar, habitação, reabilitação e qualidade de vida.

O desempenho dos serviços de saúde deve ser reforçado para atenção materno-infantil e planejamento familiar, incluindo de forma equitativa tecnologias de saúde validadas, integrando atenção primária e serviços especializados, famílias, instituições e comunidades

que cuidam de crianças portadoras do HIV. Isto inclui também a necessidade de qualificar os registros do seguimento da criança.

Apesar do significativo papel da HAART na redução da morbimortalidade e na ampliação da sobrevida reconhece-se a existência de riscos competitivos nos cenários epidemiológicos do país. Indica-se a necessidade de estudos para avaliação da qualidade de vida e da apropriação/aplicação das intervenções.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 THE JOINT UNITED NATIONS PROGRAM ON HIV/AIDS. **Global Report: UNAIDS report on the global AIDS epidemic 2010**. [S.l.], 364 p. 2010.
- 2 CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Pneumocystis pneumonia – Los Angeles. **MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.**, v. 30, n. 21, p. 250-252, 1981.
- 3 _____. Kaposi's sarcoma and Pneumocystis pneumonia among homosexual men – New York City and California. **MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.**, v. 30, n. 25, p. 305-308, 1981.
- 4 GOTTLIEB, M. S.; SCHROFF, R.; SCHANKER, H. M.; WEISMAN, J. D.; FAN, P. T.; WOLF, R. A.; SAXON, A. Pneumocystis carinii pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men: evidence of a new acquired cellular immunodeficiency. **N. Engl. J. Med.**, v. 305, n. 24, p. 1425-1431, 1981.
- 5 BARRE-SINOUSSE, F.; CHERMANN, J. C.; REY, F.; NUGEYRE, M. T.; CHAMARET, S.; GRUEST, J.; DAUGUET, C.; AXLER-BLIN, C.; VEZINET-BRUN, F.; ROUZIOUX, C.; ROZENBAUM, W.; MONTAGNIER, L. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). **Science**, v. 220, n. 4599, p. 868-871, 1983.
- 6 LEVY, J. A. HIV pathogenesis: 25 years of progress and persistent challenges. **AIDS**, v. 23, n. 2, p. 147-160, 2009.
- 7 CLEARY, S. Equity and efficiency in scaling up access to HIV-related interventions in resource-limited settings. **Curr. Opin. HIV AIDS**, v. 5, n. 3, p. 210-214, 2010.
- 8 RUBIN, M. S.; COLEN, C. G.; LINK, B. G. Examination of inequalities in HIV/AIDS mortality in the United States from a fundamental cause perspective. **Am. J. Public Health**, v. 100, n. 6, p. 1053-1059, 2010.
- 9 THE UNITED NATIONS CHILDREN'S FUND. **Children and AIDS – fifth Stocktanking Report, 2010**. New York: UNICEF, UNAIDS, WHO, UNFPA, UNESCO, 2010.

- 10 PIOT, P.; KAZATCHKINE, M.; DYBUL, M.; LOB-LEVYT, J. AIDS: lessons learnt and myths dispelled. **Lancet**, v. 374, n. 9685, p. 260-263, 2009.
- 11 BERTOZZI, S. M.; MARTZ, T. E.; PIOT, P. The evolving HIV/AIDS response and the urgent tasks ahead. **Health Aff. (Millwood)**, v. 28, n. 6, p. 1578-1590, 2009.
- 12 CHEQUER, P.; RAMOS JR., A. N. Epidemiología de la Infección en el Mundo. In: BENETUCCI, J. (Ed.). **SIDA y Enfermedades Asociadas**. 3 ed. Buenos Aires: Fundación de Ayuda al Inmunodeficiente, v.1, 2008. p. 21-41.
- 13 NEWELL, M. L.; COOVADIA, H.; CORTINA-BORJA, M.; ROLLINS, N.; GAILLARD, P.; DABIS, F. Mortality of infected and uninfected infants born to HIV-infected mothers in Africa: a pooled analysis. **Lancet**, v. 364, n. 9441, p. 1236-1243, 2004.
- 14 WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Antiretroviral therapy for HIV infection in infants and children: towards universal access – recommendations for a public health approach – 2010 revision**. Geneva, 2010.
- 15 THE JOINT UNITED NATIONS PROGRAM ON HIV/AIDS. **Getting to zero: 2011-2015 strategy** Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). Geneva, 2010.
- 16 JAMIESON, D. J.; CLARK, J.; KOURTIS, A. P.; TAYLOR, A. W.; LAMPE, M. A.; FOWLER, M. G.; MOFENSON, L. M. Recommendations for human immunodeficiency virus screening, prophylaxis, and treatment for pregnant women in the United States. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, v. 197 Suppl. 3, p. S26-32, 2007.
- 17 DAO, H.; MOFENSON, L. M.; EKPINI, R.; GILKS, C. F.; BARNHART, M.; BOLU, O.; SHAFFER, N. International recommendations on antiretroviral drugs for treatment of HIV-infected women and prevention of mother-to-child HIV transmission in resource-limited settings: 2006 update. **Am. J. Obstet. Gynecol.**, v. 197 Suppl. 3, p. S42-55, 2007.
- 18 HAZRA, R.; SIBERRY, G. K.; MOFENSON, L. M. Growing up with HIV: children, adolescents, and young adults with perinatally acquired HIV infection. **Annu. Rev. Med.**, v. 61, p. 169-185, 2010.
- 19 MOFENSON, L. M. Protecting the next generation – eliminating perinatal HIV-1 infection. **N. Engl. J. Med.**, v. 362, n. 24, p. 2316-2318, 2010.

- 20 SORDO DEL CASTILLO, L.; RUIZ-PEREZ, I.; OLRV DE LABRY LIMA, A. Biological, psychosocial, therapeutic and quality of life inequalities between HIV-positive men and women – a review from a gender perspective. **AIDS Rev.**, v. 12, n. 2, p. 113-120, 2010.
- 21 WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Guidance on global scale-up of the prevention of mother-to-child transmission of HIV:** towards universal access for women, infants and young children and eliminating HIV and AIDS among children. Geneva, 2007.
- 22 _____. **Towards universal access:** scaling up priority HIV/AIDS interventions in the health sector: progress report, September 2009. Geneva, 2009.
- 23 SPENSLEY, A.; SRIPATANA, T.; TURNER, A. N.; HOBLITZELLE, C.; ROBINSON, J.; WILFERT, C. Preventing mother-to-child transmission of HIV in resource-limited settings: the Elizabeth Glaser Pediatric AIDS Foundation experience. **Am. J. Public Health**, v. 99, n. 4, p. 631-637, 2009.
- 24 CONNOR, E. M.; SPERLING, R. S.; GELBER, R.; KISELEV, P.; SCOTT, G.; O’SULLIVAN, M. J.; VANDYKE, R.; BEY, M.; SHEARER, W.; JACOBSON, R. L.; JIMENEZ, E.; O’NEILL, E.; BAZIN, B.; DELFRAISSY, J. F.; CULNANE, M.; COOMBS, R.; ELKINS, M.; MOYE, J.; STRATTON, P.; BALSLEY, J. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group. **N. Engl. J. Med.**, v. 331, n. 18, p. 1173-1180, 1994.
- 25 THE UNITED NATIONS CHILDREN’S FUND **State of the world’s children special edition:** celebrating 20 years of the Convention on the Rights of the Child. New York, 2009.
- 26 WORLD HEALTH ORGANIZATION. **PMTCT strategic vision 2010-2015 – preventing mother-to-child transmission of HIV to reach the UNGASS and Millennium Development Goals:** moving towards the elimination of paediatric HIV, December 2009. Geneva, 2010.
- 27 RICHTER, L. An introduction to family-centred services for children affected by HIV and AIDS. **J. Int. AIDS Soc.**, v. 13 Suppl. 2, p. S1, 2010.
- 28 WANING, B.; DIEDRICHSEN, E.; JAMBERT, E.; BARNIGHAUSEN, T.; LI, Y.; POUW, M.; MOON, S. The global pediatric antiretroviral market: analyses of product availability and utilization reveal challenges for development of pediatric formulations and HIV/AIDS treatment in children. **BMC Pediatrics**, v. 10, p. 74, 2010.

- 29 NAKAKEETO, O. N.; UMARANAYAKE, L. The global strategy to eliminate HIV infection in infants and young children: a seven-country assessment of costs and feasibility. **AIDS**, v. 23, n. 8, p. 987-995, 2009.
- 30 HALPERIN, D. T.; STOVER, J.; REYNOLDS, H. W. Benefits and costs of expanding access to family planning programs to women living with HIV. **AIDS**, v. 23 Suppl, 1, p. S123-130, 2009.
- 31 CHOPRA, M.; DAVIAUD, E.; PATTINSON, R.; FONN, S.; LAWN, J. E. Saving the lives of South Africa's mothers, babies, and children: can the health system deliver? **Lancet**, v. 374, n. 9692, p. 835-846, 2009.
- 32 ORNE-GLIEMANN, J.; BECQUET, R.; EKOUEVI, D. K.; LEROY, V.; PEREZ, F.; DABIS, F. Children and HIV/AIDS: from research to policy and action in resource-limited settings. **AIDS**, v. 22, n. 7, p. 797-805, 2008.
- 33 STARFIELD, B. Improving equity in health: a research agenda. **Int. J. Health Serv.**, v. 31, n. 3, p. 545-566, 2001.
- 34 KAWACHI, I.; SUBRAMANIAN, S. V.; ALMEIDA-FILHO, N. A glossary for health inequalities. **J. Epidemiol. Community Health**, v. 56, n. 9, p. 647-652, 2002.
- 35 WHITEHEAD, M. The concepts and principles of equity and health. **Int. J. Health Serv.**, v. 22, n. 3, p. 429-445, 1992.
- 36 BRAVEMAN, P.; GRUSKIN, S. Defining equity in health. **J. Epidemiol. Community Health**, v. 57, n. 4, p. 254-258, 2003.
- 37 OLESKE, J.; MINNEFOR, A.; COOPER JR., R.; THOMAS, K.; DELA CRUZ, A.; AHDIEH, H.; GUERRERO, I.; JOSHI, V. V.; DESPOSITO, F. Immune deficiency syndrome in children. **JAMA**, v. 249, n. 17, p. 2345-2349, 1983.
- 38 RUBINSTEIN, A.; SICKLICK, M.; GUPTA, A.; BERNSTEIN, L.; KLEIN, N.; RUBINSTEIN, E.; SPIGLAND, I.; FRUCHTER, L.; LITMAN, N.; LEE, H.; HOLLANDER, M. Acquired immunodeficiency with reversed T4/T8 ratios in infants born to promiscuous and drug-addicted mothers. **JAMA**, v. 249, n. 17, p. 2350-2356, 1983.

- 39 MOFENSON, L. M. Prevention in neglected subpopulations: prevention of mother-to-child transmission of HIV infection. **Clin. Infect. Dis.**, v. 50 Suppl. 3, p. S130-148, 2010.
- 40 NÓBREGA, A. A.; OLIVEIRA, F. A.; GALVÃO, M. T.; MOTA, R. S.; BARBOSA, R. M.; DOURADO, I.; KENDALL, C.; KERR-PONTES, L. R. Desire for a child among women living with HIV/AIDS in northeast Brazil. **AIDS Patient Care STDs**, v. 21, n. 4, p. 261-267, 2007.
- 41 JOSEPH, S.; KIELMANN, K.; KUDALE, A.; SHEIKH, K.; SHINDE, S.; PORTER, J.; RANGAN, S. Examining sex differentials in the uptake and process of HIV testing in three high prevalence districts of India. **AIDS Care**, v. 22, n. 3, p. 286-295, 2010.
- 42 NEWELL, M. L. Prevention of mother-to-child transmission of HIV: challenges for the current decade. **Bull. World Health Organ.**, v. 79, n. 12, p. 1138-1144, 2001.
- 43 DUNN, D. T.; NEWELL, M. L.; ADES, A. E.; PECKHAM, C. S. Risk of human immunodeficiency virus type 1 transmission through breastfeeding. **Lancet**, v. 340, n. 8819, p. 585-588, 1992.
- 44 MOCROFT, A.; JOHNSON, M. A.; PHILLIPS, A. N. Factors affecting survival in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. **AIDS**, v. 10, n. 10, p. 1057-1065, 1996.
- 45 COOPER, E. R.; CHARURAT, M.; MOFENSON, L.; HANSON, I. C.; PITT, J.; DIAZ, C.; HAYANI, K.; HANDELSMAN, E.; SMERIGLIO, V.; HOFF, R.; BLATTNER, W. Combination antiretroviral strategies for the treatment of pregnant HIV-1-infected women and prevention of perinatal HIV-1 transmission. **J. Acquir. Immune Defic. Syndr.**, v. 29, n. 5, p. 484-494, 2002.
- 46 MOFENSON, L. M. Successes and challenges in the perinatal HIV-1 epidemic in the United States as illustrated by the HIV-1 Serosurvey of childbearing women. **Arch. Pediatr. Adolesc. Med.**, v. 158, n. 5, p. 422-425, 2004.
- 47 MOFENSON, L. M.; MCINTYRE, J. A. Advances and research directions in the prevention of mother-to-child HIV-1 transmission. **Lancet**, v. 355, n. 9222, p. 2237-2244, 2000.
- 48 EUROPEAN COLLABORATIVE STUDY. Children born to women with HIV-1 infection: natural history and risk of transmission. **Lancet**, v. 337, n. 8736, p. 253-260, 1991.

- 49 HAVENS, P. L.; MOFENSON, L. M. Evaluation and management of the infant exposed to HIV-1 in the United States. **Pediatrics**, v. 123, n. 1, p. 175-187, 2009.
- 50 MAHY, M.; STOVER, J.; KIRAGU, K.; HAYASHI, C.; AKWARA, P.; LUO, C.; STANECKI, K.; EKPINI, R.; SHAFFER, N. What will it take to achieve virtual elimination of mother-to-child transmission of HIV? An assessment of current progress and future needs. **Sex. Transm. Infect.**, v. 86 Suppl. 2, p. ii48-55, 2010.
- 51 DE LA CRUZ, N. G.; DAVIES, S. L.; STEWART, K. E. Religion, Relationships and Reproduction: Correlates of Desire for a Child Among Mothers Living with HIV. **AIDS Behav.**, v. 15, n. 6, p. 1233-1242, 2011.
- 52 MCCONNELL, M.; BAKAKI, P.; EURE, C.; MUBIRU, M.; BAGENDA, D.; DOWNING, R.; MATOVU, F.; THIGPEN, M. C.; GREENBERG, A. E.; FOWLER, M. G. Effectiveness of repeat single-dose nevirapine for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 in repeat pregnancies in Uganda. **J. Acquir. Immune Defic. Syndr.**, v. 46, n. 3, p. 291-296, 2007.
- 53 COUTSOUDIS, A.; ENGLAND, K.; ROLLINS, N.; COOVADIA, H.; NEWELL, M. L.; BLAND, R. Women's morbidity and mortality in the first 2 years after delivery according to HIV status. **AIDS**, v. 24, n. 18, p. 2859-2866, 2010.
- 54 KLINE, A.; STRICKLER, J.; KEMPF, J. Factors associated with pregnancy and pregnancy resolution in HIV seropositive women. **Soc. Sci. Med.**, v. 40, n. 11, p. 1539-1547, 1995.
- 55 BRYANT, A. S.; LEIGHTY, R. M.; SHEN, X.; READ, J. S.; BROUWERS, P.; TURPIN, D. B.; LARUSSA, P. S.; PACHECO-ACOSTA, E.; PAUL, M. E.; VAJARANANT, M.; TUOMALA, R. E. Predictors of repeat pregnancy among HIV-1-infected women. **J. Acquir. Immune Defic. Syndr.**, v. 44, n. 1, p. 87-92, 2007.
- 56 JOHNSON, K. B.; AKWARA, P.; RUTSTEIN, S. O.; BERNSTEIN, S. Fertility preferences and the need for contraception among women living with HIV: the basis for a joint action agenda. **AIDS**, v. 23 Suppl. 1, p. S7-17, 2009.
- 57 OLIVEIRA, F. A.; KERR-PONTES, L. R.; FROTA, A.; NÓBREGA, A.; BRUNO, Z.; LEITÃO, T. M. J.; KENDALL, C.; GALVÃO, M. HIV-positive women in northeast Brazil: tubal sterilization, medical recommendation and reproductive rights. **AIDS Care**, v. 19, n. 10, p. 1258-1265, 2007.

- 58 TODD, C. S.; STIBICH, M. A.; LAHER, F.; MALTA, M. S.; BASTOS, F. I.; IMBUKI, K.; SHAFFER, D. N.; SINEI, S. K.; GRAY, G. E. Influence of Culture on Contraceptive Utilization Among HIV-Positive Women in Brazil, Kenya, and South Africa. **AIDS Behav.**, v. 15, n. 2, p. 454-468, 2010.
- 59 MALTA, M.; TODD, C. S.; STIBICH, M. A.; GARCIA, T.; PACHECO, D.; BASTOS, F. I. Patient-provider communication and reproductive health among HIV-positive women in Rio de Janeiro, Brazil. **Patient. Educ. Couns.**, v. 81, n. 3, p. 476-482, 2010.
- 60 KAIDA, A.; GRAY, G.; BASTOS, F. I.; ANDIA, I.; MAIER, M.; MCINTYRE, J.; GRINSZTEJN, B.; STRATHDEE, S. A.; BANGSBERG, D. R.; HOGG, R. The relationship between HAART use and sexual activity among HIV-positive women of reproductive age in Brazil, South Africa, and Uganda. **AIDS Care**, v. 20, n. 1, p. 21-25, 2008.
- 61 MAIER, M.; ANDIA, I.; EMENYONU, N.; GUZMAN, D.; KAIDA, A.; PEPPER, L.; HOGG, R.; BANGSBERG, D. R. Antiretroviral therapy is associated with increased fertility desire, but not pregnancy or live birth, among HIV+ women in an early HIV treatment program in rural Uganda. **AIDS Behav.**, v. 13 Suppl. 1, p. S28-37, 2009.
- 62 ANDIA, I.; KAIDA, A.; MAIER, M.; GUZMAN, D.; EMENYONU, N.; PEPPER, L.; BANGSBERG, D. R.; HOGG, R. S. Highly active antiretroviral therapy and increased use of contraceptives among HIV-positive women during expanding access to antiretroviral therapy in Mbarara, Uganda. **Am. J. Public Health**, v. 99, n. 2, p. 340-347, 2009.
- 63 WARSZAWSKI, J.; TUBIANA, R.; LE CHENADEC, J.; BLANCHE, S.; TEGLAS, J. P.; DOLLFUS, C.; FAYE, A.; BURGARD, M.; ROUZIOUX, C.; MANDELROT, L. Mother-to-child HIV transmission despite antiretroviral therapy in the ANRS French Perinatal Cohort. **AIDS**, v. 22, n. 2, p. 289-299, 2008.
- 64 WHITMORE, S. K.; PATEL-LARSON, A.; ESPINOZA, L.; RUFFO, N. M.; RAO, S. Missed opportunities to prevent perinatal human immunodeficiency virus transmission in 15 jurisdictions in the United States during 2005-2008. **Women Health**, v. 50, n. 5, p. 414-425, 2010.
- 65 PACHECO, A. G.; TUBOI, S. H.; FAULHABER, J. C.; HARRISON, L. H.; SCHECHTER, M. Increase in non-AIDS related conditions as causes of death among HIV-infected individuals in the HAART era in Brazil. **PLoS One**, v. 3, n. 1, p. e1531, 2008.

- 66 PALLADINO, C.; BELLON, J. M.; JARRIN, I.; GURBINDO, M. D.; DE JOSE, M. I.; RAMOS, J. T.; GONZALEZ-IOME, M. I.; MELLADO, M. J.; BECEIRO, J.; DEL AMO, J.; MUNOZ-FERNANDEZ, M. A. Impact of highly active antiretroviral therapy (HAART) on AIDS and death in a cohort of vertically HIV type 1-infected children: 1980-2006. **AIDS Res. Hum. Retroviruses**, v. 25, n. 11, p. 1091-1097, 2009.
- 67 BRADY, M. T.; OLESKE, J. M.; WILLIAMS, P. L.; ELGIE, C.; MOFENSON, L. M.; DANKNER, W. M.; VAN DYKE, R. B. Declines in mortality rates and changes in causes of death in HIV-1-infected children during the HAART era. **J. Acquir. Immune Defic. Syndr.**, v. 53, n. 1, p. 86-94, 2010.
- 68 HOGAN, M. C.; FOREMAN, K. J.; NAGHAVI, M.; AHN, S. Y.; WANG, M.; MAKELA, S. M.; LOPEZ, A. D.; LOZANO, R.; MURRAY, C. J. Maternal mortality for 181 countries, 1980-2008: a systematic analysis of progress towards Millennium Development Goal 5. **Lancet**, v. 375, n. 9726, p. 1609-1623, 2010.
- 69 BRASIL. Ministério da Saúde. **Vigilância do HIV no Brasil: novas diretrizes**. AIDS. Brasília, 2002.
- 70 _____. **Boletim Epidemiológico AIDS e DST**. Brasília, jul./dez. 2008, jan./jul. 2009.
- 71 _____. **Resposta Brasileira 2008-2009**: relatório de progresso do país – metas e compromissos assumidos pelos Estados-Membros na Sessão Especial da Assembleia Geral das Nações Unidas sobre HIV/Aids, UNGASS – HIV/Aids. Brasília, 2010.
- 72 SZWARCOWALD, C. L.; SOUZA JÚNIOR, P. R. Estimativa da prevalência de HIV na população brasileira de 15 a 49 anos, 2004. **Boletim Epidemiológico AIDS e DST**, v. III, n. 1, p. 11-15, jan./jul. 2006.
- 73 FONSECA, M. G.; BASTOS, F. I. Twenty-five years of the AIDS epidemic in Brazil: principal epidemiological findings, 1980-2005. **Cad. Saúde Pública**, v. 23 Suppl. 3, p. S333-344, 2007.
- 74 HACKER, M. A.; KAIDA, A.; HOGG, R. S.; BASTOS, F. I. The first ten years: achievements and challenges of the Brazilian program of universal access to HIV/AIDS comprehensive management and care, 1996-2006. **Cad. Saúde Pública**, v. 23 Suppl. 3, p. S345-359, 2007.

- 75 BRASIL. Ministério da Saúde. **Boletim Epidemiológico AIDS e DST**, jul./dez. 2009, jan./jun. 2010.
- 76 SZWARCOWALD, C. L.; CASTILHO, E. A. Estimativa do numero de pessoas de 15 a 49 anos infectadas pelo HIV, Brasil – 1998. **Cad. Saúde Pública**, v. 16 Suppl. 1, p. 135-141, 2000.
- 77 SZWARCOWALD, C. L.; CARVALHO, A. C. Estimativa do número de indivíduos de 15 a 49 anos infectados pelo HIV, Brasil – 2000. **Boletim Epidemiológico AIDS**, v. XIV, n. 1, p. 35-40, jan./mar. 2001.
- 78 SZWARCOWALD, C. L.; BARBOSA JÚNIOR, A.; SOUZA JÚNIOR, P. R.; LEMOS, K. R.; FRIAS, P. G.; LUHM, K. R.; HOLCMAN, M. M.; ESTEVES, M. A. HIV testing during pregnancy: use of secondary data to estimate 2006 test coverage and prevalence in Brazil. **Braz. J. Infect. Dis.**, v. 12, n. 3, p. 167-172, 2008.
- 79 BARBOSA JÚNIOR, A.; SZWARCOWALD, C. L.; PASCUM, A. R.; SOUZA JÚNIOR, P. B. Tendências da epidemia de AIDS entre subgrupos sob maior risco no Brasil, 1980-2004. **Cad. Saúde Pública**, v. 25, n. 4, p. 727-737, 2009.
- 80 RAMOS JR., A. N.; MATIDA, L. H.; SARACENI, V.; VERAS, M. A.; PONTES, R. J. Control of mother-to-child transmission of infectious diseases in Brazil: progress in HIV/AIDS and failure in congenital syphilis. **Cad. Saúde Pública**, v. 23 Suppl. 3, p. S370-378, 2007.
- 81 MENEZES-SUCCI, R. C. Mother-to-child transmission of HIV in Brazil during the years 2000 and 2001: results of a multi-centric study. **Cad. Saúde Pública**, v. 23 Suppl. 3, p. S379-389, 2007.
- 82 TESS, B. H.; RODRIGUES, L. C.; NEWELL, M. L.; DUNN, D. T.; LAGO, T. D. Breastfeeding, genetic, obstetric and other risk factors associated with mother-to-child transmission of HIV-1 in Sao Paulo State, Brazil. Sao Paulo Collaborative Study for Vertical Transmission of HIV-1. **AIDS**, v. 12, n. 5, p. 513-520, 1998.
- 83 RAMOS JR., A. N.; MATIDA, L. H.; HEARST, N.; HEUKELBACH, J. AIDS in Brazilian children: history, surveillance, antiretroviral therapy and epidemiological transition. **AIDS Patient Care STDs**, v. 25, n. 4, p. 245-255, 2011.

- 84 FONSECA, M. G.; COELI, C. M.; LUCENA, F. F.; VELOSO, V. G.; CARVALHO, M. S. Accuracy of a probabilistic record linkage strategy applied to identify deaths among cases reported to the Brazilian AIDS surveillance database. **Cad. Saúde Pública**, v. 26, n. 7, p. 1431-1438, 2010.
- 85 BRASIL. Ministério da Saúde. **Resposta Brasileira 2005/2007**: relatório de progresso do país – metas e compromissos assumidos pelos Estados-Membros na Sessão Especial da Assembleia Geral das Nações Unidas sobre HIV/Aids, UNGASS – HIV/Aids. Brasília, 2008.
- 86 _____. **Acesso universal no Brasil**: cenário atual, conquistas, desafios e perspectivas – 2010. Brasília, 2010.
- 87 BASTOS, F. I.; SZWARCOWALD, C. L. AIDS e pauperização: principais conceitos e evidências empíricas. **Cad. Saúde Pública**, v. 16 Suppl. 1, p. S65-76, 2000.
- 88 FONSECA, M. G.; LUCENA, F. F.; SOUSA, A.; BASTOS, F. I. AIDS mortality, “race or color”, and social inequality in a context of universal access to highly active antiretroviral therapy (HAART) in Brazil, 1999-2004. **Cad. Saúde Pública**, v. 23 Suppl. 3, p. S445-455, 2007.
- 89 SILVEIRA, M. F.; SANTOS, I. S.; VICTORA, C. G. Poverty, skin colour and HIV infection: a case-control study from southern Brazil. **AIDS Care**, v. 20, n. 3, p. 267-272, 2008.
- 90 BASTOS, F. I.; CACERES, C.; GALVAO, J.; VERAS, M. A.; CASTILHO, E. A. AIDS in Latin America: assessing the current status of the epidemic and the ongoing response. **Int. J. Epidemiol.**, v. 37, n. 4, p. 729-737, 2008.
- 91 CHEQUER, P.; HEARST, N.; HUDES, E. S.; CASTILHO, E.; RUTHERFORD, G.; LOURES, L.; RODRIGUES, L. Determinants of survival in adult Brazilian AIDS patients, 1982-1989. The Brazilian State AIDS Program Co-Ordinators. **AIDS**, v. 6, n. 5, p. 483-487, 1992.
- 92 HENRIQUES, C. M.; BORGES FILHO, T. S.; RODRIGUES, C. O. Curvas de sobrevivência de pacientes de AIDS em Santos, Brasil. **Rev. Saúde Pública**, v. 26, n. 4, p. 295-298, 1992.
- 93 SANTOS, B.; BECK, E. J.; PEIXOTO, M. F. Survival and medical intervention in southern Brazilian AIDS patients. **Int. J. STD AIDS**, v. 5, n. 4, p. 279-283, 1994.

- 94 ACURCIO, F. A.; CESAR, C. C.; GUIMARAES, M. D. Health care utilization and survival among patients with AIDS in Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil. **Cad. Saúde Pública**, v. 14, n. 4, p. 811-820, 1998.
- 95 SANTORO-LOPES, G.; HARRISON, L. H.; MOULTON, L. H.; LIMA, L. A.; DE PINHO, A. M.; HOFER, C.; SCHECHTER, M. Gender and survival after AIDS in Rio de Janeiro, Brazil. **J. Acquir. Immune Defic. Syndr. Hum. Retrovirol.**, v. 19, n. 4, p. 403-407, 1998.
- 96 BRITES, C.; ALENCAR, R.; GUSMAO, R.; PEDROSO, C.; NETTO, E. M.; PEDRAL-SAMPAIO, D.; BADARO, R. Co-infection with HTLV-1 is associated with a shorter survival time for HIV-1-infected patients in Bahia, Brazil. **AIDS**, v. 15, n. 15, p. 2053-2055, 2001.
- 97 MENESIA, E. O.; PASSOS, A. D.; MONTEIRO, M. E.; DAL-FABBRO, A. L.; LAPREGA, M. R. Sobrevivência de pacientes com aids em uma cidade do sudeste brasileiro. **Rev. Panam. Salud Pública**, v. 10, n. 1, p. 29-36, 2001.
- 98 GADELHA, A. J.; ACCACIO, N.; COSTA, R. L.; GALHARDO, M. C.; COTRIM, M. R.; DE SOUZA, R. V.; MORGADO, M.; MARZOCHI, K.; LOURENCO, M. C.; ROLLA, V. C. Morbidity and survival in advanced AIDS in Rio de Janeiro, Brazil. **Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo**, v. 44, n. 4, p. 179-186, 2002.
- 99 GUERREIRO, M. F.; KERR-PONTES, L. R.; MOTA, R. S.; FRANCA JR., M. C.; TAVORA, F. F.; CAMINHA, I. Survival of adult AIDS patients in a reference hospital of a metropolitan area in Brazil. **Rev. Saúde Pública**, v. 36, n. 3, p. 278-284, 2002.
- 100 MARINS, J. R.; JAMAL, L. F.; CHEN, S. Y.; BARROS, M. B.; HUDES, E. S.; BARBOSA, A. A.; CHEQUER, P.; TEIXEIRA, P. R.; HEARST, N. Dramatic improvement in survival among adult Brazilian AIDS patients. **AIDS**, v. 17, n. 11, p. 1675-1682, 2003.
- 101 CAMPOS, D. P.; RIBEIRO, S. R.; GRINSZTEJN, B.; VELOSO, V. G.; VALENTE, J. G.; BASTOS, F. I.; MORGADO, M. G.; GADELHA, A. J. Survival of AIDS patients using two case definitions, Rio de Janeiro, Brazil, 1986-2003. **AIDS**, v. 19 Suppl. 4, p. S22-26, 2005.

- 102 SIGNORINI, D. J. H. P.; CODEÇO, C. T.; CARVALHO, M. S.; CAMPOS, D. P.; MONTEIRO, M. C. M.; ANDRADE, M. F. C.; PINTO, J. F. C.; SÁ, C. A. M. X. U. Effect of sociodemographic, clinical-prophylactic and therapeutic procedures on survival of AIDS patients assisted in a Brazilian outpatient clinic. **Rev. Bras. Epidemiol.**, v. 8, n. 3, p. 253-261, 2005.
- 103 MELO, L. S.; LACERDA, H. R.; CAMPELO, E.; MORAES, E.; XIMENES, R. A. Survival of AIDS patients and characteristics of those who died over eight years of highly active antiretroviral therapy, at a referral center in northeast Brazil. **Braz. J. Infect. Dis.**, v. 12, n. 4, p. 269-277, 2008.
- 104 GUIBU, I. A.; BARROS, M. B. A.; CORDEIRO, M. R. D.; TAYRA, A.; ALVES, M. C. G. P.; PEREIRA, G. F. M. Estudo de Sobrevida de Pacientes de AIDS no Brasil, 1998 a 1999 – Fase I – Regiões Sul e Sudeste. **Boletim Epidemiológico AIDS**, v. V, n. 1, p. 51-53, jul./dez. 2007, jan./jun. 2008.
- 105 MATIDA, L. H.; MARCOPITO, L. F.; SUCCI, R. C.; MARQUES, H. H.; DELLA NEGRA, M.; GRANGEIRO, A.; HEARST, N. Improving survival among Brazilian children with perinatally-acquired AIDS. **Braz. J. Infect. Dis.**, v. 8, n. 6, p. 419-423, 2004.
- 106 MATIDA, L. H.; RAMOS JR, A. N.; MONCAU, J. E.; MARCOPITO, L. F.; MARQUES, H. H.; SUCCI, R. C.; DELLA NEGRA, M.; HEARST, N. AIDS by mother-to-child transmission: survival analysis of cases followed from 1983 to 2002 in different regions of Brazil. **Cad. Saúde Pública**, v. 23 Suppl. 3, p. S435-444, 2007.
- 107 MATIDA, L. H. **Análise de Sobrevida das Crianças com AIDS no Brasil**. 70p. Tese (Doutorado em Ciências). Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, 2006.
- 108 SPIRA, R.; LEPAGE, P.; MSELLATI, P.; VAN DE PERRE, P.; LEROY, V.; SIMONON, A.; KARITA, E.; DABIS, F. Natural history of human immunodeficiency virus type 1 infection in children: a five-year prospective study in Rwanda. Mother-to-Child HIV-1 Transmission Study Group. **Pediatrics**, v. 104, n. 5, p. e56, 1999.
- 109 SIMPSON, B. J.; SHAPIRO, E. D.; ANDIMAN, W. A. Prospective cohort study of children born to human immunodeficiency virus-infected mothers, 1985 through 1997: trends in the risk of vertical transmission, mortality and acquired immunodeficiency syndrome indicator diseases in the era before highly active antiretroviral therapy. **Pediatr. Infect. Dis. J.**, v. 19, n. 7, p. 618-624, 2000.

- 110 GRAY, L.; NEWELL, M. L.; THORNE, C.; PECKHAM, C.; LEVY, J. Fluctuations in symptoms in human immunodeficiency virus-infected children: the first 10 years of life. **Pediatrics**, v. 108, n. 1, p. 116-122, 2001.
- 111 BERNSTEIN, L. J.; KRIEGER, B. Z.; NOVICK, B.; SICKLICK, M. J.; RUBINSTEIN, A. Bacterial infection in the acquired immunodeficiency syndrome of children. **Pediatr. Infect. Dis.**, v. 4, n. 5, p. 472-475, 1985.
- 112 LUZURIAGA, K.; WU, H.; MCMANUS, M.; BRITTO, P.; BORKOWSKY, W.; BURCHETT, S.; SMITH, B.; MOFENSON, L.; SULLIVAN, J. L. Dynamics of human immunodeficiency virus type 1 replication in vertically infected infants. **J. Virol.**, v. 73, n. 1, p. 362-367, 1999.
- 113 DUNN, D. Short-term risk of disease progression in HIV-1-infected children receiving no antiretroviral therapy or zidovudine monotherapy: a meta-analysis. **Lancet**, v. 362, n. 9396, p. 1605-1611, 2003.
- 114 NEWELL, M. L.; BORJA, M. C.; PECKHAM, C. Height, weight, and growth in children born to mothers with HIV-1 infection in Europe. **Pediatrics**, v. 111, n. 1, p. e52-60, 2003.
- 115 DUNN, D.; WOODBURN, P.; DUONG, T.; PETO, J.; PHILLIPS, A.; GIBB, D.; PORTER, K. Current CD4 cell count and the short-term risk of AIDS and death before the availability of effective antiretroviral therapy in HIV-infected children and adults. **J. Infect. Dis.**, v. 197, n. 3, p. 398-404, 2008.
- 116 ROGERS, M. F.; THOMAS, P. A.; STARCHER, E. T.; NOA, M. C.; BUSH, T. J.; JAFFE, H. W. Acquired immunodeficiency syndrome in children: report of the Centers for Disease Control National Surveillance, 1982 to 1985. **Pediatrics**, v. 79, n. 6, p. 1008-1014, 1987.
- 117 SCOTT, G. B.; HUTTO, C.; MAKUCH, R. W.; MASTRUCCI, M. T.; O'CONNOR, T.; MITCHELL, C. D.; TRAPIDO, E. J.; PARKS, W. P. Survival in children with perinatally acquired human immunodeficiency virus type 1 infection. **N. Engl. J. Med.**, v. 321, n. 26, p. 1791-1796, 1989.
- 118 TOVO, P. A.; DE MARTINO, M.; GABIANO, C.; CAPPELLO, N.; D'ELIA, R.; LOY, A.; PLEBANI, A.; ZUCCOTTI, G. V.; DALLACASA, P.; FERRARIS, G.; CASELLI, D.; FUNDARÓ, C.; D'ARGENIO, P.; PRINCIPI, N.; STEGAGNO, M. Prognostic factors and survival in children with perinatal HIV-1 infection. The Italian Register for HIV Infections in Children. **Lancet**, v. 339, n. 8804, p. 1249-1253, 1992.

- 119 LUZURIAGA, K.; SULLIVAN, J. L. Viral and immunopathogenesis of vertical HIV-1 infection. **Pediatr. Clin. North Am.**, v. 47, n. 1, p. 65-78, 2000.
- 120 BLANCHE, S.; TARDIEU, M.; DULIEGE, A.; ROUZIOUX, C.; LE DEIST, F.; FUKUNAGA, K.; CANIGLIA, M.; JACOMET, C.; MESSIAH, A.; GRISCELLI, C. Longitudinal study of 94 symptomatic infants with perinatally acquired human immunodeficiency virus infection. Evidence for a bimodal expression of clinical and biological symptoms. **Am. J. Dis. Child.**, v. 144, n. 11, p. 1210-1215, 1990.
- 121 BLANCHE, S.; NEWELL, M. L.; MAYAUX, M. J.; DUNN, D. T.; TEGLAS, J. P.; ROUZIOUX, C.; PECKHAM, C. S. Morbidity and mortality in European children vertically infected by HIV-1. The French Pediatric HIV Infection Study Group and European Collaborative Study. **J. Acquir. Immune Defic. Syndr. Hum. Retrovirol.**, v. 14, n. 5, p. 442-450, 1997.
- 122 MBORI-NGACHA, D.; NDUATI, R.; JOHN, G.; REILLY, M.; RICHARDSON, B.; MWATHA, A.; NDINYA-ACHOLA, J.; BWAYO, J.; KREISS, J. Morbidity and mortality in breastfed and formula-fed infants of HIV-1-infected women: A randomized clinical trial. **JAMA**, v. 286, n. 19, p. 2413-2420, 2001.
- 123 NEWELL, M. L.; BRAHMBHATT, H.; GHYS, P. D. Child mortality and HIV infection in Africa: a review. **AIDS**, v. 18 Suppl. 2, p. S27-S34, 2004.
- 124 BAGENDA, D.; NASSALI, A.; KALYESUBULA, I.; SHERMAN, B.; DROTAR, D.; BOIVIN, M. J.; OLNESS, K. Health, neurologic, and cognitive status of HIV-infected, long-surviving, and antiretroviral-naïve Ugandan children. **Pediatrics**, v. 117, n. 3, p. 729-740, 2006.
- 125 FERRAND, R. A.; LUETHY, R.; BWAKURA, F.; MUJURU, H.; MILLER, R. F.; CORBETT, E. L. HIV infection presenting in older children and adolescents: a case series from Harare, Zimbabwe. **Clin. Infect. Dis.**, v. 44, n. 6, p. 874-878, 2007.
- 126 LAMBERT, G.; THEA, D. M.; PLINER, V.; STEKETEE, R. W.; ABRAMS, E. J.; MATHESON, P.; THOMAS, P. A.; GREENBERG, B.; BROWN, T. M.; BAMJI, M.; KALISH, M. L. 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. New York City Perinatal HIV Transmission Collaborative Study Group. **J. Pediatr.**, v. 130, n. 6, p. 890-897, 1997.

- 127 KUHN, L.; STEKETEE, R. W.; WEEDON, J.; ABRAMS, E. J.; LAMBERT, G.; BAMJI, M.; SCHOENBAUM, E.; FARLEY, J.; NESHEIM, S. R.; PALUMBO, P.; SIMONDS, R. J.; THEA, D. M. Distinct risk factors for intrauterine and intrapartum human immunodeficiency virus transmission and consequences for disease progression in infected children. Perinatal AIDS Collaborative Transmission Study. **J. Infect. Dis.**, v. 179, n. 1, p. 52-58, 1999.
- 128 RICH, K. C.; FOWLER, M. G.; MOFENSON, L. M.; ABOUD, R.; PITT, J.; DIAZ, C.; HANSON, I. C.; COOPER, E.; MENDEZ, H. Maternal and infant factors predicting disease progression in human immunodeficiency virus type 1-infected infants. Women and Infants Transmission Study Group. **Pediatrics**, v. 105, n. 1, p. e8, 2000.
- 129 ABRAMS, E. J.; WIENER, J.; CARTER, R.; KUHN, L.; PALUMBO, P.; NESHEIM, S.; LEE, F.; VINK, P.; BULTERYYS, M. Maternal health factors and early pediatric antiretroviral therapy influence the rate of perinatal HIV-1 disease progression in children. **AIDS**, v. 17, n. 6, p. 867-877, 2003.
- 130 MPHATSWE, W.; BLANCKENBERG, N.; TUDOR-WILLIAMS, G.; PRENDERGAST, A.; THOBAGALE, C.; MKHWANAZI, N.; MCCARTHY, N.; WALKER, B. D.; KIEPIELA, P.; GOULDER, P. High frequency of rapid immunological progression in African infants infected in the era of perinatal HIV prophylaxis. **AIDS**, v. 21, n. 10, p. 1253-1261, 2007.
- 131 LANGSTON, C.; COOPER, E. R.; GOLDFARB, J.; EASLEY, K. A.; HUSAK, S.; SUNKLE, S.; STARC, T. J.; COLIN, A. A. Human immunodeficiency virus-related mortality in infants and children: data from the pediatric pulmonary and cardiovascular complications of vertically transmitted HIV (P(2)C(2)) Study. **Pediatrics**, v. 107, n. 2, p. 328-338, 2001.
- 132 BARNHART, H. X.; CALDWELL, M. B.; THOMAS, P.; MASCOLA, L.; ORTIZ, I.; HSU, H. W.; SCHULTE, J.; PARROTT, R.; MALDONADO, Y.; BYERS, R. Natural history of human immunodeficiency virus disease in perinatally infected children: an analysis from the Pediatric Spectrum of Disease Project. **Pediatrics**, v. 97, n. 5, p. 710-716, 1996.
- 133 EUROPEAN COLLABORATIVE STUDY. Natural history of vertically acquired human immunodeficiency virus-1 infection. **Pediatrics**, v. 94, n. 6, pt. 1, p. 815-819, 1994.

- 134 HOWLAND, L. C.; GORTMAKER, S. L.; MOFENSON, L. M.; SPINO, C.; GARDNER, J. D.; GORSKI, H.; FOWLER, M. G.; OLESKE, J. Effects of negative life events on immune suppression in children and youth infected with human immunodeficiency virus type 1. **Pediatrics**, v. 106, n. 3, p. 540-546, 2000.
- 135 CHEARSKUL, S.; CHOTPITAYASUNONDH, T.; SIMONDS, R. J.; WANPRAPAR, N.; WARANAWAT, N.; PUNPANICH, W.; CHOKEPHAIBULKIT, K.; MOCK, P. A.; NEEYAPUN, K.; JETSAWANG, B.; TEERARATKUL, A.; SUPAPOL, W.; MASTRO, T. D.; SHAFFER, N. Survival, disease manifestations, and early predictors of disease progression among children with perinatal human immunodeficiency virus infection in Thailand. **Pediatrics**, v. 110, n. 2, p. e25, 2002.
- 136 KLINE, M. W.; PAUL, M. E.; BOHANNON, B.; KOZINETZ, C. A.; SHEARER, W. T. Characteristics of children surviving to 5 years of age or older with vertically acquired HIV infection. **Pediatr. AIDS HIV Infect.**, v. 6, n. 6, p. 350-353, 1995.
- 137 JOHANN-LIANG, R.; CERVIA, J. S.; NOEL, G. J. Characteristics of human immunodeficiency virus-infected children at the time of death: an experience in the 1990s. **Pediatr. Infect. Dis. J.**, v. 16, n. 12, p. 1145-1150, 1997.
- 138 CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Classification system for human immunodeficiency virus (HIV) infection in children under 13 years of age. **MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.**, v. 36, n. 15, p. 225-230, 235-236, 1987.
- 139 _____. 1994 Revised Classification System for Human Immunodeficiency Virus Infection in Children Less Than 13 Years of Age. **MMWR Recomm. Rep.**, v. 43, n. RR-12, p. 1-10, 1994.
- 140 DE MARTINO, M.; TOVO, P. A.; GALLI, L.; GABIANO, C.; COZZANI, S.; GOTTA, C.; SCARLATTI, G.; FIOCCHI, A.; COCCHI, P.; MARCHISIO, P.; CANINO, R.; MAUTONE, A.; CHIAPPE, F.; CAMPELLI, A.; CONSOLINI, R.; IZZI, G.; LAVERDA, A.; ALBERTI, S.; TOZZI, A. E.; DUSE, M. Prognostic significance of immunologic changes in 675 infants perinatally exposed to human immunodeficiency virus. The Italian Register for Human Immunodeficiency Virus Infection in Children. **J. Pediatr.**, v. 119, n. 5, p. 702-709, 1991.
- 141 BRASIL. Ministério da Saúde. **Cr terios de defini o de casos de aids em adultos e crianças, Brasil**. Brasília, 2004.
- 142 GALLI, L.; DE MARTINO, M.; TOVO, P. A.; GABIANO, C.; ZAPPA, M. Predictive value of the HIV paediatric classification system for the long-term course of perinatally infected children. **Int. J. Epidemiol.**, v. 29, n. 3, p. 573-578, 2000.

- 143 JUDD, A.; DOERHOLT, K.; TOOKEY, P. A.; SHARLAND, M.; RIORDAN, A.; MENSON, E.; NOVELLI, V.; LYALL, E. G.; MASTERS, J.; TUDOR-WILLIAMS, G.; DUONG, T.; GIBB, D. M. Morbidity, mortality, and response to treatment by children in the United Kingdom and Ireland with perinatally acquired HIV infection during 1996-2006: planning for teenage and adult care. **Clin. Infect. Dis.**, v. 45, n. 7, p. 918-924, 2007.
- 144 MOFENSON, L. M.; BRADY, M. T.; DANNER, S. P.; DOMINGUEZ, K. L.; HAZRA, R.; HANDELSMAN, E.; HAVENS, P.; NESHEIM, S.; READ, J. S.; SERCHUCK, L.; VAN DYKE, R. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections among HIV-exposed and HIV-infected children: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the American Academy of Pediatrics. **MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.**, v. 58, n. RR-11, p. 1-166, 2009.
- 145 KRASINSKI, K.; BORKOWSKY, W.; HOLZMAN, R. S. Prognosis of human immunodeficiency virus infection in children and adolescents. **Pediatr. Infect. Dis. J.**, v. 8, n. 4, p. 216-220, 1989.
- 146 SIMONDS, R. J.; OXTOBY, M. J.; CALDWELL, M. B.; GWINN, M. L.; ROGERS, M. F. Pneumocystis carinii pneumonia among US children with perinatally acquired HIV infection. **JAMA**, v. 270, n. 4, p. 470-473, 1993.
- 147 FATTI, G. L.; ZAR, H. J.; SWINGLER, G. H. Clinical indicators of Pneumocystis jirovecii pneumonia (PCP) in South African children infected with the human immunodeficiency virus. **Int. J. Infect. Dis.**, v. 10, n. 4, p. 282-285, 2006.
- 148 JANKELEVICH, S. Serious bacterial infections in children with HIV. **IAPAC Mon.**, v. 12, n. 4, p. 118-127, 2006.
- 149 SCOTT, G. B.; BUCK, B. E.; LETERMAN, J. G.; BLOOM, F. L.; PARKS, W. P. Acquired immunodeficiency syndrome in infants. **N. Engl. J. Med.**, v. 310, n. 2, p. 76-81, 1984.
- 150 BERNSTEIN, L. J.; OCHS, H. D.; WEDGWOOD, R. J.; RUBINSTEIN, A. Defective humoral immunity in pediatric acquired immune deficiency syndrome. **J. Pediatr.**, v. 107, n. 3, p. 352-357, 1985.
- 151 KRASINSKI, K.; BORKOWSKY, W.; BONK, S.; LAWRENCE, R.; CHANDWANI, S. Bacterial infections in human immunodeficiency virus-infected children. **Pediatr. Infect. Dis. J.**, v. 7, n. 5, p. 323-328, 1988.

- 152 WILLIAMS, A. J.; DUONG, T.; MCNALLY, L. M.; TOOKEY, P. A.; MASTERS, J.; MILLER, R.; LYALL, E. G.; GIBB, D. M. Pneumocystis carinii pneumonia and cytomegalovirus infection in children with vertically acquired HIV infection. **AIDS**, v. 15, n. 3, p. 335-339, 2001.
- 153 BUTLER, C.; HITTELMAN, J.; HAUGER, S. B. Guidelines for the care of children and adolescents with HIV infection. Approach to neurodevelopmental and neurologic complications in pediatric HIV infection. **J. Pediatr.**, v. 119, n. 1, pt. 2, p. S41-46, 1991.
- 154 MITCHELL, W. Neurological and developmental effects of HIV and AIDS in children and adolescents. **Ment. Retard. Dev. Disabil. Res. Rev.**, v. 7, n. 3, p. 211-216, 2001.
- 155 GUPTA, S.; SHAH, D. M.; SHAH, I. Neurological disorders in HIV-infected children in India. **Ann. Trop. Paediatr.**, v. 29, n. 3, p. 177-181, 2009.
- 156 SCOTT, G. B. HIV infection in children: clinical features and management. **J. Acquir. Immune Defic. Syndr.**, v. 4, n. 2, p. 109-115, 1991.
- 157 GUILLEN, S.; GARCIA SAN MIGUEL, L.; RESINO, S.; BELLON, J. M.; GONZALEZ, I.; JIMENEZ DE ORY, S.; MUNOZ-FERNANDEZ, M. A.; NAVARRO, M. L.; GURBINDO, M. D.; DE JOSE, M. I.; MELLADO, M. J.; MARTIN-FONTELOS, P.; GONZALEZ-TOME, M. I.; MARTINEZ, J.; BECEIRO, J.; ROA, M. A.; RAMOS, J. T. Opportunistic infections and organ-specific diseases in HIV-1-infected children: a cohort study (1990-2006). **HIV Med.**, v. 11, n. 4, p. 245-252, 2010.
- 158 BELMAN, A. L. AIDS and pediatric neurology. **Neurol. Clin.**, v. 8, n. 3, p. 571-603, 1990.
- 159 LUGINBUHL, L. M.; ORAV, E. J.; MCINTOSH, K.; LIPSHULTZ, S. E. Cardiac morbidity and related mortality in children with HIV infection. **JAMA**, v. 269, n. 22, p. 2869-2875, 1993.
- 160 VAN RIE, A.; HARRINGTON, P. R.; DOW, A.; ROBERTSON, K. Neurologic and neurodevelopmental manifestations of pediatric HIV/AIDS: a global perspective. **Eur. J. Paediatr. Neurol.**, v. 11, n. 1, p. 1-9, 2007.

- 161 VAN RIE, A.; MUPUALA, A.; DOW, A. Impact of the HIV/AIDS epidemic on the neurodevelopment of preschool-aged children in Kinshasa, Democratic Republic of the Congo. **Pediatrics**, v. 122, n. 1, p. e123-128, 2008.
- 162 BAILLIEU, N.; POTTERTON, J. The extent of delay of language, motor, and cognitive development in HIV-positive infants. **J. Neurol. Phys. Ther.**, v. 32, n. 3, p. 118-121, 2008.
- 163 VAN RIE, A.; DOW, A.; MUPUALA, A.; STEWART, P. Neurodevelopmental trajectory of HIV-infected children accessing care in Kinshasa, Democratic Republic of Congo. **J. Acquir. Immune Defic. Syndr.**, v. 52, n. 5, p. 636-642, 2009.
- 164 LOBATO, M. N.; CALDWELL, M. B.; NG, P.; OXTOBY, M. J. Encephalopathy in children with perinatally acquired human immunodeficiency virus infection. Pediatric Spectrum of Disease Clinical Consortium. **J. Pediatr.**, v. 126, n. 5, p. 710-715, 1995.
- 165 COOPER, E. R.; HANSON, C.; DIAZ, C.; MENDEZ, H.; ABOUD, R.; NUGENT, R.; PITT, J.; RICH, K.; RODRIGUEZ, E. M.; SMERIGLIO, V. Encephalopathy and progression of human immunodeficiency virus disease in a cohort of children with perinatally acquired human immunodeficiency virus infection. Women and Infants Transmission Study Group. **J. Pediatr.**, v. 132, n. 5, p. 808-812, 1998.
- 166 SHANBHAG, M. C.; RUTSTEIN, R. M.; ZAOUTIS, T.; ZHAO, H.; CHAO, D.; RADCLIFFE, J. Neurocognitive functioning in pediatric human immunodeficiency virus infection: effects of combined therapy. **Arch. Pediatr. Adolesc. Med.**, v. 159, n. 7, p. 651-656, 2005.
- 167 LIPSHULTZ, S. E.; EASLEY, K. A.; ORAV, E. J.; KAPLAN, S.; STARC, T. J.; BRICKER, J. T.; LAI, W. W.; MOODIE, D. S.; SOPKO, G.; SCHLUCHTER, M. D.; COLAN, S. D. Cardiovascular status of infants and children of women infected with HIV-1 (P(2)C(2) HIV): a cohort study. **Lancet**, v. 360, n. 9330, p. 368-373, 2002.
- 168 AL-ATTAR, I.; ORAV, E. J.; EXIL, V.; VLACH, S. A.; LIPSHULTZ, S. E. Predictors of cardiac morbidity and related mortality in children with acquired immunodeficiency syndrome. **J. Am. Coll. Cardiol.**, v. 41, n. 9, p. 1598-1605, 2003.
- 169 EVANS, J. A.; GIBB, D. M.; HOLLAND, F. J.; TOOKEY, P. A.; PRITCHARD, J.; ADES, A. E. Malignancies in UK children with HIV infection acquired from mother to child transmission. **Arch. Dis. Child.**, v. 76, n. 4, p. 330-333, 1997.

- 170 MOSES, A.; NELSON, J.; BAGBY JR., G. C. The influence of human immunodeficiency virus-1 on hematopoiesis. **Blood**, v. 91, n. 5, p. 1479-1495, 1998.
- 171 LEPAGE, P.; HITIMANA, D. G. Natural history and clinical presentation of HIV-1 infection in children. **AIDS**, v. 5 Suppl. 1, p. S117-125, 1991.
- 172 AKAGI, K. Epidemiology, clinical characteristics and natural history of vertically transmitted human immunodeficiency virus-1 infection in Japan. **Acta Paediatr. Jpn.**, v. 40, n. 5, p. 496-502, 1998.
- 173 BAMJI, M.; THEA, D. M.; WEEDON, J.; KRASINSKI, K.; MATHESON, P. B.; THOMAS, P.; LAMBERT, G.; ABRAMS, E. J.; STEKETEE, R.; HEAGARTY, M. Prospective study of human immunodeficiency virus 1-related disease among 512 infants born to infected women in New York City. The New York City Perinatal HIV Transmission Collaborative Study Group. **Pediatr. Infect. Dis. J.**, v. 15, n. 10, p. 891-898, 1996.
- 174 HSU, H. W.; PELTON, S.; WILLIAMSON, J. M.; THOMAS, P.; MASCOLA, L.; ORTIZ, I.; RAKUSAN, T.; MELVILLE, S.; BERTOLLI, J. Survival in children with perinatal HIV infection and very low CD4 lymphocyte counts. **J. Acquir. Immune Defic. Syndr.**, v. 25, n. 3, p. 269-275, 2000.
- 175 WALKER, A. S.; MULENGA, V.; SINYINZA, F.; LISHIMPI, K.; NUNN, A.; CHINTU, C.; GIBB, D. M. Determinants of survival without antiretroviral therapy after infancy in HIV-1-infected Zambian children in the CHAP Trial. **J. Acquir. Immune Defic. Syndr.**, v. 42, n. 5, p. 637-645, 2006.
- 176 GRIMWADE, K.; SWINGLER, G. H. Cotrimoxazole prophylaxis for opportunistic infections in children with HIV infection. **Cochrane Database Syst. Rev.**, n. 1, p. CD003508, 2006.
- 177 ZACHARIAH, R.; HARRIES, A. D.; LUO, C.; BACHMAN, G.; GRAHAM, S. M. Scaling-up co-trimoxazole prophylaxis in HIV-exposed and HIV-infected children in high HIV-prevalence countries. **Lancet Infect. Dis.**, v. 7, n. 10, p. 686-693, 2007.
- 178 BRASIL. Ministério da Saúde. **Recomendações para terapia antirretroviral em crianças e adolescentes infectados pelo HIV**: manual de bolso. Brasília, 2009.

- 179 CHIAPPINI, E.; GALLI, L.; TOVO, P. A.; GABIANO, C.; LISI, C.; BERNARDI, S.; VIGANO, A.; GUARINO, A.; GIAQUINTO, C.; ESPOSITO, S.; BADOLATO, R.; DI BARI, C.; ROSSO, R.; GENOVESE, O.; MASI, M.; MAZZA, A.; DE MARTINO, M. Five-year follow-up of children with perinatal HIV-1 infection receiving early highly active antiretroviral therapy. **BMC Infect. Dis.**, v. 9, p. 140, 2009.
- 180 WALENSKY, R. P.; WOOD, R.; CIARANELLO, A. L.; PALTIEL, A. D.; LORENZANA, S. B.; ANGLARET, X.; STOLER, A. W.; FREEDBERG, K. A. Scaling up the 2010 World Health Organization HIV Treatment Guidelines in resource-limited settings: a model-based analysis. **PLoS Med.**, v. 7, n. 12, p. e1000382, 2010.
- 181 JANSSENS, B.; RALEIGH, B.; SOEUNG, S.; AKAO, K.; TE, V.; GUPTA, J.; VUN, M. C.; FORD, N.; NOUHIN, J.; NERRIENET, E. Effectiveness of highly active antiretroviral therapy in HIV-positive children: evaluation at 12 months in a routine program in Cambodia. **Pediatrics**, v. 120, n. 5, p. e1134-1140, 2007.
- 182 CHIAPPINI, E.; GALLI, L.; TOVO, P. A.; GABIANO, C.; LISI, C.; GATTINARA, G. C.; ESPOSITO, S.; VIGANO, A.; GIAQUINTO, C.; ROSSO, R.; GUARINO, A.; DE MARTINO, M. Changing patterns of clinical events in perinatally HIV-1-infected children during the era of HAART. **AIDS**, v. 21, n. 12, p. 1607-1615, 2007.
- 183 PATEL, K.; HERNAN, M. A.; WILLIAMS, P. L.; SEEGER, J. D.; MCINTOSH, K.; VAN DYKE, R. B.; SEAGE, G. R., 3RD. Long-term effectiveness of highly active antiretroviral therapy on the survival of children and adolescents with HIV infection: a 10-year follow-up study. **Clin. Infect. Dis.**, v. 46, n. 4, p. 507-515, 2008.
- 184 DANKNER, W. M.; LINDSEY, J. C.; LEVIN, M. J. Correlates of opportunistic infections in children infected with the human immunodeficiency virus managed before highly active antiretroviral therapy. **Pediatr. Infect. Dis. J.**, v. 20, n. 1, p. 40-48, 2001.
- 185 GONA, P.; VAN DYKE, R. B.; WILLIAMS, P. L.; DANKNER, W. M.; CHERNOFF, M. C.; NACHMAN, S. A.; SEAGE, G. R., 3RD. Incidence of opportunistic and other infections in HIV-infected children in the HAART era. **JAMA**, v. 296, n. 3, p. 292-300, 2006.
- 186 NESHEIM, S. R.; KAPOGIANNIS, B. G.; SOE, M. M.; SULLIVAN, K. M.; ABRAMS, E.; FARLEY, J.; PALUMBO, P.; KOENIG, L. J.; BULTERYS, M. Trends in opportunistic infections in the pre- and post-highly active antiretroviral therapy eras among HIV-infected children in the Perinatal AIDS Collaborative Transmission Study, 1986-2004. **Pediatrics**, v. 120, n. 1, p. 100-109, 2007.

- 187 CANDIANI, T. M.; PINTO, J.; CARDOSO, C. A.; CARVALHO, I. R.; DIAS, A. C.; CARNEIRO, M.; GOULART, E. A. Impact of highly active antiretroviral therapy (HAART) on the incidence of opportunistic infections, hospitalizations and mortality among children and adolescents living with HIV/AIDS in Belo Horizonte, Minas Gerais State, Brazil. **Cad. Saúde Pública**, v. 23 Suppl. 3, p. S414-423, 2007.
- 188 KOURTIS, A. P.; BANSIL, P.; POSNER, S. F.; JOHNSON, C.; JAMIESON, D. J. Trends in hospitalizations of HIV-infected children and adolescents in the United States: analysis of data from the 1994-2003 Nationwide Inpatient Sample. **Pediatrics**, v. 120, n. 2, p. e236-243, 2007.
- 189 LUMBIGANON, P.; KARIMINIA, A.; AURPIBUL, L.; HANSUDEWECHAKUL, R.; PUTHANAKIT, T.; KURNIATI, N.; KUMARASAMY, N.; CHOKEPHAIBULKIT, K.; NIK YUSOFF, N. K.; VONTHANAK, S.; MOY, F. S.; MOHD RAZALI, K. A.; NALLUSAMY, R.; SOHN, A. H. Survival of HIV-infected children: A cohort study from the Asia-Pacific region. **J. Acquir. Immune Defic. Syndr.** , v. 56, n. 4, p. 365-371, 2011.
- 190 SMITH, R.; MALEE, K.; LEIGHTY, R.; BROUWERS, P.; MELLINS, C.; HITTELMAN, J.; CHASE, C.; BLASINI, I. Effects of perinatal HIV infection and associated risk factors on cognitive development among young children. **Pediatrics**, v. 117, n. 3, p. 851-862, 2006.
- 191 LINDSEY, J. C.; MALEE, K. M.; BROUWERS, P.; HUGHES, M. D. Neurodevelopmental functioning in HIV-infected infants and young children before and after the introduction of protease inhibitor-based highly active antiretroviral therapy. **Pediatrics**, v. 119, n. 3, p. e681-693, 2007.
- 192 PATEL, K.; MING, X.; WILLIAMS, P. L.; ROBERTSON, K. R.; OLESKE, J. M.; SEAGE, G. R., 3RD. Impact of HAART and CNS-penetrating antiretroviral regimens on HIV encephalopathy among perinatally infected children and adolescents. **AIDS**, v. 23, n. 14, p. 1893-1901, 2009.
- 193 EGGERS, C.; HERTOOGS, K.; STURENBURG, H. J.; VAN LUNZEN, J.; STELLBRINK, H. J. Delayed central nervous system virus suppression during highly active antiretroviral therapy is associated with HIV encephalopathy, but not with viral drug resistance or poor central nervous system drug penetration. **AIDS**, v. 17, n. 13, p. 1897-1906, 2003.

- 194 CANESTRI, A.; LESCURE, F. X.; JAUREGUIBERRY, S.; MOULIGNIER, A.; AMIEL, C.; MARCELIN, A. G.; PEYTAVIN, G.; TUBIANA, R.; PIALOUX, G.; KATLAMA, C. Discordance between cerebral spinal fluid and plasma HIV replication in patients with neurological symptoms who are receiving suppressive antiretroviral therapy. **Clin. Infect. Dis.**, v. 50, n. 5, p. 773-778, 2010.
- 195 LETENDRE, S. L.; MCCUTCHAN, J. A.; CHILDERS, M. E.; WOODS, S. P.; LAZZARETTO, D.; HEATON, R. K.; GRANT, I.; ELLIS, R. J. Enhancing antiretroviral therapy for human immunodeficiency virus cognitive disorders. **Ann. Neurol.**, v. 56, n. 3, p. 416-423, 2004.
- 196 MARRA, C. M.; ZHAO, Y.; CLIFFORD, D. B.; LETENDRE, S.; EVANS, S.; HENRY, K.; ELLIS, R. J.; RODRIGUEZ, B.; COOMBS, R. W.; SCHIFITTO, G.; MCARTHUR, J. C.; ROBERTSON, K. Impact of combination antiretroviral therapy on cerebrospinal fluid HIV RNA and neurocognitive performance. **AIDS**, v. 23, n. 11, p. 1359-1366, 2009.
- 197 PALELLA JR., F. J.; DELANEY, K. M.; MOORMAN, A. C.; LOVELESS, M. O.; FUHRER, J.; SATTEN, G. A.; ASCHMAN, D. J.; HOLMBERG, S. D. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. **N. Engl. J. Med.**, v. 338, n. 13, p. 853-860, 1998.
- 198 DE MARTINO, M.; TOVO, P. A.; BALDUCCI, M.; GALLI, L.; GABIANO, C.; REZZA, G.; PEZZOTTI, P. Reduction in mortality with availability of antiretroviral therapy for children with perinatal HIV-1 infection. Italian Register for HIV Infection in Children and the Italian National AIDS Registry. **JAMA**, v. 284, n. 2, p. 190-197, 2000.
- 199 GORTMAKER, S. L.; HUGHES, M.; CERVIA, J.; BRADY, M.; JOHNSON, G. M.; SEAGE, G. R., 3RD; SONG, L. Y.; DANKNER, W. M.; OLESKE, J. M. Effect of combination therapy including protease inhibitors on mortality among children and adolescents infected with HIV-1. **N. Engl. J. Med.**, v. 345, n. 21, p. 1522-1528, 2001.
- 200 SAUVAGEOT, D.; SCHAEFER, M.; OLSON, D.; PUJADES-RODRIGUEZ, M.; O'BRIEN, D. P. Antiretroviral therapy outcomes in resource-limited settings for HIV-infected children <5 years of age. **Pediatrics**, v. 125, n. 5, p. e1039-1047, 2010.
- 201 FENNER, L.; BRINKHOF, M. W.; KEISER, O.; WEIGEL, R.; CORNELL, M.; MOULTRIE, H.; PROZESKY, H.; TECHNAU, K.; ELEY, B.; VAZ, P.; PASCOE, M.; GIDDY, J.; VAN CUTSEM, G.; WOOD, R.; EGGER, M.; DAVIES, M. A. Early mortality and loss to follow-up in HIV-infected children starting antiretroviral therapy in Southern Africa. **J. Acquir. Immune Defic. Syndr.**, v. 54, n. 5, p. 524-532, 2010.

- 202 KIDS-ART-LINC COLLABORATION. Low risk of death, but substantial program attrition, in pediatric HIV treatment cohorts in Sub-Saharan Africa. **J. Acquir. Immune Defic. Syndr.**, v. 49, n. 5, p. 523-531, 2008.
- 203 DAVIES, M. A.; KEISER, O.; TECHNAU, K.; ELEY, B.; RABIE, H.; VAN CUTSEM, G.; GIDDY, J.; WOOD, R.; BOULLE, A.; EGGER, M.; MOULTRIE, H. Outcomes of the South African National Antiretroviral Treatment Programme for children: the IeDEA Southern Africa collaboration. **S. Afr. Med. J.**, v. 99, n. 10, p. 730-737, 2009.
- 204 CIARANELLO, A. L.; CHANG, Y.; MARGULIS, A. V.; BERNSTEIN, A.; BASSETT, I. V.; LOSINA, E.; WALENSKY, R. P. Effectiveness of pediatric antiretroviral therapy in resource-limited settings: a systematic review and meta-analysis. **Clin. Infect. Dis.**, v. 49, n. 12, p. 1915-1927, 2009.
- 205 VIOLARI, A.; COTTON, M. F.; GIBB, D. M.; BABIKER, A. G.; STEYN, J.; MADHI, S. A.; JEAN-PHILIPPE, P.; MCINTYRE, J. A. Early antiretroviral therapy and mortality among HIV-infected infants. **N. Engl. J. Med.**, v. 359, n. 21, p. 2233-2244, 2008.
- 206 ZANCHETTA, M.; ANSELMIS, A.; VENDRAME, D.; RAMPON, O.; GIAQUINTO, C.; MAZZA, A.; ACCAPEZZATO, D.; BARNABA, V.; DE ROSSI, A. Early therapy in HIV-1-infected children: effect on HIV-1 dynamics and HIV-1-specific immune response. **Antivir. Ther.**, v. 13, n. 1, p. 47-55, 2008.
- 207 CHIAPPINI, E.; GALLI, L.; TOVO, P. A.; GABIANO, C.; LISI, C.; BERNARDI, S.; VIGANO, A.; GUARINO, A.; GIAQUINTO, C.; ESPOSITO, S.; BADOLATO, R.; DI BARI, C.; ROSSO, R.; GENOVESE, O.; MASI, M.; MAZZA, A.; DE MARTINO, M. Five-year follow-up of children with perinatal HIV-1 infection receiving early highly active antiretroviral therapy. **BMC Infect. Dis.**, v. 9, p. 140, 2009.
- 208 GOETGHEBUER, T.; HAELTERMAN, E.; LE CHENADEC, J.; DOLLFUS, C.; GIBB, D.; JUDD, A.; GREEN, H.; GALLI, L.; RAMOS, J. T.; GIAQUINTO, C.; WARSZAWSKI, J.; LEVY, J. Effect of early antiretroviral therapy on the risk of AIDS/death in HIV-infected infants. **AIDS**, v. 23, n. 5, p. 597-604, 2009.
- 209 HANSUDEWECHAKUL, R.; SIRISANTHANA, V.; KURNIATI, N.; PUTHANAKIT, T.; LUMBIGANON, P.; SAPHONN, V.; YUSOFF, N. K.; KUMARASAMY, N.; FONG, S. M.; NALLUSAMY, R.; SRASUEBKUL, P.; LAW, M.; SOHN, A. H.; CHOKEPHAIBULKIT, K. Antiretroviral therapy outcomes of HIV-infected children in the TREAT Asia pediatric HIV observational database. **J. Acquir. Immune Defic. Syndr.**, v. 55, n. 4, p. 503-509, 2010.

- 210 SAUVAGEOT, D.; SCHAEFER, M.; OLSON, D.; PUJADES-RODRIGUEZ, M.; O'BRIEN, D. P. Antiretroviral therapy outcomes in resource-limited settings for HIV-infected children <5 years of age. **Pediatrics**, v. 125, n. 5, p. e1039-1047, 2010.
- 211 VAN DYKE, R. B.; LEE, S.; JOHNSON, G. M.; WIZNIA, A.; MOHAN, K.; STANLEY, K.; MORSE, E. V.; KROGSTAD, P. A.; NACHMAN, S. Reported adherence as a determinant of response to highly active antiretroviral therapy in children who have human immunodeficiency virus infection. **Pediatrics**, v. 109, n. 4, p. e61, 2002.
- 212 VIGANO, A.; MANFREDINI, V.; PENAGINI, F.; GIACOMET, V.; ZUCCOTTI, G. V. Antiretroviral drugs in HIV-infected children. **Pharmacol. Res.**, v. 64, n. 1, p. 1-3, 2011.
- 213 SIMONI, J. M.; MONTGOMERY, A.; MARTIN, E.; NEW, M.; DEMAS, P. A.; RANA, S. Adherence to antiretroviral therapy for pediatric HIV infection: a qualitative systematic review with recommendations for research and clinical management. **Pediatrics**, v. 119, n. 6, p. e1371-1383, 2007.
- 214 MULLER, A. D.; BODE, S.; MYER, L.; STAHL, J.; VON STEINBUHEL, N. Predictors of adherence to antiretroviral treatment and therapeutic success among children in South Africa. **AIDS Care**, v. 23, n. 2, p. 129-138, 2011.
- 215 DAVIES, M. A.; MOULTRIE, H.; ELEY, B.; RABIE, H.; VAN CUTSEM, G.; GIDDY, J.; WOOD, R.; TECHNAU, K.; KEISER, O.; EGGER, M.; BOULLE, A. Virologic failure and second-line antiretroviral therapy in children in South Africa - The IeDEA Southern Africa Collaboration. **J. Acquir. Immune Defic. Syndr.**, v. 56, n. 3, p. 270-278, 2010.
- 216 NACHMAN, S. A.; CHERNOFF, M.; GONA, P.; VAN DYKE, R. B.; DANKNER, W. M.; SEAGE, G. R., 3RD; OLESKE, J.; WILLIAMS, P. L. Incidence of noninfectious conditions in perinatally HIV-infected children and adolescents in the HAART era. **Arch. Pediatr. Adolesc. Med.**, v. 163, n. 2, p. 164-171, 2009.
- 217 CHIRIBOGA, C. A.; FLEISHMAN, S.; CHAMPION, S.; GAYE-ROBINSON, L.; ABRAMS, E. J. Incidence and prevalence of HIV encephalopathy in children with HIV infection receiving highly active anti-retroviral therapy (HAART). **J. Pediatr.**, v. 146, n. 3, p. 402-407, 2005.
- 218 EUROPEAN PAEDIATRIC LIPODYSTROPHY GROUP. Antiretroviral therapy, fat redistribution and hyperlipidaemia in HIV-infected children in Europe. **AIDS**, v. 18, n. 10, p. 1443-1451, 2004.

- 219 CARTER, R. J.; WIENER, J.; ABRAMS, E. J.; FARLEY, J.; NESHEIM, S.; PALUMBO, P.; BULTERYS, M. Dyslipidemia among perinatally HIV-infected children enrolled in the PACTS-HOPE cohort, 1999-2004: a longitudinal analysis. **J. Acquir. Immune Defic. Syndr.**, v. 41, n. 4, p. 453-460, 2006.
- 220 MILLER, T. L.; ORAV, E. J.; LIPSHULTZ, S. E.; ARHEART, K. L.; DUGGAN, C.; WEINBERG, G. A.; BECHARD, L.; FURUTA, L.; NICCHITTA, J.; GORBACH, S. L.; SHEVITZ, A. Risk factors for cardiovascular disease in children infected with human immunodeficiency virus-1. **J. Pediatr.**, v. 153, n. 4, p. 491-497, 2008.
- 221 ARPADI, S. M.; HORLICK, M.; THORNTON, J.; CUFF, P. A.; WANG, J.; KOTLER, D. P. Bone mineral content is lower in prepubertal HIV-infected children. **J. Acquir. Immune Defic. Syndr.**, v. 29, n. 5, p. 450-454, 2002.
- 222 ZAMBONI, G.; ANTONIAZZI, F.; BERTOLDO, F.; LAURIOLA, S.; ANTOZZI, L.; TATO, L. Altered bone metabolism in children infected with human immunodeficiency virus. **Acta. Paediatr.**, v. 92, n. 1, p. 12-16, 2003.
- 223 BERKMAN, A.; GARCIA, J.; MUNOZ-LABOY, M.; PAIVA, V.; PARKER, R. A critical analysis of the Brazilian response to HIV/AIDS: lessons learned for controlling and mitigating the epidemic in developing countries. **Am. J. Public Health**, v. 95, n. 7, p. 1162-1172, 2005.
- 224 OKIE, S. Fighting HIV – lessons from Brazil. **N. Engl. J. Med.**, v. 354, n. 19, p. 1977-1981, 2006.
- 225 NUNN, A. S.; FONSECA, E. M.; BASTOS, F. I.; GRUSKIN, S.; SALOMON, J. A. Evolution of antiretroviral drug costs in Brazil in the context of free and universal access to AIDS treatment. **PLoS Med.**, v. 4, n. 11, p. e305, 2007.
- 226 NUNN, A. S.; FONSECA, E. M.; BASTOS, F. I.; GRUSKIN, S. AIDS treatment in Brazil: impacts and challenges. **Health Aff. (Millwood)**, v. 28, n. 4, p. 1103-1113, 2009.
- 227 CAMARGO JR., K. R. Celebrating the 20th Anniversary of Ulysses Guimaraes' Rebirth of Brazilian Democracy and the Creation of Brazil's National Health Care System. 2008. **Am. J. Public Health**, v. 99, n. 1, p. 30-31, 2009.
- 228 HACKER, M. A.; PETERSEN, M. L.; ENRIQUEZ, M.; BASTOS, F. I. Highly active antiretroviral therapy in Brazil: the challenge of universal access in a context of social inequality. **Rev. Panam. Salud Pública**, v. 16, n. 2, p. 78-83, 2004.

- 229 CASTRO, M. G.; SILVA, L. B. **Respostas aos desafios da AIDS no Brasil: limites e possibilidades.** Brasília: Organização das Nações Unidas para a Educação, a Ciência e a Cultura – Representação no Brasil / Ministério da Saúde do Brasil. Brasília, 2005.
- 230 GRECO, D. B.; SIMAO, M. Brazilian policy of universal access to AIDS treatment: sustainability challenges and perspectives. **AIDS**, v. 21 Suppl. 4, p. S37-45, 2007.
- 231 INSTITUTO DE PESQUISA ECONÔMICA APLICADA (Brasil). **Objetivos de Desenvolvimento do Milênio: relatório nacional de acompanhamento.** Brasília, 2010.
- 232 GALVÃO, J. Brazil and access to HIV/AIDS drugs: a question of human rights and public health. **Am. J. Public Health**, v. 95, n. 7, p. 1110-1116, 2005.
- 233 FORD, N.; WILSON, D.; COSTA CHAVES, G.; LOTROWSKA, M.; KIJTIWATCHAKUL, K. Sustaining access to antiretroviral therapy in the less-developed world: lessons from Brazil and Thailand. **AIDS**, v. 21 Suppl. 4, p. S21-29, 2007.
- 234 BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 542, de 22 de dezembro de 1986. Brasília, 1986.
- 235 _____. **Recomendações para prevenção e controle da infecção pelo vírus HIV (SIDA-AIDS) no Brasil.** Brasília, 1987.
- 236 _____. **Revisão da definição nacional de caso de AIDS em crianças, Brasil.** Brasília, 1994.
- 237 _____. **Revisão da definição nacional de caso de AIDS em indivíduos menores de 13 anos, para fins de vigilância epidemiológica, Brasil.** Brasília, 2000.
- 238 CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Update on acquired immune deficiency syndrome (AIDS) – United States. **MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.**, v. 31, n. 37, p. 507-508, 513-514, 1982.
- 239 _____. Unexplained immunodeficiency and opportunistic infections in infants – New York, New Jersey, California. **MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.**, v. 31, n. 49, p. 665-667, 1982.

- 240 _____ . Revision of the case definition of acquired immunodeficiency syndrome for national reporting – United States. **MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.**, v. 34, n. 25, p. 373-375, 1985.
- 241 DUROVNI, B.; PINTO, M.; SCHECHTER, M. AIDS case definitions in developing countries. **Lancet**, v. 342, n. 8878, p. 1054, 1993.
- 242 WORLD HEALTH ORGANIZATION. Provisional WHO Case Definition for AIDS. **Wkly. Epidemiol. Rec.**, v. 61, n. 10, p. 72-73, 1986.
- 243 KEOU, F. X.; BELEC, L.; ESUNGE, P. M.; CANCRE, N.; GRESENGUET, G. World Health Organization clinical case definition for AIDS in Africa: an analysis of evaluations. **East Afr. Med. J.**, v. 69, n. 10, p. 550-553, 1992.
- 244 WORLD HEALTH ORGANIZATION. **WHO/Bangui AIDS Case Definition**. Geneva, 1985.
- 245 _____ . Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS), WHO/CDC Case Definition for AIDS. **Wkly. Epidemiol. Rec.**, v. 61, n. 10, p. 69-72, 1986.
- 246 CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Classification system for human T-lymphotropic virus type III/lymphadenopathy-associated virus infections. **MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.**, v. 35, n. 20, p. 334-339, 1986.
- 247 _____ . Revision of the CDC surveillance case definition for acquired immunodeficiency syndrome. Council of State and Territorial Epidemiologists; AIDS Program, Center for Infectious Diseases. **MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.**, v. 36 Suppl. 1, p. S1-15, 1987.
- 248 TEIXEIRA, P. R. Políticas, Instituições e AIDS: Enfrentando a Epidemia no Brasil. In: PARKER, R. (Ed.). **AIDS – Enfrentando a epidemia no Brasil**. Rio de Janeiro: Jorge ZAHAR, 1997. p.43-68.
- 249 PARKER, R. Civil society, political mobilization, and the impact of HIV scale-up on health systems in Brazil. **J. Acquir. Immune Defic. Syndr.**, v. 52 Suppl. 1, p. S49-51, 2009.
- 250 EUROPEAN CENTRE FOR THE EPIDEMIOLOGICAL MONITORING OF AIDS. **European case definition for AIDS surveillance in children: revision 1995**. [S.l.], 1995 (HIV/AIDS Surveillance in Europe, Quarterly Report, n. 48).

- 251 PEZZOTTI, P.; NAPOLI, P. A.; REZZA, G.; LAZZERI, V.; ACCIAI, S.; CURIA, R.; CROSERI, C.; DE ROSA, M. G. The effect of the 1993 European revision of the AIDS case definition in Italy: implications for modelling the HIV epidemic. **AIDS**, v. 11, n. 1, p. 95-99, 1997.
- 252 WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO case definitions for AIDS surveillance in adults and adolescents. **Wkly. Epidemiol. Rec.**, v. 69, n. 37, p. 273-275, 1994.
- 253 BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Guia de tratamento clínico da infecção pelo HIV em crianças – 2001, Brasil**. Brasília, 2001.
- 254 SCHNEIDER, E.; WHITMORE, S.; GLYNN, K. M.; DOMINGUEZ, K.; MITSCH, A.; MCKENNA, M. T. Revised surveillance case definitions for HIV infection among adults, adolescents, and children aged <18 months and for HIV infection and AIDS among children aged 18 months to <13 years – United States, 2008. **MMWR Recomm. Rep.**, v. 57, n. RR-10, p. 1-12, 2008.
- 255 BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Revisão da definição nacional de caso de AIDS em indivíduos com 13 anos ou mais, para fins de vigilância epidemiológica, Brasil**. Brasília, 1998.
- 256 _____. **Terapia anti-retroviral e saúde pública: um balanço da experiência brasileira**. Brasília, 1999.
- 257 _____. Implantação da vigilância do HIV em gestantes e crianças expostas. **Boletim Epidemiológico AIDS**, v. 13, n. 1, p. 15-17, dez. 1999, jun. 2000.
- 258 _____. **Resposta Brasileira HIV/AIDS 2001/2005: metas e compromissos assumidos pelos Estados-Membros na Sessão Especial da Assembleia Geral das Nações Unidas sobre HIV/Aids, UNGASS – HIV/Aids**. Brasília, 2006.
- 259 _____. **Plano operacional para redução da transmissão vertical do HIV e da Sífilis**. Brasília, 2007.
- 260 _____. **Recomendações para profilaxia da transmissão vertical do HIV e terapia antirretroviral em gestantes: manual de bolso**. Brasília, 2010.
- 261 _____. **PNDS 2006 - Pesquisa Nacional de Demografia e Saúde da Criança e da Mulher: relatório**. Brasília, 2008.

- 262 VELOSO, V. G.; VASCONCELOS, A. L.; GRINZSTEJN, B. Prevenção da transmissão vertical do HIV no Brasil. **Boletim Epidemiológico Aids**, v. XII, n. 3, p. 16-25, jun./ago. 1999.
- 263 NEMES, M. I.; MELCHIOR, R.; BASSO, C. R.; CASTANHEIRA, E. R.; ALVES, M. T.; CONWAY, S. The variability and predictors of quality of AIDS care services in Brazil. **BMC Health Serv. Res.**, v. 9, n. 1, p. 51, 2009.
- 264 SZWARCOWALD, C. L.; SOUZA JÚNIOR, P. R. Estimativa do número de indivíduos de 15 a 49 anos infectados pelo HIV, Brasil – 2004. **Boletim Epidemiológico AIDS e DST**, v. 3, n. 1, p. 11-15, jan./jun. 2006.
- 265 MATIDA, L. H.; DA SILVA, M. H.; TAYRA, A.; SUCCI, R. C.; GIANNA, M. C.; GONCALVES, A.; DE CARVALHO, H. B.; HEARST, N. Prevention of mother-to-child transmission of HIV in Sao Paulo State, Brazil: an update. **AIDS**, v. 19 Suppl. 4, p. S37-41, 2005.
- 266 MATIDA, L. H.; SANTOS, N. J. S.; RAMOS JR., A. N.; GIANNA, M. C.; SILVA, M. H.; DOMINGUES, C. S. B.; POSSAS, C. A.; HEARST, N. Eliminating vertical transmission of HIV in São Paulo, Brazil: progress and challenges. **J. Acquir. Immune Defic. Syndr.**, v. 57 Suppl. 3, p. S164-170, 2011.
- 267 SOUZA JÚNIOR, P. R.; SZWARCOWALD, C. L.; BARBOSA JÚNIOR, A.; CARVALHO, M. F.; CASTILHO, E. A. Infecção pelo HIV durante a gestação: Estudo-Sentinela Parturiente, Brasil, 2002. **Rev. Saúde Pública**, v. 38, n. 6, p. 764-772, 2004.
- 268 VELOSO, V. G.; BASTOS, F. I.; PORTELA, M. C.; GRINSZTEJN, B.; JOÃO, E. C.; PILOTTO, J. H.; ARAUJO, A. B.; SANTOS, B. R.; FONSECA, R. C.; KREITCHMANN, R.; DERRICO, M.; FRIEDMAN, R. K.; CUNHA, C. B.; MORGADO, M. G.; SAINES, K. N.; BRYSON, Y. J. HIV rapid testing as a key strategy for prevention of mother-to-child transmission in Brazil. **Rev. Saúde Pública**, v. 44, n. 5, p. 803-811, 2010.
- 269 NOGUEIRA, S. A.; ABREU, T.; OLIVEIRA, R.; ARAUJO, L.; COSTA, T.; ANDRADE, M.; GARCIA PSIC, M. F.; MACHADO; RODRIGUES, K.; MERCADANTE, R.; FERNANDES, I.; SAPIA, M. C.; LAMBERT, J. S. Successful prevention of hiv transmission from mother to infant in Brazil using a multidisciplinary team approach. **Braz. J. Infect. Dis.**, v. 5, n. 2, p. 78-86, 2001.

- 270 LE LOUP, G.; DE ASSIS, A.; COSTA-COUTO, M. H.; THOENIG, J. C.; FLEURY, S.; DE CAMARGO JR., K.; LAROUZE, B. A public policy approach to local models of HIV/AIDS control in Brazil. **Am. J. Public Health**, v. 99, n. 6, p. 1108-1115, 2009.
- 271 PIZZO, P. A.; EDDY, J.; FALLOON, J.; BALIS, F. M.; MURPHY, R. F.; MOSS, H.; WOLTERS, P.; BROUWERS, P.; JAROSINSKI, P.; RUBIN, M.; BRODER, S.; YARCHOAN, R.; BRUNETTI, A.; MAHA, M.; NUSINOFF-LEHRMAN, S.; POPLACK, D. G. Effect of continuous intravenous infusion of zidovudine (AZT) in children with symptomatic HIV infection. **N. Engl. J. Med.**, v. 319, n. 14, p. 889-896, 1988.
- 272 GALVÃO, J. Access to antiretroviral drugs in Brazil. **Lancet**, v. 360, n. 9348, p. 1862-1865, 2002.
- 273 GRANGEIRO, A.; TEIXEIRA, L.; BASTOS, F. I.; TEIXEIRA, P. Sustentabilidade da política de acesso a medicamentos anti-retrovirais no Brasil. **Rev. Saúde Pública**, v. 40 Suppl., p. S60-69, 2006.
- 274 BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. **Guia de condutas terapêuticas em HIV/AIDS em crianças – 1996, Brasil**. Brasília, 1996.
- 275 _____. **Guia de condutas terapêuticas em HIV/AIDS em adultos – 1996, Brasil**. Brasília, 1996.
- 276 _____. **Guia de Tratamento Clínico da Infecção pelo HIV em Crianças – 1997/1998, Brasil**. Brasília, 1998.
- 277 _____. **Guia de Tratamento Clínico da Infecção pelo HIV em Crianças – 1999, Brasil**. Brasília, 1999.
- 278 _____. **Guia de Tratamento Clínico da Infecção pelo HIV em Crianças – 2000, Brasil**. Brasília, 2000.
- 279 _____. **Guia de Tratamento Clínico da Infecção pelo HIV em Crianças – 2002/2003, Brasil**. Brasília, 2004.
- 280 _____. **Guia de Tratamento Clínico da Infecção pelo HIV em Crianças – 2006, Brasil**. Programa Nacional de DST/AIDS. Brasília: Ministério da Saúde, 2007.

- 281 NUNN, A.; FONSECA, E. D.; GRUSKIN, S. Changing global essential medicines norms to improve access to AIDS treatment: lessons from Brazil. **Glob. Public Health**, v. 4, n. 2, p. 131-149, 2009.
- 282 MARQUES, H. H.; COUTTOLENC, B. F.; LATORRE, M. R. D. O.; AQUINO, M. Z.; AVEIRO, M. I.; PLUCIENNIK, A. M. Costs of care provided in a university hospital for children exposed to or infected with the HIV/AIDS. **Cad. Saúde Pública**, v. 23 Suppl. 3, p. S402-413, 2007.
- 283 CAMARGO JR., K. R.; COELI, C. M. Reclink: aplicativo para o relacionamento de bases de dados, implementando o método probabilistic record linkage. **Cad. Saúde Pública**, v. 16, n. 2, p. 439-447, 2000.
- 284 ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DA SAÚDE. **Classificação estatística internacional de doenças e problemas relacionados à saúde: 10ª revisão – Manual de Instrução**. São Paulo: Editora da Universidade de São Paulo, 2007.
- 285 ISHITANI, L. H.; FRANÇA, E. Uso das causas múltiplas de morte em saúde pública. **Inf. Epidemiol. SUS**, v. 10, n. 4, p. 163-175, 2001.
- 286 LATORRE, M. R. D. O.; CARDOSO, M. R. A. Análise de séries temporais em epidemiologia: uma introdução sobre os aspectos metodológicos. **Rev. Bras. Epidemiol.**, v. 4, n. 3, p. 145-152, 2001.
- 287 KLEINBAUM, D. G.; KUPPER, L. L.; NIZAM, A.; MULLER, K. E. **Applied regression analysis and multivariable methods**. 4th. Boston: Duxbury Press, 2007.
- 288 KAPLAN, E. L.; MEIER, P. Non-parametric estimation from incomplete observation. **J. Am. Stat. Assoc.**, v. 53, n. 282, p. 457-481, 1958.
- 289 CARVALHO, M. S.; ANDREOZZI, V. L.; CODEÇO, C. T.; BARBOSA, M. T. S.; SHIMAKURA, S. E. **Análise de sobrevida – teorias e aplicações em saúde**. Rio de Janeiro: Editora Fiocruz, 2005.
- 290 KLEINBAUM, D. G.; KLEIN, M. **Survival analysis – a self-learning text**. 2nd. New York: Springer, 2005.
- 291 SOUSA, A.; HILL, K.; DAL POZ, M. R. Sub-national assessment of inequality trends in neonatal and child mortality in Brazil. **Int. J. Equity Health**, v. 9, p. 21, 2010.

- 292 BARROS, F. C.; VICTORA, C. G.; SCHERPBIER, R.; GWATKIN, D.
Socioeconomic inequities in the health and nutrition of children in low/middle income countries. **Rev. Saúde Pública**, v. 44, n. 1, p. 1-16, 2010.
- 293 VICTORA, C. G.; MATIJASEVICH, A.; SILVEIRA, M.; SANTOS, I.; BARROS, A. J.; BARROS, F. C. Socio-economic and ethnic group inequities in antenatal care quality in the public and private sector in Brazil. **Health Policy Plan.**, v. 25, n. 4, p. 253-261, 2010.
- 294 MALTA, M.; BASTOS, F. I.; DA SILVA, C. M.; PEREIRA, G. F.; LUCENA, F. F.; FONSECA, M. G.; STRATHDEE, S. A. Differential survival benefit of universal HAART access in Brazil: a nation-wide comparison of injecting drug users versus men who have sex with men. **J. Acquir. Immune Defic. Syndr.**, v. 52, n. 5, p. 629-635, 2009.
- 295 HACKER, M. A.; LEITE, I.; FRIEDMAN, S. R.; CARRIJO, R. G.; BASTOS, F. I. Poverty, bridging between injecting drug users and the general population, and “interiorization” may explain the spread of HIV in southern Brazil. **Health Place**, v. 15, n. 2, p. 514-519, 2009.
- 296 GRANGEIRO, A.; ESCUDER, M. M.; CASTILHO, E. A. Magnitude and trend of the AIDS epidemic in Brazilian cities, from 2002 to 2006. **Rev. Saúde Pública**, v. 44, n. 3, p. 430-440, 2010.
- 297 BELLO, G.; PASSAES, C. P.; GUIMARAES, M. L.; LORETE, R. S.; MATOS ALMEIDA, S. E.; MEDEIROS, R. M.; ALENCASTRO, P. R.; MORGADO, M. G. Origin and evolutionary history of HIV-1 subtype C in Brazil. **AIDS**, v. 22, n. 15, p. 1993-2000, 2008.
- 298 DIAS, C. F.; NUNES, C. C.; FREITAS, I. O.; LAMEGO, I. S.; OLIVEIRA, I. M.; GILLI, S.; RODRIGUES, R.; BRIGIDO, L. F. High prevalence and association of HIV-1 non-B subtype with specific sexual transmission risk among antiretroviral naive patients in Porto Alegre, RS, Brazil. **Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo**, v. 51, n. 4, p. 191-196, 2009.
- 299 TORNATORE, M.; GONCALVES, C. V.; MENDOZA-SASSI, R. A.; SILVEIRA, J. M.; D’AVILA N, E.; MAAS, C. G.; BIANCHI, M. S.; PINHEIRO, E. M.; MACHADO, E. S.; SOARES, M. A.; MARTINEZ, A. M. HIV-1 vertical transmission in Rio Grande, Southern Brazil. **Int. J. STD AIDS**, v. 21, n. 5, p. 351-355, 2010.

- 300 TOLEDO, P. V.; DE CARVALHO, D. S.; DE ROSSI, S. G.; BRINDEIRO, R.; DE QUEIROZ-TELLES, F. Genetic diversity of human immunodeficiency virus-1 isolates in Parana, Brazil. **Braz. J. Infect. Dis.**, v. 14, n. 3, p. 230-236, 2010.
- 301 RODRIGUES, R.; MANENTI, S.; ROMAO, P. R.; DE PAULA FERREIRA, J. L.; BATISTA, J. P.; SIQUEIRA, A. F.; DE MACEDO BRIGIDO, L. F. Young pregnant women living with HIV/AIDS in Criciuma, Southern Brazil, are infected almost exclusively with HIV type 1 clade C. **AIDS Res. Hum. Retroviruses**, v. 26, n. 3, p. 351-357, 2010.
- 302 DA SILVA, M. M.; TELLES, F. Q.; DA CUNHA, C. A.; RHAME, F. S. HIV subtype, epidemiological and mutational correlations in patients from Parana, Brazil. **Braz. J. Infect. Dis.**, v. 14, n. 5, p. 495-501, 2010.
- 303 HEMELAAR, J.; GOUWS, E.; GHYS, P. D.; OSMANOV, S. Global trends in molecular epidemiology of HIV-1 during 2000-2007. **AIDS**, v. 25, n. 5, p. 679-689, 2011.
- 304 RENJIFO, B.; GILBERT, P.; CHAPLIN, B.; MSAMANGA, G.; MWAKAGILE, D.; FAWZI, W.; ESSEX, M. Preferential in-utero transmission of HIV-1 subtype C as compared to HIV-1 subtype A or D. **AIDS**, v. 18, n. 12, p. 1629-1636, 2004.
- 305 KWIEK, J. J.; RUSSELL, E. S.; DANG, K. K.; BURCH, C. L.; MWAPASA, V.; MESHNICK, S. R.; SWANSTROM, R. The molecular epidemiology of HIV-1 envelope diversity during HIV-1 subtype C vertical transmission in Malawian mother-infant pairs. **AIDS**, v. 22, n. 7, p. 863-871, 2008.
- 306 VICTORA, C. G.; VAUGHAN, J. P.; BARROS, F. C.; SILVA, A. C.; TOMASI, E. Explaining trends in inequities: evidence from Brazilian child health studies. **Lancet**, v. 356, n. 9235, p. 1093-1098, 2000.
- 307 BARCELLOS, C.; ACOSTA, L. M.; LISBOA, E.; BASTOS, F. I. Surveillance of mother-to-child HIV transmission: socioeconomic and health care coverage indicators. **Rev. Saúde Pública**, v. 43, n. 6, p. 1006-1014, 2009.
- 308 GRANGEIRO, A.; ESCUDER, M. M.; CASTILHO, E. A. A epidemia de AIDS no Brasil e as desigualdades regionais e de oferta de serviço. **Cad. Saúde Pública**, v. 26, n. 12, p. 2355-2367, 2010.

- 309 SZWARCOWALD, C. L.; SOUZA JÚNIOR, P. R.; DAMACENA, G. N. Socioeconomic inequalities in the use of outpatient services in Brazil according to health care need: evidence from the World Health Survey. **BMC Health Serv. Res.**, v. 10, p. 217, 2010.
- 310 AQUINO, R.; DE OLIVEIRA, N. F.; BARRETO, M. L. Impact of the family health program on infant mortality in Brazilian municipalities. **Am. J. Public Health**, v. 99, n. 1, p. 87-93, 2009.
- 311 SZWARCOWALD, C. L.; BASTOS, F. I.; ESTEVES, M. A.; DE ANDRADE, C. L. A disseminação da epidemia da AIDS no Brasil, no período de 1987-1996: uma análise espacial. **Cad. Saúde Pública**, v. 16 Suppl. 1, p. S7-19, 2000.
- 312 MARINS, J. R.; BARROS, M. B.; MACHADO, H.; CHEN, S.; JAMAL, L. F.; HEARST, N. Characteristics and survival of AIDS patients with hepatitis C: the Brazilian National Cohort of 1995-1996. **AIDS**, v. 19 Suppl. 4, p. S27-30, 2005.
- 313 MATIDA, L. H.; RAMOS JR., A. N.; HEUKELBACH, J.; HEARST, N. Continuing improvement in survival for children with acquired immunodeficiency syndrome in Brazil. **Pediatr. Infect. Dis. J.**, v. 28, n. 10, p. 920-922, 2009.
- 314 MATIDA, L. H.; RAMOS JR., A. N.; HEUKELBACH, J.; SAÑUDO, A.; MENEZES-SUCCI, R. C.; MARQUES, H. H. S.; NEGRA, M. D.; HEARST, N. Improving survival in children with AIDS in Brazil: results of the second national study, 1999-2002. **Cad. Saúde Pública**, v. 27 Suppl. 1, p. S93-103, 2011.
- 315 ANTUNES, J. L.; WALDMAN, E. A.; BORRELL, C. Is it possible to reduce AIDS deaths without reinforcing socioeconomic inequalities in health? **Int. J. Epidemiol.**, v. 34, n. 3, p. 586-592, 2005.
- 316 REZENDE, E. L.; VASCONCELOS, A. M.; PEREIRA, M. G. Causes of death among people living with HIV/AIDS in Brazil. **Braz. J. Infect. Dis.**, v. 14, n. 6, p. 558-563, 2010.
- 317 PALELLA JR., F. J.; BAKER, R. K.; MOORMAN, A. C.; CHMIEL, J. S.; WOOD, K. C.; BROOKS, J. T.; HOLMBERG, S. D. Mortality in the highly active antiretroviral therapy era: changing causes of death and disease in the HIV outpatient study. **J. Acquir. Immune Defic. Syndr.**, v. 43, n. 1, p. 27-34, 2006.

- 318 VELOSO, V. G.; PORTELA, M. C.; VASCONCELLOS, M. T.; MATZENBACHER, L. A.; VASCONCELOS, A. L.; GRINSZTEJN, B.; BASTOS, F. I. HIV testing among pregnant women in Brazil: rates and predictors. **Rev. Saúde Pública**, v. 42, n. 5, p. 859-867, 2008.
- 319 OLIVEIRA, F. A.; PFLEGER, V.; LANG, K.; HEUKELBACH, J.; MIRALLES, I.; FRAGA, F.; SOUSA, A. Q.; STOFFLER-MEILICKE, M.; IGNATIUS, R.; KERR, L. F.; FELDMEIERS, H. Sexually transmitted infections, bacterial vaginosis, and candidiasis in women of reproductive age in rural Northeast Brazil: a population-based study. **Mem. Inst. Oswaldo Cruz**, v. 102, n. 6, p. 751-756, 2007.
- 320 SUTCLIFFE, C. G.; SCOTT, S.; MUGALA, N.; NDHLOVU, Z.; MONZE, M.; QUINN, T. C.; COUSENS, S.; GRIFFIN, D. E.; MOSS, W. J. Survival from 9 months of age among HIV-infected and uninfected Zambian children prior to the availability of antiretroviral therapy. **Clin. Infect. Dis.**, v. 47, n. 6, p. 837-844, 2008.
- 321 MARAZZI, M. C.; NIELSEN-SAINES, K.; BUONOMO, E.; SCARCELLA, P.; GERMANO, P.; MAJID, N. A.; ZIMBA, I.; CEFFA, S.; PALOMBI, L. Increased infant human immunodeficiency virus-type one free survival at one year of age in sub-Saharan Africa with maternal use of highly active antiretroviral therapy during breastfeeding. **Pediatr. Infect. Dis. J.**, v. 28, n. 6, p. 483-487, 2009.
- 322 LITTLE, K.; THORNE, C.; LUO, C.; BUNDERS, M.; NGONGO, N.; MCDERMOTT, P.; NEWELL, M. L. Disease progression in children with vertically-acquired HIV infection in sub-Saharan Africa: reviewing the need for HIV treatment. **Curr. HIV Res.**, v. 5, n. 2, p. 139-153, 2007.
- 323 MARAZZI, M. C.; LIOTTA, G.; NIELSEN-SAINES, K.; HASWELL, J.; MAGID, N. A.; BUONOMO, E.; SCARCELLA, P.; DORO ALTAN, A. M.; MANCINELLI, S.; PALOMBI, L. Extended antenatal antiretroviral use correlates with improved infant outcomes throughout the first year of life. **AIDS**, v. 24, n. 18, p. 2819-2826, 2010.
- 324 CROSS CONTINENTS COLLABORATION FOR KIDS (3CS4KIDS) ANALYSIS AND WRITING COMMITTEE. Markers for predicting mortality in untreated HIV-infected children in resource-limited settings: a meta-analysis. **AIDS**, v. 22, n. 1, p. 97-105, 2008.
- 325 WACHHOLZ, N. I.; FERREIRA, J. Adherence to antiretroviral therapy in children: a study of prevalence and associated factors. **Cad. Saúde Pública**, v. 23 Suppl. 3, p. S424-434, 2007.

- 326 SOUZA, E. S.; DOS SANTOS, N. R.; VALENTINI, S. Z.; DA SILVA, G. A.; FIGUEIROA, J. N.; FALBO, A. R. Predictors of Long-Term Anti-retroviral Therapy Effectiveness Among Brazilian HIV-1-Infected Children in a Hybrid Scenario: What Really Matters? **J. Trop. Pediatr.**, v. 57, n. 3, p. 197-203, 2011.
- 327 GOUVEIA, J.; SOUZA, E.; FALBO, A. Late-stage HIV/AIDS among children: the missing diagnosis of a preventable disease. **Trop. Doct.**, v. 39, n. 1, p. 41-42, 2009.
- 328 SOUZA JÚNIOR, P. R.; SZWARCOWALD, C. L.; CASTILHO, E. A. Delay in introducing antiretroviral therapy in patients infected by HIV in Brazil, 2003-2006. **Clinics (São Paulo)**, v. 62, n. 5, p. 579-584, 2007.
- 329 GRANGEIRO, A.; ESCUDER, M. M.; MENEZES, P. R.; ALENCAR, R.; CASTILHO, E. A. Late entry into HIV care: estimated impact on AIDS mortality rates in Brazil, 2003-2006. **PLoS One**, v. 6, n. 1, p. e14585, 2011.
- 330 DIAZ, C.; HANSON, C.; COOPER, E. R.; READ, J. S.; WATSON, J.; MENDEZ, H. A.; PITT, J.; RICH, K.; SMERIGLIO, V.; LEW, J. F. Disease progression in a cohort of infants with vertically acquired HIV infection observed from birth: the Women and Infants Transmission Study (WITS). **J. Acquir. Immune Defic. Syndr. Hum. Retrovirol.**, v. 18, n. 3, p. 221-228, 1998.
- 331 BOYD, K.; DUNN, D. T.; CASTRO, H.; GIBB, D. M.; DUONG, T.; ABOULKER, J. P.; BULTERYYS, M.; CORTINA-BORJA, M.; GABIANO, C.; GALLI, L.; GIAQUINTO, C.; HARRIS, D. R.; HUGHE, S. M.; MCKINNEY, R.; MOFENSON, L.; MOYE, J.; NEWELL, M. L.; PAHWA, S.; PALUMBO, P.; RUDIN, C.; SHARLAND, M.; SHEARER, W.; THOMPSON, B.; TOOKEY, P. Discordance between CD4 cell count and CD4 cell percentage: implications for when to start antiretroviral therapy in HIV-1 infected children. **AIDS**, v. 24, n. 8, p. 1213-1217, 2010.
- 332 SUTCLIFFE, C. G.; VAN DIJK, J. H.; BOLTON, C.; PERSAUD, D.; MOSS, W. J. Effectiveness of antiretroviral therapy among HIV-infected children in sub-Saharan Africa. **Lancet Infect. Dis.**, v. 8, n. 8, p. 477-489, 2008.
- 333 GUANAIS, F. C.; MACINKO, J. The health effects of decentralizing primary care in Brazil. **Health Aff. (Millwood)**, v. 28, n. 4, p. 1127-1135, 2009.
- 334 MACINKO, J.; GUANAIS, F. C.; DE FATIMA, M.; DE SOUZA, M. Evaluation of the impact of the Family Health Program on infant mortality in Brazil, 1990-2002. **J. Epidemiol. Community Health**, v. 60, n. 1, p. 13-19, 2006.

- 335 WEINBERG, A.; DICKOVER, R.; BRITTO, P.; HU, C.; PATTERSON-BARTLETT, J.; KRAIMER, J.; GUTZMAN, H.; SHEARER, W. T.; RATHORE, M.; MCKINNEY, R. Continuous improvement in the immune system of HIV-infected children on prolonged antiretroviral therapy. **AIDS**, v. 22, n. 17, p. 2267-2277, 2008.
- 336 MELLO-JORGE, M. H.; LAURENTI, R.; GOTLIEB, S. L. Avaliação dos sistemas de informação em saúde no Brasil. **Cad. Saúde Coletiva**, v. 18, n. 1, p. 7-18, 2010.
- 337 SZWARCOWALD, C. L.; LEAL, M. C.; DE ANDRADE, C. L.; SOUZA JÚNIOR, P. R. Estimação da mortalidade infantil no Brasil: o que dizem as informações sobre óbitos e nascimentos do Ministério da Saúde? **Cad. Saúde Pública**, v. 18, n. 6, p. 1725-1736, 2002.
- 338 MEDRONHO, R. A. Estudos ecológicos. In: MEDRONHO, R. A.; LUIZ, R. R. e WERNECK, G. L. (Ed.). **Epidemiologia**. 2 ed. São Paulo: Atheneu, 2009, p. 265-274.
- 339 REDELINGS, M. D.; SORVILLO, F.; SIMON, P. A comparison of underlying cause and multiple causes of death: US vital statistics, 2000-2001. **Epidemiology**, v. 17, n. 1, p. 100-103, 2006.
- 340 REDELINGS, M. D.; WISE, M.; SORVILLO, F. Using multiple cause-of-death data to investigate associations and causality between conditions listed on the death certificate. **Am. J. Epidemiol.**, v. 166, n. 1, p. 104-108, 2007.
- 341 BUCHALLA, C. M.; LAURENTI, R.; RIBEIRO, A. F.; NITRINI, D. R.; GUARNIERI, C. E.; CARNAUBA, E. L.; NEVES, M. A. Avaliação do uso da Classificação Internacional de Doenças para codificar a síndrome da imunodeficiência adquirida. **Rev. Saúde Pública**, v. 30, n. 5, p. 479-482, 1996.

APÊNDICES

APÊNDICE 1 – Instrumento do Segundo Estudo Nacional de Sobrevida em Crianças com Aids, Brasil, 1999 a 2002



Ministério da Saúde
Secretaria de Vigilância em Saúde
Programa Nacional de DST e Aids

**ESTUDO NACIONAL DE SOBREVIDA EM CRIANÇAS
 (MENORES DE 13 ANOS DE IDADE)
 COM SÍNDROME DA IMUNODEFICIÊNCIA ADQUIRIDA
 – 1999 A 2002 –**

Hospital / Unidade de Atendimento: _____	
Município: _____	
Estado: _____	Nº do prontuário: _____
Nome de um contato da unidade: _____	
Data da investigação: _ _ / _ _ / _ _	Investigador (iniciais): _ _ _ _
Revisado por (iniciais): _ _ _ _	Revisado em: _ _ / _ _ / _ _



Ministério da Saúde
Secretaria de Vigilância em Saúde
Programa Nacional de DST e Aids

I.

Nome da criança: _____

Data de nascimento: ____/____/____| Sexo: 1.Masculino 2.Feminino

Categoria de Exposição: 1.TV 2.UDI 3.Sexual 4.Transfusão 5.Indeterminado 9.Ign

Estuda: 1.Sim 2.Não 9.Ign Se sim: Série:____ Grau: ____

Trabalha: 1.Sim 2.Não 9.Ign Horas de trabalho/dia: _____

Raça: 1.Branca 2.Preta 3.Parda 4.Amarela 5.Indígena 9.Ign

Situação: 1.Vivo 2.Morto 9.Ign Data do óbito: ____/____/____|

Causa do Óbito: _____

Data da Última Consulta: ____/____/____|

OBS: (se for o caso, anotar mudança de local de atendimento; buscar esclarecer a situação do caso):



Ministério da Saúde
Secretaria de Vigilância em Saúde
Programa Nacional de DST e Aids

II.

No caso de transmissão vertical

Pré-Natal: 1.Sim 2.Não 9.Ign Número de consultas: consultas (Ign=99)

Diagnóstico do HIV: 1.no PN 2.no Parto 3.Após este Parto 4.Antes desta Gravidez 9.Ign

Profilaxia: 1.Sim 2.Não 9.Ign Na gestação: 1.Sim 2.Não 9.Ign
 No parto: 1.Sim 2.Não 9.Ign
 No Recém-Nascido: 1.Sim 2.Não 9.Ign

Parto Vaginal: 1.Sim 2.Não 9.Ign Cesariana: 1.Sim 2.Não 9.Ign

Rotura das Membranas > 4 horas: 1.Sim 2.Não 9.Ign Fórceps: 1.Sim 2.Não 9.Ign

Aleitamento Materno: 1.Sim 2.Não 9.Ign Tempo de Aleitamento: mês(es)

Categoria de exposição da mãe: 1.UDI 2.Sexual 3.Transusão 4.Indeterminado 9.Ign

Idade Mãe (no parto): anos

Irmão(s): 1.Sim 2.Não 9.Ign Quantos: Ordem cronológica: (1°;2°;3°..)

Tem irmão(s) infectado(s) pelo HIV: 1.Sim 2.Não 9.Ign Se Sim, ordem: (1°;2°;3°..)

III.

Origem do diagnóstico do caso: 1.Diagnóstico de infecção/doença no pai e/ou mãe
 2.Diagnóstico da mãe durante o pré-natal
 3.Diagnóstico da mãe durante o parto
 4.Adoecimento do caso/criança
 5.Diagnóstico no(a) irmão(ã)
 9.Ign



Ministério da Saúde
Secretaria de Vigilância em Saúde
Programa Nacional de DST e Aids

IV.

Cuidador atual: 1.Pai e/ou Mãe 2.Parentes 3.Adotivo 4.Institucionalizado 9.Ign

Há quanto tempo? anos meses

Se mãe foi a óbito: / / Sabe diagnóstico?: 1.Sim 2.Não 9.Ign

Revelado por: 1.Pai e/ou Mãe 2.Parentes 3.ESTE SERVIÇO 4.Outro serviço de saúde 9.Ign

Data da revelação: / / Idade à revelação: anos

Atividade Sexual: 1.Sim 2.Não 9.Ign Idade do início da Atividade Sexual: anos

V.

Data da 1ª consulta: / /

Data do diagnóstico de infecção: / /

Idade ao diagnóstico: anos meses

Data do diagnóstico de doença: / /

Idade ao diagnóstico: anos meses

VI.

Tanner: _____ Data: / /

Adequada para idade: 1.Sim 2.Não 9.Ign (de acordo com a figura)

Controle Pondo-Estatural adequado para a idade: 1.Sim 2.Não 9.Ign (de acordo com a figura)

Data: / /



Ministério da Saúde
Secretaria de Vigilância em Saúde
Programa Nacional de DST e Aids

VII.

Doença:	Data	Diagnóstico 1=Presuntivo 2=Definitivo
<input type="checkbox"/> 1.Candidíase (esôfago, traquéia, brônquios, pulmão)	___/___/___	1. <input type="checkbox"/> 2. <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> 2.Citomegalovirose	___/___/___	1. <input type="checkbox"/> 2. <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> 3.Coccidioidomicose disseminada	___/___/___	1. <input type="checkbox"/> 2. <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> 4.Criptococose (extra-pulmonar)	___/___/___	1. <input type="checkbox"/> 2. <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> 5.Criptosporidíase	___/___/___	1. <input type="checkbox"/> 2. <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> 6.Encefalopatia pelo HIV	___/___/___	1. <input type="checkbox"/> 2. <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> 7.Gengivo estomatite herpética recorrente	___/___/___	1. <input type="checkbox"/> 2. <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> 8.Herpes simples (muco-cutânea ≥ 1 mês esôfago, brônquios, pulmão)	___/___/___	1. <input type="checkbox"/> 2. <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> 9.Histoplasmose disseminada	___/___/___	1. <input type="checkbox"/> 2. <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> 10.Infecções bacterianas de repetição/múltiplas (pneumonia, abscessos de órgãos internos, infecções ósteo-articulares)	___/___/___	1. <input type="checkbox"/> 2. <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> 11.Isosporíase	___/___/___	1. <input type="checkbox"/> 2. <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> 12.Leucoencefalopatia multifocal progressiva	___/___/___	1. <input type="checkbox"/> 2. <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> 13.Linfoma não-Hodgkin	___/___/___	1. <input type="checkbox"/> 2. <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> 14.Meningite bacteriana ou sepse	___/___/___	1. <input type="checkbox"/> 2. <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> 15.Micobacteriose disseminada	___/___/___	1. <input type="checkbox"/> 2. <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> 16.Pneumonia linfóide intersticial	___/___/___	1. <input type="checkbox"/> 2. <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> 17.Pneumonia por <i>Pneumocystis jirovecii</i>	___/___/___	1. <input type="checkbox"/> 2. <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> 18.Salmonelose (septicemia recorrente)	___/___/___	1. <input type="checkbox"/> 2. <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> 19. Sarcoma de Kaposi	___/___/___	1. <input type="checkbox"/> 2. <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> 20. Síndrome da emaciação (<i>AIDS wasting syndrome</i>)	___/___/___	1. <input type="checkbox"/> 2. <input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> 21. Toxoplasmose cerebral	___/___/___	1. <input type="checkbox"/> 2. <input type="checkbox"/>



**Ministério da Saúde
Secretaria de Vigilância em Saúde
Programa Nacional de DST e Aids**

VIII.

Outras Doenças/Condições Associadas ou Não à AIDS (Hepatites, Malária, Lipodistrofia, ...)	
	Data:
1.	____/____/____
2.	____/____/____
3.	____/____/____
4.	____/____/____
5.	____/____/____



Ministério da Saúde
Secretaria de Vigilância em Saúde
Programa Nacional de DST e Aids

IX.

Linfócitos TCD4+	HIV RNA quantitativo (Carga Viral)	Data da Coleta
_____ mm3 _____%	_____ cópias _____ log	____/____/____
_____ mm3 _____%	_____ cópias _____ log	____/____/____
_____ mm3 _____%	_____ cópias _____ log	____/____/____
_____ mm3 _____%	_____ cópias _____ log	____/____/____
_____ mm3 _____%	_____ cópias _____ log	____/____/____
_____ mm3 _____%	_____ cópias _____ log	____/____/____
_____ mm3 _____%	_____ cópias _____ log	____/____/____
_____ mm3 _____%	_____ cópias _____ log	____/____/____
_____ mm3 _____%	_____ cópias _____ log	____/____/____
_____ mm3 _____%	_____ cópias _____ log	____/____/____
_____ mm3 _____%	_____ cópias _____ log	____/____/____
_____ mm3 _____%	_____ cópias _____ log	____/____/____
_____ mm3 _____%	_____ cópias _____ log	____/____/____
_____ mm3 _____%	_____ cópias _____ log	____/____/____
_____ mm3 _____%	_____ cópias _____ log	____/____/____
_____ mm3 _____%	_____ cópias _____ log	____/____/____
_____ mm3 _____%	_____ cópias _____ log	____/____/____
_____ mm3 _____%	_____ cópias _____ log	____/____/____
_____ mm3 _____%	_____ cópias _____ log	____/____/____
_____ mm3 _____%	_____ cópias _____ log	____/____/____
_____ mm3 _____%	_____ cópias _____ log	____/____/____



Ministério da Saúde
Secretaria de Vigilância em Saúde
Programa Nacional de DST e Aids

X.

Apresentou carga viral indetectável: 1.Sim 2.Não 9.Ign

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

1: dias Data do início: / /

1: dias Data do início: / /

1: dias Data do início: / /

1: dias Data do início: / /

XI.

Outros exames laboratoriais de importância, resultados e datas (colesterol, triglicerídeos,....)		
Exame	Resultado/unidade	Data
1.		<input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>
2.		<input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>
3.		<input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>
4.		<input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>
5.		<input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>
6.		<input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>
7.		<input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>
8.		<input type="text"/> / <input type="text"/> / <input type="text"/>



**Ministério da Saúde
Secretaria de Vigilância em Saúde
Programa Nacional de DST e Aids**

XII.

Profilaxia: 1.Sim 2.Não 9.Ign

Se Sim

SMT-TMP (PCP): 1.Sim 2.Não 9.Ign

Claritromicina/Etambutol (Micobacteriose): 1.Sim 2.Não 9.Ign

Sulfadiazina/Pirimetamina: 1.Sim 2.Não 9.Ign

Isoniazida: 1.Sim 2.Não 9.Ign

XIII. ATENÇÃO: USE OS CÓDIGOS ACIMA PARA PREENCHER O PRÓXIMO QUADRO

Anti-retrovirais e Inibidores utilizados		
(1). AZT (Retrovir;Virustat)	(7). INDINAVIR (Crixivan)	(13). EFAVIRENZ (Sustiva; Stocrin)
(2). DDI (Didanosina; Videx)	(8). SAQUINAVIR (Invirase)	(14). AMPRENAVIR (Agenerase)
(3). DDC (Zalcitabina; Hivid)	(9). RITONAVIR (Norvir)	(15). ABACAVIR (Ziagen; Ziagenavir)
(4). 3TC (Lamivudina; Epivir)	(10). NELFINAVIR (Viracept)	(16). ABT (Lopinavir/Ritonavir; Kaletra)
(5). D4T (Estavudina; Zeretavir)	(11). NEVIRAPINA (Viramune)	(17). Outro: _____ _____
(6). AZT + 3TC (Biovir)	(12). DELAVIRDINA (Rescriptor)	
Motivo da Troca		
(1). Falha Clínica	(5). Falha na Adesão	
(2). Falha Laboratorial	(8). Não se Aplica	
(3). Resistência	(9). Ignorado	
(4). Intolerância		



Ministério da Saúde
Secretaria de Vigilância em Saúde
Programa Nacional de DST e Aids

Terapia	Quais	Data Início	Data Término	Motivo da Troca ou Observação
2a. <input type="checkbox"/> monoterapia	()	__/__/__	__/__/__	()
2b. <input type="checkbox"/> monoterapia	()	__/__/__	__/__/__	()
2c. <input type="checkbox"/> monoterapia	()	__/__/__	__/__/__	()
3a. <input type="checkbox"/> terapia dupla	() e ()	__/__/__	__/__/__	()
3b. <input type="checkbox"/> terapia dupla	() e ()	__/__/__	__/__/__	()
3c. <input type="checkbox"/> terapia dupla	() e ()	__/__/__	__/__/__	()
4a. <input type="checkbox"/> terapia tripla	() e () e ()	__/__/__	__/__/__	()
4b. <input type="checkbox"/> terapia tripla	() e () e ()	__/__/__	__/__/__	()
4c. <input type="checkbox"/> terapia tripla	() e () e ()	__/__/__	__/__/__	()
5a. <input type="checkbox"/> terapia quádrupla	() e () e () e ()	__/__/__	__/__/__	()
5b. <input type="checkbox"/> terapia quádrupla	() e () e () e ()	__/__/__	__/__/__	()
5c. <input type="checkbox"/> terapia quádrupla	() e () e () e ()	__/__/__	__/__/__	()
6a. <input type="checkbox"/> terapia quádrupla	() e () e () e () e ()	__/__/__	__/__/__	()
6b. <input type="checkbox"/> terapia quádrupla	() e () e () e () e ()	__/__/__	__/__/__	()
6c. <input type="checkbox"/> terapia quádrupla	() e () e () e () e ()	__/__/__	__/__/__	()



Ministério da Saúde
Secretaria de Vigilância em Saúde
Programa Nacional de DST e Aids

XIV.

Suspensão do esquema terapêutico: 1.Sim 2.Não 9.Ign

Se Sim, número de suspensões: _____

Total de dias ou meses em suspensão:

1: [] [] meses ou [] [] dias Data do início: [] [] / [] [] / [] [] [] []

2: [] [] meses ou [] [] dias Data do início: [] [] / [] [] / [] [] [] []

3: [] [] meses ou [] [] dias Data do início: [] [] / [] [] / [] [] [] []

XV.

Classificação clínica inicial: _____ Data de Início: [] [] / [] [] / [] [] [] []

Classificação clínica atual: _____ Data de Início: [] [] / [] [] / [] [] [] []

Número total de esquemas terapêuticos: [] [] []

Internação Hospitalar: 1.Sim 2.Não 9.Ign

Total de dias de internação/ano: 1. ____/1999 2. ____/2000 3. ____/2001

4. ____/2002 5. ____/2003 6. ____/2004 7. ____/2005 8. ____/2006

Causa da internação/ano : (1=Infecção sistêmica; 2=Infecção oportunista):

1. ____/1999 2. ____/2000 3. ____/2001 4. ____/2002 5. ____/2003

6. ____/2004 7. ____/2005 8. ____/2006

Data da última internação hospitalar: [] [] / [] [] / [] [] [] []



**Ministério da Saúde
Secretaria de Vigilância em Saúde
Programa Nacional de DST e Aids**

XVI.

OBS:

XVII.

Data da coleta das informações: <input type="text"/>	Iniciais:
Data da 1ª digitação: <input type="text"/>	Iniciais:
Data da 2ª digitação: <input type="text"/>	Iniciais:

APÊNDICE 2 – Artigos Científicos

Artigo 1 – RAMOS JR., A. N., MATIDA, L. H., HEARST, N. G., HEUKELBACH, J. AIDS in Brazilian Children: History, Surveillance, Antiretroviral Therapy and Epidemiological Transition, 1984-2008. *Aids Patient Care and STD*, v.25, n.4, p.245-255, 2011.

Artigo 2 – RAMOS JR., A. N., MATIDA, L. H., HEARST, N. G., HEUKELBACH, J. AIDS Morbidity and Mortality in Brazilian Children Before and After Implementation of HAART in Brazil: an Assessment of Regional Inequality Trends. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, vol.30, n.9, p.773-777, 2011.

Artigo 3 – RAMOS JR., A. N., MATIDA, L. H., HEARST, N. G., HEUKELBACH, J. Mortality in Brazilian Children with HIV/AIDS: the Role of Non-AIDS-Related Conditions After Highly Active Antirretroviral Therapy Introduction. *Aids Patient Care and STD*. *Online – Ahead of Print: June 20*, 2011.

Artigo 4 – MATIDA, L. H., RAMOS JR., A. N., HEUKELBACH, J., HEARST, N. G., Brazilian Study Group on Survival of Children with AIDS. Continuing Improvement in Survival for Children with Acquired Immunodeficiency Syndrome in Brazil. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, v.28, n.10, p.920-922, 2009.

Artigo 5 – MATIDA, L. H., RAMOS JR., A. N., HEUKELBACH, J., SAÑUDO, A., SUCCI, R. C. M., MARQUES, H. H. S., NEGRA, M. D., HEARST, N. G., Brazilian Study Group on Survival of Children with AIDS. Improving Survival in Children with AIDS in Brazil: Results of the Second National Study, 1999-2002. *Cadernos de Saúde Pública*, v.27, Suppl. 1, p.S93-S103, 2011.

Artigo 6 – RAMOS JR., A. N., MATIDA, L. H., HEARST, N. G., OLIVEIRA, F. A.; HEUKELBACH, J. High Occurrence of HIV-Positive Siblings Due to Repeated Mother-To-Child-Transmission in Brazil. *Aids Care*, no prelo.

Artigo 7 – RAMOS JR., A. N., MATIDA, L. H., HEARST, N. G., HEUKELBACH, J. Opportunistic Illnesses in Brazilian Children with AIDS: Results from Two National Cohort Studies, 1983-2007. *Aids Research and Therapy*, v.8, p.23, 2011.

Artigo 8 – RAMOS JR., A. N., MATIDA, L. H., HEARST, N. G., ALENCAR, C. H. M., HEUKELBACH, J. Late Stage Diagnosis of HIV Infection in Brazilian Children: Evidence from Two National Cohort Studies. *Submetido*.

AIDS in Brazilian Children: History, Surveillance, Antiretroviral Therapy, and Epidemiologic Transition, 1984–2008

Alberto Novaes Ramos Jr, M.D., M.P.H.,¹ Luiza Harunari Matida, M.D., Ph.D.,²
 Norman Hearst, M.D., M.P.H.,³ and Jorg Heukelbach, M.D., Ph.D.¹

Abstract

We present a systematic review of historical, political, and epidemiologic aspects of AIDS in Brazilian children. Over 25 years, Brazil has developed different strategies to control AIDS in children. Three revisions of criteria for defining AIDS cases in children and nine national guidelines on antiretroviral therapy administration for management of HIV infection were published. These guidelines represent important progress, including aspects of HIV/AIDS surveillance, antiretroviral treatment, opportunistic conditions, prophylaxis, and laboratory testing. Brazil has significantly expanded access to free therapy with different classes of antiretroviral drugs. Initially focusing on treatment for HIV and opportunistic conditions, the scope of treatment guidelines gradually expanded to comprehensive health care for children and adolescents. From 1996 to 2008, the number of AIDS cases and deaths in children has been reduced by 67% and 65%, respectively, as a result of different strategies to prevent mother-to-child transmission of HIV and highly active antiretroviral therapy administration to infected children. Improved morbidity, mortality, and survival of Brazilian children with AIDS demonstrate clear benefits of adopting a policy of free and universal access to antiretroviral drugs associated with comprehensive care. However, important issues remain to be resolved, mainly concerning social, operational, and regional inequalities in coverage and quality of care, and epidemiological surveillance in different regions of the country. This broad review shows that the overall situation of pediatric AIDS in Brazil represents an incomplete process of epidemiologic and demographic transition, with the coexistence of old and new clinical and epidemiologic challenges.

Introduction

BRAZIL HAS BEEN CONSIDERED a newly industrialized country with profound social, economic, demographic, and epidemiologic advances in the last decade.¹ One of the greatest examples of successful public policies in the health sector is the national policy to control HIV/AIDS, which serves as a benchmark for other nations.² Since 1996, the Brazilian AIDS control program guarantees free and universal access to highly active antiretroviral therapy (HAART). This dynamic and innovative national health policy is a consequence of health sector reforms going on since the 1980s, and inclusion of stakeholders in decision-making processes, such as the major churches, civil society, and nongovernmental organizations (NGOs).³

The main pillars of the AIDS control program are health promotion, prevention, and care considering human

rights.^{2,4–6} This policy forms part of the Brazilian Unified Health System (*Sistema Único de Saúde*, SUS)¹ and is based on technical and scientific evidence, both by strategic research and epidemiologic surveillance over time. As a consequence, the Brazilian AIDS epidemic has been kept at a low level through 2009: the HIV prevalence rate was 0.6% in adults 15–49 years of age, with a prevalence of less than 1% in pregnant women in urban areas, albeit with HIV prevalence greater than 5% in vulnerable populations.^{7–9}

After approximately three decades of the Brazilian response, the magnitude and dynamic of HIV transmission has changed over time.^{10–12} To adapt to these new realities the national guidelines of care and surveillance were modified, reflecting new political and technical conquests. Thus, people infected with HIV now have the opportunity to be diagnosed and treated earlier, and monitored properly, with the consequence that the disease now has a chronic

¹Department of Community Health, School of Medicine, Federal University of Ceará, Fortaleza, Brazil.

²STD/AIDS State Program, São Paulo, Brazil.

³University of California, San Francisco, San Francisco, California.

character.¹⁰ On the other hand, issues related to adoption of new treatments present the need to interpret new clinical and epidemiologic profiles. This situation requires new responses from the SUS, especially for children infected by mother-to-child transmission (MTCT), related to an extended life with HIV infection and exposure to antiretroviral drugs throughout growth and development.

A major challenge now and for the future is the variety of epidemiological and operational scenarios in Brazil's different regions, related or not to HIV/AIDS. Examples in this context are the need for adjustments in the case definition of AIDS in search of more sensitive criteria, within the operational capacity of health services, and tailored to specific endemic opportunistic diseases. In relation to health care for people living with HIV/AIDS, health services must be prepared to address comorbid chronic degenerative diseases not previously found in this population.¹³ This situation remains in the noncompleted technical and political agenda for children with HIV/AIDS. Children infected with HIV become vulnerable in relation to different social, economic, and physical and mental health factors that involve parents, families, and the communities in which they live, all of which can hinder their growth and development.¹⁴

This new agenda should be confronted with new strategies. A review of historical processes of development of the national response is useful to understand these different epidemiologic and operational scenarios and to help find better ways to control the HIV/AIDS epidemic in Brazil. Special consideration should be given to the surveillance and therapeutic historical perspective, including trends in patterns of morbidity, mortality, and survival in children.

The aim of this article is to describe epidemiologic surveillance and care for Brazilian children with AIDS. We focus on the history of AIDS case definitions in children in the last two decades, epidemiologic data on morbidity and mortality, and therapeutic options offered. Our hope is that a historical review of the Brazilian experience will provide lessons that will be useful to Brazil and other countries in the future as they deal with HIV/AIDS and other epidemics that require evolving responses due to changing patterns and treatments over time.

Methods

This study is divided into two main parts: an historical overview of epidemiologic surveillance and antiretroviral therapy for children (indication for and availability of antiretroviral drugs) in Brazil; and a brief description of epidemiologic data relating to AIDS cases and AIDS deaths in children, from 1984 to 2008, rate of MTCT of HIV and survival data.

We carried out an extensive review of official documents and publications related to: national HIV/AIDS policy, AIDS case definitions, and guidelines for antiretroviral therapy in Brazilian children infected with HIV since the 1980s. Documents, technical manuals, epidemiologic bulletins, therapeutic guidelines, and other publications of Brazilian Ministry of Health were analyzed.

We contextualized Brazilian case definitions with European and U.S.-American definitions. Brazilian guidelines of therapy for HIV-infected children were reviewed, focusing on criteria for starting therapy. These criteria were compared to

case definition for epidemiologic surveillance purposes. Results of national survival studies in children were analyzed.

Data on AIDS cases in children stratified by age group (0–12 years, 0–4 years, and 5–12 years), and calendar year were obtained from official databases. The consolidated database of AIDS cases at the national level is systematically processed by the Epidemiology Unit of National Department of STD, AIDS and Viral Hepatitis (Secretariat of Health Surveillance, Ministry of Health), using probabilistic database linkage to eliminate duplications and optimize completeness of records.¹⁵

This process uses the database of the national Information System for Reportable Diseases of AIDS Cases (*Sistema de Informação de Agravos de Notificação*, SINAN-AIDS) as reference and includes other databases:

- System for Control of Laboratory Examinations (*Sistema de Controle de Exames Laboratoriais*, SISCEL),
- System for Logistic Control of Drugs (*Sistema de Controle Logístico de Medicamentos*, SICLOM), and
- Mortality Information System (*Sistema de Informações de Mortalidade*, SIM).

The SINAN-AIDS database represents the reference data set of epidemiologic surveillance of AIDS cases in Brazil (based on compulsory reporting of AIDS cases), maintained by routine health services of all Brazilian municipalities. This system presents AIDS cases meeting the specific criteria for case definitions established in 2004 for children and adults. In addition to epidemiologic information specific to the transmission of HIV and clinical characterization of opportunistic diseases, the data set includes sociodemographic information (age, gender, race/skin color, education level, and municipality of residence).

SISCEL represents a data system developed to monitor specific laboratory tests for HIV infection, such as CD4 count and plasma viral load (HIV-RNA quantification).

SICLOM has been developed for logistics control of providing antiretroviral drugs in the country and is interlinked with SISCEL database.

SIM records nationwide all deaths and their standardized causes. We included all deaths with AIDS as an underlying cause: until 1995 via the International Classification of Diseases (ICD), 9th revision (ICD-9), with code 279.1 and after 1996 via ICD its 10th revision (ICD-10) through codes B20 to B24.

Raw data from SINAN, SISCEL, SICLOM, and SIM are available from the official AIDS website of the Brazilian Ministry of Health.¹⁶ The population estimates for children (0–12, 0–4, and 5–12 years of age) in Brazil from 1984 to 2008 were obtained from the database of the Brazilian Institute of Geography and Statistics (*Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística*, IBGE).¹⁷

The longitudinal patterns of cases and deaths were analyzed by graphic description of rates from 1984 to 2008. Incidence and mortality rates were defined by dividing the number of AIDS cases and deaths in each calendar year by the reference population (0–12, 0–4, and 5–12 years of age) and presented per 100,000 inhabitants (children).

Results

Milestones in epidemiologic AIDS surveillance

In 1981, epidemiologic surveillance of AIDS started through the initiative of the U.S.-American Centers for Dis-

ease Control and Prevention (CDC), after occurrence of the first reported cases of *Pneumocystis carinii* (now *Pneumocystis jirovecii*) pneumonia, Kaposi's sarcoma, and other opportunistic infections.^{18,19} In September 1982, the CDC established a first AIDS case definition, based on presence of opportunistic diseases diagnosed by noninvasive methods with high specificity.²⁰ That same year, the first AIDS cases were reported in children.²¹ This first case definition was revised in 1985,²² however, it remained a unique classification for both adults and children. Given the high specificity of U.S. criteria based on definitive diagnosis of indicative diseases, the applicability in developing countries was very difficult.²³

The new CDC definition was endorsed by the World Health Organization (WHO)²⁴ that established the possibility of using a temporary AIDS clinical case definition, to be applied in countries with limited diagnostic resources (so-called Bangüi criteria). For both adults and children, this clinical definition was based on major and minor signs in the absence of other immunodeficiency causes.²⁴ The evaluation of applicability of this criterion showed a low sensitivity and specificity, especially in children.²⁵ Thus, there was an urgent need for more simplified criteria that would not rely on complex and sophisticated laboratory procedures.^{26,27}

Considering the great variability of HIV infection, in 1986 a staging system of infection in adults was established, based on data comprising clinical categories to be used for epidemiologic surveillance. Finally, in 1987 a specific staging system of HIV infection in children younger than 13 years of age was established, based on clinical data (more limited than those for adults).²⁸

Epidemiologic AIDS surveillance in Brazil: the first years

In Brazil, a meeting promoted by the Ministry of Health in 1986 resulted in a first document officially defining AIDS cases.²⁹ In addition, public legislation was launched defining AIDS as a disease of compulsory reporting. Since then, epidemiologic surveillance of the HIV/AIDS epidemic has been performed in Brazil taking as a reference the universal and compulsory reporting of AIDS cases. Cases reported before 1986 were obtained retrospectively from the Brazilian states that had consolidated data in a nonstandardized manner.

The first steps toward the creation of Brazilian National AIDS Program were established around 1986, with composition of national HIV/AIDS policies. As a result, the program was officially established in 1987 based on successful experiences in some states, particularly Rio de Janeiro and São Paulo.³ The first AIDS case definition in Brazilian adults for surveillance purposes used as a reference the CDC case definition of 1985²² for individuals with 15 years of age or older. The Brazilian AIDS definition criteria, modified from the original CDC criteria, were based on laboratory evidence of HIV infection and/or presence of indicative diseases of immunodeficiency, using basically methods for definitive diagnosis with high specificity.²⁹

The classification system for HIV infection established by the CDC in 1986³⁰ was potentially applicable for more sophisticated clinical and epidemiologic records (scientific research or in the assessment of demand from patients to health services), not resulting in changes in AIDS case definition adopted for surveillance purposes.²⁹ Given the high specific-

ity of this criterion (based on definitive diagnosis of indicative diseases) its applicability in the Brazilian reality was very difficult in that moment.

Context of AIDS case definitions in Brazilian children

The first AIDS case definition for children in Brazil dates back to 1988. It focused on those aged younger than 15 years, based on clinical case definition and classification systems for HIV infection in children, both established by CDC.^{28,31} In 1994, there was a revision of the classification system for HIV infection for AIDS cases among U.S. children, now under 13 years of age, which reflected the disease stage in HIV-infected children. This permitted a balance between simplicity and accuracy of medical evaluation for classification process.³²

In 1995 the AIDS case definition in children was revised for epidemiologic surveillance in Europe, based on review of case definitions from the CDC in 1987, incorporating also the revision of the classification system for HIV infection instituted by CDC.³³ Starting from the European experience and focusing on the population of adolescents and adults, the proposal was to increase the sensitivity of the surveillance system in detection of AIDS cases.³⁴

The WHO proposed in 1994 a modification of the Bangüi criteria that were now comprised of two case definitions: one referring to the WHO AIDS case definition and another to the WHO expanded case definition, both for adults and adolescents.³⁵ The discussion about the need for criteria adapted to operational reality of network of health services was raised by other authors.²³

In April 1994, a revised definition of AIDS cases in children was published which aimed at maintaining high specificity of the criterion, but with increased sensitivity as well as incorporating national experience.³⁶ There was a restriction to cases in children under 13 years who had laboratory evidence of HIV infection in addition to two fundamental criteria (A and B criteria), the "Modified CDC criteria" (B criteria, adapted from the CDC definition of 1994) and the "Criteria by Confirmation Signs" (A criteria, adapted from the WHO temporary definition, 1986).

To establish serologic evidence of HIV infection the reference cutoff of 24 months was established. The B criterion was based on reviewing the CDC list of opportunistic diseases.³² The A criterion, nonexclusive with respect to B criterion, was based on presence of signs, symptoms, and diseases. The "signs" of the latter criterion were classified at a meeting of experts coordinated by the Brazilian Program for Control of STD/AIDS in October 1993.³⁶

In 1999, the Brazilian AIDS case definition in children was revised, keeping all above-mentioned criteria, and extending criteria for laboratory diagnosis of HIV infection and updating the "Modified CDC criteria,"³⁷ taking reference to the review conducted by CDC.³² In addition, to include changes made by the CDC in 1994, it was decided to exclude coccidioidomycosis and tuberculosis as diseases considered indicative of AIDS. In this revision another main criterion was included—the "CD4 count" based on laboratory evidence of immunosuppression by CD4 lymphocyte count measured in absolute and proportional manner, according to child age and two exceptional criteria: "Exceptional HIV + Death" and "Exceptional Death."³⁷ Constituted in this modification, the "Exceptional HIV + Death Criteria" covered those situations

in which children, known to be infected with HIV, presented signs or symptoms related to AIDS and who died due to non-external causes.³⁵ The "Exceptional Death Criterion" tested and confirmed as a useful criterion in the AIDS case definition in individuals with 13 years of age or older, was also established in children to account for situations in which the death certificates mentioned AIDS in any field, and epidemiologic investigation was inconclusive. Similar to adults, this criterion reflected failure of the surveillance system to detect the case during life, compromising, often, the quality of information obtained post mortem.³⁷ Another modification of the AIDS case definition came into force in January 2004 (the current definition), which was based on accumulated experience of 16 years of AIDS surveillance in Brazil. It aimed at simplifying the existing criteria, without reducing accuracy of diagnosis.³⁸

Regarding laboratory evidence of HIV infection in children by detection of antibodies for epidemiologic surveillance purposes, the reference age was changed from 24 months of age to 18 months.³⁸ This change led to adjusting the age limit set by the national guidelines for Antiretroviral Therapy in Children published in 2001.³⁹ Even for children exposed to HIV through MTCT, aged younger than 18 months, the presence of detectable viral DNA or RNA above 1000 copies per milliliter in two samples—plasma viral load—obtained in different moments, defines this condition. For children younger than 18 months exposed to HIV through MTCT, or those of any age whose exposure to HIV has been another form of transmission, it follows the same criteria as for individuals with 13 years or older.³⁸

In late 2008, the CDC changed U.S. criteria for AIDS case definition for adults and children (between 18 months and 13 years old), considering wide availability of HIV testing. It defined the requirement for laboratory confirmation for conclusive evidence of infection. For children younger than 18 months, only the category "presumptively uninfected" was changed.⁴⁰ Considering the Brazilian reality this new definition of criteria for HIV is not applicable. In Brazil, beyond the laboratory evidence of HIV infection for AIDS case defini-

tion, there is a need for evidence of clinical and/or laboratory immunodeficiency.

Based on results of evaluation of the criteria for AIDS cases so far established, the "CDC Modified" and "CD4" criteria were reviewed and began to compose a single criterion: the "CDC Adapted Criteria." In addition, the "Criteria for Confirmation Signs" were excluded, and incorporated into the CDC Adapted Criteria. This change generated the need for adjustments in the criteria for clinical and complementary diagnosis in certain clinical conditions established in the previous criteria definition.³⁸

Taking as a reference the original CDC criteria, the Brazilian definition included the following conditions: hepatitis, leiomyosarcoma, nephropathy, nocardiosis, and disseminated varicella. These new criteria represent a Brazilian adaptation of the clinical categories of mild, moderate, or severe character, respectively, A, B, and C, that define immunodeficiency according to the CDC classification,³² ensuring international comparability. Case definition now requires, in addition to the laboratory evidence of HIV infection, two clinical situations considered mild or one situation of moderate or severe character.

Regarding the laboratory definition of immunodeficiency, the CD4 count by age remained the reference established by the review of AIDS cases in adults in 1998,³⁸ with a view to its relevance in detecting cases.

For "exceptional criteria" to AIDS case definition in children, the "HIV + Death Exceptional Criteria" were excluded and the "Death Exceptional Criteria" were revised, which remained outstanding as the unique criterion, similar to adults. The previous definition was expanded to incorporate, in addition to AIDS or the related terms, HIV infection or related terms, since there was still the record of associated diseases with HIV infection, in case the epidemiological investigation proves inconclusive.³⁸

Table 1 depicts the history of criteria used for AIDS case definitions in children for purposes of epidemiological surveillance.

TABLE 1. HISTORY OF AIDS CASE DEFINITIONS IN BRAZILIAN CHILDREN

Year	Age of reference	Definition criteria—AIDS case definition	Benchmark	Excluded criteria
1987 ²⁷	<15 years	Modified CDC definition	CDC, 1987 ^{26,29}	—
1994 ³⁴	<13 years	Modified CDC definition	CDC, 1994 ³⁰	—
2000 ³⁵	<13 years	Confirmation by signs	WHO, 1986 ²²	—
		Modified CDC definition (clinical immunodeficiency)	CDC, 1994 ³⁰	
		Confirmation by signs	WHO, 1986 ²²	
		CD4 Criterion (Laboratorial Immunodeficiency—Lymphocyte count, by age strata)	CDC, 1994 ³⁰	
2004 ³⁶	<13 years	HIV + Death Exceptional Criterion	—	Confirmation by signs ³⁵ HIV + Death Exceptional Criterion ³⁵
		HIV + Death Criterion	—	
		Adapted CDC Definition	CDC, 1994 ³⁰	
		Death Exceptional Criterion (enlarged)	Death Exceptional Criterion (original) ³⁵ HIV + Death Criterion ³⁵	

CDC, Centers for Disease Control and Prevention; WHO, World Health Organization.

TABLE 2. ANTIRETROVIRALS USED IN SUS FOR THE TREATMENT OF CHILDREN BY PUBLICATION YEAR OF BRAZILIAN THERAPEUTIC GUIDELINES, 1996–2009

	1996	1997/1998	1999	2000	2001	2002/2003	2006	2009
Zidovudine (AZT)								
Didanosine (ddI)								
Zalcitabine (ddC)								
Lamivudine (3TC)								
Stavudine (d4T)								
Ritonavir (RTV)								
Nelfinavir (NFV)								
Nevirapine (NVP)								
Efavirenz (EFV)								
Amprenavir (APV)								
Abacavir (ABC)								
Indinavir (IND)								
Lopinavir/Ritonavir (LPV/r)								
Tenofovir (TDF)								
Atazanavir (ATV)								
Saquinavir (SQV)								
Tipranavir (TPV)								
Enfuvirtide (T20)								
Darunavir (DNR)								
Fosamprenavir (FPV)								
Raltegravir (RAL)								

Antiretroviral therapy for Brazilian children

In 1988, after more than 20 years of military dictatorship, the reform of the Brazilian health system (with establishment of the SUS) and a new constitution facilitated control measures against the AIDS epidemic.^{8,41} The Ministry of Health started providing drugs for treatment of major opportunistic complications to public health services. Since 1991, the Ministry of Health had also delivered antiretroviral therapy but not yet in a systematized form.⁴² The number of patients and of drugs distributed has been increasing steadily (Table 2). A series of political and economic initiatives made possible the construction of a solid and sustainable strategy for recommended treatment in public and private health sectors.

Much of this achievement is due to a strong relationship among government, civil society groups and NGOs, with active participation.^{5,11,41–43} As the main reference, in 1996, law number 9313 was passed guaranteeing free and universal distribution of medicines, including HAART.⁴

In this year, the first “National Guidelines on Antiretroviral Therapy in Brazil” were established. This strategy brought new opportunities and challenges for AIDS control and epidemiologic surveillance.⁴⁴ Therapeutic options at that time were restricted to zidovudine, didanosine, lamivudine, and zalcitabine (with limited use in children).

In relation to children, since 1994 the National Department of STD and AIDS Control published technical guidelines for antiretroviral treatment, under the title until 2006 of “Guide to Clinical Treatment of HIV Infection in Children,” containing important information about the progress made in the guidelines for treatment and monitoring of children exposed to HIV infection in Brazil.

Table 2 details the inclusion of antiretrovirals (ARVs) in Brazilian recommendations for therapy of HIV infection in children.^{39,45–51} In general, the Brazilian guidelines include more ARVs in comparison to other low and middle income

countries. The criteria to introduce a new drug in the consensus reflect the combination of clinical and social factors.

The criteria for starting antiretroviral therapy are based on HIV infection classification³² as defined by Brazilian therapeutic guidelines in children.^{44,50–56} It is noteworthy that since 2006 there was a change in Brazilian criteria used for this definition, which now no longer used exclusively the criteria of HIV infection classification of the CDC. The new approach integrated, according to the child’s age, the clinical criteria of the CDC classification, immunologic parameters of the WHO classification of HIV-associated immunodeficiency in infants and children, and virologic parameters based on plasma viral load of HIV.

From a qualitative point of view, the “Brazilian Guide to Clinical Treatment of HIV Infection in Children” has shown over the years important progress incorporating other aspects beyond specific antiretroviral treatment and the use of drugs for prophylaxis of opportunistic conditions or laboratory testing. In addition to more clinical issues, socio-cultural aspects are also included (Table 3).

The latest guidelines (2009) represent a milestone in these advances. Due to the increasing complexity of clinical management of children, the title changed to “Recommendations for Antiretroviral Therapy in Children and Adolescents Infected with HIV,” incorporating the perspective of a longitudinal approach to children in a separate chapter. Comprehensive care, diagnosis disclosing, adherence to treatment, and a specific chapter on adolescents are the innovations incorporated. Actions on mental health and HIV infection, pain management, palliative care and willingness to talk about death were also included (Table 3).

From the standpoint of more specific clinical management, it became important to perform genotyping in all children before the start of antiretroviral therapy, allowing a more accurate indication of therapy. The use of rapid tests for diagnosis was a great achievement that has enhanced the

TABLE 3. ISSUES ADDRESSED BY THE BRAZILIAN THERAPEUTIC GUIDELINES, 1996–2009

Issues addressed	Therapeutic consensus							
	1996 ^a	1997/1998	1999	2000	2001	2002/2003	2006	2009
Number of pages	31	18	21	31	36	49	168	202
HIV Infection and AIDS Classification in Children								
Mother-to-child transmission of HIV					b	b	b	b
HIV infection monitoring								
Antiretroviral therapy								
Management and treatment of opportunistic diseases								
Immunizations								
Adolescence								
Disclosure of diagnosis and confidentiality								
Sexual exposure in children								
Terminal patient care								
Pubertal development								
Genotyping								
Coinfections—viral hepatitis								
Compulsory notification								
Longitudinality of care in life cycles								
Adherence								
Mental health and HIV infection								
Pain management								
Situations in which therapeutic resources are scarce								
Willingness to talk about death								
The follow up of family members/caregivers after loss of child								

^aIn association with adults.

^bBrazil has published Recommendations for Prevention of MTCT of HIV and Antiretroviral Therapy in Pregnant Women in 2001, 2004, 2006, and 2010.

definitive diagnosis of HIV infection, with high sensitivity and reliability.⁵¹

Even though costs of care of children living with HIV/AIDS are strongly defined by use of antiretroviral drugs, the impact of this policy is unquestionable for SUS, especially when considering classification of ambulatory care and prevention of infection progression.^{4,5,52}

Morbidity and mortality in children with AIDS in Brazil

Despite the increase in the proportion of heterosexual women and men, the history of AIDS in Brazil maintains as a concentrated epidemic and is expected to remain at this level in future years, if no significant social or political changes will occur.^{53,54} However, even with the “fertility boom” observed among women living with HIV/AIDS in Brazil in recent years, the number of infected exposed children has systematically been reduced.^{9,55} This improved control of MTCT takes place in the context of a pronounced decline of the overall fertility rates in the country, from 2.5 per 1000 live births per woman in 1996 to 1.8 in 2006.⁵⁶

The cumulative number of reported AIDS cases from 1980 to June 2009 was 544,846. Of this total, 18,128 (3.3%) were children 12 years of age or less: 13,036 (71.9%) aged younger than 5 years, and 5092 (28.1%) aged 5–12 years. Since 1990, more than 90% of reported cases in children were reported as MTCT, reaching almost 93% in 2008.

Figure 1A shows the trend in incidence rates of AIDS among children in Brazil. There is a reduction, especially since 2002; from 1996 to 2008 (HAART era) there was a significant reduction of the incidence rate by 22.6% (children 0–12 years of age) and by 46.0% (children 0–4 years of age). This reduc-

tion in children is largely a reflection of actions implemented to reduce MTCT of HIV and use of HAART in HIV-infected children throughout the country, despite different patterns observed in other studies related to performance among regions for operational services, as well as social and economic factors.^{8,11,57}

Between 1984 and 2008 (preliminary data from 2008), the number of deaths from AIDS in children was 5,041. Since 1996 there was a downward mortality trend in this population (Fig. 1B): the reduction was 39.3% in adults, 63.6% in children (0–12 years of age), and 71.2% in children 0–4 years of age.⁹ This trend can largely be explained by improved access to HAART as guaranteed by the national policy on antiretroviral therapy in Brazil, and by improved clinical monitoring of patients, including the control of MTCT.⁵⁵

MTCT of HIV in Brazil

In the first years of the epidemic, the MTCT rate was estimated at 16% (95% confidence interval [CI]: 13.0–20.9) between January 1988 and April 1993.⁵⁸ Another national study included 2924 children from 63 health services in 20 states, with estimated transmission rates of 8.6% (95% CI: 7.2–10.2) in 2000, and 7.1% (95% CI: 5.8–8.6) in 2001.⁵⁹

A surveillance study among pregnant women carried out in 2000 demonstrated an HIV infection rate of 0.47% in pregnant Brazilian women. Considering this situation and the birth rate, an estimated 16,600 HIV-infected women were reached. In a 2004 sentinel study, in a representative sample of pregnant women between 15 and 49 years of age from all regions of the country, the HIV infection rate was 0.42% at moment of birth, which corresponded to an estimated num-

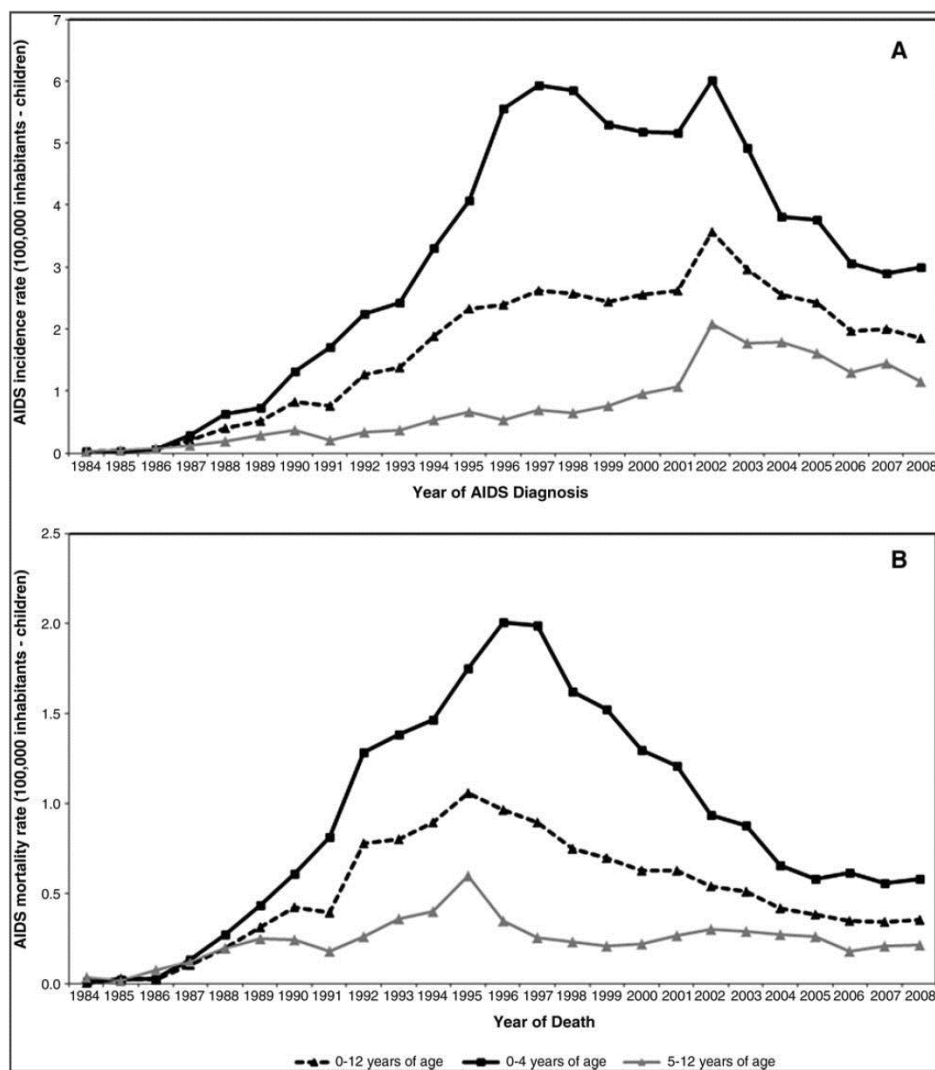


FIG. 1. Incidence and mortality rates of AIDS in Brazilian children, by year of AIDS diagnosis and age. Brazil, 1984–2008 (preliminary data June 2009). (A) Incidence rates. (B) Mortality rates.

ber of 12,600 pregnant women infected (in each year, approximately 3 million women give live birth in Brazil).^{9,10,60}

Considering these two studies, there was an estimated reduction of HIV infections by MTCT of more than 50% in Brazil. More recently a study carried out in São Paulo State has shown that the MTCT rate was 2.7% (95% CI: 1.86–3.94) in 2006, decreasing by 83.1% in relation to 1988–1993 (L.H. Matida, N.J.S. Santos, A.N. Ramos Jr et al., unpublished data). The main

factors in this study associated with an increased MTCT were: no or insufficient prenatal care; no performance of antiretroviral prophylaxis during labor; incomplete antiretroviral therapy of neonates (less than 6 weeks); and maternal breastfeeding. The state of São Paulo has the major burden, with 38.3% of the total number of reported AIDS cases from MTCT in Brazil from 1980–2009, and with 36.5% of the total of AIDS cases among children in Brazil.⁹

Survival in Brazilian children

In Brazil, few studies have been conducted to define the survival of children with AIDS.^{11,61–63} The first national study of AIDS survival in children (AIDS diagnosis from 1983 to 1998) obtained evidence regarding the impact of access to HAART on survival probability in children infected by MTCT. The survival probability to 60 months was 0.528 (95% CI: 0.419–0.608) in 914 reported AIDS cases (MTCT of HIV) in the period from 1983 to 1998 and with follow-up until June 30, 2002.⁶²

In the second national study, data were obtained from a retrospective cohort conducted in a random sample of all 27 states. The study population consisted of children (under 13 years old) diagnosed with AIDS at SINAN in Brazil between 1999 and 2002 ($n = 945$), outpatients followed until 2007 and exposed to HIV by MTCT (97.5% of the children investigated). The survival probability of more than 60 months was 0.863 (95% CI [0.841–0.885]). In the first national study this probability was 0.528 (95% CI [0.419–0.608]), reflecting a significant improvement over the period.^{61,64}

Further analysis of the second national study reinforces the results: comparing cases diagnosed before 1988 with those diagnosed from 2001–2002 it increased 3.5-fold (from 25% to 86.3%). Additionally, this study shows that use of ART, initial clinical classification, and final classification were significant predictors of survival. However, 65.4% of the 920 children included in this analysis presented with the diagnosis of AIDS with clinical classification B (31.3%) or C (34.4%), suggesting late diagnosis.⁶³

Discussion

This is the first systematic review of historical, operational, and epidemiologic aspects of AIDS in Brazilian children. The data show that Brazil has been implementing a successful national HIV/AIDS control program also for children, but new challenges are ahead and historical needs persist. Despite the remaining gaps in terms of technical and scientific knowledge related to HIV infection and AIDS among children, Brazil has undergone important changes in terms of policies since 1984.

Changes in strategies for epidemiological surveillance through reporting of AIDS cases in children have made possible the adoption of criteria for defining cases more suitable to health care settings and to ensure international comparability. These changes always adapted to the Brazilian reality and ensured the sensitivity of the criteria, without compromising specificity. An example of this initiative was the introduction of surveillance to pregnant women infected with HIV and their exposed children in 2000. With more than 90% of children reported with AIDS exposed to HIV through MTCT, this means that Brazil since then would have the technical foundations for early HIV surveillance in children.

The efforts developed by the Brazilian Ministry of Health to improve the quality and accuracy of the official AIDS database, using probabilistic linkage of different sources of information, are considered strategic. This linkage method has great advantages,^{15,65} but also some limitations, such as a lower specificity compared to hierarchical deterministic linkage.⁶⁶ The Brazilian data show clearly the improved prognosis of HIV-infected children over the years, especially with the introduction of free and universal access to HAART,

but also because of epidemiological monitoring and quality clinical care. These approaches include issues such as greater access to early diagnosis and management of HIV infection and opportunistic diseases. Epidemiologic data suggest a downward trend in number of AIDS cases in children (mostly by MTCT) and in mortality related to AIDS, mainly from the late 1990s. These trends reflect the national policy to ensure free antiretroviral therapy, prophylaxis, and treatment for opportunistic conditions. Over the years, Brazil has been updating its recommendations with potential antiretroviral regimens and also by expanding the scope of care, incorporating dimensions that must necessarily be conducted by a multidisciplinary and interdisciplinary team, linking the different levels of technological complexity in the health system. These recommendations include, for example, different strategies of vaccinations in persons with HIV/AIDS.^{51,67}

Despite the unequivocal results concerning survival time in Brazilian children with AIDS, the issues previously raised about quality of health care deserve special attention. HIV infection and AIDS need to be considered as chronic conditions that require reactive social responses, as well as continuous and integrated health care. Additionally, the occurrence of late diagnosis in children still presents a major challenge to overcome. Other issues not addressed by this study include adherence to ART, the expression patterns of subtypes of HIV, and HIV resistance to antiretroviral drugs extend the challenges for the country.

This line of approach is evident from the last therapeutic guidelines in 2009 that address issues of great complexity to the health service network. These issues represent “current” challenges for health professionals and families. They include dimensions such as living and growing up with HIV infection or AIDS (both from the standpoint of the individual and family or community), diagnostic disclosure, sexuality, reproductive health, mental health, oral health, adherence, social assistance, infection by different subtypes of HIV, antiretroviral drug resistance, adverse effects associated with therapy (such as chronic degenerative conditions in children), and dealing with bereavement/orphans.

All these challenges imply the need for new practices in health services that go beyond exclusive monitoring of clinical status, CD4⁺ T cells, opportunistic conditions, antiretroviral therapy and prophylaxis for opportunistic conditions. This same perspective also should be directed at prenatal care, considering all dimensions involved. Unfortunately, despite efforts made by the Brazilian health system, the quality of prenatal care has been below the desirable level.⁶⁸ An HIV-sentinel study among childbearing women carried out in Brazil during 2006 estimated a coverage of HIV testing during pregnancy of 62.3%. There were considerable regional differences, with coverage ranging from 40.6% in the Northeast to 85.8% in the South; significant differences were observed according to race, educational level, and municipality size.⁶⁹

Brazil is a federal republic with 27 states and 5 major geographical regions, with approximately 190 million inhabitants. It is currently among the 10 largest economies in the world, the largest Latin American economy and one of the five major emerging economies along with China, India, Mexico, and South Africa.⁵⁵ Although this scenario indicates a great potential for economic and social growth for all, Brazil still represents one of the countries with the greatest social and economic inequalities worldwide,⁷⁰ including unequal per-

formances of health services,⁷¹ with the regions in the south (southeast and south) more developed. The northeast, north, and central-west regions are, in decreasing order, less developed regions. However, this study does not include subnational analysis that could indicate different patterns of implementing these recommendations over the years by different issues. Considering the magnitude of the epidemic in Brazil, the data presented here largely reflect a pattern observed in more developed regions of the country, requiring more specific regional approaches in the face of wide differences on demographic, social, economic, cultural, epidemiologic, and operational factors.

Regardless of these considerations, the historical reconstruction of technical guidelines and policies for the pediatric population with AIDS in the country, particularly the management of HIV infection and epidemiological surveillance, has an important role. This not only because this analysis allows us to understand more clearly the patterns of the epidemic and control options, but mainly because it will define guidelines and policies in the future, from epidemiologic patterns observed during the development of these actions. Likewise, it allows accurate identification of changes in trends associated with different interventions, increasing their cost effectiveness.

The events depicted in a time sequence relate to each other and allow access to the contexts that enabled Brazil to have over 25 years of international prominence in their public policies to combat HIV/AIDS. This analysis allows increasing the possibility of advances in controlling HIV/AIDS in other developing countries and supporting the specificity of the historical process in the Brazilian experience. Despite the national results that in many respects are comparable to those observed in developed countries, this incomplete transition shows that there are still important issues to overcome the many regional differences found in the country. With this, the universality of benefit in the country would indeed be guaranteed.

In conclusion, the historical reconstruction of the technical-political scenario undertaken in Brazil presents, in detail the ways adopted by country to control HIV/AIDS in the pediatric population. It also provides important background on the dynamics of HIV transmission as well as the patterns of morbidity, mortality and survival in children with AIDS in the country throughout the period considered in this analysis. We hope this will contribute to improvement of public policies adopted by the country in future planning efforts, especially regarding monitoring and impact evaluation of these policies.

Author Disclosure Statement

No competing financial interests exist.

References

- Guanais FC. Health equity in Brazil. *BMJ* 2010;341:c6542.
- Okie S. Fighting HIV—Lessons from Brazil. *N Engl J Med* 2006;354:1977–1981.
- Brazilian Ministry of Health. Health Surveillance Secretariat. STD, AIDS and Viral hepatitis Department. Targets and Commitments made by Member—States at the United Nations General Assembly Special Session on HIV/AIDS UNGASS—HIV/AIDS: Brazilian Response 2008/2009. Country Progress Report. Brasília, Brazil: MS; 2010. http://data.unaids.org/pub/Report/2010/brazil_2010_country_progress_report_en.pdf (Last accessed November 25, 2010).
- Greco DB, Simao M. Brazilian policy of universal access to AIDS treatment: Sustainability, challenges, and perspectives. *AIDS* 2007;21(Suppl 4):S37–45.
- Ford N, Wilson D, Costa Chaves G, Lotrowska M, Kijitwathakul K. Sustaining access to antiretroviral therapy in the less-developed world: Lessons from Brazil and Thailand. *AIDS* 2007;21(Suppl 4):S21–29.
- Nunn AS, Fonseca EM, Bastos FI, Gruskin S, Salomon JA. Evolution of antiretroviral drug costs in Brazil in the context of free and universal access to AIDS treatment. *PLoS Med* 2007;4:e305.
- Bastos FI, Caceres C, Galvao J, Veras MA, Castilho EA. AIDS in Latin America: Assessing the current status of the epidemic and the ongoing response. *Int J Epidemiol* 2008;37:729–737.
- Hacker MA, Petersen ML, Enriquez M, Bastos FI. Highly active antiretroviral therapy in Brazil: The challenge of universal access in a context of social inequality. *Rev Panam Salud Publica* 2004;16:78–83.
- Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento Nacional de DST, Aids e Hepatites Virais. Boletim Epidemiológico AIDS-DST. Brasília, Brazil; 2010.
- Fonseca MG, Bastos FI. Twenty-five years of the AIDS epidemic in Brazil: Principal epidemiological findings, 1980–2005. *Cad Saude Publica* 2007;23(Suppl 3):S333–344.
- Hacker MA, Kaida A, Hogg RS, Bastos FI. The first ten years: Achievements and challenges of the Brazilian program of universal access to HIV/AIDS comprehensive management and care, 1996–2006. *Cad Saude Publica* 2007;23(Suppl 3):S345–359.
- Silveira MF, Santos IS, Victora CG. Poverty, skin colour and HIV infection: A case-control study from southern Brazil. *AIDS Care* 2008;20:267–272.
- Hazra R, Siberry GK, Mofenson LM. Growing up with HIV: Children, adolescents, and young adults with perinatally acquired HIV infection. *Annu Rev Med* 2010;61:169–185.
- Akwara PA, Noubary B, Lim Ah Ken P, et al. Who is the vulnerable child? Using survey data to identify children at risk in the era of HIV and AIDS. *AIDS Care* 2010;22:1066–1085.
- Fonseca MG, Coeli CM, Lucena FFA, Veloso VG, Carvalho MS. Accuracy of a probabilistic record linkage strategy applied to identify deaths among cases reported to the Brazilian AIDS surveillance database. *Cad Saude Publica* 2010;26:1431–1438.
- Brazilian Ministry of Health. AIDS Database. www.aids.gov.br/pagina/tabulacao-de-dados (Last accessed November 15, 2010).
- Brazilian Institute of Geography and Statistics. Population Database <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?ibge/cnv/popuf.def> (Last accessed November 15, 2010).
- Centers for Disease Control and Prevention. Kaposi's sarcoma and Pneumocystis pneumonia among homosexual men—New York City and California. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1981;30:305–308.
- Centers for Disease Control and Prevention. Pneumocystis pneumonia—Los Angeles. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1981;30:250–252.
- Centers for Disease Control and Prevention. Update on acquired immune deficiency syndrome (AIDS)—United States. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1982;31:507–508, 513–514.

21. Centers for Disease Control and Prevention. Unexplained immunodeficiency and opportunistic infections in infants—New York, New Jersey, California. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1982;31:665–667.
22. Centers for Disease Control and Prevention. Revision of the case definition of acquired immunodeficiency syndrome for national reporting—United States. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1985;34:373–375.
23. Durovni B, Pinto M, Schecter M. AIDS case definitions in developing countries. *Lancet* 1993;342:1054.
24. World Health Organization. Provisional WHO Case Definition for AIDS. *Wkly Epidemiol Rec* 1986;61:72–73.
25. Keou FX, Belec L, Esunge PM, Cancre N, Gresenguet G. World Health Organization clinical case definition for AIDS in Africa: An analysis of evaluations. *East Afr Med J* 1992;69:550–553.
26. World Health Organization. Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS). WHO/CDC Case Definition for AIDS. *Wkly Epidemiol Rec* 1986;61:69–72.
27. World Health Organization. Workshop on Aids in Central Africa—WHO/Bangui AIDS Case Definition. WHO/CDS/AIDS/8S.1. Bangui: Central African Republic; 1985.
28. Centers for Disease Control and Prevention. Revision of the CDC surveillance case definition for acquired immunodeficiency syndrome. Council of State and Territorial Epidemiologists; AIDS Program, Center for Infectious Diseases. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1987;36(Suppl 1):15–15.
29. Ministério da Saúde. Secretaria Nacional de Ações Básicas de Saúde. Programa Nacional de DST e AIDS. Recomendações para prevenção e controle da infecção pelo vírus HIV (SIDA-AIDS) no Brasil. Brasília, Brazil: 1987.
30. Centers for Disease Control and Prevention. Classification system for human T-lymphotropic virus type III/lymphadenopathy-associated virus infections. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1986;35:334–339.
31. Centers for Disease Control and Prevention. Classification system for human immunodeficiency virus (HIV) infection in children under 13 years of age. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1987;36:225–230, 235–226.
32. Centers for Disease Control and Prevention. 1994 Revised Classification System for Human Immunodeficiency Virus Infection in Children Less Than 13 Years of Age. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1994;43:1–10.
33. European Centre for the Epidemiological Monitoring of AIDS. European case definition for AIDS surveillance in children—Revision 1995. HIV/AIDS Surveillance in Europe, Quarterly Report 1995;48:46–53.
34. Pezzotti P, Napoli PA, Rezza G, et al. The effect of the 1993 European revision of the AIDS case definition in Italy: Implications for modelling the HIV epidemic. *AIDS* 1997;11:95–99.
35. World Health Organization. WHO case definitions for AIDS surveillance in adults and adolescents. *Wkly Epidemiol Rec* 1994;69:273–275.
36. Ministério da Saúde. Secretaria de Assistência à Saúde. Programa Nacional de DST e AIDS. Revisão da definição nacional de caso de AIDS em crianças, Brasil, 1994. Brasília, Brazil: 1994.
37. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Coordenação Nacional de DST e AIDS. Revisão da definição nacional de caso de AIDS em indivíduos menores de 13 anos, para fins de vigilância epidemiológica, Brasil, 2000. Brasília, Brazil: 2000.
38. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Programa Nacional de DST e AIDS. Critérios de definição de casos de aids em adultos e crianças, Brasil, 2004. Brasília, Brazil: 2004.
39. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Coordenação Nacional de DST e AIDS. Guia de Tratamento Clínico da Infecção pelo HIV em Crianças—2001. Brasília, Brazil: 2001.
40. Schneider E, Whitmore S, Glynn KM, Dominguez K, Mitsch A, McKenna MT. Revised surveillance case definitions for HIV infection among adults, adolescents, and children aged < 18 months and for HIV infection and AIDS among children aged 18 months to < 13 years—United States, 2008. *MMWR Recomm Rep* 2008;57:1–12.
41. Galvao J. Brazil and access to HIV/AIDS drugs: A question of human rights and public health. *Am J Public Health* 2005;95:1110–1116.
42. Nunn AS, da Fonseca EM, Bastos FI, Gruskin S. AIDS treatment in Brazil: Impacts and challenges. *Health Aff (Millwood)* 2009;28:1103–1113.
43. Galvao J. Access to antiretroviral drugs in Brazil. *Lancet* 2002;360:1862–1865.
44. Grangeiro A, Teixeira L, Bastos FI, Teixeira P. Sustainability of Brazilian policy for access to antiretroviral drugs. *Rev Saude Publica* 2006;40(Suppl):60–69.
45. Ministério da Saúde. Secretaria de Assistência à Saúde. Programa Nacional de DST e AIDS. Guia de condutas terapêuticas em HIV/AIDS em crianças—1996. Brasília, Brazil: 1996.
46. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Coordenação Nacional de DST e AIDS. Guia de Tratamento Clínico da Infecção pelo HIV em Crianças—1997/1998. Brasília, Brazil: 1998.
47. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Coordenação Nacional de DST e AIDS. Guia de Tratamento Clínico da Infecção pelo HIV em Crianças—1999. Brasília, Brazil: 1999.
48. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Coordenação Nacional de DST e AIDS. Guia de Tratamento Clínico da Infecção pelo HIV em Crianças—2000. Brasília, Brazil: 2000.
49. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Programa Nacional de DST e AIDS. Guia de Tratamento Clínico da Infecção pelo HIV em Crianças—2002/2003. Brasília, Brazil: 2004.
50. Ministério da Saúde. Secretaria de Políticas de Saúde. Programa Nacional de DST e AIDS. Guia de Tratamento Clínico da Infecção pelo HIV em Crianças—2006. Brasília, Brazil: 2007.
51. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e AIDS. Recomendações para Terapia Antirretroviral em Crianças e Adolescentes Infectados pelo HIV. Brasília, Brazil: 2009.
52. Marques HH, Couttolenc BF, Latorre Mdo R, Aquino MZ, Aveiro MI, Pluciennik AM. Costs of care provided in a university hospital for children exposed to or infected with the HIV/AIDS. *Cad Saude Publica* 2007;23(Suppl 3):S402–413.
53. Malta M, Magnanini MM, Mello MB, Pascom AR, Linhares Y, Bastos FI. HIV prevalence among female sex workers, drug users and men who have sex with men in Brazil: A systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health* 2010;10:317.
54. Grangeiro A, Escuder MM, Castilho EA. Magnitude and trend of the AIDS epidemic in Brazilian cities, from 2002 to 2006. *Rev Saude Publica* 2010;44:430–440.

55. Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada. Secretaria de Assuntos Estratégicos da Presidência da República do Brasil. Objetivos de Desenvolvimento do Milênio: Relatório nacional de acompanhamento. Coordenação: Instituto de Pesquisa Econômica Aplicada e Secretaria de Planejamento e Investimentos Estratégicos e Supervisão: Grupo Técnico para o acompanhamento dos ODM. Brasília, Brazil: IPEA; 2010. www.ipea.gov.br/portal/images/stories/PDFs/100408_relatorioodm.pdf (Last accessed December 1, 2010).
56. Ministério da Saúde, Centro Brasileiro de Análise e Planejamento. Pesquisa Nacional de Demografia e Saúde da Mulher e da Criança PND 2006—Relatório Final. Brasília, Brazil: 2008. http://bvsmms.saude.gov.br/bvs/pnds/img/relatorio_final_pnds2006.pdf (Last accessed December 1, 2010).
57. Hacker MA, Leite I, Friedman SR, Carrizo RG, Bastos FI. Poverty, bridging between injecting drug users and the general population, and “interiorization” may explain the spread of HIV in southern Brazil. *Health Place* 2009;15:514–519.
58. Tess BH, Rodrigues LC, Newell ML, Dunn DT, Lago TD. Breastfeeding, genetic, obstetric and other risk factors associated with mother-to-child transmission of HIV-1 in Sao Paulo State, Brazil. Sao Paulo Collaborative Study for Vertical Transmission of HIV-1. *AIDS* 1998;12:513–520.
59. Menezes Succi RC. Mother-to-child transmission of HIV in Brazil during the years 2000 and 2001: Results of a multicentric study. *Cad Saude Publica* 2007;23(Suppl 3):S379–389.
60. Ramos Jr AN, Matida LH, Saraceni V, Veras MA, Pontes RJ. Control of mother-to-child transmission of infectious diseases in Brazil: Progress in HIV/AIDS and failure in congenital syphilis. *Cad Saude Publica* 2007;23(Suppl 3):S370–378.
61. Matida LH, Ramos Jr AN, Moncau JE, et al. AIDS by mother-to-child transmission: survival analysis of cases followed from 1983 to 2002 in different regions of Brazil. *Cad Saude Publica* 2007;23(Suppl 3):S435–444.
62. Matida LH, Marcopito LF, Succi RC, et al. Improving survival among Brazilian children with perinatally-acquired AIDS. *Braz J Infect Dis* 2004;8:419–423.
63. Matida LH, Ramos Jr AN, Heukelbach J, et al. Improving survival in children with AIDS in Brazil: Results of the second national study, 1999–2002. *Cad Saude Publica* (in press).
64. Matida LH, Ramos Jr AN, Heukelbach J, Hearst N. Continuing improvement in survival for children with acquired immunodeficiency syndrome in Brazil. *Pediatr Infect Dis J* 2009;28:920–922.
65. Malta M, Bastos FI, da Silva CM, et al. Differential survival benefit of universal HAART access in Brazil: A nation-wide comparison of injecting drug users versus men who have sex with men. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009;52:629–635.
66. Pacheco AG, Saraceni V, Tuboi SH, et al. Validation of a hierarchical deterministic record-linkage algorithm using data from 2 different cohorts of human immunodeficiency virus-infected persons and mortality databases in Brazil. *Am J Epidemiol* 2008;168:1326–1332.
67. Ho YL, Enohata T, Lopes MH, De Sousa Dos Santos S. Vaccination in Brazilian HIV-infected adults: A cross-sectional study. *AIDS Patient Care STDs* 2008;22:65–70.
68. Barcellos C, Acosta LM, Lisboa E, Bastos FI. Surveillance of mother-to-child HIV transmission: Socioeconomic and health care coverage indicators. *Rev Saude Publica* 2009;43:1006–1014.
69. Szwarcwald CL, Barbosa Junior A, Souza-Junior PR, et al. HIV testing during pregnancy: Use of secondary data to estimate 2006 test coverage and prevalence in Brazil. *Braz J Infect Dis* 2008;12:167–172.
70. Sousa A, Hill K, Dal Poz MR. Sub-national assessment of inequality trends in neonatal and child mortality in Brazil. *Int J Equity Health* 2010;9:21.
71. Victora CG, Matijasevich A, Silveira M, Santos I, Barros AJ, Barros FC. Socio-economic and ethnic group inequities in antenatal care quality in the public and private sector in Brazil. *Health Policy Plan* 2010;25:253–261.

Address correspondence to:
 Alberto Novaes Ramos Jr., M.D.
 Departamento de Saúde Comunitária
 Faculdade de Medicina
 Universidade Federal do Ceará
 Rua Professor Costa Mendes 1608
 5º andar-Bloco Didático-Rodolfo Teófilo
 Fortaleza, Ceará, CE-CEP: 60430-140
 Brazil
 E-mail: novaes@ufc.br

AIDS Morbidity and Mortality in Brazilian Children Before and After Highly Active Antiretroviral Treatment Implementation

An Assessment of Regional Trends

Alberto Novaes Ramos, Jr., MD, MPH,* Luiza Harunari Matida, MD, PhD,† Norman Hearst, MD, MPH,‡ and Jorg Heukelbach, MD, PhD*

Background: The objective of this study was to analyze regional trends over time of acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) cases and deaths in Brazilian children, before and after implementation of free access to highly active antiretroviral treatment (HAART).

Methods: We performed a nation-wide study with an ecologic design and a time-series analysis of AIDS incidence and mortality rates in children (0–12 years of age), using polynomial regression models. Data were obtained from official national databases on age group, residence region, and year of AIDS diagnosis and death (1984–2008).

Results: Between 1984 and 2008, 14,314 (2.7%) AIDS cases and 5041 deaths (2.3% of all AIDS-related deaths) were reported in Brazilian children. Incidence after 1996 was reduced by 23%, as compared with the pre-HAART era. The mortality rate observed in the HAART era was reduced by 63.6%. There was a significant reduction in the incidence in the Southeast and Central-West regions ($P < 0.001$), but the less industrialized North region showed an increase in the pre-HAART era ($P < 0.001$), and the Northeast region showed a stabilization trend ($P < 0.001$). In the South region, the incidence of AIDS increased in the 0 to 4 years subgroup. A reduction of AIDS mortality in the Southeast ($P < 0.001$), South, and Central-West regions ($P < 0.001$) was seen, but the Northeast and North regions maintained an increasing mortality trend ($P < 0.001$).

Conclusions: Despite the overall reduction in AIDS-related cases and deaths among children in Brazil since HAART, marked regional differences continue to exist. These reflect structural factors, different transmission dynamics, and operational issues. There is a need for improving the health service network with special emphasis on the less developed regions.

Key Words: AIDS, children, HAART, inequality, Brazil

(*Pediatr Infect Dis J* 2011;30: 773–777)

Infection of human immunodeficiency virus (HIV) in children has become a chronic condition, with declines in mortality and increased quality of life.^{1–4} This is a result of systematic adoption of effective control measures, such as the use of highly active antiretro-

viral treatment (HAART), prenatal HIV testing, cesarean delivery, and nonuse of breast-feeding.^{5–8} In 2008, approximately 16.5% of the estimated 2 million people deaths from acquired immunodeficiency syndrome (AIDS)-related events worldwide were children,⁹ with a disproportionately higher burden on underprivileged populations.^{5,10} Despite the great inequalities that still exist around the world and the difficulties of implementing control measures,⁵ positive epidemiologic and operational results have been observed in some low- and middle-income countries, such as Brazil.^{11–14}

Brazil provides universal and free access to HAART since 1996, a benchmark among low- and middle-income countries worldwide,^{15,16} and has developed a national plan for reducing mother-to-child transmission (MTCT) of HIV.^{17,18} As a consequence, studies have shown a marked reduction in hospitalizations related to AIDS and increased survival of people with AIDS.^{19–21} MTCT rates were estimated at 8.6% in 2000 and 7.1% in 2001.¹² The probability of survival in children to 60 months after AIDS diagnosis increased from 58.3% among those diagnosed in 1995 and 1996, to 86.3% among those diagnosed between 1999 and 2002.^{21–23}

Considering the absence of systematic epidemiologic studies targeting the pediatric AIDS population, the huge size of the country, and its major social and economic inequalities,²⁴ there is a clear need for further study of this population. To fill this gap, we present trends of AIDS mortality and incidence over time in Brazilian children, stratified by the country's major regions.

MATERIALS AND METHODS

Study Population and Design

Between January 1984 and December 2008, we performed an ecological time-series study, based on official data from the Brazilian Ministry of Health. The study included children 0 to 12 years of age diagnosed with AIDS, and those who died with AIDS as an underlying cause of death on their death certificates.

Brazil (population about 191 million) is composed of 26 states, 1 Federal District (the capital city Brasília), and 5565 municipalities. For political and operational purposes, the states and the Federal District are divided into 5 regions with distinct geographical, economic, and cultural characteristics. In 2009, 42.3% of the population was living in the Southeast (SE) region, 28% in the Northeast (NE), 14.5% in the South, 8% in the North, and 7.3% in the Central-West (CW). Of the total population, 22.2% were children ≤ 12 years of age.

Data Sources

For analysis of AIDS mortality, data of children who died and were reported in the Brazilian Mortality Information System (Sistema de Informações sobre Mortalidade—SIM) between 1984 and 2008 were included. SIM records nationwide all deaths and their causes, based on standardized death certificates. All deaths with AIDS as an underlying cause were included in analysis,

Accepted for publication March 17, 2011.

From the *Department of Community Health, School of Medicine, Federal University of Ceará, Fortaleza, Brazil; †STD/AIDS State Program, São Paulo, Brazil; and ‡Department of Family & Community Medicine, University of California, San Francisco, CA.

The authors have no funding or conflicts of interest to disclose.

Address for correspondence: Alberto Novaes Ramos, Jr., MD, MPH, Departamento de Saúde Comunitária, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Ceará, Rua Professor Costa Mendes 1608, 5° andar, Bloco Didático, Rodolfo Teófilo, Fortaleza, Ceará, CE, CEP: 60430-140, Brazil. E-mail: novaes@ufc.br.

Supplemental digital content is available for this article. Direct URL citations appear in the printed text and are provided in the HTML and PDF versions of this article on the journal's Web site (www.pidj.com).

Copyright © 2011 by Lippincott Williams & Wilkins

ISSN: 0891-3668/11/3009-0773

DOI: 10.1097/INF.0b013e31821b11ab

defined as ICD 9 code 279.1 (until 1995), and ICD 10 codes B20 to B24 (1996 and later). For statistical analysis, we included variables available on SIM (age, date of death, and place of residence).

For AIDS incidence, we used the consolidated database of AIDS cases at the national level.^{25,26} This data set is systematically processed by the Epidemiology Unit of the National Department of STD, AIDS and Viral Hepatitis (Secretariat of Health Surveillance, Ministry of Health), using probabilistic database linkage to eliminate duplications and optimize completeness of records.²⁵ This process uses the database of the national Information System for Notifiable Diseases of AIDS Cases (Sistema de Informação de Agravos de Notificação—SINAN-AIDS) as a reference and includes the System for Control of Laboratory Examinations (Sistema de Controle de Exames Laboratoriais), the System for Logistic Control of Drugs (Sistema de Controle Logístico de Medicamentos), and SIM. Data were obtained from the website (<http://www.aids.gov.br/pagina/tabulacao-dados>).

Pediatric population estimates for Brazil and its geographical regions were obtained from the Brazilian Institute of Geography and Statistics (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística), based on national population censuses and official estimates (publicly available at <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?ibge/cnv/popuf.def>).

Analytical Approach

Incidence and mortality rates were calculated for each year dividing the number of pediatric AIDS cases and child AIDS deaths in each calendar year by the corresponding reference population, and presented per 100,000 children. Data were stratified by geographical regions of the country and periods 1984 to 1995 and 1996 to 2008, representing the pre-HAART and HAART eras, respectively (1995/1996 as the cut point with introduction of universal and free HAART).

As a first step, we calculated the relative differences of incidence and mortality rates in pre-HAART and HAART eras, stratified by age group and region. In a second step, we calculated the incidence and mortality rate ratios among pre-HAART and HAART eras.

Then, trend analysis was performed by polynomial regression models for time series data.²⁷ The dependent variables were defined as the incidence and the mortality rates from AIDS, and the independent variable the years of AIDS diagnosis. We used $\alpha = 0.05$ to identify significant trends in the regression model. To prevent collinearity among the terms of the regression equation, we centralized “year of AIDS case diagnosis” or “year of death,” based on transformation from the midpoint of the temporal series (central year). For the period between 1984 and 1995, the midpoint was 1989.5 and for the period between 1996 and 2008, it was 2002. To reduce the chance of oscillation of points from small numbers of AIDS cases or deaths in some strata (white noise), we softened the time series by calculating the centered moving average of 3 terms. We constructed and analyzed scatter diagrams to ascertain the function that would best explain potential trends and selected the order of the polynomial for the analysis. We started the model with the lowest order ($Y = \beta_0 + \beta_1 X$), then proceeded to more complex models, such as second-order ($Y = \beta_0 + \beta_1 X + \beta_2 X^2$) and the third-order ($Y = \beta_0 + \beta_1 X + \beta_2 X^2 + \beta_3 X^3$), and finally, the exponential model ($Y = e^{\beta_0 + \beta_1 X}$). These steps were initially generated for each age group (including all children) and region.

Selection of the final model was based on the following factors: (1) the analysis of the dispersion diagram of AIDS incidence or mortality rates observed over time; (2) the P values of the F -statistical analysis of variance; (3) the adjusted coefficient of determination (R_a^2); and (4) residual analysis to

provide independence and constant variance of the errors (true homoscedasticity assumption). When the trend was not statistically significant, the model was chosen according to the coefficient of determination. On the basis of these assumptions, preference was given to the explanatory models of lower order, ie, greater simplicity.

Statistical analysis was done with the STATA 11.0 software package (Stata Corporation, College Station, TX).

RESULTS

Between January 1984 and December 2008, a total of 530,209 AIDS cases and 261,314 AIDS-related deaths were reported in Brazil. Children less than 12 years of age accounted for 14,314 (2.7%) of AIDS cases and 5041 (2.3%) of AIDS-related deaths. Within this age group, 75.6% (10,821) of the AIDS cases and 74.5% (3757) of the AIDS-related deaths were in children less than 4 years of age.

There were marked regional differences in AIDS-related cases and deaths in children. The majority of cases occurred in the SE region (56.9%), followed by the South (24.6%), NE (10.1%), CW (5.0%), and North (3.4%) regions. A similar pattern was noted for the subgroup of children less than 4 years of age, with 57.4% cases in the SE, 24.6% in the South, 9.6% in the NE, 5.2% in the CW, and 3.2% in the North region. Deaths also occurred mostly in the SE (63.0%), followed by the South (20.1%), NE (8.5%), CW (4.8%), and North (3.6%) region.

In the early years of the epidemic, the proportion of children aged 0 to 4 years with AIDS in relation to the total number of children increased rapidly, reaching 80% in the 1990s and subsequently demonstrated a consistent and sustained decline to 57% in 2008 (57.5% in North, 64.5% in NE, 54.8% in SE, 55.2% in South, and 50% in CW).

Before introduction of HAART in 1995, deaths and cases in children (0–12 years) occurred almost exclusively in the SE and South regions, with its major cosmopolitan cities of São Paulo and Rio de Janeiro. After 1995, the epidemic dispersed more and more throughout the country, reaching smaller municipalities (Fig., Supplemental Digital Content 1, <http://links.lww.com/INF/A839>, illustrating Brazilian municipalities with at least one AIDS case and death in children aged 0 to 12 years before and after HAART introduction in the 5 regions, 1984–2008).

There were distinct regional patterns in the relative differences in mean mortality and incidence rates of the pre-HAART years as compared with the HAART years. All regions showed an increase, but in the North and NE this effect was more pronounced than in the other regions (Table 1).

In general, the increase was higher in 0- to 4-year-olds (Table 1). Consequently, incidence rate ratios were also higher in the 0- to 4-year-olds, mainly in the North (12.4) and NE regions (6.9), as compared with the 0- to 12-year-olds (8.4 and 5.1, respectively; Fig. 1). The SE region had lower incidence ratios in both age strata (2.0 and 1.8), followed by the CW (3.2 and 2.6) and the South (3.5 and 3.3). The mortality rate ratios among regions showed a similar pattern to that observed in incidence (Fig. 1). However, in the CW region, mortality ratios (2.2 and 2.6) were higher than in the South (2.0 and 2.4).

In polynomial regression analysis, there was a clear general pattern of AIDS incidence over time (children, 0–12 years) with an increasing trend in the first period from 1984 to 1995 ($P < 0.001$) (Table, Supplemental Digital Content 2, <http://links.lww.com/INF/A840>, illustrates polynomial regression models of AIDS incidence and mortality rates by Brazilian regions, and by age strata in the pre-HAART and HAART eras, 1984–2008). This statistically significant positive trend was observed in all regions, mainly in the

TABLE 1. AIDS Incidence and Mortality Ratio (per 100,000 Children) and Percent Trend in Pre-HAART and HAART Eras, by Region and Age Group

Brazilian Region	Age Group	Indicator	Rate (per 100,000 Children)		% Trend
			Pre-HAART Era	HAART Era	
North	0–4 yr	Incidence	0.12	1.47	+1125.0
		Mortality	0.05	0.58	+1060.0
	0–12 yr	Incidence	0.10	0.81	+710.0
		Mortality	0.05	0.29	+480.0
Northeast	0–4 yr	Incidence	0.20	1.35	+575.0
		Mortality	0.08	0.37	+362.5
	0–12 yr	Incidence	0.14	0.69	+392.9
		Mortality	0.05	0.19	+280.0
Southeast	0–4 yr	Incidence	2.60	5.17	+98.9
		Mortality	1.36	1.57	+15.4
	0–12 yr	Incidence	1.47	2.62	+78.2
		Mortality	0.83	0.84	+1.2
South	0–4 yr	Incidence	2.01	7.14	+255.2
		Mortality	0.84	2.02	+140.5
	0–12 yr	Incidence	1.11	3.64	+227.9
		Mortality	0.46	0.94	+104.4
Central-West	0–4 yr	Incidence	0.91	2.87	+215.4
		Mortality	0.32	0.82	+156.3
	0–12 yr	Incidence	0.54	1.41	+161.1
		Mortality	0.21	0.46	+119.1
Brazil	0–4 yr	Incidence	1.40	3.72	+165.7
		Mortality	0.68	1.11	+63.2
	0–12 yr	Incidence	0.81	1.90	+134.6
		Mortality	0.42	0.57	+35.7

AIDS indicates acquired immunodeficiency syndrome; HAART, highly active antiretroviral treatment.

SE and South. Similarly, in the pre-HAART era there was a statistically significant upward trend ($P < 0.001$) for the AIDS-related mortality rate ($P < 0.001$) in all regions, mainly in the South, SE, and CW (Fig., Supplemental Digital Content 3, <http://links.lww.com/INF/A841>, illustrates trends in AIDS incidence and mortality rates in children by Brazilian regions, and by age group 0 to 12 years in the pre-HAART and HAART eras, 1984–2008).

In the second period from 1996 to 2008 (HAART era), there was a significant reduction in the incidence rate (children, 0–12 years) in Brazil (–23%), particularly in the SE, CW, and South regions ($P < 0.001$) (Table, Supplemental Digital Content 2, <http://links.lww.com/INF/A840>). The North region showed the upward trend of the pre-HAART era ($P < 0.001$), and the NE a stabilization trend ($P < 0.001$). For children <4 years of age, we observed similar patterns, except for an upward trend in the South region ($P < 0.001$) (Fig., Supplemental Digital Content 4, <http://links.lww.com/INF/A842>, illustrating trends in AIDS incidence and mortality rates in children by Brazilian regions, and by age group 0 to 4 years in the pre-HAART and HAART eras, 1984–2008).

In this period, the mortality rate reduction in children continued until 2004, when a stabilizing tendency both for children aged 0 to 12 years (0.35–0.42/100,000) and children aged 0 to 4 years (0.56–0.66/100,000) was observed. In particular, a significant reduction was noted in children aged 0 to 4 years. We observed a significant reduction in the mortality rate in the SE ($P < 0.001$), the South, and CW regions ($P < 0.001$) for both age groups. The NE and North regions continued the upward trend ($P < 0.001$) of the pre-HAART era, especially in the NE (Table, Supplemental Digital Content 2, <http://links.lww.com/INF/A840>). By 2007, the mortality rate in the NE region had reached its highest level with the most prominent growth in the country.

DISCUSSION

Our study shows that after universal use of HAART and the adoption of other control measures, a substantial reduction in AIDS incidence and mortality in Brazilian children can be observed. During the HAART era (1996–2008), the incidence of AIDS in Brazilian children decreased by 23%. In this same period, the effect was even higher in children aged 0 to 4 years (46%), reflecting the impact of reducing MTCT of HIV.¹⁴ However, distinct regional patterns of mortality and incidence were evident. These differences between rich and poor states of the country may reflect HIV transmission dynamics, operational issues, and structural factors in the health care system.

Brazil is currently among the 10 largest economies in the world and the largest Latin American economy. This indicates a great potential for economic and social growth for all, however, it is a country with existing tremendous social and economic inequalities,²⁸ including unequal access to health care and performance of health services,²⁹ with the better developed and more industrialized regions in the SE and South.

The AIDS epidemic shows different regional characteristics, with a more pronounced importance of injection-drug users for transmission dynamics in the South region.³⁰ Additionally, the AIDS epidemic profile of Brazil is notable for HIV-1 subtype variations across geographical regions. This may be especially important for pediatric AIDS, as the subtype C, which is more common in the South,^{31,32} may be more likely to cause MTCT and progression of HIV infection.³³

The more pronounced mortality decline in the SE, South, and CW regions, in all age groups, probably indicates different regional patterns of adoption of the implementation of HAART and the control of MTCT. The sustained upward trend in the less industrialized North and NE may reflect HIV transmission dynamics in these areas; HIV transmission by heterosexual exposure is more and more common, and the epidemic has been expanding to poorer regions later than in the SE. The trend in the NE already points to a possible stabilization/reduction of mortality in the coming years as a result of the broad and systematic introduction of HAART.

In 1996, free and universal distribution of medications was guaranteed by Brazilian Federal Law.¹⁷ By 2008, the estimated number of Brazilian children receiving antiretroviral therapy was 8000, with a coverage ranging from 65% to >95%.^{9,20} The reduced number of children with AIDS in some regions can also be mainly attributed to the implementation of effective actions reducing MTCT.^{9,20,26,34}

Interventions to prevent MTCT of HIV are available for the entire population of HIV-infected pregnant women and their children since the late 1990s, but the implementation of a structured network of primary health services in providing comprehensive care is still a major obstacle in the country.^{35,36} Especially in the most vulnerable populations, quality of prenatal and obstetric care is still below targets.¹² One of the problems of less developed regions is the concentration of skilled care in the few major cities. In more developed regions of the country, the support network has been organized since the late 1990s, which brings a greater possibility of ensuring access for the population.³⁵ The higher transmission rates in the North and NE reflect weaker maternal healthcare services.^{15,28,29} A national HIV-sentinel study among childbearing women in 2006 estimated a coverage of HIV testing during pregnancy at 62.3%. These results ranged from 40.6% in the NE to 85.8% in the South region; significant differences were observed by race, educational level, and municipality size.³⁸ A study conducted in Porto Alegre, a capital city in South Brazil, not only revealed urban poverty as a strong determinant of MTCT

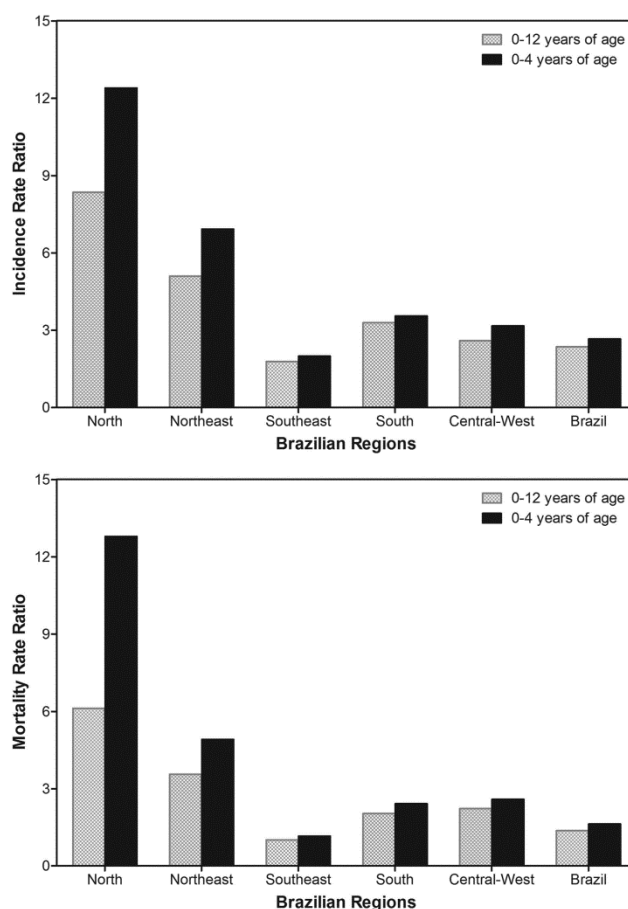


FIGURE 1. AIDS incidence rate ratio (upper graph) and mortality rate ratio (lower graph) in the HAART era (1996–2008) as compared with pre-HAART era (1984–1995), stratified by age strata (0–12 years and 0–4 years) and Brazilian region.

transmission of HIV, but also showed that surveillance coordinated with primary care may reverse this trend.³⁵

Brazilian studies of survival in people with AIDS indicate that the general decline in mortality due to AIDS and opportunistic infections was largely attributable to increased use of HAART in children.^{21–23,39} Poorer regions account for a low proportion of cases and deaths nationally; therefore, national averages do not reflect these regions. The greatest burden of deaths throughout the study period was in the SE and South. From this perspective, one of the possibilities raised by this study is the “inverse equity hypothesis.”⁴⁰ This hypothesis states that inequalities in health may deteriorate to the extent that new, effective public health interventions, such as HAART, become available first in the higher socioeconomic status population, and only then for the poor. Health inequalities diminish only after the wealthiest achieve minimum levels of morbidity and mortality and the poorest also gain access to health interventions.⁴⁰ Increased decentralization of health care for people living with HIV/AIDS may contribute not only to greater access, but also to quality of care.^{29,36,41}

Our study is subject to limitations. Due to the regional scope, we did not perform an analysis on the municipality level, which may have revealed precise priority areas for intervention. Data quality may also have affected the trend analysis, especially in North and NE regions, that are known for some problems with the quality of death reporting. The SIM underreports about 25% of all deaths in the North region and 29% in the NE.²⁸ Another potential limitation is the possible underreporting of AIDS cases in the SINAN database, with regional differences. On the other hand, results are likely to be representative and valid, given the linkage of multiple databases (SIM, SINAN, Sistema de Controle de Exames Laboratoriais).²⁵ Moreover, epidemiological surveillance in Brazil is based on compulsory reporting of AIDS cases in adults and children, as well as HIV-infected pregnant women and exposed children.

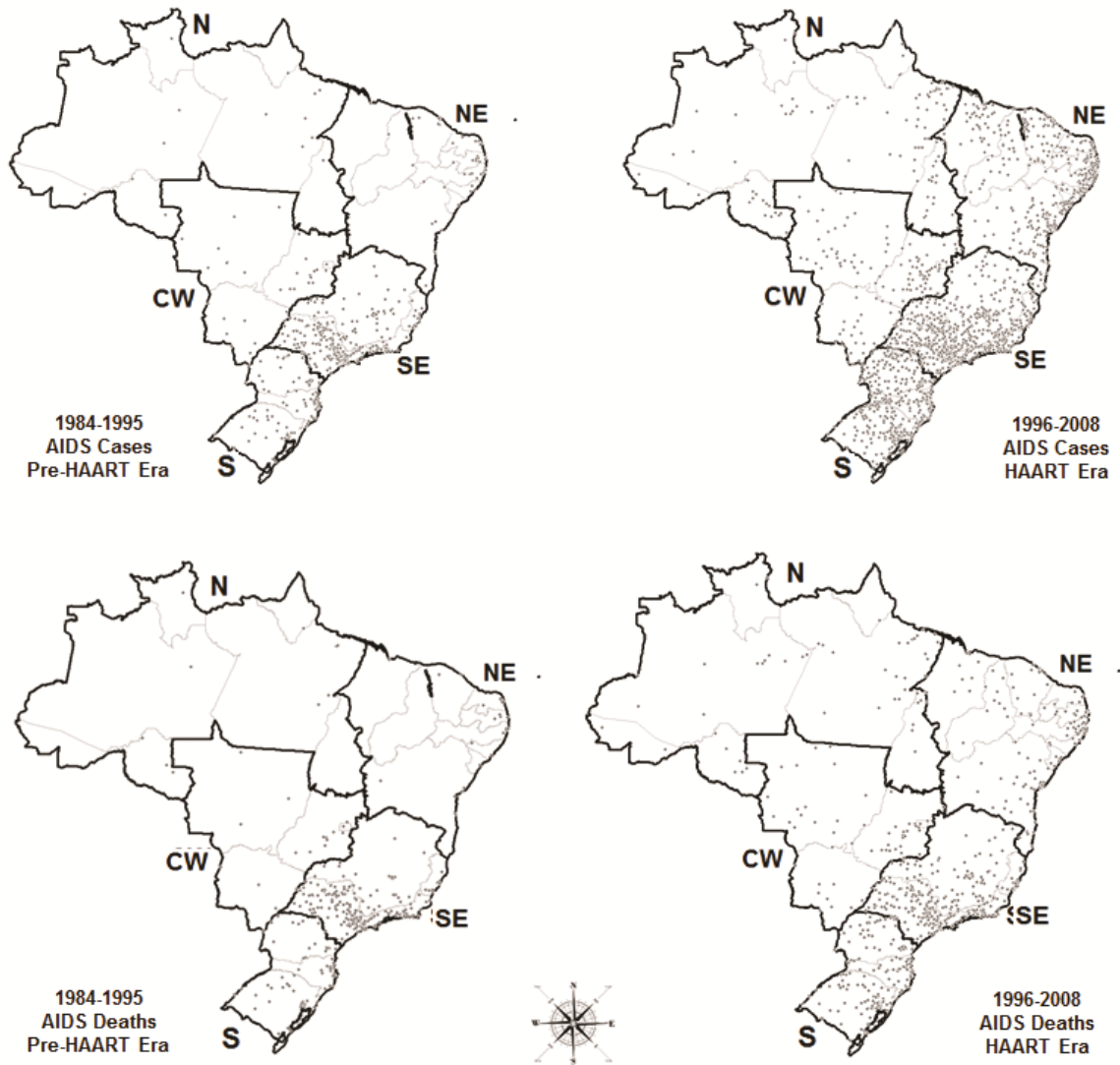
We conclude that there is a need for improving the health service network in the country, with special emphasis on the less developed regions. Priority areas include the following: (1) providing quality prenatal care, including diagnosis of infection in mothers

(including HIV subtyping), and measures to eliminate MTCT of HIV; (2) early diagnosis of HIV infection in children; (3) early treatment with HAART; (4) prophylaxis and appropriate management of opportunistic conditions; and (5) adoption of measures for long-term comprehensive care of HIV-infected children.

REFERENCES

- Brady MT, Oleske JM, Williams PL, et al. Declines in mortality rates and changes in causes of death in HIV-1-infected children during the HAART era. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2010;53:86–94.
- Hazra R, Siberry GK, Mofenson LM. Growing up with HIV: children, adolescents, and young adults with perinatally acquired HIV infection. *Annu Rev Med*. 2010;61:169–185.
- Violari A, Cotton MF, Gibb DM, et al. Early antiretroviral therapy and mortality among HIV-infected infants. *N Engl J Med*. 2008;359:2233–2244.
- Palladino C, Bellon JM, Jarrin I, et al. Impact of highly active antiretroviral therapy (HAART) on AIDS and death in a cohort of vertically HIV type 1-infected children: 1980–2006. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2009;25:1091–1097.
- Mofenson LM. Prevention in neglected subpopulations: prevention of mother-to-child transmission of HIV infection. *Clin Infect Dis*. 2010;50(suppl 3):S130–S148.
- Coovadia HM, Schaller JG. HIV/AIDS in children: a disaster in the making. *Lancet*. 2008;372:271–273.
- Goetghebuer T, Haelterman E, Le Chenadec J, et al. Effect of early antiretroviral therapy on the risk of AIDS/death in HIV-infected infants. *AIDS*. 2009;23:597–604.
- Patel K, Hernan MA, Williams PL, et al. Long-term effectiveness of highly active antiretroviral therapy on the survival of children and adolescents with HIV infection: a 10-year follow-up study. *Clin Infect Dis*. 2008;46:507–515.
- Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS) and World Health Organization (WHO). AIDS epidemic update: November 2009. Geneva, Switzerland: UNAIDS, WHO; 2009. Available at: http://data.unaids.org/pub/Report/2009/JC1700_Epi_Update_2009_en.pdf.
- Spensley A, Sripathana T, Turner AN, et al. Preventing mother-to-child transmission of HIV in resource-limited settings: the Elizabeth Glaser Pediatric AIDS Foundation experience. *Am J Public Health*. 2009;99:631–637.
- Tess BH, Rodrigues LC, Newell ML, et al. Breastfeeding, genetic, obstetric and other risk factors associated with mother-to-child transmission of HIV-1 in Sao Paulo State, Brazil. Sao Paulo Collaborative Study for Vertical Transmission of HIV-1. *AIDS*. 1998;12:513–520.
- Menezes Succi RC. Mother-to-child transmission of HIV in Brazil during the years 2000 and 2001: results of a multi-centric study. *Cad Saude Publica*. 2007;23(suppl 3):S379–S389.
- Matida LH, da Silva MH, Tayra A, et al. Prevention of mother-to-child transmission of HIV in São Paulo State, Brazil: an update. *AIDS*. 2005;19(suppl 4):S37–S41.
- Ramos AN Jr, Matida LH, Saraceni V, et al. Control of mother-to-child transmission of infectious diseases in Brazil: progress in HIV/AIDS and failure in congenital syphilis. *Cad Saude Publica*. 2007;23(suppl 3):S370–S378.
- Bastos FI, Caceres C, Galvao J, et al. AIDS in Latin America: assessing the current status of the epidemic and the ongoing response. *Int J Epidemiol*. 2008;37:729–737.
- Fonseca MG, Bastos FI. Twenty-five years of the AIDS epidemic in Brazil: principal epidemiological findings, 1980–2005. *Cad Saude Publica*. 2007;23(suppl 3):S333–S344.
- Hacker MA, Kaida A, Hogg RS, et al. The first ten years: achievements and challenges of the Brazilian program of universal access to HIV/AIDS comprehensive management and care, 1996–2006. *Cad Saude Publica*. 2007;23(suppl 3):S345–S359.
- Nunn AS, da Fonseca EM, Bastos FI, et al. AIDS treatment in Brazil: impacts and challenges. *Health Aff (Millwood)*. 2009;28:1103–1113.
- Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento Nacional de DST, Aids e Hepatites Virais. Boletim Epidemiológico AIDS-DST. Brasília, Brazil: Ministério da Saúde; 2009.
- Brazilian Ministry of Health, Health Surveillance Secretariat. STD, AIDS and Viral Hepatitis Department. Targets and commitments made by member-states at the United Nations General Assembly Special Session on HIV/AIDS UNGASS—HIV/AIDS: Brazilian response 2008–2009. Country progress report. Brasília, Brazil: MS; 2010. Available at: http://data.unaids.org/pub/Report/2010/brazil_2010_country_progress_report_en.pdf.
- Matida LH, Ramos AN Jr, Moncau JE, et al. AIDS by mother-to-child transmission: survival analysis of cases followed from 1983 to 2002 in different regions of Brazil. *Cad Saude Publica*. 2007;23(suppl 3):S435–S444.
- Matida LH, Ramos AN Jr, Heukelbach J, et al. Continuing improvement in survival for children with acquired immunodeficiency syndrome in Brazil. *Pediatr Infect Dis J*. 2009;28:920–922.
- Matida LH, Ramos AN Jr, Heukelbach J, et al. Improving survival in children with AIDS in Brazil: results of the second national study, 1999–2002. *Cad Saude Publica*. In press.
- Silveira MF, Santos IS, Victora CG. Poverty, skin colour and HIV infection: a case-control study from southern Brazil. *AIDS Care*. 2008;20:267–272.
- Fonseca MG, Coeli CM, de Fatima de Araujo Lucena F, et al. Accuracy of a probabilistic record linkage strategy applied to identify deaths among cases reported to the Brazilian AIDS surveillance database. *Cad Saude Publica*. 2010;26:1431–1438.
- Ramos AN Jr, Matida L, Hearst N, et al. AIDS in Brazilian children: history, surveillance, antiretroviral therapy and epidemiological transition, 1984–2008. *AIDS Patient Care STD*. 2011;25:245–255.
- Kleinbaum DG, Kupper LL, Nizam A, et al. *Applied Regression Analysis and Other Multivariable Methods*. 4th ed. Boston, MA: Duxbury Press; 2007.
- Sousa A, Hill K, Dal Poz MR. Sub-national assessment of inequality trends in neonatal and child mortality in Brazil. *Int J Equity Health*. 2010;9:21.
- Victora CG, Matijasevich A, Silveira M, et al. Socio-economic and ethnic group inequities in antenatal care quality in the public and private sector in Brazil. *Health Policy Plan*. 2010;25:253–261.
- Hacker MA, Leite I, Friedman SR, et al. Poverty, bridging between injecting drug users and the general population, and “interiorization” may explain the spread of HIV in southern Brazil. *Health Place*. 2010;15:514–519.
- Bello G, Passaes CP, Guimarães ML, et al. Origin and evolutionary history of HIV-1 subtype C in Brazil. *AIDS*. 2008;22:1993–2000.
- Tornatore M, Gonçalves CV, Mendoza-Sassi RA, et al. HIV-1 vertical transmission in Rio Grande, Southern Brazil. *Int J STD AIDS*. 2010;21:351–355.
- Renjifo B, Gilbert P, Chaplin B, et al. Preferential in-utero transmission of HIV-1 subtype C as compared to HIV-1 subtype A or D. *AIDS*. 2004;18:1629–1636.
- Okie S. Fighting HIV—lessons from Brazil. *N Engl J Med*. 2006;354:1977–1981.
- Barcellos C, Acosta LM, Lisboa E, et al. Surveillance of mother-to-child HIV transmission: socioeconomic and health care coverage indicators. *Rev Saude Publica*. 2009;43:1006–1014.
- Aquino R, de Oliveira NF, Barreto ML. Impact of the family health program on infant mortality in Brazilian municipalities. *Am J Public Health*. 2009;99:87–93.
- Veloso VG, Bastos FI, Portela MC, et al. HIV rapid testing as a key strategy for prevention of mother-to-child transmission in Brazil. *Rev Saude Publica*. 2010;44:803–811.
- Szwarcwald CL, Barbosa Junior A, Souza-Junior PR, et al. HIV testing during pregnancy: use of secondary data to estimate 2006 test coverage and prevalence in Brazil. *Braz J Infect Dis*. 2008;12:167–172.
- Matida LH, Marcopito LF, Succi RC, et al. Improving survival among Brazilian children with perinatally-acquired AIDS. *Braz J Infect Dis*. 2004;8:419–423.
- Victora CG, Vaughan JP, Barros FC, et al. Explaining trends in inequities: evidence from Brazilian child health studies. *Lancet*. 2000;356:1093–1098.
- Antunes JL, Waldman EA, Borrell C. Is it possible to reduce AIDS deaths without reinforcing socioeconomic inequalities in health? *Int J Epidemiol*. 2005;34:586–592.

Fig., Supplemental Digital Content 1, <http://links.lww.com/INF/A839>



Table, Supplemental Digital Content 2, <http://links.lww.com/INF/A840>

1

Supplemental Digital Content 2. Polynomial regression models of AIDS incidence and mortality rates (per 100,000 inhabitants) by Brazilian regions, and by age strata (0-12 and 0-4 years of age), in the pre-HAART and HAART eras, 1984-2008.

Age Strata	Brazilian Region	Pre-HAART era (1984-1995)				HAART era (1996-2008)			
		Model	R_a^2	p	Trend	Model	R_a^2	P	Trend
INCIDENCE RATE									
0-12 years									
	North	$Y = 0.410 + 0.086x + 0.005x^2$	0.976	<0.001	Crescent	$Y = 0.404 + 0.126x$	0.978	<0.001	Crescent
	Northeast	$Y = 0.347 + 0.033x$	0.986	<0.001	Crescent	$Y = 0.273 + 0.183x - 0.007x^2$	0.905	<0.001	Stabilization
	Southeast	$Y = 4.371 + 0.626x + 0.021x^2$	0.997	<0.001	Crescent	$Y = 3.790 + 0.231x - 0.037x^2$	0.874	<0.001	Descending
	South	$Y = 4.559 + 0.897x + 0.045x^2$	0.989	<0.001	Crescent	$Y = 4.290 + 0.388x - 0.037x^2$	0.414	<0.001	Descending
	Central-West	$Y = 1.859 + 0.326x + 0.015x^2$	0.991	<0.001	Crescent	$Y = 1.847 - 0.096x + 0.056x^2 - 0.005x^3$	0.838	<0.001	Descending
	BRAZIL	$Y = 2.576 + 0.405x + 0.016x^2$	0.997	<0.001	Crescent	$Y = 2.272 + 0.234x - 0.024x^2$	0.653	<0.001	Descending
0-4 years									
	North	$Y = 0.977 + 0.374x + 0.047x^2 + 0.002x^3$	0.995	<0.001	Crescent	$Y = 0.812 + 0.223x$	0.953	<0.001	Crescent
	Northeast	$Y = 0.677 + 0.108x + 0.004x^2$	0.971	<0.001	Crescent	$Y = 0.659 + 0.340x - 0.017x^2$	0.910	<0.001	Stabilization -Descending
	Southeast	$Y = 8.212 + 1.221x + 0.044x^2$	0.997	<0.001	Crescent	$Y = 8.857 - 0.084x - 0.046x^2$	0.982	<0.001	Descending
	South	$Y = 9.222 + 1.921x + 0.100x^2$	0.983	<0.001	Crescent	$Y = 9.753 + 1.429x - 0.334x^2 + 0.015x^3$	0.871	<0.001	Crescent
	Central-West	$Y = 3.644 + 0.694x + 0.033x^2$	0.992	<0.001	Crescent	$Y = 9.068 - 8.406x + 0.662x^2$	0.911	<0.001	Descending
	BRAZIL	$Y = 4.937 + 0.831x + 0.035x^2$	0.995	<0.001	Crescent	$Y = 5.388 + 0.174x - 0.038x^2$	0.935	<0.001	Descending
MORTALITY RATE									
0-12 years									
	North	$Y = 0.044 + 0.014x$	0.865	<0.001	Crescent	$Y = 0.276 + 0.036x$	0.898	<0.001	Crescent
	Northeast	$Y = 0.052 + 0.014x$	0.970	<0.001	Crescent	$Y = 0.198 + 0.016x$	0.927	<0.001	Crescent
	Southeast	$Y = 0.799 + 0.196x$	0.983	<0.001	Crescent	$Y = 0.715 - 1.117x + 0.009x^2$	0.999	<0.001	Descending
	South	$Y = 0.281 + 0.129x + 0.015x^2$	0.991	<0.001	Crescent	$Y = 0.946 - 0.093x$	0.956	<0.001	Descending
	Central-West	$Y = 0.138 + 0.033x + 0.006x^2 + 0.001x^3$	0.983	<0.001	Crescent	$Y = 0.401 - 0.049x + 0.004x^2$	0.961	<0.001	Descending
	BRAZIL	$Y = 0.398 + 0.105x$	0.979	<0.001	Crescent	$Y = 0.532 - 0.053x + 0.003x^2$	0.993	<0.001	Descending
0-4 years									
	North	$Y = 0.010 + 0.006x + 0.009x^2 + 0.002x^3$	0.995	<0.001	Crescent	$Y = 0.558 + 0.073x$	0.894	<0.001	Crescent
	Northeast	$Y = 0.152 + 0.053x + 0.004x^2$	0.971	<0.001	Crescent	$Y = 0.380 + 0.023x$	0.806	<0.001	Crescent
	Southeast	$Y = 2.114 + 0.656x + 0.043x^2$	0.997	<0.001	Crescent	$Y = 1.230 - 0.265x + 0.023x^2$	0.987	<0.001	Descending
	South	$Y = 0.969 + 0.618x + 0.100x^2$	0.983	<0.001	Crescent	$Y = 2.224 - 0.267x - 0.017x^2$	0.948	<0.001	Descending
	Central-West	$Y = 0.536 + 0.262x + 0.033x^2$	0.992	<0.001	Crescent	$Y = 0.701 - 0.106x + 0.007x^2$	0.948	<0.001	Descending
	BRAZIL	$Y = 1.024 + 0.373x + 0.035x^2$	0.995	<0.001	Crescent	$Y = 1.005 - 0.132x + 0.006x^2$	0.983	<0.001	Descending

Fig., Supplemental Digital Content 3, <http://links.lww.com/INF/A841>

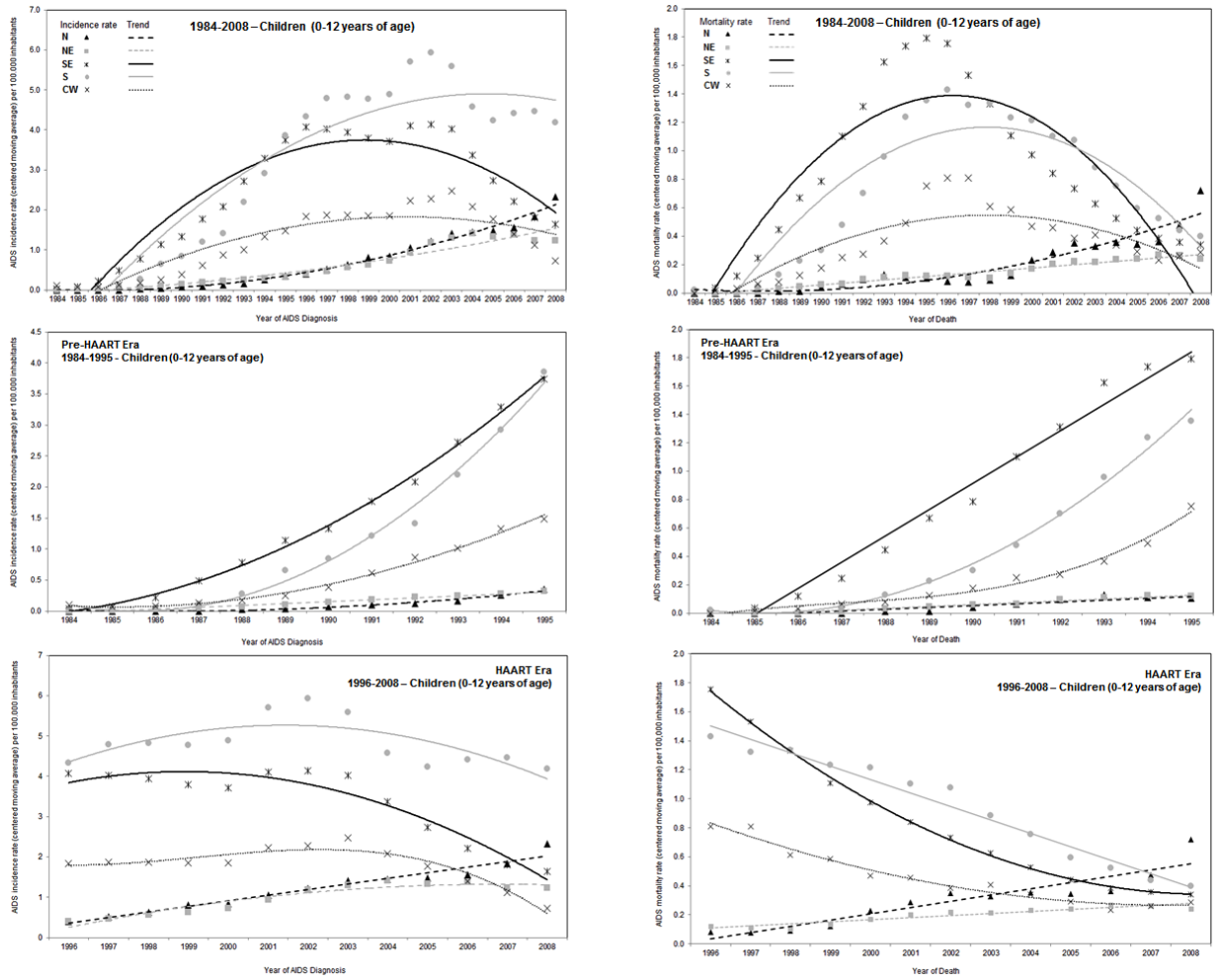
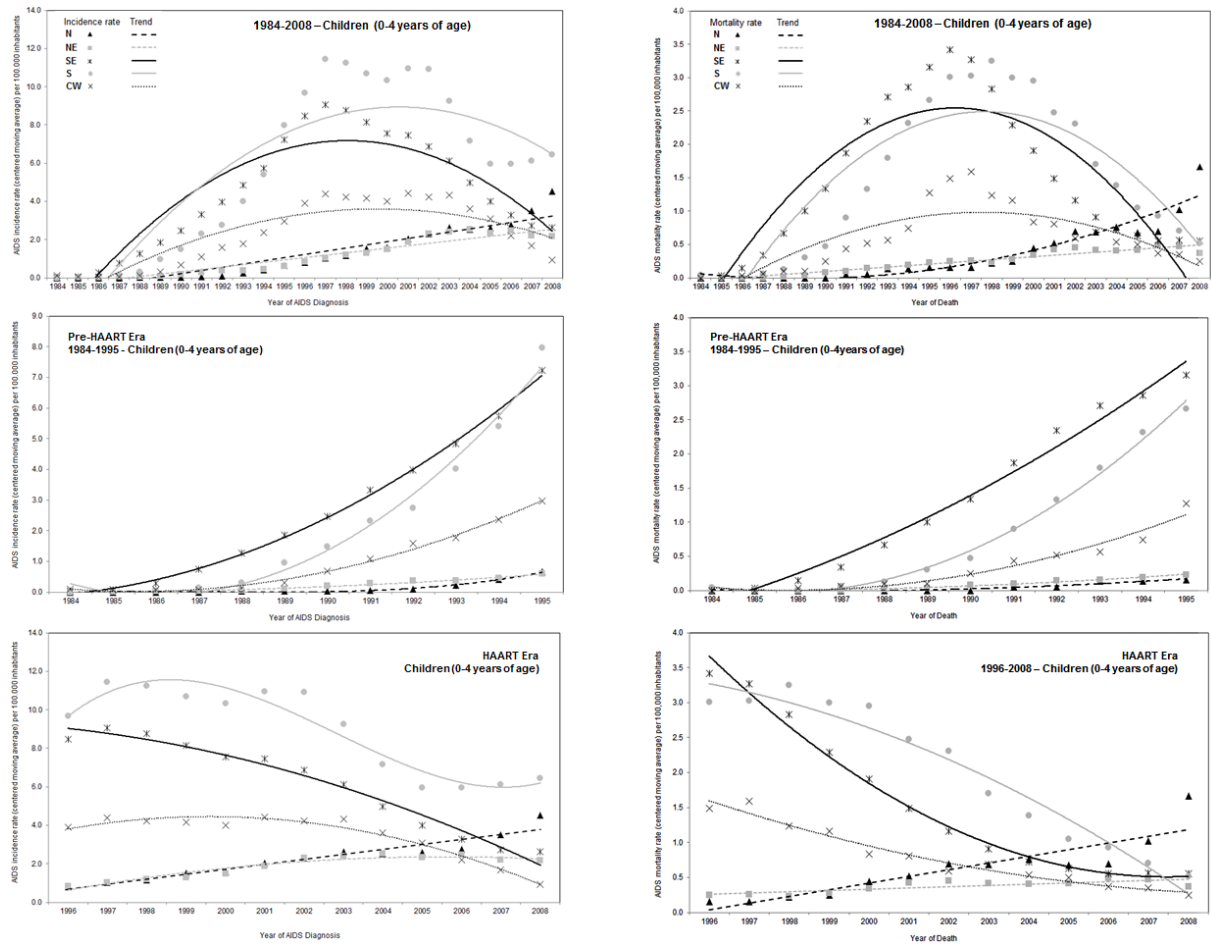


Fig., Supplemental Digital Content 4, <http://links.lww.com/INF/A842>



Mortality in Brazilian Children with HIV/AIDS: The Role of Non-AIDS–Related Conditions After Highly Active Antiretroviral Therapy Introduction

Alberto Novaes Ramos, Jr., M.D., M.P.H.,¹ Luiza Harunari Matida, M.D., Ph.D.,²
 Norman Hearst, M.D., M.P.H.,³ and Jorg Heukelbach, M.D., Ph.D.¹

Abstract

AIDS-related mortality has been significantly reduced in areas that systematically adopted highly active antiretroviral therapy (HAART). In Brazil, despite advances in control policy, there is still a lack of evidence about trends in children on causes of death related or not related to HIV/AIDS. We evaluate temporal trends in mortality due to non-HIV–related causes of death in relation to HIV/AIDS-related conditions among children with and without HIV infection. This nationwide study included all deaths in children reported from 1999 to 2007. Mortality odds ratios (MOR) and rates were calculated to assess time trends of death in children with or without HIV/AIDS. These data were analyzed by calendar year, as obtained from official national database. A total of 680,763 deaths occurred in Brazilian children under 13 years of age; of these, 2191 (0.32%) had causes related to HIV/AIDS listed on the death certificate. The mortality rate from HIV/AIDS-related causes in Brazilian children ranged from 0.72 per 100,000 children in 1999 to 0.40 per 100,000 children in 2007, while for selected nonrelated causes the rate of death among HIV-infected children was stable at 0.08 per 100,000 Brazilian children. In children with HIV/AIDS, the MOR of having selected conditions unrelated to HIV/AIDS as a cause of death in 2007 (compared to 1999) was 1.85 (95% confidence interval [CI]=1.11–3.08, $p=0.02$), but without a significant temporal trend ($p=0.413$) through the analyzed period. In Brazil, deaths related to HIV/AIDS mortality in children significantly decreased, while the unrelated causes in HIV-infected children maintained a stable trend. These data reinforce the success of national public health policies and the need to offer comprehensive care to children with HIV/AIDS.

Introduction

THE CLINICAL AND EPIDEMIOLOGIC patterns of HIV infection experienced changes after adoption of highly active antiretroviral therapy (HAART).¹ A considerable impact has been observed in the reduction of both morbidity and mortality attributed to HIV infection. Starting as a rapidly fatal disease, HIV infection has now become a chronic condition with increased survival rates. These changes have brought new challenges in relation to the management of long-term clinical complications, adverse events to HAART, and longer duration of HIV infection, especially for children.²

Some studies indicate an increasing frequency of clinical events, and the long-term effects on children are even more striking than in adults, mainly for those infected since the

beginning of life via mother-to-child transmission (MTCT). In children an increased occurrence of metabolic disorders, cerebrovascular diseases, mental health disorders, kidney diseases, and bone disorders has been described.^{2–5}

The policy of free access to antiretroviral treatment in Brazil has been considered a benchmark for other low- and middle-income countries worldwide. Since 1996, antiretroviral treatment (ART) access is free and universal, both for treatment of HIV infection and for prevention of MTCT. However, complete HIV suppression in those on ART is lower than for comparable U.S. populations. Additionally, high levels of resistant genotypes have been observed in some areas.^{6,7}

In children, positive impacts have been observed, with falling trends in vertical transmission of HIV, AIDS-related hospital admissions, morbidity and mortality, and increased

¹Department of Community Health, School of Medicine, Federal University of Ceará, Fortaleza, Brazil.

²STD/AIDS State Program, São Paulo, Brazil.

³University of California, San Francisco, San Francisco, California.

survival of children with AIDS.^{8,9} Two cohort studies on survival of Brazilian children with AIDS have shown a considerable increase in the probability of overall survival after 60 months, from 52.8% to 88.3%^{10,11} (1983–1998 versus 1999–2002, respectively).

Despite the clinical and public health relevance, there are no population-based studies in children investigating trends in causes of death from low or middle-income countries after the introduction of HAART, such as Brazil. The present study focuses on mortality among Brazilian children, according to HIV/AIDS infection status, and analyzes the occurrence of nonrelated deaths in relation to HIV/AIDS-related deaths over time.

Methods

We analyzed trends in causes of death reported on death certificates in Brazilian children (younger than 13 years of age) who died between 1999–2007 and who had HIV/AIDS listed anywhere on their death certificates. In this study, this group was defined as “children with HIV/AIDS”; all other children with causes of death not related to HIV/AIDS were defined as “children without HIV/AIDS.”

We used as our data source Brazilian death certificates as standardized by the Mortality Information System (*Sistema de Informação de Mortalidade*, SIM) of the Ministry of Health, a national electronic database. It is a physician’s responsibility to complete the death certificate form. Until 1995, reference codes were based on the *International Classification of Diseases (ICD)* in its ninth revision, and after 1996 in its tenth revision.

The mortality analysis in this study focuses on multiple causes of death (including both underlying and any other causes), and on the usual approach of underlying causes of death (the disease or condition that led directly to the death).¹² Results are presented separately and compared.

To define the fields with reference to HIV infection or AIDS on death certificates, we used the SIM databases that have no personal identifiers and were obtained from publicly available website.¹³ We selected HIV-related deaths for the purpose of this analysis, using the following *ICD-10* codes: B20 (HIV disease resulting in infectious and parasitic diseases), B21 (HIV disease resulting in malignant neoplasms), B22 (HIV disease resulting in other specified diseases), B23 (HIV disease resulting in other conditions), B24 (unspecified HIV disease), and Z21 (asymptomatic HIV infection status).

We evaluated the presence of selected non-HIV/AIDS-associated causes, as defined previously by Pacheco et al.¹⁴: non-HIV-related neoplasms (C00–C80, except C46–Kaposi’s sarcoma), diabetes mellitus (DM; E10–E14), cardiovascular diseases (CVD; I00–I99, except I46–cardiac arrest), digestive diseases (K00–K93), genital–urinary diseases (N00–N99), and external causes (S00–Y98). To analyze the consistency of our data, they were compared with official national data, based on underlying cause of death.

In a first step, HIV/AIDS-related and nonrelated mortality rates for multiple causes of death from 1999–2007 were calculated. These mortality rates were calculated by dividing the number of deaths in each calendar year by the population of children, and presented per 100,000 children. Child population estimates were obtained from the Brazilian Institute of Geography and Statistics (*Instituto Brasileiro de Geografia*

e Estatística, IBGE) based on a national population census in 2000 and yearly official estimates (1999, 2001–2007).¹⁵

Second, the analysis was based on a methodology used in a previous study that evaluated temporal changes of causes of death among HIV/AIDS patients of all ages combined at the population level.¹⁴ We estimated mortality odds ratios (MOR) as described in that study, which focus on relative trends rather than the absolute chance of death from these causes.

Statistical analysis was done with STATA 11.0 software package (Stata Corporation, College Station, TX).

Results

From 1999 to 2007, there were 8,903,551 reported deaths in Brazil. Of these, 102,797 (1.15%) had a record of causes related to HIV/AIDS listed on the death certificates. In children, a total of 680,763 (7.65%) deaths were recorded, with 2191 (0.32%) children who died of HIV-related causes as multiple causes of death. During the study period, the specific mean mortality rate for these causes was 0.54 per 100,000 children with a declining trend from 0.72 per 100,000 children in 1999 to 0.40 per 100,000 children in 2007 ($p < 0.001$; Fig. 1). Based only on underlying causes of death, a total of 2006 (0.29%) deaths related to HIV/AIDS were reported from 1999–2007. This corresponds to an HIV/AIDS-specific mean mortality rate of 0.50 per 100,000 children. There were an additional 185 (2191 versus 2006) deaths related to HIV/AIDS when multiple causes of death were included, as compared to the underlying cause.

For the selected non-HIV-related causes of death, the mortality rate was stable in the 1999–2007 period at approximately 0.08 per 100,000 children in the Brazilian population (Fig. 1).

In HIV/AIDS-infected children, multiple causes of death unrelated to HIV/AIDS were recorded in 321 children, 11.3% of cases in 1999, as compared to 19.1% in 2007 (Table 1).

Figure 2 shows the trend of the MORs observed in HIV/AIDS and non-HIV/AIDS groups, in children by year of death, with 1999 as the reference. The MOR of having a selected condition unrelated to HIV/AIDS as a cause on the death certificate (2007 versus 1999) was 1.43 (95% confidence interval [CI]=1.39 to 1.47, $p < 0.001$) in children in non-HIV/AIDS group, and 1.85 (95% CI=1.11 to 3.08, $p = 0.02$) in the HIV/AIDS group (Table 1). Despite the increase of non-HIV/AIDS causes in children with HIV/AIDS over this time, the MOR temporal trend test was not statistically significant ($p = 0.413$; Table 1).

During the period of 1999–2007, in the group of children with HIV/AIDS, 321 (14.7%) deaths (multiple causes) in children were from CVD, in comparison to 123,086 (18.1%) deaths in children without HIV/AIDS. In relation to deaths from cancer: 15 (0.68%) and 9923 (1.46%) deaths were observed, and deaths from diabetes accounted for 3 (0.14%), and 1446 (0.21%), respectively.

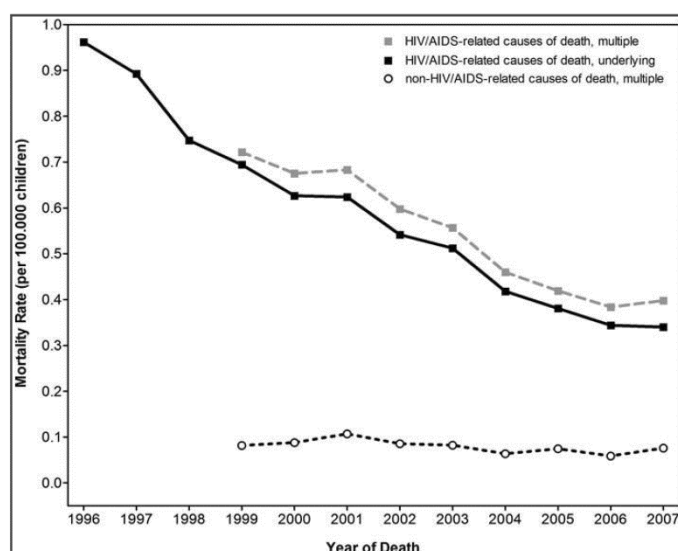
Discussion

This study presents the first population-based evidence from an emerging country on temporal trends in causes of death in children with HIV/AIDS after HAART implementation. Our data show a stable trend in selected causes of death not related to HIV/AIDS in these children, in contrast to observations made in developed countries.^{2,16–19} The results also add further evidence to Brazilian studies indicating

NON-AIDS-RELATED MORTALITY IN BRAZILIAN CHILDREN

3

FIG. 1. Mortality rates for HIV/AIDS-related and HIV/AIDS-non-related causes of death in children with HIV/AIDS, Brazil, 1996-2007. Full data for nonrelated causes of death are only available since 1999.



a reduction of specific mortality related to HIV/AIDS causes of death.

Previous studies mostly from high-income countries have shown that HAART reduced AIDS-related deaths in children.¹⁷⁻²² This reduction varied between 67% and 99%, but comparison is limited as different study designs were applied. In our study, the analysis based on multiple causes of death from 1999 to 2007 shows a continuing reduction of 45.8% (0.72 versus 0.39 per 100,000 children) in HIV/AIDS deaths. Additionally, of the total of 2191 deaths in children with HIV/AIDS analyzed, 92% had HIV/AIDS as an underlying cause of death, with a strong decreasing trend in the mortality rate. Our results confirm previous data from the Ministry of Health on reduced mortality rates in children with HIV/AIDS (based

on the underlying causes).²³ Brazilian children represented from 1984 to 2008 3.4% of total AIDS cases and 2.3% of reported deaths. There was a significant reduction by 50% in the incidence rate of AIDS in children younger than 5 years of age, from 5.9 in 1998 to 3.0 per 100,000 children in 2008.^{23,24}

In addition, reduced reduction of MTCT of HIV was observed.^{25,26} The MTCT rate was initially estimated at 16% from 1988 to 1993.²⁷ A subsequent national study including almost 3000 children showed a rate of 7.1% in 2001.²⁵ Since 1999, over 90% of AIDS cases in children in Brazil had MTCT as the mode of HIV transmission.^{23,24}

Additionally, other national studies confirm the sustained increase in survival to 60 months after AIDS diagnosis in children.^{10,11,28} In the second national cohort study 94.8% of

TABLE 1. MORTALITY ODDS RATIOS AND 95% CONFIDENCE INTERVALS OF NON-HIV/AIDS-RELATED CAUSES OF DEATH (AS MULTIPLE CAUSES) IN CHILDREN, STRATIFIED BY HIV STATUS

Variable	Children with HIV/AIDS (n=2191)				Children without HIV/AIDS (n=678,572)				
	Selected non-HIV-related causes of death (n=321, 14.65%)				Selected non-HIV-related causes of death (n=123,086, 18.14%)				
	n	%	MOR (95% CI)	p Value	n	%	MOR (95% CI)	p Value	
Year of death	1999	36	11.29	Ref	0.413	14502	16.06	ref	<0.001
	2000	38	13.01	1.18 (0.72-1.91)		14188	16.14	1.01 (0.98-1.03)	
	2001	47	15.67	1.46 (0.92-2.32)		14007	17.24	1.09 (1.06-1.12)	
	2002	38	14.29	1.31 (0.80-2.13)		13894	17.91	1.14 (1.11-1.17)	
	2003	37	14.74	1.36 (0.83-2.22)		13423	17.63	1.12 (1.09-1.15)	
	2004	29	13.81	1.26 (0.75-2.12)		13544	18.86	1.21 (1.18-1.25)	
	2005	35	17.77	1.70 (1.03-2.80)		13422	19.67	1.28 (1.25-1.31)	
	2006	28	15.30	1.42 (0.84-2.41)		13083	20.24	1.33 (1.29-1.36)	
2007	33	19.08	1.85 (1.11-3.08)	13023	21.45	1.43 (1.39-1.47)			

MOR, mortality odds ratio; CI, confidence interval.

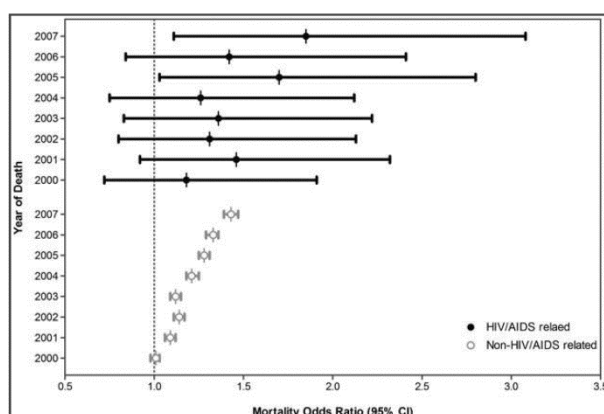


FIG. 2. Mortality odds ratios and 95% confidence intervals (horizontal bars) of non-HIV/AIDS-related causes of death (as multiple causes) in children who had and who did not have HIV reported on the death certificate, by year of death (as compared to 1999). CI, confidence interval.

children had received ART, and the survival probability at 60 months after AIDS diagnosis in children with use of HAART was significantly higher as compared to those without.¹⁰

Brazil's national policy of HIV/AIDS control, especially the provision of universal and free access to HAART since 1996 can be seen as a milestone in this context.^{28,29} In 2008, the estimated number of Brazilian children under 15 receiving antiretroviral therapy was 8000, with HAART coverage ranging from 65% to more than 95%.²⁹ The increasing access to HAART impacts on natural history of HIV infection in children.^{2,16,30-32}

Striking reductions in mortality from opportunistic infections have been observed mainly in developed countries.^{17,18,33} The current challenges seen in high-income countries are also observed in some areas in Brazil, such as the occurrence of long-term complications associated with HAART and HIV infection.^{9,34} However, in addition to the significant reduction of HIV/AIDS-related causes of death in children with HIV/AIDS, we observed a stable sustained trend from 1999 to 2007 in HIV/AIDS-nonrelated causes of death in this group of children.

This situation indicates a possible future trend of epidemiologic transition where the causes of death nonrelated to HIV/AIDS have greater relative importance, and will present a potentially higher absolute frequency.

The MOR associated to mortality rates is only a measure to analyze trends and not to compare risks between groups. The MOR estimates the relative risk by comparison with a group in which all causes of death combined are assumed to be constant over time. Pacheco et al.¹⁴ suggested the use of MOR because in Brazil there are no systematic and official sources to estimate the prevalence of HIV infection in each age group. In this study, the denominator for the MOR is not constant: AIDS-related deaths have gone down dramatically.

We identified that these estimates show an increased trend but without statistical significance. The non-HIV/AIDS-related conditions are making up a higher proportion of deaths among children with HIV/AIDS by the MOR analysis because deaths from HIV/AIDS-related causes are going down while the non-HIV/AIDS-related causes maintain a stable trend. The association of MOR and mortality rates in

the analysis reinforces the trends of HIV/AIDS-nonrelated causes of death in relation of HIV/AIDS related causes in children with HIV/AIDS.

In contrast to another population-wide study,¹⁴ it was not possible in our study to verify the temporal trends for specific causes: only 321 children had non-HIV-related causes documented. In the other study, with the increase of life expectancy and the importance of chronic disease-related deaths, a large number of diagnoses are reported in the death certificates.¹⁴ These trends were not verified in our study. This may be explained by the lower magnitude of the AIDS epidemic on children in Brazil, due to the significant reduction of MTCT of HIV and the enhanced survival. Otherwise, if MTCT is lower, then the denominator of children with HIV and those more likely to contribute to the numerator with deaths from opportunistic infections at early ages will be smaller. Those who are aging with HIV and more likely to have serious non-AIDS-related end points or death from chronic disease are then the larger portion of the denominator. The cohort most affected by the pediatric epidemic in Brazil might simply not yet be old enough to observe the types of end points seen in the U.S. epidemic.

This study is highly representative, as it included all death certificates during a period of 9 years in a country of continental dimensions, major social and economic inequalities, and an established public policy of coping with AIDS. The use of multiple causes of death related to HIV/AIDS avoided losing information among conditions not classified as the underlying cause of death, providing a more accurate support for planning and evaluating health programs.³⁵

Our study is also subject to limitations, mainly related to the use of a secondary database that may have variations in sensitivity/specificity in terms of analysis of causes of death.¹⁴ Completion rates of death certificates in children are not known, and it is possible that regional differences of the quality of SIM may have affected the results. Additionally, there is no way to control in this population-based study for confounders. Considering the national policy, most children who progressed to death had a higher probability to access HAART as compared to children who died before 1999. However, we recognize that in some areas in Brazil, children

NON-AIDS-RELATED MORTALITY IN BRAZILIAN CHILDREN

5

are still diagnosed at a late stage, sometimes even at the moment of death. In addition, completion rates of the death certificate forms for children in Brazil may vary by regions.

In conclusion, HAART use in children is associated with a significant reduction in HIV/AIDS specific mortality in Brazil, reinforcing the importance of the policy of universal access to HAART. The relative stabilization in non-HIV/AIDS-related conditions as causes of death in HIV-infected Brazilian children stresses the need to integrate HIV/AIDS programs with other national health programs such as long-term non-transmissible disease management.

Author Disclosure Statement

No competing financial interests exist.

References

1. Violari A, Cotton MF, Gibb DM, et al. Early antiretroviral therapy and mortality among HIV-infected infants. *N Engl J Med* 2008;359:2233–2244.
2. Hazra R, Siberry GK, Mofenson LM. Growing up with HIV: Children, adolescents, and young adults with perinatally acquired HIV infection. *Annu Rev Med* 2010;61:169–185.
3. Nachman SA, Chernoff M, Gona P, et al. Incidence of non-infectious conditions in perinatally HIV-infected children and adolescents in the HAART era. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2009;163:164–171.
4. Mellins CA, Brackis-Cott E, Leu CS, et al. Rates and types of psychiatric disorders in perinatally human immunodeficiency virus-infected youth and seroreverters. *J Child Psychol Psychiatry* 2009;50:1131–1138.
5. Andiman WA, Chernoff MC, Mitchell C, et al. Incidence of persistent renal dysfunction in human immunodeficiency virus-infected children: Associations with the use of antiretrovirals, and other nephrotoxic medications and risk factors. *Pediatr Infect Dis J* 2009;28:619–625.
6. de Sa-Filho DJ, de Arruda Souza T, Golegã AA, et al. Long-term HIV-1 suppression in the Brazilian public health system. *AIDS Patient Care STDs* 2009;23:313–314.
7. Sucupira MC, Caseiro MM, Alves K, et al. High levels of primary antiretroviral resistance genotypic mutations and B/F recombinants in Santos, Brazil. *AIDS Patient Care STDs* 2007;21:116–128.
8. Fonseca MG, Bastos FI. Twenty-five years of the AIDS epidemic in Brazil: principal epidemiological findings, 1980–2005. *Cad Saude Publica* 2007;23(Suppl 3):S333–344.
9. Hacker MA, Kaida A, Hogg RS, Bastos FI. The first ten years: achievements and challenges of the Brazilian program of universal access to HIV/AIDS comprehensive management and care, 1996–2006. *Cad Saude Publica* 2007;23(Suppl 3):S345–359.
10. Matida LH, Ramos Jr AN, Heukelbach J, et al. Improving survival in children with AIDS in Brazil: results of the second national study, 1999–2002. *Cad Saude Publica* 2011;27(Suppl 1):S93–S103.
11. Matida LH, Ramos Jr AN, Heukelbach J, Hearst N. Continuing improvement in survival for children with acquired immunodeficiency syndrome in Brazil. *Pediatr Infect Dis J* 2009;28:920–922.
12. Ishitani L, Franca E. The use of multiple causes of death in public health. *Inf Epidemiol SUS* 2001;10:163–175.
13. Brazilian Ministry of Health. Informatics Department of the SUS (DATASUS). Mortality database. http://tabnet.datasus.gov.br/tabdata/sim/dados/cid10_indice.htm (Last accessed March 26, 2011).
14. Pacheco AG, Tuboi SH, Faulhaber JC, Harrison LH, Schechter M. Increase in non-AIDS related conditions as causes of death among HIV-infected individuals in the HAART era in Brazil. *PLoS One* 2008;3:e1531.
15. Brazilian Institute of Geography and Statistics. Population Database <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/defhttm.exe?ibge/cnv/popuf.def> (Last accessed March 26, 2011).
16. Brady MT, Oleske JM, Williams PL, et al. Declines in mortality rates and changes in causes of death in HIV-1-infected children during the HAART era. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010;53:86–94.
17. Patel K, Hernan MA, Williams PL, et al. Long-term effectiveness of highly active antiretroviral therapy on the survival of children and adolescents with HIV infection: A 10-year follow-up study. *Clin Infect Dis* 2008;46:507–515.
18. Chiappini E, Galli L, Tovo PA, et al. Changing patterns of clinical events in perinatally HIV-1-infected children during the era of HAART. *Aids* 2007;21:1607–1615.
19. Palladino C, Bellon JM, Jarrin I, et al. Impact of highly active antiretroviral therapy (HAART) on AIDS and death in a cohort of vertically HIV type 1-infected children: 1980–2006. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2009;25:1091–1097.
20. Gortmaker SL, Hughes M, Cervia J, et al. Effect of combination therapy including protease inhibitors on mortality among children and adolescents infected with HIV-1. *N Engl J Med* 2001;345:1522–1528.
21. de Martino M, Tovo PA, Balducci M, et al. Reduction in mortality with availability of antiretroviral therapy for children with perinatal HIV-1 infection. Italian Register for HIV Infection in Children and the Italian National AIDS Registry. *JAMA* 2000;284:190–197.
22. Sauvageot D, Schaefer M, Olson D, Pujades-Rodriguez M, O'Brien DP. Antiretroviral therapy outcomes in resource-limited settings for HIV-infected children <5 years of age. *Pediatrics* 2010;125:e1039–1047.
23. Brazilian Ministry of Health. Health Surveillance Secretariat. STS, AIDS, and Viral Hepatitis Department. Targets and Commitments made by Member-States at the United Nations General Assembly Special Session on HIV/AIDS UN-GASS-HIV/AIDS: Brazilian Response 2008/2009. Country Progress Report. Brasilia, Brazil. MS 2010. http://data.unaids.org/pub/Report/2010/brazil_2010_country_progress_report_en.pdf (Last accessed March 26, 2011).
24. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento Nacional de DST, Aids e Hepatites Virais. Boletim Epidemiológico AIDS-DST. Brasília, Brazil: 2010.
25. Menezes Succi RC. Mother-to-child transmission of HIV in Brazil during the years 2000 and 2001: Results of a multicentric study. *Cad Saude Publica* 2007;23(Suppl 3):S379–389.
26. Ramos Jr AN, Matida LH, Saraceni V, Veras MA, Pontes RJ. Control of mother-to-child transmission of infectious diseases in Brazil: Progress in HIV/AIDS and failure in congenital syphilis. *Cad Saude Publica* 2007;23(Suppl 3):S370–378.
27. Redelings MD, Sorvillo F, Simon P. A comparison of underlying cause and multiple causes of death: US vital statistics, 2000–2001. *Epidemiology* 2006;17:100–103.
28. Matida LH, Ramos Jr AN, Moncau JE, et al. AIDS by mother-to-child transmission: Survival analysis of cases followed from 1983 to 2002 in different regions of Brazil. *Cad Saude Publica* 2007;23(Suppl 3):S435–444.
29. Ramos Jr AN, Matida LH, Hearst N, Heukelbach J. AIDS in Brazilian Children: History, surveillance, antiretroviral

- therapy and epidemiological transition, 1984–2008. *AIDS Pat Care STDs* 2011; 25:245–255.
30. Palella FJ, Jr., Baker RK, Moorman AC, et al. Mortality in the highly active antiretroviral therapy era: Changing causes of death and disease in the HIV outpatient study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006;43:27–34.
 31. Chiappini E, Galli L, Tovo PA, et al. Five-year follow-up of children with perinatal HIV-1 infection receiving early highly active antiretroviral therapy. *BMC Infect Dis* 2009;9:140.
 32. Gona P, Van Dyke RB, Williams PL, et al. Incidence of opportunistic and other infections in HIV-infected children in the HAART era. *JAMA* 2006;296:292–300.
 33. Judd A, Doerholt K, Tookey PA, et al. Morbidity, mortality, and response to treatment by children in the United Kingdom and Ireland with perinatally acquired HIV infection during 1996–2006: Planning for teenage and adult care. *Clin Infect Dis* 2007;45:918–924.
 34. Candiani TM, Pinto J, Cardoso CA, et al. Impact of highly active antiretroviral therapy (HAART) on the incidence of opportunistic infections, hospitalizations and mortality among children and adolescents living with HIV/AIDS in Belo Horizonte, Minas Gerais State, Brazil. *Cad Saude Publica* 2007;23(Suppl 3):S414–423.
 35. Redelings MD, Sorvillo F, Simon P. A comparison of underlying cause and multiple causes of death: US vital statistics, 2000–2001. *Epidemiology* 2006;17:100–103.

RAMOS, JR. ET AL.

Address correspondence to:
 Alberto Novaes Ramos Jr., M.P.H.
 Departamento de Saúde Comunitária
 Faculdade de Medicina
 Universidade Federal do Ceará
 Rua Professor Costa Mendes 1608
 5º andar-Bloco Didático-Rodolfo Teófilo
 Fortaleza, Ceará, CE - CEP: 60430-140
 Brazil

E-mail: novaes@ufc.br

studies have documented outbreaks of norovirus on cruise ships, in prisons, and at eating establishments, we are not aware of studies that have tracked the presence of norovirus antigen in samples submitted to 1 laboratory in a 1-year period.

The ethnicity we noted in our study parallels to that of the Charleston metropolitan area. There was an increase in likelihood of samples being positive for viral antigen earlier in life (<5 years of age) compared with older age groups. Our findings are interesting in view of a recent multicenter study of more than 600,000 persons of all ages residing in Bangladesh, China, Pakistan, Indonesia, Vietnam, and Thailand, who were included in a shigellosis surveillance program.³ *Shigella* was isolated from 2927 (5%) of 56,958 diarrhea episodes during the study, which was conducted between 2000 and 2004. The overall incidence of treated shigellosis was 2.1 episodes per 1000 residents per year in all ages, and 13.2/1000/y in children less than 5 years of age. However, the incidence of shigellosis increased after age 40 years.³ These findings are similar to our observations and may reflect the immaturity of the immune system in younger children and/or an ignorance or inability of young children to practice principles of sanitation. The increased likelihood of positive samples in older patients may be a reflection of a waning immune surveillance system in older individuals.

Our finding of norovirus being more common in winter months is strengthened by 2 recent reports suggesting this same trend.^{4,5} However, we found a high rate of positive samples into May and through July. A summer time peak has been noted in other studies.^{6,7}

To our knowledge, the current study is the first to compare positive samples of norovirus in rectal swab specimens versus stool specimens. A total of 2192 rectal swab samples were analyzed and 34.7% of them were positive for norovirus. On the other hand, 495 stool samples were analyzed and 43.0% were positive. The difference is significant. It should be noted that the Centers for Disease Control suggests that as large a stool quantity as can be obtained is the preferred specimen for enteric viral isolation.⁸ We believe the appropriate technique for rectal swab samples was not always practiced and suggest that stool samples, and not rectal swab samples, be used for identifying norovirus antigen.

Our study is limited by the fact that no data were collected concerning clinical findings or outcome. We presume that samples were most likely obtained from individuals with diarrhea or from patients who did not have diarrhea but did have other signs and/or symptoms suggestive of gastroenteritis, such as abdominal pain, nausea, and vomiting. In addition, there was no control over how a sample was collected or the time interval from sample collection to when a sample arrived at the laboratory for testing. Finally, others have studied the IDEIA (TM) norovirus assay kit used by the Virology Laboratory at CAMC. The assay has a sensitivity of 62% to 66% and a specificity of 85% to 90%.⁹ It has been suggested that RT-polymerase chain reaction be used if increased sensitivity and specificity are necessary or if norovirus genogroups are being studied.¹⁰

In conclusion, our data suggest that: (1) norovirus is a common pathogen isolated from rectal swab samples and stool samples in patients living in the Charleston, WV area, (2) there are seasonal trends, (3) samples are more likely to be positive in young patients (<5 years of age), and (4) rectal swab samples are less likely to be positive when compared with stool samples.

REFERENCES

1. CDC—Norovirus Technical Fact Sheet. Last reviewed June 6, 2006. Available at: <http://www.cdc.gov/ncidod/dvrd/revb/gastro/norovirus.htm>. Accessed October 12, 2008.

2. Zintz C, Bok K, Parada E, et al. Prevalence and genetic characterization of caliciviruses among children hospitalized for acute gastroenteritis in the United States. *Infect Genet Evol*. 2005;5:281–290.
3. von Seidlein L, Kim DR, Ali M, et al. A multicentre study of shigella diarrhea in six Asian countries: disease burden, clinical manifestations, and microbiology. *PLOS Med*. 2006;3:e353.
4. Lopman BA, Adak GK, Reacher MH, et al. Two epidemiologic patterns of norovirus outbreaks: surveillance in England and Wales, 1992–2000. *Emerg Infect Dis*. 2003;9:71–77.
5. Kroneman A, Vennema H, Harris J, et al. Increase in Norovirus activity reported in Europe. Available at: <http://www.eurosurveillance.org/ew/2006/061214.asp>. Accessed October 14, 2008.
6. Lopman BA, Reacher M, Gallimore C, et al. A summertime peak of “winter vomiting disease”: surveillance of noroviruses in England and Wales, 1995 to 2002. *BMC Public Health*. 2003;3:13.
7. Marshall JA, Hellard ME, Sinclair MI, et al. Incidence and characteristics of endemic Norwalk-like virus-associated gastroenteritis. *J Med Virol*. 2003;69:568–578.
8. Lew JF, LeBaron CW, Glass RI, et al. Recommendations for collection of laboratory specimens associated with outbreaks of gastroenteritis. *MMWR Recomm Rep*. 1990;39(RR-14):1–13.
9. Dimitriadis A, Bruggink LD, Marshall JA. Evaluation of the Dako IDEIA norovirus EIA assay for detection of Norovirus using faecal specimens from Australian gastroenteritis outbreaks. *Pathology*. 2006;38:157–165.
10. Rohayem J, Berger S, Juretzek T, et al. A simple and rapid single-step multiplex RT-PCR to detect norovirus, astrovirus and adenovirus in clinical stool samples. *J Virol Methods*. 2004;118:49–59.

CONTINUING IMPROVEMENT IN SURVIVAL FOR CHILDREN WITH ACQUIRED IMMUNODEFICIENCY SYNDROME IN BRAZIL

Luiza H. Matida, MD, PhD,* Alberto N. Ramos, Jr., MD,† Jorg Heukelbach, MD, PhD,‡ Norman Hearst, MD, MPH,‡ and Brazilian Study Group on Survival of Children with AIDS

Abstract: This retrospective cohort study examined a nationally representative sample of 945 Brazilian children (ages 0–12 years) diagnosed with AIDS in 1999 to 2002 and followed through 2007. The probability of survival to 60 months was 86.3% (95% CI, 84.1%–88.5%). This compares with 52.8% (95% CI, 41.9%–60.8%) in a study of cases diagnosed in 1983 to 1998. These results demonstrate substantial improvement in survival for children with AIDS in Brazil.

Key Words: survival, AIDS, children, HAART, developing countries

Accepted for publication April 1, 2009.
From the *STD/AIDS State Program, São Paulo, Brazil; †Department of Community Health, School of Medicine, Federal University of Ceará, Fortaleza, Brazil; and ‡University of California, San Francisco, CA.
Address for correspondence: Luiza Matida, MD, PhD, State Program of STD/AIDS, Av. Padre Pereira de Andrade, 127, ap.71, CEP:05469-000, Sao Paulo, Brazil. E-mail: imatida@gmail.com.
DOI: 10.1097/INF.0b013e3181a81b5d

Studies from many high income countries and also some poorer countries have shown decreasing morbidity and mortality in children with HIV.¹ Brazil has been recognized for its HIV/AIDS control efforts, including being one of the first countries to provide free universal access to antiretroviral treatment.^{2,3} In 2007, AIDS incidence among Brazilian men was 21.8 cases per 100,000 inhabitants, compared with 13.9 for women.⁴ Although the proportion of cases among women has steadily risen, rates of mother to child transmission (MTCT) have fallen.⁵ This reflects strong and effective efforts to reduce MTCT, despite regional and socioeconomic disparities.^{2,3} For children younger than 13 years, AIDS incidence is currently 0.65 per 100,000, and this rate has been falling.⁴

Survival studies among children with AIDS in Brazil have shown an improving trend.^{6,7} The first national study of survival

among children with AIDS from MTCT showed the first indications of the impact of highly active antiretroviral treatment (HAART). The probability of survival was 52.1% (95% CI, 48.4–55.7) among 914 cases diagnosed between 1983 and 1998 and followed through 2002. This had risen substantially among subgroups diagnosed later in this period.⁸ We present the first results of a second national cohort study of survival among children less than 13 years diagnosed with AIDS.

METHODS

Data were obtained for a retrospective cohort of a probability sample of reported AIDS cases from all 27 states of Brazil. Cases were identified through the national reporting data base of cases ("SINAN") based on the National AIDS Case Definition, 2003 version.⁹ All data were obtained through detailed medical record review and supplemented, when necessary, by interviews with medical care providers. To maintain comparability, data collection methods were identical to those described previously for the first national study.⁶ The study was approved by the ethical review board of the STD/AIDS Reference and Training Center of São Paulo.

The study sample included 945 children younger than 13 years diagnosed with AIDS attributed to MTCT (97.5% of all pediatric AIDS cases) from 1999 to 2002 and followed through 2007. The mode of transmission of 11 (1.2%) excluded patients was reported as sexual or blood transfusion; in 13 (1.3%) cases the mode of transmission was unknown. Of the total of patients included, 27% were diagnosed in 1999, 24% in 2000, 24% in 2001, and 25% in 2002. The proportion of patients treated with HAART was 78%.

Probability of survival to 60 months and 95% confidence intervals were calculated by constructing Kaplan-Meier survival curves. For children who had not died, the date of censor was the last recorded time of contact with the medical care system at the time that the medical records review took place. The higher number of cases per year in this second national study was a result of higher sampling fractions and not of any increase in the rate of pediatric AIDS cases in Brazil.

RESULTS

Probability of survival to 60 months was 0.863 (95% CI, 0.841–0.885). This compares with 0.528 (95% CI, 0.419–0.608) in the first national study, demonstrating a substantial improvement in survival. The Table shows the probability of survival to 60 months after the diagnosis of AIDS from MTCT by period of diagnosis in the 2 national studies.

TABLE 1. Probability of Survival to 60 mo After Diagnosis of AIDS From MTCT in Brazilian Children by Time Period

Year of Diagnosis	Number of Cases	Probability of Survival (95% c.i.)
Before 1988*	16	0.250 (0.142–0.358)
1988–1992*	265	0.328 (0.298–0.358)
1993–1994*	196	0.476 (0.438–0.514)
1995–1996*	221	0.612 (0.564–0.660)
1997–1998*	216	0.747 (0.716–0.778)
1999–2002	945	0.863 (0.841–0.885)

*Results from first national survival study.⁶

DISCUSSION

These data demonstrate continuing substantial improvement in survival among Brazilian children with AIDS. In the first national study of cases diagnosed in 1983 to 1998, the probability of survival to 60 months increased steadily over the years, reaching 74.7% (95% CI, 71.6%–77.8%) for cases diagnosed in 1997 to 1998. In more recent cases from 1999 to 2002, it increased even further to 86.3% (95% CI, 84.1%–88.5%). This corresponds to a period of more consistent and effective use of HAART, for which free universal access was first made available in Brazil in 1996. These results also reflect wider access to early diagnosis and treatment of HIV and opportunistic infections^{2,3} and are comparable to survival rates reported in affluent countries.¹

The decrease in mortality may have several causes, including the effective Brazilian system for providing free universal access to HAART. Also, early diagnosis of HIV and associated infections in pregnant women and their offspring has been a high priority of the nationwide Unified Health System.^{2,8} The Brazilian experience thus provides an encouraging example for confronting pediatric HIV infection. In contrast, many poor countries continue to have survival rates among pediatric AIDS patients similar to those experienced in Brazil in the pre-HAART era.¹⁰

Nevertheless, much remains to be done to achieve full implementation of the technical and organizational guidelines of the National STD/AIDS Control Program. The current challenge is to improve not only the quantity but also the quality of health care services.⁷ This will require ongoing population-based studies of survival to evaluate program effectiveness and assess needs as these patients continue to live longer. The Brazilian health system will face new challenges as children already infected increasingly survive into adolescence and adult life. A longitudinal, integrated approach will be more important than ever.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors thank the many people who contributed to this study. Mariangela B. G. Simão, Maria Clara Gianna, Pedro J. N. Checkr, Maria Goretti P. F. Medeiros, Gerson F. M. Pereira, Francisca F. A. Lucena, and Artur I. A. Sousa supported and facilitated the overall process. Maria Cecilia G. P. Alves, and Adriana Sañudo provided statistical support. The Brazilian Study Group on Survival of Children with AIDS technical coordinating team included Alberto N. Ramos Jr., Heloisa H. S. Marques, Jörg Heukelbach, Luiza H. Matida (Coordinator), Marinella D. Negra, Norman Hearst, and Regina C. M. Succi; and the data collection team included Adelia A. Bispo, Adriana V. A. Ramos, Alberto N. Ramos Jr, Alberto E. O. M. Silva, Alexandre Gonçalves, Ana S. P. Gibbons, Aparecida H. U. Facuri, Arlete C. M. Dias, Aroldo P. Carvalho, Bianca R. Lucarevski, Carlos A. Correa, Carmem L. O. Silva, Dalel Haddad, Denise A. Rocha, Eduardo Caminada Jr, Elizabeth P. Yamaguti, Fatima Sumaya, Heloisa H. S. Marques, Jorge Pinto, Joria V. Guerreiro, Katharine S. Freitas, Leidiane V. Silva, Lilian M. Lauria, Luiza H. Matida, Maly Albuquerque, Maria C. Cervi, Marcia M. F. J. D. Fabbro, Maria I. S. Heyr, Maria C. Cervi, Maria C. S. Barbosa, Maria de Jesus F. Alencar, Maria do Carmo Ferreira, Maria Helena S. Teixeira, Marinella D. Negra, Marion Burger, Mylva Fonsi, Neuzi Uchiyama, Olinda K. Mizuta, Regina C. M. Succi, Rosangela M. Coelho, Roseane E. Martello, Sandra F. M. Silva, Simone G. Bernardes, Sirlene Caminada, Sueny S. Martins, Teresa M. I. Nishimoto, and Wedja Sparger.

REFERENCES

- Patel K, Herman MA, Williams PL, et al. Long-term effectiveness of highly active antiretroviral therapy on the survival of children and adolescents with HIV infection: a 10-year follow-up study. *Clin Infect Dis*. 2008;46:507–515.

- Okie S. Fighting HIV—lessons from Brazil. *N Engl J Med*. 2006;354:1977–1981.
- Hacker MA, Kaida A, Hogg RS, et al. The first ten years: achievements and challenges of the Brazilian program of universal access to HIV/AIDS comprehensive management and care, 1996–2006. *Cad Saude Publica*. 2007;23(suppl 3):S345–S359.
- Brasil. Ministério da Saúde. *Boletim Epidemiológico Aids e DST*. Ano V, n. 1. 2008. 36p. Available at: http://www.aids.gov.br/data/documents/storedDocuments/%7BB8EF5DAF-23AE-4891-AD36-1903553A3174%7D/%7BF880504B-B87C-4155-8C31-EDFE337DB4C6%7D/Boletim2008_jornalistas.pdf Accessed December 05, 2008.
- Ramos AN Jr, Matida LH, Saraceni V, et al. Control of mother-to-child transmission of infectious diseases in Brazil: progress in HIV/AIDS and failure in congenital syphilis. *Cad Saude Publica*. 2007;23(suppl 3):S370–S378.
- Matida LH, Marcopito LF, Succi RC, et al. Improving survival among Brazilian children with perinatally acquired AIDS. *Braz J Infect Dis*. 2004;8:419–423.
- Matida LH, Ramos AN Jr, Moncau JE, et al. AIDS by mother-to-child transmission: survival analysis of cases followed from 1983 to 2002 in different regions of Brazil. *Cad Saude Publica*. 2007;23(suppl 3):S435–S444.
- Brazil. Ministry of Health. Brazilian Response 2005/2007. Country Progress Report. 208p. Available at: http://data.unaids.org/pub/Report/2008/2008_country_progress_report_en.pdf. Accessed December 10, 2008.
- Brazil. Ministry of Health. Criteria for aids case definitions in children and in adults—2004 revision. Brasília, January 2004. Available at: www.takingitglobal.org/images/resources/tool/docs/1295.pdf. Accessed December 05, 2008.
- MRC Clinical Trials Unit. Cross Continents Collaboration for Kids (3Cs4kids) Analysis and Writing Committee. Markers for predicting mortality in untreated HIV-infected children in resource-limited settings: a meta-analysis. *AIDS*. 2008;22:97–105.

CULTURE NEGATIVE ENDOCARDITIS CAUSED BY *BARTONELLA HENSELAE* IN A CHILD WITH CONGENITAL HEART DISEASE

Bibhuti B. Das, MD,* Emily Wasser,†
 Kristina A. Bryant, MD,‡ Charles R. Woods, MD, MS,‡
 Song-Gui Yang, MD,* and Matt Zahn, MD,§

Abstract: A 9-year-old white male with congenital aortic and subaortic stenosis palliated by the Ross-Konno procedure presented with culture-negative endocarditis. Serologic studies and polymerase chain reaction testing of resected homograft valvular tissue provided evidence of *Bartonella henselae* as the etiology. *B. henselae* can cause endocarditis in children, particularly those with underlying valvular disease. Serologic testing for *B. henselae* should be considered in children with culture-negative endocarditis.

Key Words: *Bartonella henselae*, *Bartonella quintana*, culture-negative endocarditis, congenital heart disease, doxycycline, gentamicin

Accepted for publication March 3, 2009.

From the *Division of Cardiology, Department of Pediatrics, University of Louisville School of Medicine, Louisville, KY; †University of Louisville School of Medicine, Louisville, KY; ‡Division of Infectious Diseases, Department of Pediatrics, University of Louisville School of Medicine, Louisville, KY; and §Louisville Metro Department of Public Health and Wellness, Louisville, KY.

Address for correspondence: Matt Zahn, MD, Louisville Metro Department of Public Health and Wellness, 400 East Gray Street, Louisville, KY 40202. E-mail: Matt.zahn@louisvilleky.gov.

DOI: 10.1097/INF.0b013e3181a39e0e

Approximately 12% of all endocarditis found in children is culture-negative.¹ The majority of cases of culture-negative endocarditis occur in patients who have received antibiotic therapy before blood cultures are obtained. Less common etiologies of

endocarditis, including fastidious organisms such as the HACEK organisms, *Coxiella*, and *Bartonella*, should be considered in settings of culture-negative disease.²

Description of *Bartonella henselae* endocarditis in the pediatric literature is currently confined to 4 case reports.^{3–6} One case of pediatric endocarditis due to its close relative *Bartonella quintana* has also been described.⁷ This report describes a case of culture-negative endocarditis with serologic and PCR-based evidence of *B. henselae* as the etiology and reviews the features of the previous cases.

CASE REPORT

A 9-year-old boy was admitted for evaluation of a 3-week history of daily fevers without focal symptoms. His fevers were initially low-grade but regularly reached 39°C during the third week of illness, in association with chills and night sweats. A pharyngeal rapid streptococcal antigen test performed 6 days before hospital admission was positive, though he lacked symptoms of pharyngitis. He was being treated with oral cephalixin for presumptive group A streptococcal pharyngitis at the time of admission.

His past medical history was significant for congenital aortic valve and subvalvular stenosis. He underwent resection of the region of subaortic stenosis at one year of age. He underwent a subsequent Ross-Konno procedure (aortoventriculoplasty with pulmonary homograft) at age 2 years. He had no recent history of dental work or endoscopic procedures. He had contact with a cat at a friend's house 2 months before onset of fever, but there was no history of a cat scratch.

Upon admission he was mildly ill-appearing. Physical findings included a grade III/VI holosystolic murmur and massive splenomegaly. Initial evaluation included 3 blood cultures and a urine culture, all of which were sterile. EBV serology suggested distant past infection. Chest radiography revealed no focal disease. His ESR was 14mm/h and CRP 22.3 mg/L (normal <5 mg/L) on admission. Echocardiography demonstrated a thickened pulmonary conduit valve with moderate stenosis and regurgitation and multiple echogenic mobile vegetations. There was mild aortic valve regurgitation without stenosis. Abdominal ultrasonography confirmed splenomegaly but revealed no focal lesions. He was treated with vancomycin and gentamicin for presumed bacterial endocarditis.

As part of the evaluation for culture-negative endocarditis, *Coxiella* and *Bartonella* serologies were ordered. *Coxiella* titers were negative. His initial *B. henselae* serology was positive with an IgG antibody titer of 1:512 (reference interval <1:64, indirect fluorescent antibody testing [ARUP National Laboratories]) and IgM titer of 1:16 (reference level <1:16).

These results were available 5 days after admission. Daily fevers were ongoing, and doxycycline and ceftriaxone were added to his regimen at that time, with vancomycin discontinued. Fever continued daily for 2 weeks after doxycycline was begun. His splenomegaly resolved gradually during this time. Gentamicin was continued for a total of 3 weeks. He became afebrile 2 weeks after starting doxycycline.

He was discharged home 1 week after becoming afebrile to complete a total course of 6 weeks of doxycycline and ceftriaxone. Rifampin was added for additional *Bartonella* coverage on discharge and continued for the last 3 weeks of therapy. A repeat *Bartonella* IgG titer at discharge (4 weeks after admission) was 1:1024, with an IgM titer of 1:16.

Three months after discharge, while clinically well, he underwent elective replacement of the affected pulmonary valve conduit. There were irregular nodules on the valvular surface

Improving survival in children with AIDS in Brazil: results of the second national study, 1999-2002

Ampliação da sobrevivência em crianças com AIDS no Brasil: resultados do segundo estudo nacional de 1999 a 2002

Luiza Harunari Matida ¹
 Alberto Novaes Ramos Jr. ²
 Jorg Heukelbach ²
 Adriana Sañudo ³
 Regina Célia de Menezes Succi ⁴
 Heloisa Helena de Sousa Marques ³
 Marinella Della Negra ⁵
 Norman Hearst ⁶

Abstract

¹ Programa Estadual de DST/ AIDS, Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, São Paulo, Brasil.

² Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, Brasil.

³ Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil.

⁴ Departamento de Pediatria, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, Brasil.

⁵ Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, São Paulo, Brasil.

⁶ University of California, San Francisco, USA.

Correspondence

L. H. Matida
 Programa Estadual de DST/ AIDS, Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo,
 Rua Santa Cruz 81, São Paulo, SP 04221-000, Brasil.
 lmatida@gmail.com

The objective of this study is to characterize survival in children with AIDS diagnosed in Brazil between 1999-2002, compared with the first national study (1983-1998). This national retrospective cohort study examined a representative sample of Brazilian children exposed to HIV from mother-to-child transmission and followed through 2007. The survival probability after 60 months was analyzed by sex, year of birth and death, clinical classification, use of antiretroviral therapy (ART) and prophylaxis for opportunistic diseases. 920 children were included. The survival probability increased: comparing cases diagnosed before 1988 with those diagnosed from 2001-2002 it increased by 3.5-fold (from 25% to 86.3%). Use of ART, initial classification, and final classification were significant ($p < 0.001$) predictors of survival. Issues regarding quality of records and care were identified. The results point to the success of the Brazilian policy of providing ART. The improvement of clinical status contributes to quality of life, while indicating challenges, particularly practices to improve long-term care.

Acquired Immunodeficiency Syndrome; Infections Disease Transmission; Survival Analysis; Highly Active Antiretroviral Therapy

Introduction

In the past 10 years especially, evidence has been accumulated regarding reduction of morbidity and mortality from HIV infection in both adults and children ^{1,2,3,4,5,6,7}. Even with the emergence of chronic diseases associated with HIV and its treatment ⁸, overall improvements have been clearly documented in both developing and developed countries. Brazil stands out for its sustained policies to combat the epidemic ^{8,9,10,11,12}.

To assess the impact of these actions, the analysis of survival times in children with AIDS is crucial, with various implications for both individuals and public health ¹³. In addition to assessing needs relating to patient care and the establishment of public policies, it represents a key outcome to assess interventions aimed at prolonging life ¹⁴.

In Brazil, few studies have evaluated survival in children with AIDS ¹⁰. The first national study obtained some of the first evidence regarding the impact of drug access on survival in children infected by vertical transmission in developing countries ^{14,15}. Overall survival to 60 months was 52.8% (95% confidence interval - 95%CI: 41.9-60.8) in 914 AIDS cases reported from 1983 to 1998 and followed to the end of June 2002. In this study, over time there was a significant improvement in survival among Brazilian children with AIDS infected through vertical transmission, with

over 75% of cases diagnosed in 1997 and 1998 still living five years after diagnosis ¹⁵.

The lack of survival studies in the country, especially in the pediatric population, and changes in medical services and treatments since 1998 justified a new expanded national study of survival in pediatric AIDS patients. These changes require ongoing monitoring of survival time, as does the need to evaluate the impact of inequality in access to preventive and treatment measures.

Preliminary results of the second national study, which included children diagnosed with AIDS from 1999 to 2002, showed a continuation of the improving trend found in the first study, with a survival probability at 60 months of 86.3% (95%CI: 84.1-88.5) ¹⁶. It also drew attention to issues like quality of health care, types of antiretroviral therapy and prophylaxis for opportunistic infections. This article aims to present a deeper analysis of survival in children with AIDS diagnosed between 1999 and 2002, exposed to HIV through vertical transmission and followed until 2007. We also place these results in the context of the first national study.

Methodology

Study design

This is the second multicenter retrospective cohort survival study of Brazilian children (0 to 12 years of age) with AIDS ¹⁶. It is characterized by being a historical cohort, following a similar methodology to the first national study (between 1983 and 1998). This earlier study has been described in detail previously ¹⁵; we note some highlights below.

Study population

A population-based study was composed of AIDS cases in children living in 26 states and the Federal District of Brazil. The Notifiable Diseases Information System (SINAN) specific for AIDS in children was taken as a reference database. This database of the Brazilian National STD/AIDS Program was accessed from the Brazilian Ministry of Health in February 2006 and included 3,826 AIDS cases in children diagnosed between 1999 and 2002.

The sample size was determined to allow significant comparisons between proportions of survivors at particular times. The study sample was probabilistic, stratified, and selected cases in two stages: municipalities and individual cases. It was divided into four regional strata: the North-

east, Southeast, South, and a combination of the North and Midwest. Considering the low number of cases in this latter stratum there was no sampling, and all cases diagnosed during the study period were included.

Only municipalities with more than two cases reported were included; 38.9% of municipalities had only one reported case, while 52.6% had two reported cases. Excluding these, 145 remaining municipalities were responsible for the reporting of 3,629 cases, 94.7% of all cases in Brazil. The Northern Region had 120 cases in 7 counties; the Northeast Region, 363 cases in 16 counties; the Midwest Region, 190 cases in 6 counties; the Southeast region, 1,964 cases in 73 counties; and the Southern Region, 992 cases in 43 municipalities.

Parameters for the sample size calculation were based on the results of the first national survival study. We assumed median survival of approximately 8.5 years and a mortality coefficient of 0.0815. Based on these criteria, we selected 1,444 children (under 13) with AIDS registered in SINAN during the period from 01 January 1999 to December 31, 2002. Follow up continued until death or the end of 2007.

Data collection

The process of data collection was continued until December 2007. It consisted of initial contact with health services where the case had been treated, records location and transcription of available information for an abstraction form, based on one used in the first national study. The local staff of the State Program for the Control of STD/AIDS and of care facilities was contacted to explain the study and to confirm the accuracy of data regarding medical history and current status. This included health care professionals directly or indirectly involved with patient care, surveillance and/or research related to HIV/AIDS in children.

Additional sources of information were the databases of the Mortality Information System (SIM-DATASUS), the Drugs Logistics Management System (SICLOM-MS) and the Laboratory Tests Control System (SISCEL-MS). To this end, we used the software Rec Link 2.0 ¹⁷, following the methodology adopted by the Ministry of Health and matching on the child's name, mother's name and date of birth ¹⁸.

Data analysis

The study database was analyzed using the Statistical Package for Social Sciences (SPSS Inc., Chicago, USA) version 15.0. Besides descriptive

analysis, the survival probability at 60 months was calculated, with the binomial 95%CI. We then proceeded to the construction of survival curves using the Kaplan-Meier estimate of survival probability^{19,20}.

Survival analysis aimed at assessing the occurrence of AIDS-related death as an outcome within a period of time that had the date of the case definition of AIDS in children as the starting date. The date of AIDS diagnosis was reassessed during the search using the AIDS case definition used in Brazil since 2004²¹.

Date of death was established through the evaluation of medical records and/or mortality system data, when available. For children whose information about death was not known, the date of censure was set as the date of the last recorded visit to health care services.

A sensitivity analysis showed that a weighted analysis adjusting for different sampling probability by location would change survival estimates by less than 1%. We present the unweighted analysis for simplicity.

Comparisons of survival curves by sex, year of birth, year of diagnosis, classification (stage) of HIV infection (initial and current – for the sole purpose of comparison), use of prophylaxis for opportunistic diseases and antiretroviral therapy (used at any time) were performed using the log-rank test or Breslow test^{20,22}.

Ethical considerations

The project was approved by the Research Ethics Committee at the Center for Reference and Training in STD/AIDS of São Paulo State, under protocol n°. 090/2006, following the guidelines of the National Health Council expressed in *Resolution n°. 196* of 1996.

Results

In a first step, 462 (32%) of the 1.444 cases identified were excluded for incorrect records in SINAN: duplication (46 = 3.2%), AIDS diagnosis outside the study period (66 = 4.3%), cases of HIV infection but not AIDS (4 = 0.3%) and cases of children exposed perinatally to HIV and uninfected (32 = 2.2%). We excluded another 291 (20.1%) cases for which records could not be located during field work and 23 (1.6%) with loss of follow-up and no significant information available. Of the remaining total of 982 children, 945 (97.5%) were exposed to HIV through vertical transmission. The 37 remaining cases had the following forms of exposure to HIV: unknown/no information, 20 (2%), transfusion of blood/components, 8 (0.9%)

indeterminate, 6 (0.6%) and sexual, 3 (0.3%). We eliminated an additional 25 cases for whom the date of death was the same as the date of diagnosis and who thus had zero follow-up time for analysis. Thus, a total of 920 cases were included in analysis.

The overall probability of survival for 60 months among these children diagnosed with AIDS in 1999 to 2002 was 0.883 (95%CI: 0.860-0.902). There were 109 deaths observed (11.9%) and followed until the end of 2007; 78% of these deaths took place in the period of 1999 to 2002.

Figure 1 presents an integrated survival curve of the two national studies, according to different periods of AIDS diagnosis, showing the sustained gain in survival of these children.

In the first national study, considering the whole period from 1983 to 1998, the overall survival probability at 60 months was 0.528 (95%CI: 0.419-0.608); before 1988, 0.197 (95%CI: 0.112-0.300); from 1988 to 1992, 0.273 (95%CI: 0.229-0.319); from 1993 to 1994, 0.397 (95%CI: 0.334-0.459); from 1995 to 1996, 0.595 (95%CI: 0.528-0.656); and from 1997 to 1998, 0.682 (95%CI: 0.616-0.739). In this present study, the survival probability was 0.865 (95%CI: 0.830-0.893) from 1999 to 2000 (470 children), and 0.902 (95%CI: 0.870-0.927) from 2001 to 2002 (450 children).

Demographic, epidemiological and clinical characteristics of the 920 studied cases are presented in Table 1. There is a slight predominance of girls (51.7%) as well as children born in the 1995-1998 cohort (47.3%). In terms of year of AIDS diagnosis, there is a homogeneous distribution in the four years of study. Regarding initial clinical classification of HIV infection, 65.4% were classified as B (B1, B2 and B3) or C (C1, C2 or C3). In the final clinical classification, these two categories made up 40%.

Of note is the frequency of missing data for some of these variables investigated in health services, such as: prophylaxis administration (23.1%), current or final clinical classification (3.7%), and initial clinical classification (1.9%).

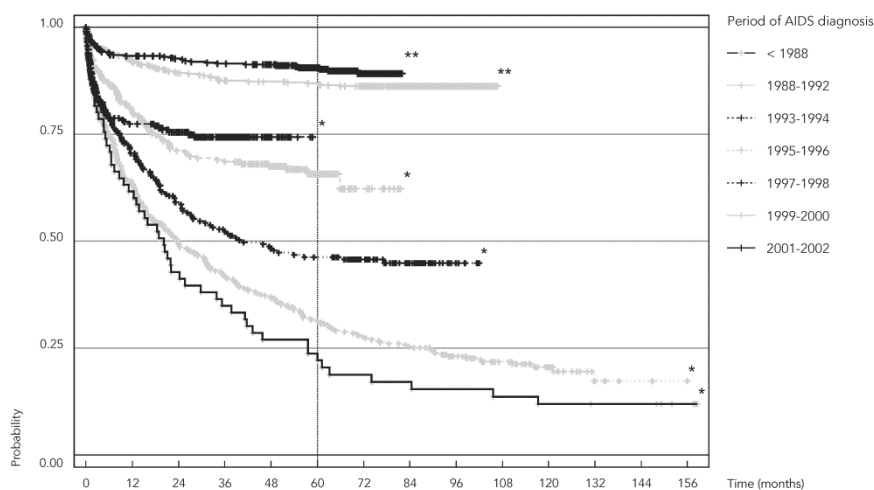
Figures 2 and 3 show the survival curves by initial and current/final clinical classification and survival curves by use of antiretroviral therapy (ART) and prophylaxis for opportunistic infections, respectively.

Discussion

This second national study of AIDS survival in children confirms the strengthening of positive trends observed in the first study¹⁴ and shows the continuing increase in survival probability. The survival rate over the period improved sig-

Figure 1

Survival probability after AIDS diagnosis in two national studies (1983-1998 and 1999-2002), by year of AIDS diagnosis, Brazil.



* 1st study

** 2nd study

Log-rank: $p < 0.001$.

nificantly and consistently in Brazilian children with AIDS¹⁶, a fact mirrored by other studies in different settings around the world^{7,10,14,23,24,25}.

The probability of survival at 60 months rose from 25% before 1988 to 88% in 2001-2002, representing a 3.5-fold increase. Compared to the first national study, this study showed an overall improvement of about 36% in this probability.

These improved results were largely made possible by the development of a program of universal access to ART. In this study, 94.8% of children had received this treatment, with records of information of use or nonuse in 100% of cases. The survival probability at 60 months in children with recorded use of HAART (highly active antiretroviral therapy) was significantly ($p < 0.001$) higher compared to those without.

In fact, the period from 1999 to 2002 represents a period of greater consistency in the use of HAART in the country, initially adopted in 1996. This is the result of the actions and health policies aimed at improving access and quality of HIV

care¹⁴, a cost-effective initiative with significant impact on public health²⁶. In this study, the vast majority of children (85.1%) were born in a period of expanded ART availability. The higher survival rate observed in the cohort of children born in the period 1995-1998 (0.909; 95%CI: 0.878-0.933) compared to 1999-2002 (0.855; 95%CI: 0.813-0.889), was not statistically significant and may be associated with different ages of children at the time of diagnosis.

Moreover, greater access to early diagnosis and management of HIV infection and opportunistic diseases^{10,11} might have contributed to the continuing increase in survival, similar to that observed in developed market economies^{3,8}. In this study, no significant difference was found between having or not having used prophylaxis in the analysis of survival at 60 months. Only 76.9% of children had documentation about prophylaxis use for infections/opportunistic infections, pointing to the need for discussion about the importance of both the accuracy and the

Table 1

Demographic, epidemiologic and clinical characteristics, and survival probability at 60 months – 920 AIDS cases by vertical transmission. Brazil, 1999-2002.

Variables	n	%	Survival probability at 60 months (95%CI)	p-value
Total	920	100.0	0.883 (0.860-0.902)	-
Sex				
Male	444	48.3	0.877 (0.842-0.905)	
Female	476	51.7	0.893 (0.860-0.919)	0.262
Year of birth				
1986-1990	25	2.7	0.758 (0.538-0.883)	
1991-1994	112	12.2	0.892 (0.817-0.937)	
1995-1998	435	47.3	0.909 (0.878-0.933)	
1999-2002	348	37.8	0.855 (0.813-0.889)	0.426
Year of AIDS diagnosis				
1999	249	27.1	0.890 (0.844-0.923)	
2000	221	24.0	0.836 (0.780-0.879)	
2001	220	23.9	0.880 (0.829-0.917)	
2002	230	25.0	0.924 (0.880-0.952)	0.216
Initial clinical classification				
N, N1, N2 and N3	57	6.2	0.965 (0.867-0.991)	
A, A1, A2 and A3	244	26.5	0.983 (0.954-0.994)	
B, B1, B2 and B3	288	31.3	0.929 (0.892-0.954)	
C, C1, C2 and C3	314	34.1	0.755 (0.703-0.799)	< 0.001
Missing	17	1.9	-	
Current/final clinical classification				
N, N1, N2 and N3	193	21.0	0.995 (0.964-0.999)	
A, A1, A2 and A3	325	35.3	0.994 (0.976-0.999)	
B, B1, B2 and B3	188	20.4	0.947 (0.903-0.971)	
C, C1, C2 and C3	180	19.6	0.504 (0.427-0.575)	< 0.001
Missing	34	3.7	-	
Opportunistic infection prophylaxis				
Yes	658	71.5	0.885 (0.857-0.907)	
No	50	5.4	0.785 (0.635-0.897)	
Missing	212	23.1	0.900 (0.850-0.933)	0.438
Use of HAART				
Yes	872	94.8	0.904 (0.882-0.922)	
No	48	5.2	0.492 (0.343-0.624)	< 0.001

HAART: highly active antiretroviral therapy.

completeness of medical records. Given the high survival rate of children in this group, there was likely underreporting of this variable.

The implementation of the prevention of HIV transmission from mother to infant and early use of HAART are factors that delay the progression of the disease, demonstrated in the increase in average age of AIDS diagnosis⁸.

Despite the steadily increasing proportion of women with AIDS over the past ten years²⁷ and the likelihood of pregnancy in this population, the number of exposed children infected has been systematically reduced in Brazil^{17,18,28,29}. This re-

duction reflects the implementation of actions to reduce vertical transmission of HIV throughout the country, despite different patterns of performance across regions due to operational, social and economic issues^{10,30}.

The measures adopted by various health services generated a pattern of improvement in clinical status of children. The results reinforce the relationship between clinical classification and probability of survival at 60 months, considering the initial classification and the current/final classification, used here only for comparison. At first, 32.7% of children were classified as N

Figure 2

Survival probability after AIDS diagnosis in 920 cases of vertical transmission by initial and current/final clinical classification, Brazil.

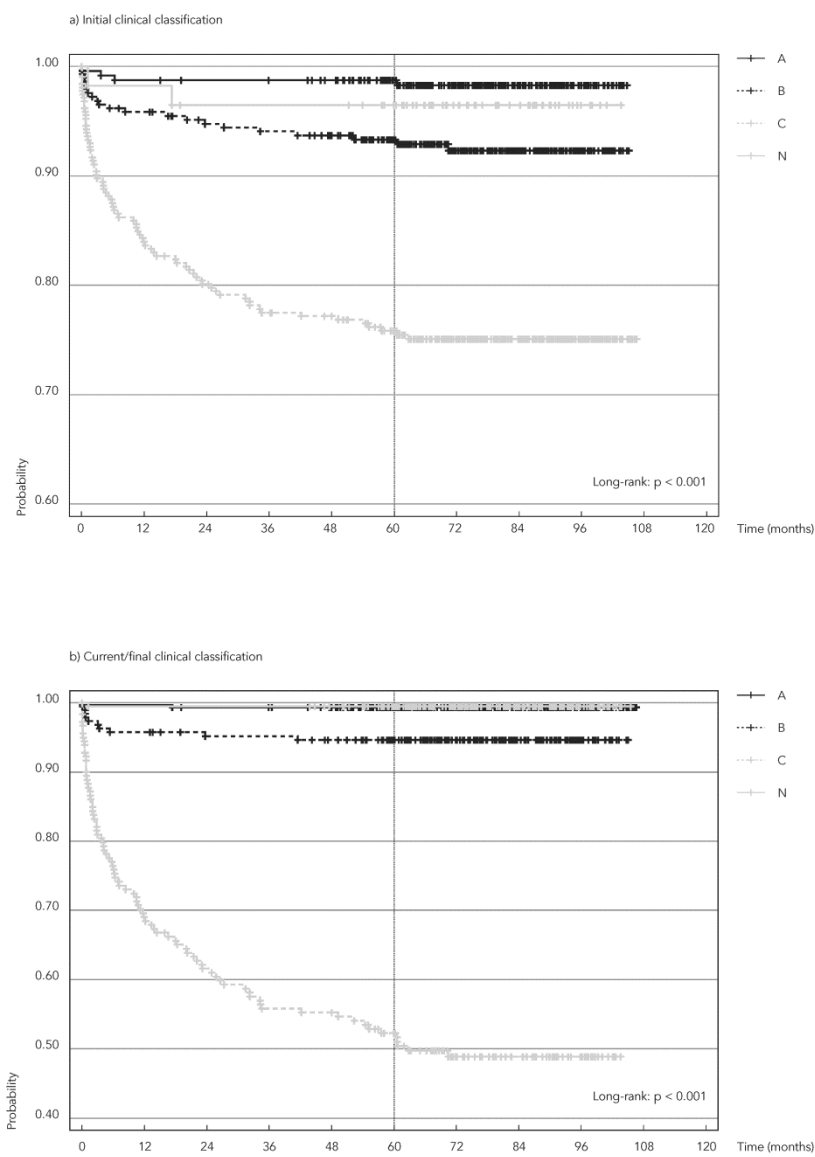
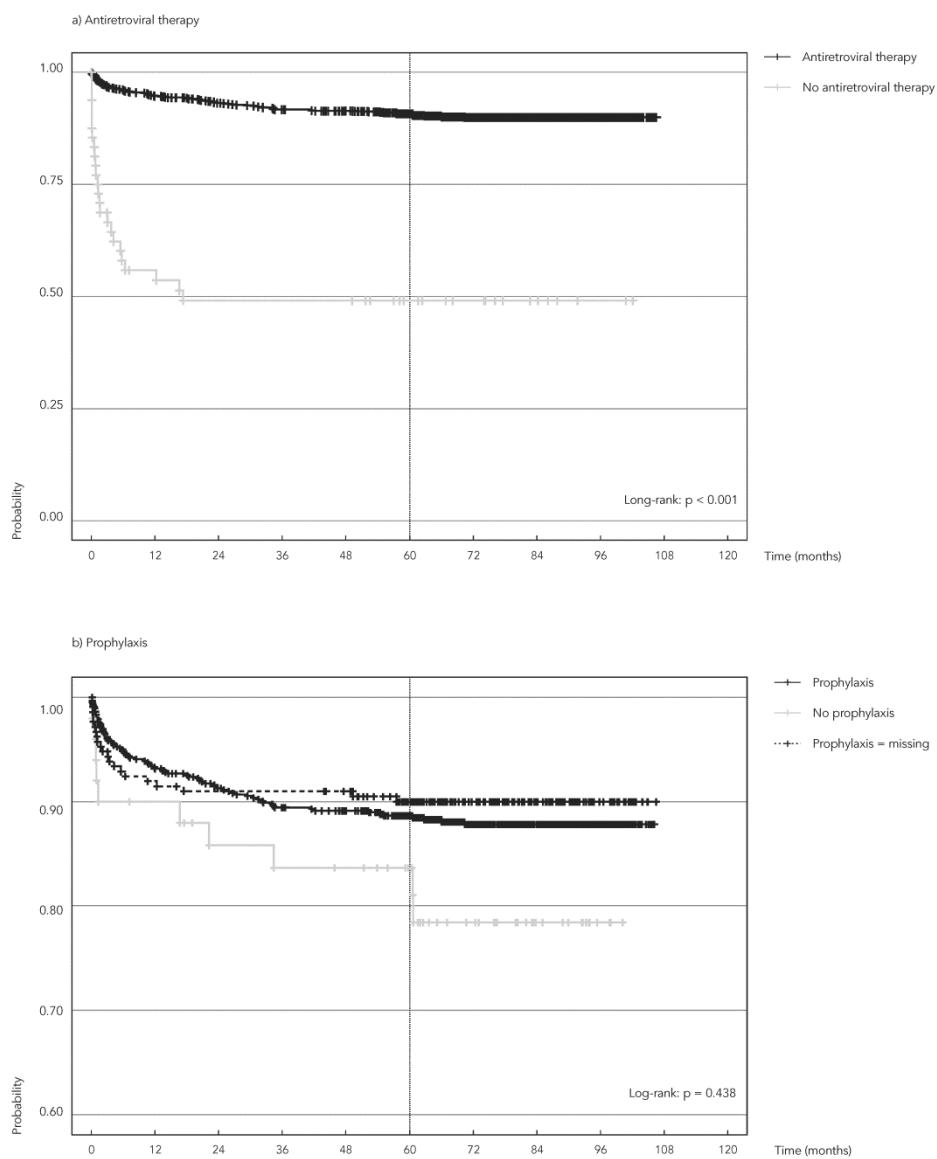


Figure 3

Survival probability after AIDS diagnosis in 920 cases of vertical transmission by use of antiretroviral therapy and prophylaxis for opportunistic infections, Brazil.



or A; by the current/final evaluation, 56.3% were documented to have this classification (Table 1), despite some missing information. In this study, we chose to consider the evolving pattern of classification only for comparative purposes.

Other variables were not identified as being significant in the survival probability at 60 months, such as sex, year of birth and year of AIDS diagnosis. Regarding gender, different studies reinforce these results. Regarding year of birth or AIDS diagnosis, the relatively short period studied and the lack of significant changes in management probably account for the lack of difference in terms of survival probability.

The results presented in this analysis (920 cases) are slightly different from those (86.3%, 95%CI: 84.1-88.5) in a previously published preliminary analysis in which all cases (945 cases) had been included¹⁶. In the present analysis, the elimination of cases for whom the date of death was the same as the date of diagnosis and who thus had zero follow-up time for analysis improved the accuracy of the analysis.

Regarding limitations, one third of potential cases had to be excluded because of poor quality in the original database (SINAN) and in records in treatment services. These difficulties reinforce the need to document the care process and improve epidemiological surveillance. While these factors may have affected the estimate of survival, they would not explain the observed increase in survival, unless the magnitude of any bias had increased substantially over time. The finding of duplication and inconsistencies (children exposed to HIV but listed as uninfected, and those infected but listed as being without AIDS, for example) in the SINAN database reinforce this need. Despite these areas of improvement, the use of this database has the advantage of being representative of the Brazilian population.

Because cases are not officially reported until the criteria for AIDS are defined, it is only possible to construct survival estimates from this point, which is a limitation in the interpretation of data. Children diagnosed with HIV infection but without AIDS diagnosis were not included in the study. Thus, the degree of improvement and current levels of survival achieved are difficult to compare with international data from elsewhere. Most publications that examine the survival time of AIDS cases infected through vertical transmission are based on cohorts of HIV-infected children identified at birth or soon after. The survival time is usually calculated from birth or date of HIV infection rather than the date of AIDS diagnosis as evaluated in this study.

Differences in survival by region should also be taken into account when comparing survival

results by regions of the country. Compared to the first national study, any such difference probably was less important considering that since 1999 various initiatives were undertaken nationally in Brazil including HIV testing for the general population, improvement of prenatal screening, and follow-up of pregnant women and HIV exposed children.

Problems with the quality and access to medical records of cases in terms of file organization were observed in some services. This includes limitations of available data for epidemiological factors (issues relating to mother and family in general, diagnosis knowledge by the child, caregiver, and others) and clinical factors (record of important dates related to clinical events or the therapies adopted, transfers, current situation of children, among others).

Another factor apparent in a nationwide study of this magnitude is the difficulty in following the evolution of individual cases. This is due to changes in the site of medical care of children after reporting (different from the listed site in the SINAN data base), and poorly or undocumented clinic attendance.

The scenario for the future efforts to address AIDS in children presents a number of challenges related not only to the pathogenesis of HIV infection in this population³¹, but also in relation to the management of children exposed to HIV over these years^{32,33,34}. Analysis of the Brazilian experience shows that in a country with limited resources, and large geographical and social inequalities, it is possible to establish a system capable of providing free and universal access to HAART and diagnosis of HIV infection^{17,35}. Many low and middle income countries still have similar survival results to Brazil in the pre-HAART era, despite the advances achieved^{24,36}. The Brazilian findings demonstrate the practical possibilities of dealing with this problem in these countries.

Despite clear advances, as the results show, there is a need to enhance the implementation of technical and organizational recommendations for the Brazilian National STD/AIDS Program. The challenge is to extend improvements not only in the quantity but also the quality of health care¹⁴. This reinforces the need for future population-based and in-depth studies incorporating data that reflect the performance of different areas of the country. Survival studies are essential for the evaluation of intervention strategies aimed at prolonging the life of these patients, and can help inform the needs for clinical care and the establishment of public policies¹⁵.

The Unified National Health System faces new challenges. One is the presence of adoles-

cents and adults infected through their mothers, which increases the need for a longitudinal and a holistic approach involving not only biological, but also psychological and social aspects.

In conclusion, the results of the second national study point to the successes of Brazilian policies in addressing AIDS among children, with a significant and sustained increase in the sur-

vival probability over several years, due in large part to the use of HAART. The improvement in clinical status is a reflection of these results and is probably accompanied by a similar improvement in quality of life of these children. These data demonstrate the feasibility of incorporating these strategies, even in a country with great social inequalities.

Resumo

Este estudo caracteriza a sobrevida em crianças com AIDS no Brasil entre 1999-2002, contextualizando com o primeiro estudo nacional (1983-1998). Trata-se de coorte histórica, com crianças expostas ao HIV por transmissão vertical e acompanhadas até 2007. A probabilidade de sobrevivência em 60 meses foi analisada segundo sexo, ano de nascimento e de óbito, classificação clínica, uso de terapia antirretroviral (TARV) e de profilaxia para doenças oportunistas. No total, 920 crianças foram incluídas. A probabilidade de sobrevivência foi ampliada 3,5 vezes nos dois períodos avaliados, passando de 25% antes de 1988 para 86,3% no período de 2001-2002. Uso de TARV, classificação clí-

ca inicial e atual/final foram preditores que influenciaram significativamente ($p < 0,001$) para a ampliação da sobrevida. Os resultados deste estudo indicam o sucesso da política brasileira para a abordagem das crianças infectadas com HIV. A melhora do estado clínico contribuiu para melhora da qualidade de vida, mas sinaliza-se para a necessidade de incorporação de práticas pautadas na integralidade do cuidado.

Síndrome de Imunodeficiência Adquirida; Transmissão Vertical de Doença Infecciosa; Análise de Sobrevida; Terapia Anti-Retroviral de Alta Atividade

Contributors

L. H. Matida was the coordinator, responsible for: design of the study, collection, consolidation and analysis of data and for writing the article in its final version. A. N. Ramos Jr. was the assistant coordinator, participating in designing the project, the collection, consolidation, analysis and interpretation of data, as well as for writing the article in its final version. J. Heukelbach participated in the analysis and interpretation of data and writing the article in its final version. A. Sañudo participated in the analysis and interpretation of data and writing the article in its final version. R. C. M. Succi, H. H. S. Marques and M. D. Negra participated in the discussion of the design of the study, collection and writing the paper in its final version. N. Hearst participated in the design of the study, analysis and interpretation of data and writing the article in its final version.

Acknowledgements

The authors wish to thank the health services who participated in and the people who contributed to this study. Mariângela Simão, Pedro Chequer, Maria Clara Gianna, Maria Goretti Medeiros, Gerson Pereira, Francisca Lucena and Artur Sousa supported and facilitated

the overall process. Adriana Sañudo and Maria Cecília Goi Porto Alves provided statistical support. The Brazilian Study Group on Survival of Children with AIDS – Second Study – data collection team included: Adelia A. Bispo, Adriana V. A. Ramos, Alberto E. O. M. Silva, Alexandre Gonçalves, Ana S. P. Gibbons, Aparecida H. U. Facuri, Arlete C. M. Dias, Aroldo P. Carvalho, Bianca R. Lucarevski, Carlos A. Correa, Carmem L. O. Silva, Dalel Haddad, Denise A. Rocha, Eduardo Caminada Jr., Elizabeth P. Yamaguti, Fatima Sumaya, Jorge Pinto, Joria V. Guerreiro, Katharine S. Freitas, Leidiane V. Silva, Lilian M. Lauria, Maly Albuquerque, Maria C. Cervi, Marcia M. F. J. D. Fabbro, Maria I. S. Heyr, Maria C. S. Barbosa, Maria de Jesus F. Alencar, Maria do Carmo Ferreira, Maria Helena S. Teixeira, Marion Burger, Mylva Fonsi, Neuza Uchiyama, Olinda K. Mizuta, Rosângela M. Coelho, Roseane E. Martello, Sandra F. M. Silva, Simone G. Bernardes, Sirlene Caminada, Sueny S. Martins, Teresa M. I. Nishimoto and Wedja Sparinger. This work was carried out by the Fundação São Vicente (Fundasv) with technical and financial support of the Department of STD, AIDS and Viral Hepatitis, Secretariat of Health Surveillance, Brazilian Ministry of Health through the Project of International Technical Cooperation AD/BRA/03/H34 between the Brazilian Government and the United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC).

References

- Gibb DM, Duong T, Tookey PA, Sharland M, Tudor-Williams G, Novelli V, et al. Decline in mortality, AIDS, and hospital admissions in perinatally HIV-1 infected children in the United Kingdom and Ireland. *BMJ* 2003; 327:1019.
- de Martino M, Tovo PA, Balducci M, Galli L, Gabiano C, Rezza G, et al. Reduction in mortality with availability of antiretroviral therapy for children with perinatal HIV-1 infection. Italian Register for HIV Infection in Children and the Italian National AIDS Registry. *JAMA* 2000; 284:190-7.
- Patel K, Hernan MA, Williams PL, Seeger JD, McIntosh K, Van Dyke RB, et al. Long-term effectiveness of highly active antiretroviral therapy on the survival of children and adolescents with HIV infection: a 10-year follow-up study. *Clin Infect Dis* 2008; 46:507-15.
- Gortmaker SL, Hughes M, Cervia J, Brady M, Johnson GM, Seage GR 3rd, et al. Effect of combination therapy including protease inhibitors on mortality among children and adolescents infected with HIV-1. *N Engl J Med* 2001; 345:1522-8.
- Janssens B, Raleigh B, Soeung S, Akao K, Te V, Gupta J, et al. Effectiveness of highly active antiretroviral therapy in HIV-positive children: evaluation at 12 months in a routine program in Cambodia. *Pediatrics* 2007; 120:e1134-40.
- Viani RM, Araneta MR, Deville JG, Spector SA. Decrease in hospitalization and mortality rates among children with perinatally acquired HIV type 1 infection receiving highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2004; 39:725-31.
- Goetghebuer T, Haelterman E, Le Chenadec J, Dollfus C, Gibb D, Judd A, et al. Effect of early antiretroviral therapy on the risk of AIDS/death in HIV-infected infants. *AIDS* 2009; 23:597-604.
- Chiappini E, Galli L, Tovo PA, Gabiano C, Lisi C, Gattinara GC, et al. Changing patterns of clinical events in perinatally HIV-1-infected children during the era of HAART. *AIDS* 2007; 21:1607-15.
- Gavin PJ, Yogev, R. The role of protease inhibitor therapy in children with HIV infection. *Paediatr Drugs* 2002;581-607.

10. Hacker MA, Kaida A, Hogg RS, Bastos FI. The first ten years: achievements and challenges of the Brazilian program of universal access to HIV/AIDS comprehensive management and care, 1996-2006. *Cad Saúde Pública* 2007; 23 Suppl 3:S345-59.
11. Okie S. Fighting HIV-lessons from Brazil. *N Engl J Med* 2006; 354:1977-81.
12. Bastos FI, Caceres C, Galvao J, Veras MA, Castilho EA. AIDS in Latin America: assessing the current status of the epidemic and the ongoing response. *Int J Epidemiol* 2008; 37:729-37.
13. Jeena PM, McNally LM, Stobie M, Coovadia HM, Adhikari MA, Petros AJ. Challenges in the provision of ICU services to HIV infected children in resource poor settings: a South African case study. *J Med Ethics* 2005; 31:226-30.
14. Matida LH, Ramos Jr. AN, Moncau JE, Marcopito LF, Sousa-Marques HH, Succi RC, et al. AIDS by mother-to-child transmission: survival analysis of cases followed from 1983 to 2002 in different regions of Brazil. *Cad Saúde Pública* 2007; 23 Suppl 3:S435-44.
15. Matida LH, Marcopito LF, Succi RC, Marques HH, Della-Negra M, Grangeiro A, et al. Improving survival among Brazilian children with perinatally-acquired AIDS. *Braz J Infect Dis* 2004; 8:419-23.
16. Matida LH, Ramos Jr. AN, Heukelbach J, Hearst N. Continuing improvement in survival for children with Acquired Immunodeficiency Syndrome in Brazil. *Pediatr Infect Dis J* 2009; 28:920-2.
17. Camargo Jr. KR, Coeli CM. Reclink: aplicativo para o relacionamento de bases de dados, implementando o método *probabilistic record linkage*. *Cad Saúde Pública* 2000; 16:439-47.
18. Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico AIDST 2008; Ano V, nº. 1.
19. Kaplan EL, Meier P. Non parametric estimation from incomplete observation. *J Am Stat Assoc* 1958; 53:457-81.
20. Kleinbaum DG, Klein M. *Survival analysis - a self-learning text*. 2nd Ed. New York: Springer; 2005.
21. Ministério da Saúde. Critérios de definição de casos de AIDS em adultos e crianças. <http://www.aids.gov.br/data/documents/storedDocuments/%7BB8EF5DAF-23AE-4891-AD36-1903553-A3174%7D/%7B2A9F7D1C-093E-4A04-8380-84ED432964A5%7D/criterios.pdf> (accessed on 13/Nov/2009).
22. Cox DR, Oakes D. *Analysis of survival data*. London: Chapman & Hall; 1984.
23. Marazzi MC, Nielsen-Saines K, Buonomo E, Scarcella P, Germano P, Majid NA, et al. Increased infant human immunodeficiency virus-type one free survival at one year of age in sub-Saharan Africa with maternal use of highly active antiretroviral therapy during breast-feeding. *Pediatr Infect Dis J* 2009; 28:483-7.
24. Sutcliffe CG, Scott S, Mugala N, Ndhlovu Z, Monze M, Quinn TC, et al. Survival from 9 months of age among HIV-infected and uninfected Zambian children prior to the availability of antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2008; 47:837-44.
25. Little K, Thorne C, Luo C, Bunders M, Ngongo N, McDermott P, et al. Disease progression in children with vertically-acquired HIV infection in sub-Saharan Africa: reviewing the need for HIV treatment. *Curr HIV Res* 2007; 5:139-53.
26. Sousa-Marques HH, Couttolenc BF, Latorre MRDO, Aquino MZG, Aveiro MI, Pluciennik AMA. Costs of care provided in a university hospital for children exposed to or infected with the HIV/AIDS. *Cad Saúde Pública* 2007; 23 Suppl 3:S402-13.
27. Barbosa Junior A, Szwarcwald CL, Pascom ARP, Souza Junior PB. Tendências da epidemia de AIDS entre subgrupos sob maior risco no Brasil, 1980-2004. *Cad Saúde Pública* 2009; 25:727-37.
28. Ramos Jr. AN, Matida LH, Saraceni V, Veras MA, Pontes RJ. Control of mother-to-child transmission of infectious diseases in Brazil: progress in HIV/AIDS and failure in congenital syphilis. *Cad Saúde Pública* 2007; 23 Suppl 3:S370-8.
29. Szwarcwald CL, Barbosa Junior A, Souza Junior PR, Lemos KR, Frias PG, Luhm KR, et al. HIV testing during pregnancy: use of secondary data to estimate 2006 test coverage and prevalence in Brazil. *Braz J Infect Dis* 2008; 12:167-72.
30. Succi RCM; Grupo de Estudo da Sociedade Brasileira de Pediatria para Avaliar a Transmissão Materno-Infantil do HIV. Mother-to-child transmission of HIV in Brazil during the years 2000 and 2001: results of a multi-centric study. *Cad Saúde Pública* 2007; 23 Suppl 3:S379-89.
31. Levy JA. HIV pathogenesis: 25 years of progress and persistent challenges. *AIDS* 2009; 23:147-60.
32. Paintsil E, Andiman WA. Update on successes and challenges regarding mother-to-child transmission of HIV. *Curr Opin Pediatr* 2009; 21:94-101.
33. King E, De Silva M, Stein A, Patel V. Interventions for improving the psychosocial well-being of children affected by HIV and AIDS. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; (2):CD006733.
34. Little KE, Bland RM, Newell ML. Vertically acquired paediatric HIV infection: the challenges of providing comprehensive packages of care in resource-limited settings. *Trop Med Int Health* 2008; 13:1098-110.
35. Galvao J. Brazil and access to HIV/AIDS drugs: a question of human rights and public health. *Am J Public Health* 2005; 95:1110-6.
36. Masanja H, Savigny D, Smithson P, Schellenberg J, John T, Mbuya C, et al. Child survival gains in Tanzania: analysis of data from demographic and health surveys. *Lancet* 2008; 371:1276-83.

Submitted on 01/Dec/2009

Final version resubmitted on 20/Apr/2010

Approved on 05/Jul/2010

High occurrence of HIV-positive siblings due to repeated mother-to-child transmission in Brazil

Alberto Novaes Ramos Jr^{a*}, Luiza Harunari Matida^b, Norman Hearst^c, Fabíola Araújo Oliveira^d and Jorg Heukelbach^a

^aDepartment of Community Health, Federal University of Ceará, Fortaleza, Brazil; ^bSTD/AIDS State Program, São Paulo, Brazil; ^cDepartment of Family and Community Medicine, University of California, San Francisco, CA, USA; ^dHealth Department of the City of Cologne, Counselling Center for Sexually Transmitted Diseases including AIDS, Cologne, Germany (Received 9 March 2011; final version received 4 October 2011)

Pregnancies in women without knowledge of their HIV-positive status increase the risk of mother-to-child transmission, and of disease progression. This study aimed to characterize the frequency of multiple pregnancies and of HIV-positive children in the family, during HAART era. We analyzed data of a national multicenter cohort study among Brazilian children with AIDS diagnosed between 1999 and 2002. In total, 945 children and their 928 mothers were included. Five hundred and ninety (64.6%) women had a history of multiple pregnancies, and 49.5% attended prenatal care (mean: 3.5 consultations; SD 3.6). In 483 child cases, HIV status of the sibling was known; 130 (26.9%) of these were infected with HIV. In 38.5% of cases, the child with AIDS included in the cohort study was the first case in the family. Despite the overall positive results of the Brazilian control policy of HIV/AIDS, our study shows that HIV infection in pregnant women was often undetected and that consequently there was a high frequency of repeated HIV-infected children. There is a need to improve comprehensive prenatal and postnatal care of Brazilian women. HIV-affected families are most vulnerable and should be targeted by specific control programs, preventing additional HIV infections in other children.

Keywords: HIV; pregnancy; mother-to-child transmission; pediatric HIV infection; Brazil

Introduction

Women often desire to have children regardless their HIV status (De La Cruz, Davies, & Stewart, 2010; Nóbrega, et al., 2007). However, pregnancies in women without knowledge of HIV infection increase the risk of mother-to-child transmission (MTCT), and of disease progression (Coutsoudis et al., 2010; McConnell et al., 2007). In fact, HIV-positive children can be used as an indicator for the level of implementation of HIV control measures in health services.

For women living with HIV/AIDS, issues related to the occurrence of pregnancy are complex and go beyond biological factors. The existence of multiple pregnancies may be associated with young age, increasing years since HIV diagnosis, clinical status of HIV infection, number of previous live births and abortions, and the partner's desire to have children (Bryant et al., 2007; Johnson, Akwara, Rutstein, & Bernstein, 2009; Nóbrega, et al., 2007). With the widespread availability of HAART, the desire for a child has increased in HIV-positive women (Andia et al., 2009). Issues such as the nonrespect of reproductive rights bring the possibility that in some cases in HIV-infected women advice is coercive against pregnancy, without proper support to

reproductive decisions (De La Cruz, et al., 2010; Malta et al., 2010; Oliveira et al., 2007; Todd et al., 2011). The occurrence of planned and unplanned pregnancies in HIV-infected women and prevention of MTCT should be part of the agenda of health care services, focusing on vulnerable populations (Kaida et al., 2008).

Brazil stands out in the international arena for developing a consistent policy for AIDS control (Ramos Jr., Matida, Hearst & Heukelbach, 2011). In 2006, the number of people living with HIV between 15 and 49 years of age was about 630,000 (0.61%), with a prevalence of 0.41% in women and 0.82% in men. The male/female ratio continuously decreased, from 6.0 in 1989 to 1.6 in 2009. In adolescents (13–19 years) this ratio was found to be as low as 0.8, which means that more females than males are infected in this age group (Brazilian Ministry of Health, 2010a).

Considering that the majority of Brazilian women with HIV/AIDS are of reproductive age and that the desire to have children is common in Brazilian culture (Nóbrega, et al., 2007), this study describes the frequency of multiple pregnancies among Brazilian women who had children with AIDS, and the coexistence of other HIV positive siblings in the family.

*Corresponding author. Email: novaes@ufc.br

2 A.N. Ramos Jr et al.

Methods

Study design and population

We analyzed data of a population-based retrospective cohort study, the “Second National Multicenter Study of Survival among Brazilian Children with AIDS” (Matida, et al. 2011a; Matida, Ramos, Heukelbach, & Hearst, 2009), representative of all 27 Brazilian Federation Units (States and Federal District). Brazilian children under 13 years of age with AIDS who were exposed to HIV by MTCT were eligible.

The study design has been described in detail previously (Matida, et al. 2011a; Matida, et al., 2009). Briefly, 945 children with AIDS diagnosis from 1999 to 2002 were included and followed up until the end of 2007. Cases were identified through the national Information System for Notifiable Diseases of AIDS Cases (*Sistema de Informação de Agravos de Notificação – SINAN-AIDS*). Data were obtained through detailed medical record review and supplemented by interviews with medical care providers. Variables investigated were: year of pregnancy, women’s age at the time of pregnancy, performance of prenatal care, child’s age at AIDS diagnosis, number of siblings, existence of siblings known to be infected with HIV, and information on the first individual diagnosed with HIV in the family.

Data analysis

Categorical variables were expressed in absolute numbers and percentages. Continuous data were expressed as mean values and standard deviations (SD). The statistical analysis was conducted with STATA 11.0 software package (Stata Corporation).

Ethical considerations

The study was approved by the Ethical Review Board of the Reference and Training Center in STD/AIDS (State Government of São Paulo), following the guidelines of the Brazilian Health National Committee.

Results

Of the total of 945 reference children included in data analysis, 361 (38.2%) were born after 1999 and 456 (48.3%) were male. These children had a mean age of 3.2 years (SD 2.61) at the moment of AIDS diagnosis.

Among the 590 of 945 (64.6%) children with siblings, HIV status was available in 483 of the siblings, and 130 of these 483 (26.9%) were HIV-positive. Among the 130 HIV-positive siblings, 73 (56.2%) were born before the reference case in the cohort,

and 57 (43.8%) thereafter. The mean number of siblings among the 590 children was 2.3 (range 1–12; SD 1.68).

There were 17 pairs of siblings with AIDS in the cohort study (34 entries), including one pair of twins. Thus, there were 928 mothers included in analysis. Among the mothers, the mean age at time of birth of the first child with AIDS was 25.6 years (SD 5.5), ranging from 14 to 42 years. A proportion of 49.5% of women attended prenatal care, with a mean number of consultations of 3.5 (SD 3.63; maximum: 15).

In 459 (48.6%) cases the first HIV diagnosis in the family was the father or the mother (outside the period of prenatal care and childbirth). Interestingly, in 364 (38.5%) of cases with AIDS included in the cohort study, the child was the first case in the family. Other situations such as the mother’s HIV diagnosis during childbirth or prenatal care, or in siblings were less common. Figure 1 details the first case in the family, stratified by the presence of siblings.

Discussion

Our study shows that an astonishingly high number of HIV-positive women with a child included in the AIDS cohort study gave birth to another HIV-infected child: more than a quarter of tested siblings were HIV-positive, even with a previous diagnosis of an HIV-infected child in the family. Consequently, the first case in the family often was the child with AIDS, and in less than half of the cases in parents. These data indicate a significant failure of the health services in preventing MTCT during pregnancy and the postpartum period, mainly in the most vulnerable population: women with a child with AIDS by MTCT.

Since the 1990s, the Brazilian health policy supported the expansion and sustainability of actions aimed at preventing MTCT (Brazilian Ministry of Health, 2010b). The measures started with the publication of specific national technical guidelines based on the results of the ACTG 076 protocol in 1994, establishing these as priorities. However, only since 1997 the technical guidelines to reduce MTCT were systematically applied nationwide (Ramos, Matida, Saraceni, Veras, & Pontes, 2007; Matida, et al., 2011b). Initially, the recommendations only included the testing of women at high risk for infection. Later, an advice was included to perform universal testing of pregnant women (Ramos Jr., et al., 2007, Brazilian Ministry of Health, 2010b). A national study conducted in 2002 estimated coverage of 51.6% of HIV testing during pregnancy, with large differences between regions of the country: North and Northeast

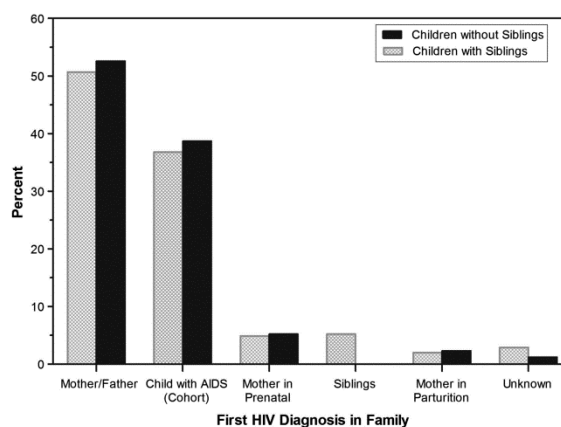


Figure 1. First HIV diagnosis in family, stratified by the presence of siblings.

(24%), Southeast (69%), Central-West (70%), and South (72%) (Souza-Júnior, Szwarcwald, Barbosa-Júnior, Carvalho, & Castilho, 2004). A subsequent national study in 2004 revealed the expansion of prenatal testing coverage to 63%, however, with maintenance of regional and socioeconomic disparities (Szwarcwald & Souza-Júnior, 2006). Finally, a national sentinel study conducted in 2006 based on secondary data showed that 96% of women were undergoing prenatal care at least once; approximately 62% were tested for HIV (Szwarcwald et al., 2008).

Considering that the vast majority of children in this study was born after 1995 (and about half of them after 1997), there was a clear missed opportunity to prevent HIV transmission and to start HAART early. In many cases, this missed opportunity occurred repeatedly and involved not only one child, but also another sibling. Subsequently there was an increased chance for progression to disease and death (Hazra, Siberry, & Mofenson, 2010; Violaro et al., 2008). In Brazil, only slightly more than half of HIV-infected Brazilian women received MTCT interventions in the period (Ramos Jr., et al., 2007).

On the other hand, recent Brazilian studies show an important decrease of MTCT in the country. Nationwide, the rate of MTCT of HIV was estimated at 16% in the period from 1988 to 1993 (Tess, Rodrigues, Newell, Dunn, & Lago, 1998). Another national study estimated transmission rates of 8.6% in 2000 and of 7.1% in 2001, but with greater inequalities among regions (Menezes-Succi, 2007). Another study conducted in 2006 in São Paulo State demonstrated a rate of MTCT of 2.7%, suggesting

the possibility of eventually eliminating this mode of transmission (Matida, et al., 2011b).

This improved control of MTCT takes place in the context of a pronounced decline of the overall fertility rates in the country, from 2.5 of 1000 live births per woman in 1996 to 1.8 in 2006 (Ramos et al., 2011). The reduced fertility rate indicates that Brazilian women are more and more empowered. On the other hand, the heterosexual spread of HIV often leads to more women than men contracting HIV, representing the higher vulnerability of women. The spread of HIV among the female population is an increasing problem in several low and middle income countries with important challenges regarding sexual and reproductive health in the national health systems (Mofenson, 2010; Warszawski et al., 2008), including issues of empowerment and vulnerability of women (Joseph et al., 2010; Nóbrega et al., 2007).

Considering this new scenario, future studies in this area may indicate a different situation in the country, helping to reduce the occurrence of missed opportunities. Other important aspects such as first contact, advice, and respect of the reproductive choices of HIV-infected women should necessarily be incorporated in the analysis of the actions in Brazilian health services (Oliveira et al., 2007; Nóbrega, et al., 2007; Paiva et al., 2007; Segurado & Paiva, 2007).

Our data are subject to limitations, mainly related to the use of retrospective data, which caused missing values and may have affected the quality of analysis. For example, in 18% of cases, the sibling's HIV status was not known. In addition, the existence of siblings may have been underreported. However, the large proportion of children with siblings identified in the

4 A.N. Ramos Jr et al.

study indicates that a considerable number of siblings was included. In addition, only children with AIDS were included in the national cohort study, and thus this population can be considered representative for children with AIDS, but not for Brazil's pediatric HIV-positive population. In the country, AIDS is a notifiable disease, but HIV infection is not. The number of HIV-positive children may be higher and those could have siblings.

Conclusion

Despite the overall positive results of the Brazilian policies, this study shows that in the HAART era, young HIV-infected women are vulnerable and had a high proportion of multiple pregnancies. They often gave birth to more than one HIV-infected child, indicating missed opportunities in the health sector. The diagnosis of HIV in the family was often based on their children with AIDS. There is a need to improve comprehensive health care and prevention of MTCT delivered to all Brazilian women, expanding access to HIV testing in adults, prenatal care, family planning, and support to families. HIV-affected families are most vulnerable and should be targeted by specific control programs, preventing additional HIV infections in other children.

Acknowledgements

This work was carried out by the Fundação São Vicente with technical and financial support of the Ministry of Health/Secretariat of Health Surveillance/Department of STD, Aids and Viral Hepatitis through the Project of International Technical Cooperation AD/BRA/03/H34 between the Brazilian Government and the United Nations Office on Drugs and Crime.

References

- Andia, I., Kaida, A., Maier, M., Guzman, D., Emenyonu, N., Pepper, L., ... Hogg R.S. (2009). Highly active antiretroviral therapy and increased use of contraceptives among HIV-positive women during expanding access to antiretroviral therapy in Mbarara, Uganda. *American Journal of Public Health*, 99(2), 340–347.
- Brazilian Ministry of Health. (2010a). *Boletim Epidemiológico AIDS-DST-Departamento Nacional de DST, Aids e Hepatites Virais* [Epidemiological Bulletin AIDS-STD - STD, AIDS and Viral Hepatitis Department]. Brasília, Brazil: Brazilian Ministry of Health.
- Brazilian Ministry of Health. (2010b). Health Surveillance Secretariat. STD, AIDS and Viral Hepatitis Department. *Targets and Commitments made by Member-States at the United Nations General Assembly Special Session on HIV/AIDS UNGASS – HIV/AIDS: Brazi-*

lian Response 2008/2009. Country Progress Report. Brasília, Brazil: MS. Retrieved from http://www.unaids.org/en/dataanalysis/monitoringcountryprogress/2010progressreportsubmittedbycountries/brazil_2010_country_progress_report_en.pdf

- Bryant, A.S., Leighty, R.M., Shen, X., Read, J.S., Brouwers, P., Turpin, D.B., et al. (2007). Predictors of repeat pregnancy among HIV-1-infected women. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome*, 44(1), 87–92.
- Coutsoudis, A., England, K., Rollins, N., Coovadia, H., Newell, M.L., & Bland, R. (2010). Women's morbidity and mortality in the first 2 years after delivery according to HIV status. *AIDS*, 24(18), 2859–2866.
- De La Cruz, N.G., Davies, S.L., Stewart, K.E. (2010). Religion, relationships and reproduction: Correlates of desire for a child among mothers living with HIV. *AIDS Behaviour*, 15(6), 1233–1242.
- Hazra, R., Siberry, G.K., & Mofenson, L.M. (2010). Growing up with HIV: Children, adolescents, and young adults with perinatally acquired HIV infection. *Annual Review of Medicine*, 61, 169–185.
- Johnson, K.B., Akwara, P., Rutstein, S.O., & Bernstein, S. (2009). Fertility preferences and the need for contraception among women living with HIV: The basis for a joint action agenda. *AIDS*, 23(Suppl. 1), S7–S17.
- Joseph, S., Kielmann, K., Kudale, A., Sheikh, K., Shinde, S., Porter, J., & Rangan, S. (2010). Examining sex differentials in the uptake and process of HIV testing in three high prevalence districts of India. *AIDS Care*, 22(3), 286–295.
- Kaida, A., Gray, G., Bastos, F.I., Andia, I., Maier, M., McIntyre, J., ... Hogg R. (2008). The relationship between HAART use and sexual activity among HIV-positive women of reproductive age in Brazil, South Africa, and Uganda. *AIDS Care*, 20(1), 21–25.
- Malta, M., Todd, C.S., Stibich, M.A., Garcia, T., Pacheco, D., & Bastos, F.I. (2010). Patient-provider communication and reproductive health among HIV-positive women in Rio de Janeiro, Brazil. *Patient Education Counselling*, 81(3), 476–482.
- Matida, L.H., Ramos, Jr., A.N., Moncau, J.E., Marcopito, L.F., Marques, H.H., Succi, R.C., ... Grupo Brasileiro de Estudo da Sobrevida em Crianças com AIDS. (2007). AIDS by mother-to-child transmission: Survival analysis of cases followed from 1983 to 2002 in different regions of Brazil. *Cad Saude Publica*, 23(Suppl 3), S435–444.
- Matida, L.H., Ramos, Jr., A.N., Heukelbach, J., & Hearst, N. (2009). Continuing improvement in survival for children with acquired immunodeficiency syndrome in Brazil. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, 28(10), 920–922.
- Matida, L.H., Ramos, Jr., A.N., Heukelbach, J., Sañudo, A., Succi, R.C., Marques, H.H., ... Hearst, N. (2011a). Improving survival in children with AIDS in Brazil: Results of the second national study, 1999–2002. *Cad Saude Publica*, 27(Suppl 3), S93–S103.
- Matida, L.H., Santos, N.J., Ramos, Jr., A.N., Gianna, M.C., da Silva, M.H., Domingues, C.S., ... Study

- Group of Vertical Transmission of HIV and Syphilis. (2011b). Eliminating vertical transmission of HIV in São Paulo, Brazil: Progress and challenges. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome*, 57(Suppl 3), S164–S170.
- McConnell, M., Bakaki, P., Eure, C., Mubiru, M., Bagenda, D., Downing, R., ... Fowler, M.G. (2007). Effectiveness of repeat single-dose nevirapine for prevention of mother-to-child transmission of HIV-1 in repeat pregnancies in Uganda. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndrome*, 46(3), 291–296.
- Menezes-Succi, R.C. (2007). Mother-to-child transmission of HIV in Brazil during the years 2000 and 2001: Results of a multi-centric study. *Cad Saude Publica*, 23(Suppl 3), S379–S389.
- Mofenson, L.M. (2010). Prevention in neglected subpopulations: Prevention of mother-to-child transmission of HIV infection. *Clinical Infectious Diseases*, 50 (Suppl 3), S130–S148.
- Nóbrega, A.A., Oliveira, F.A., Galvão, M.T., Mota, R.S., Barbosa, R.M., Dourado, I., ... Kerr-Pontes, L.R. (2007). Desire for a child among women living with HIV/AIDS in northeast Brazil. *AIDS Patient Care STDs*, 21(4), 261–267.
- Oliveira, F., Kerr, L., Frota, A., Nóbrega, A., Bruno, Z., Leitão, T., ... Galvão, M. (2007). HIV-positive women in northeast Brazil: Tubal sterilization, medical recommendation and reproductive rights. *AIDS Care*, 19(10), 1258–1265.
- Paiva, V., Santos, N., Franca-Junior, I., Filipe, E., Ayres, J.R., & Segurado, A. (2007). Desire to have children: Gender and reproductive rights of men and women living with HIV: A challenge to health care in Brazil. *AIDS Patient Care STDs*, 21(4), 268–277.
- Ramos, Jr., A.N., Matida, L.H., Hearst, N., & Heukelbach, J. (2011). AIDS in Brazilian children: History, surveillance, antiretroviral therapy and epidemiological transition, 1984–2008. *AIDS Patient Care STDs*, 25(4), 245–255.
- Ramos, Jr., A.N., Matida, L.H., Saraceni, V., Veras, M.A., & Pontes, R.J. (2007). Control of mother-to-child transmission of infectious diseases in Brazil: Progress in HIV/AIDS and failure in congenital syphilis. *Cad Saude Publica*, 23(Suppl 3), S370–S378.
- Segurado, A.C., & Paiva, V. (2007). Rights of HIV positive people to sexual and reproductive health: Parenthood. *Reproduction Health Matters*, 15(29 Suppl), 27–45.
- Souza-Júnior, P.R., Szwarcwald, C.L., Barbosa-Júnior, A., Carvalho, M.F., & Castilho, E.A. (2004). Infecção pelo HIV durante a gestação: Estudo-Sentinelas Parturiente, Brasil, 2002. *Revista de Saude Publica*, 38(6), 764–772.
- Szwarcwald, C.L., & Souza-Júnior, P.R. (2006). Estimativa do número de indivíduos de 15 a 49 anos infectados pelo HIV, Brasil-2004. *Boletim Epidemiológico AIDS e DST-[Janeiro 2006 a junho 2006]*, III(1), 11–15.
- Szwarcwald, C.L., Barbosa-Júnior, A., Souza-Júnior, P.R., Lemos, K.R., Frias, P.G., Luhm, K.R., ... Esteves, M.A. (2008). HIV testing during pregnancy: Use of secondary data to estimate 2006 test coverage and prevalence in Brazil. *Brazilian Journal of Infectious Disease*, 12(3), 167–172.
- Tess, B.H., Rodrigues, L.C., Newell, M.L., Dunn, D.T., & Lago, T.D. (1998). Breastfeeding, genetic, obstetric and other risk factors associated with mother-to-child transmission of HIV-1 in São Paulo State, Brazil. São Paulo Collaborative Study for Vertical Transmission of HIV-1. *AIDS*, 12(5), 513–520.
- Todd, C.S., Stibich, M.A., Laher, F., Malta, M.S., Bastos, F.I., Imbuki, K., ... Gray, G.E. (2011). Influence of culture on contraceptive utilization among HIV-positive women in Brazil, Kenya, and South Africa. *AIDS Behaviour*, 15(2), 454–468.
- Violari, A., Cotton, M.F., Gibb, D.M., Babiker, A.G., Steyn, J., Madhi, S.A., & CHER Study Team. (2008). Early antiretroviral therapy and mortality among HIV-infected infants. *New England Journal of Medicine*, 359(21), 2233–2244.
- Warszawski, J., Tubiana, R., Le Chenadec, J., Blanche, S., Teglas, J.P., Dollfus, C., ... ANRS French Perinatal Cohort. (2008). Mother-to-child HIV transmission despite antiretroviral therapy in the ANRS French Perinatal Cohort. *AIDS*, 22(2), 289–299.



RESEARCH

Open Access

Opportunistic illnesses in Brazilian children with AIDS: results from two national cohort studies, 1983-2007

Alberto N Ramos Jr¹, Luiza H Matida², Norman Hearst³ and Jorg Heukelbach^{1*}

Abstract

Background: HAART has significantly reduced AIDS-related morbidity in children. However, limited evidence is available from developing countries regarding patterns of opportunistic illnesses. We describe these events and their associated factors in children with AIDS in Brazil.

Methods: This study is based on two representative retrospective multi-center cohorts including a total 1,859 children with AIDS, infected via mother-to-child transmission (MTCT), between 1983-2002. Opportunistic illnesses were described and analyzed over time. The association of demographic, clinical and operational data with the occurrence of opportunistic diseases was assessed.

Results: In total, 1,218 (65.5%) had at least one event of an opportunistic disease. Variables significantly associated with occurrence of these events included: region of residence (OR 2.68-11.33, as compared to the Northern region), age < 1 year at diagnosis (OR 2.56, 95% CI 1.81-3.61, $p < 0.001$), and non-performance of MTCT prevention measures (OR 1.58, 95% CI 1.21-2.07, $p < 0.001$). Protective factors included year of HIV diagnosis in the HAART era (OR 0.34, 95% CI 0.15-0.76, $p = 0.009$) and ART use (OR 0.58, 95% CI 0.44-0.77, $p < 0.001$). In both periods bacterial infections represented the most common opportunistic events (58.6 vs. 34.7%; $p < 0.001$), followed by *Pneumocystis jirovecii* pneumonia (21.9 vs. 13.2%; $p < 0.001$), and bacterial meningitis/sepsis (16.8 vs. 7.4%; $p < 0.001$).

Conclusions: Despite the significant reduction in recent years, opportunistic illnesses are still common in Brazilian children with AIDS in the HAART era, especially bacterial diseases. The data reinforce the need for scaling up prevention of MTCT, early diagnosis of infection, and improvement of comprehensive pediatric care.

Background

Over the past 15 years, both morbidity and mortality associated with human immunodeficiency virus (HIV) have been systematically reduced in children. Greater knowledge on the clinical course, early diagnosis of HIV infection, adoption of prophylaxis, improved management of opportunistic diseases, and introduction of anti-retroviral therapy (ART) contributed to this trend [1-4]. New patterns of morbidity associated with chronic diseases have been described recently in HIV-infected individuals [5-7].

The adoption of highly active antiretroviral therapy (HAART) also has had an important role in modifying the natural history of HIV infection in children, characterized by a reduction of the progression to AIDS. The limited evidence available in children exposed to HIV via mother to child transmission (MTCT) shows reduced rates of clinical events in category "C" of CDC revised classification system for HIV infection. Early diagnosis of HIV infection and HAART has led to a reduction in the frequency of opportunistic diseases in children with subsequent reduced number of hospitalizations [4,8-10]. However, severe bacterial infections, mostly pneumonia, were still observed, even in children without severe immunosuppression [11].

Brazil stands out among the developing countries due to its sustained policy of HIV control, with a history of 25 years of a national control program [6]. Since 1996,

* Correspondence: heukelbach@web.de

¹Department of Community Health, School of Medicine, Federal University of Ceará, Rua Professor Costa Mendes 1608, 5º andar-Bloco Didático-Rodolfo Teófilo, CE-CEP: 60430-140, Fortaleza, Ceará, Brazil
 Full list of author information is available at the end of the article



the country guarantees free and universal access to anti-retroviral drugs [6,12]. Additionally, there is an established health service network for qualified management of HIV infection and opportunistic infections [13]. Since the beginning of the HAART era, significant impacts were observed in Brazil, including a significant reduction of MTCT, AIDS-related hospital admissions, morbidity and mortality. Since 1996, there was a downward trend in mortality in this population corresponding to a relative reduction of 63.6% in all children and 71.2% in children under 5 years of age [6]. However, few children, especially those from highly vulnerable families still acquire HIV from their mothers and may develop AIDS. Two national cohort studies have shown an increased survival of these children with AIDS [14-17]. The probability of survival 60 months after diagnosis, which was 53% among those diagnosed with AIDS between 1983 and 1998, increased to 88% between 1999 and 2002 [14].

Few studies have evaluated changes of clinical patterns with the introduction of HAART in children [18]. The aim of this study is to determine the global and specific frequencies of AIDS-defining illnesses and associated factors in the two national Brazilian cohorts of children with AIDS.

Methods

Study Design and Population

This study is based on analysis of two representative multicenter retrospective cohort studies on survival in Brazilian children with AIDS, infected by mother-to-child transmission (MTCT). Both studies followed similar methodological procedures, as described in detail previously [14-17]. Children with HIV/AIDS were defined as those under 13 years of age, based on the national AIDS case definitions in children [6]. In the first cohort, AIDS was defined by the 1994 Brazilian criteria (modified CDC definition and confirmation by signs) [19]; in the second, by the 2003 Brazilian criteria (modified CDC definition [clinical immunodeficiency], confirmation by signs, CD4 criterion [laboratorial immunodeficiency-lymphocyte count, by age strata], death exceptional criterion and death criterion) [6,20].

The first study included 914 Brazilian children with AIDS diagnosed between January 1, 1983 and December 31, 1998. The status of children (dead or alive) was based on the follow-up until death or the end of 2002 [15,17]. The second study was composed of 945 children with AIDS diagnosed between January 1, 1999 and December 31, 2002, followed up until death or the end of 2007 [14,16].

Data analysis

We considered the first clinical event (primary episode) of each opportunistic illness associated with AIDS in

any time of the children follow-up. Based on the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) definition [21] and on the Brazilian guidelines [20], we included 20 severe opportunistic diseases indicative of AIDS (category "C"-CDC revised classification system for HIV infection). The opportunistic diseases considered for analysis are depicted in the Table 1.

Clinical events were diagnosed by pediatricians with experience in management of HIV-1 infection, and data were registered in medical records. We reviewed retrospectively these medical records regarding the clinical events. To establish the diagnosis, we followed the Brazilian criteria for definition of AIDS cases in children, based on presumptive and/or definitive diagnosis [20]. We analyzed separately invasive bacterial infection, including or not bacterial meningitis or sepsis. The first group represents largely cases with severe pneumonia.

We verified the occurrence of these opportunistic diseases in the pre-HAART (< 1995) and HAART eras (1996-2007), using 1996 as a cut point. Odds ratios (OR) with their respective 95% confidence intervals (95% CI) were calculated for quantitative comparison of relative frequencies. Additionally, we analyzed variables possibly associated with the occurrence of AIDS-defining diseases. Brazilian regions (child's residence), gender, birth cohort (< 1988, 1989-1995, and 1996-2002), age group (< 1, 1-5, and 6-12 years of age in HIV diagnosis), ART use (in any time), year of ART initiation (< 1996, and 1996-2002), vital status (alive or dead), prenatal care, breast-feeding, and MTCT prophylaxis. Chi-squared and Fisher's exact tests were used where applicable. Statistical analysis was done with the STATA 11.0 software package (Stata Corporation, College Station, USA).

Ethical considerations

Both studies were approved by the Ethical Review Board of the Center for Reference and Training in STD/AIDS of São Paulo State, following the guidelines of the National Health Council.

Results

Epidemiological and demographic characteristics of children included in the analysis are detailed in Table 2. Among these 1,859 children, about half resided in Brazil's Southeast region. The majority was aged 1-5 years at diagnosis, with more than two thirds still alive at the end of follow-up. In total, 1,321 (75.2%) of cases were diagnosed at an advanced stage as defined by category "C". Most cases had their AIDS diagnosis established between 1996-2002 and at some point used ART for HIV infection treatment during follow-up, mainly during 1996-2002. A high proportion of mothers had received prenatal care and breast-fed; MTCT preventive measures were not used in the majority of cases (Table 2).

Table 1 Listing and characteristics of selected AIDS-defining illness in children from the two Brazilian cohorts

AIDS-Defining Illness	Characteristics
AIDS Wasting syndrome	HIV-related
Bacterial infections (excluding meningitis or sepsis)	Severe, multiple or recurrent (at least 2 confirmed episodes, 2-year): pneumonia, bone/joint infection, abscess of internal organs, excluding otitis media, abscesses of skin and mucous membranes and catheter-related infections
Bacterial meningitis or sepsis	Severe, multiple or recurrent (at least 2 confirmed episodes, 2-year)
Candidiasis	Esophageal, trachea, bronchi or lungs
Coccidioidomycosis	Disseminated
Cryptococcosis	Extrapulmonary
Cryptosporidiosis	Chronic intestinal, with diarrhea persisting for > 1 month
Cytomegalovirus disease	Onset of symptoms after 1 month of age, at a site other than liver, spleen or lymph nodes
Disseminated mycobacterial disease	<i>Mycobacterium avium</i> complex or disease caused by <i>Mycobacterium kansasii</i> , at a site other than lungs, skin or cervical/hilar lymph nodes (except tuberculosis or Hansen's disease)
Encephalopathy	HIV-related
Herpes simplex virus	Chronic ulcer(s) in the bronchi, lungs or gastrointestinal tract
Herpes simplex virus, mucocutaneous	Persisting for > 1 month affecting children > 1 month of age
Disseminated histoplasmosis	At a site other than exclusively pulmonary or cervical/hilar lymph nodes
Isosporiasis	Chronic intestinal, persisting for > 1 month
Kaposi's sarcoma	Human herpes virus 8-related
Lymphoma	Primary, in brain or lymphoma, non-Hodgkin B-cell lymphoma (unknown immunologic phenotype) and other lymphomas: large or small, non-cleaved cells (Burkitt or non-Burkitt) or immunoblastic malignant lymphoma no further specified
<i>Pneumocystis jirovecii</i> pneumonia	Interstitial pneumonia
Progressive multifocal leukoencephalopathy	JC virus-related
Salmonella	Sepsis, recurrent (non-typhoid)
Toxoplasmosis of brain	Encephalitis with onset after 1 month of age

About two thirds of children presented opportunistic infections during the observation period with a significantly lower occurrence of at least one of these events in the second cohort (OR 0.25, 95% CI 0.20-0.30 $p < 0.001$). The bivariate analysis of factors associated with the occurrence of opportunistic infections is depicted in Table 2. The most important factors associated were: region of residence within in Brazil (OR 2.68-11.33, as compared to the Northern region), low age at diagnosis (OR 2.56), and performance of MTCT prevention measures (OR 1.58). The use of ART has a protective effect. Children of the second cohort study and those diagnosed after HAART availability also developed significantly less opportunistic illnesses. Gender, pre-natal care and breastfeeding were not significantly associated with the occurrence of opportunistic diseases (Table 2).

Among the 1,218 children with at least one opportunistic disease, in most cases this disease was defined by presumptive diagnosis: 651 children (88.2%) in the first cohort, and 383 (79.8%) in the second (OR 1.90, 1.39-2.59, $p < 0.001$). The occurrence of specific opportunistic illnesses is presented in Table 3. In both pre-HAART and HAART eras, bacterial infections (excluding meningitis and sepsis) were the most frequent events (58.6% vs. 34.7%), followed by *P. jirovecii* pneumonia

(21.9% vs. 13.2%) and bacterial meningitis/sepsis (16.8% vs. 7.4%). We observed a decreased proportion of cases in the second cohort, as compared to the period < 1988. Considering the pre-HAART and HAART eras, a significant decrease was also observed (OR 0.29, 0.23-0.37, $p < 0.001$) (Table 3).

The analysis related to HIV infection diagnosis in the pre-HAART and HAART eras shows a statistically significant reduction for invasive bacterial infection meningitis, *P. jirovecii* pneumonia, bacterial meningitis or sepsis, cryptosporidiosis, and cryptococcosis (Table 2). There were no reported cases of disseminated coccidioidomycosis and disseminated histoplasmosis in both periods, and no cases of progressive multifocal leukoencephalopathy in the HAART era (Table 3).

Discussion

This study represents the first population-based evidence regarding the occurrence and trends of opportunistic illnesses in Brazilian children with AIDS [12,16]. The second national cohort study showed a higher proportion of children exposed to HAART, as compared to the first study (65% vs. 35%). However, despite the significant reduction, opportunistic illnesses still were important for AIDS-related morbidity, with more than

Table 2 Epidemiological and demographic characteristics of children, and bivariate analysis of factors associated with first event of opportunistic illnesses

		Total N (%)	Opportunistic illness N (%)	OR (95% CI)	p
Total	-	1859 (100.0)	1218 (65.5%)	-	-
Study cohort	1983-1998	914 (49.2)	738 (80.7)	ref	
	1999-2002	945 (50.8)	480 (50.8)	0.25 (0.20-0.30)	< 0.001
Brazilian region (residence)	North	107 (5.8)	23 (21.5)	ref	
	Northeast	288 (15.5)	122 (42.4)	2.68 (1.62-4.46)	< 0.001
	Southeast	931 (50.1)	704 (75.6)	11.33 (7.51-17.09)	< 0.001
	South	395 (21.2)	267 (67.6)	7.62 (4.78-12.13)	< 0.001
Gender	Central-West	138 (87.4)	102 (73.9)	10.35 (5.89-18.18)	< 0.001
	Male	909 (48.9)	594 (65.3)	ref	
Birth cohort	Female	950 (51.1)	624 (65.7)	1.02 (0.84-1.23)	0.88
	< 1988	155 (8.3)	127 (81.9)	ref	
Age Group, HIV diagnosis	1989-1995	819 (44.1)	582 (71.1)	0.54 (0.35-0.83)	0.006
	1996-2002	885 (47.6)	509 (57.5)	0.30 (0.20-0.45)	< 0.001
	< 1 year	667 (35.9)	515 (77.2)	2.56 (1.81-3.61)	< 0.001
Year, HIV diagnosis	1-5 years	1020 (54.9)	605 (59.3)	1.10 (0.79-1.53)	0.62
	6-12 years	172 (9.3)	98 (57.0)	ref	
	< 1988	35 (1.9)	28 (80.0)	ref	
ART use	1989-1995	544 (29.3)	449 (82.5)	1.18 (0.50-2.78)	0.65
	1996-2002	1280 (68.9)	741 (57.9)	0.34 (0.15-0.76)	0.009
Year, ART initiation	Yes	1555 (83.6)	990 (63.7)	0.58 (0.44-0.77)	< 0.001
	No	304 (16.4)	228 (75.0)	ref	
Children status	< 1996	314 (20.2)	259 (82.5)	ref	
	1996-2002	1241 (79.8)	731 (58.9)	0.30 (0.23-0.41)	< 0.001
Prenatal care	Alive	1226 (68.9)	695 (56.7)	0.26 (0.20-0.33)	< 0.001
	Dead	554 (31.1)	463 (83.6)	ref	
Breast-feeding	Yes	818 (76.6)	533 (65.2)	1.07 (0.80-1.44)	0.65
	No	250 (23.4)	159 (63.6)	ref	
MTCT prophylaxis	Yes	969 (78.7)	628 (64.8)	0.92 (0.69-1.22)	0.56
	No	262 (21.3)	175 (66.8)	ref	
	Yes	254 (15.3)	139 (54.7)	ref	
	No	1404 (84.7)	922 (65.7)	1.58 (1.21-2.07)	0.001

half of the children with at least one event in the more recent cohort.

The impact of HAART on the reduction of progression to AIDS in children has been described repeatedly [2,3,5,8,10,22-24], even in developing countries [25-27]. However, few population-based studies have evaluated changes in the pattern of occurrence of diseases associated with HIV/AIDS [11,18,28,29]. Our data show a significant reduction in occurrence of all opportunistic illness in the HAART era: children that were born, or diagnosed with HIV/AIDS or had ART initiation after 1996 consistently and significantly reducing the chances of having opportunistic illness. However we identified a persisting relative importance of some specific events such as invasive bacterial diseases. A study conducted in Italy in a cohort of 1,402 children exposed to HIV through MTCT and representative of the pre-HAART

(1985-1995) and HAART (1996-2000 and 2001-2005) periods showed the progressive reduction in the rate of specific clinical events, similar to our study with persisting high rates of serious bacterial infections, particularly pneumonia [11]. In Brazil, a previous study conducted in Minas Gerais State (Southeast region) in a referral center showed that the effectiveness of HAART was associated with significant reduction in the incidence of opportunistic infections in 371 children observed between 1989 and 2003 [18]. However, these data were not representative for the AIDS population.

In contrast to these previous studies, we observed that about 1/7 of children still presented *P. jirovecii* pneumonia in the HAART era reflecting the late diagnosis and management of HIV infection, despite the significant reduction in the incidence of this event. In our study cryptosporidiosis was significantly reduced (more than

Table 3 Occurrence of first event of opportunistic illnesses in the two Brazilian national cohorts of children with AIDS (n = 1,859)

Opportunistic illness	Total N (%)	Cohort-HIV Diagnosis		OR (95% CI)	P
		Pre-HAART Era N (%)	HAART Era N (%)		
Invasive bacterial infection (excluding meningitis and septicemia)	791 (42.6)	359 (58.6)	432 (34.7)	2.66 (2.19-3.24)	< 0.001
<i>P. jirovecii</i> pneumonia	298 (16.0)	134 (21.9)	164 (13.2)	1.85 (1.44-2.37)	< 0.001
Bacterial meningitis or sepsis	195 (10.5)	103 (16.8)	92 (7.4)	2.53 (1.89-3.39)	< 0.001
Wasting syndrome	179 (9.6)	91 (10.0)	88 (9.3)	1.09 (0.80-1.48)	0.637
HIV encephalopathy	145 (7.8)	54 (8.8)	91 (7.3)	1.23 (0.86-1.74)	0.270
Cytomegalovirus infection	106 (5.7)	40 (6.5)	66 (5.3)	1.25 (0.83-1.87)	0.289
Candidiasis	101 (5.4)	35 (5.7)	66 (5.3)	1.08 (0.71-1.65)	0.744
Cryptosporidiosis	50 (2.7)	36 (5.9)	14 (1.1)	5.49 (3.13-9.62)	< 0.001
Herpes simplex, gingivostomatitis	39 (2.1)	20 (2.2)	19 (2.0)	1.09 (0.58-2.06)	0.872
Cerebral toxoplasmosis	33 (1.8)	13 (2.1)	20 (1.6)	1.33 (0.66-2.68)	0.457
Herpes simplex, mucocutaneous	25 (1.3)	10 (1.6)	15 (1.2)	1.36 (0.61-3.04)	0.521
Disseminated mycobacterial disease	22 (1.2)	9 (1.5)	13 (1.0)	1.41 (0.60-3.31)	0.494
Isosporiasis	21 (1.1)	11 (1.2)	10 (1.1)	1.14 (0.48-2.69)	0.829
Lymphoma	17 (0.9)	7 (1.1)	10 (0.8)	1.43 (0.54-3.75)	0.450
Cryptococcosis	15 (0.8)	10 (1.6)	5 (0.4)	4.12 (1.52-11.14)	0.010
Kaposi's sarcoma	3 (0.2)	2 (0.3)	1 (0.1)	4.08 (0.44-37.42)	0.254
Leukoencephalopathy	3 (0.2)	3 (0.5)	0 (0.0)	-	-
Salmonellosis	2 (0.1)	1 (0.2)	1 (0.1)	2.03 (0.13-30.79)	0.551
Histoplasmosis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	-
Coccidioidomycosis	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	-	-

five times), as observed in other studies [11,29]. For other diseases (excluding cryptococcosis), despite the indication of reduction in the proportion of cases in the second period, there was not a significant difference between the periods.

Children with AIDS diagnosed between 1996-2002 had a three times lower odds of having opportunistic infections, as compared to those born before the release of any ARV. Thus, they had the chance to be treated with ARV, even in advanced stages of HIV infection [6,13,14].

Operational issues related to health services examined in this study, as the realization of prenatal care and adoption of breastfeeding were not significantly associated with the occurrence of opportunistic events, the first guidelines for management of HIV infection and opportunistic diseases were published in 1994, and the first therapeutic consensus was established in 1996. Expanded further actions for the prevention of MTCT have occurred since 1999 [6]. Despite these advances in national policy for control of HIV [13,30], there are indications of operational failures in these procedures [30-32]. Additionally, regional differences are important factors that contribute in Brazil to sustain a non-favorable outcome [16,17,30]. Our study points to a statistically significant association between non-performance of any measure aimed at the prevention of MTCT (prenatal or childbirth or child) and the occurrence of

these clinical events. Approximately one seventh of the children had undergone some of the interventions to prevent MTCT, but still acquired HIV and developed AIDS. Probably, ongoing care and routine monitoring of children exposed to HIV would have prevented opportunistic illnesses in these cases. The vast majority of children in this study was born after 1995 (and about half of them after 1997), after wide implementation of MTCT control measures, evidencing a missed opportunity to prevent HIV transmission and to start HAART early.

We identified a positive association between the occurrences of opportunistic illnesses in all regions of the country compared with the North region, mainly in the Southeast where the epidemic is consolidated since the very beginning [30]. It is noteworthy that the North region had the lowest proportion of AIDS cases in the two periods (2% vs. 9%). After the period analyzed in these two cohorts, the North had a progressive increasing of incidence and mortality rates related to AIDS, which may have led to changes in the relative occurrence of these events when comparing regions [13,33].

Children aged < 1 year of age had a higher frequency of opportunistic illness compared with children aged 1-5 and 6-12 years. This population of children is known to progress more rapidly to AIDS, with strong evidence of efficacy of early treatment [4,8,34], which indicates the need for earlier interventions for the treatment of HIV

infection. Based on this evidence, since 2009 Brazil has adopted measures on their therapeutic guidelines recommending the treatment of all HIV infected children < 1 year of age regardless of clinical symptoms, immunological classification or HIV viral load [35].

This study is based on the two unique national cohorts of children with AIDS for survival analysis with a representative number of children with AIDS in the country and its regions. Considering the sheer magnitude of the analyzed period (1983-2007), measures adopted for data collection were standardized, with a systematic review of all data collected, and minimizing the effects related to changes in criteria for AIDS cases definition, management/diagnosis of opportunistic infections and ART.

The present study has limitations beyond those already identified and described extensively in our previous publications on the topic [14-17]. Children in both cohorts had differing criteria for AIDS case definition, with greater sensitivity in the last one [6]. This may underestimate the occurrence of opportunistic diseases in this cohort. The presumptive diagnosis in health services may be related to difficulties of clinical diagnosis in some cases, the nature of each specific disease, technical conditions, such as provision of technical conditions for complementary diagnosis and experience of medical professionals with HIV/AIDS in children. Moreover, issues such as underreporting of clinical events and drop-out of some children during the periods specified in the two survival studies may have biased our results.

Considering the study period (1983-2007) and the advance of the Brazilian policy for the control and management of HIV infection/AIDS even after the introduction of HAART, the period after 2002 may have possibly a different pattern of occurrence of opportunistic conditions, indicating the need for further studies.

Conclusions

The present study provides evidence for the reduction of morbidity related to AIDS-defining opportunistic illnesses in Brazilian children exposed to HIV through MTCT. This result reflects a period of further consolidation of HAART in a developing country with extensive commitment of the public sector to providing treatment. Bacterial diseases remain the most important opportunistic disease. Our study emphasizes the need to continually expand efforts to prevent MTCT of HIV, early diagnosis of infection, and improved care of pediatric AIDS patients.

Acknowledgements and funding

The authors thank: the Brazilian Study Group on Survival of Children with AIDS technical coordinating team included Alberto Novaes Ramos Jr., Heloisa H. S. Marques, Jörg Heukelbach, Luiza H. Matida (Coordinator),

Marinella D. Negra, Norman Hearst, and Regina C. M. Succi. This work was carried out by the Fundação São Vicente (Fundav) with technical and financial support of the Ministry of Health/Secretariat of Health Surveillance/ Department of STD, Aids and Viral Hepatitis through the Project of International Technical Cooperation AD/BRA/03/H34 between the Brazilian Government and the United Nations Office on Drugs and Crime-UNODC. JH is research fellow from the National Council for Scientific and Technological Development (CNPq), an agency linked to the Ministry of Science and Technology (MCT), Brazil.

Author details

¹Department of Community Health, School of Medicine, Federal University of Ceará, Rua Professor Costa Mendes 1608, 5º andar-Bloco Didático-Rodolfo Teófilo; CE-CEP: 60430-140, Fortaleza, Ceará, Brazil. ²STD/AIDS State Program, São Paulo, Brazil. ³Department of Family and Community Medicine, University of California, San Francisco, USA.

Authors' contributions

ANRJ participated in the study concept and design, had full access to all of the data, carried out acquisition, analysis, and interpretation of the data, drafted the manuscript. LHM participated in the study conception and design, and acquisition of data; had full access to all of the data, carried out interpretation of the data, revising critically the manuscript. NH carried out interpretation of the data, revising critically the manuscript. JH participated in the study concept and design, had full access to all of the data, carried out analysis, and interpretation of the data, drafted the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Received: 3 March 2011 Accepted: 18 July 2011 Published: 18 July 2011

References

- Brady MT, Oleske JM, Williams PL, Elgie C, Mofenson LM, Dankner WM, Van Dyke RB: **Declines in mortality rates and changes in causes of death in HIV-1-infected children during the HAART era.** *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010, **53**:86-94.
- Judd A, Doerholt K, Tookey PA, Sharland M, Riordan A, Menson E, Novelli V, Lyall EG, Masters J, Tudor-Williams G, Duong T, Gibb DM: **Collaborative HIV Paediatric Study (CHIPS), National Study of HIV in Pregnancy and Childhood (NSHPC): Morbidity, mortality, and response to treatment by children in the United Kingdom and Ireland with perinatally acquired HIV infection during 1996-2006: planning for teenage and adult care.** *Clin Infect Dis* 2007, **45**:918-924.
- Palladino C, Bellon JM, Jarrin I, Gurbindo MD, De Jose MI, Ramos JT, Gonzalez-lome MI, Mellado MJ, Beceiro J, Del Amo J, Munoz-Fernandez MA: **Impact of highly active antiretroviral therapy (HAART) on AIDS and death in a cohort of vertically HIV type 1-infected children: 1980-2006.** *AIDS Res Hum Retroviruses* 2009, **25**:1091-1097.
- Violari A, Cotton MF, Gibb DM, Babiker AG, Steyn J, Madhi SA, Jean-Philippe P, McIntyre JA: **Early antiretroviral therapy and mortality among HIV-infected infants.** *N Engl J Med* 2008, **359**:2233-2244.
- Hazra R, Siberry GK, Mofenson LM: **Growing up with HIV: children, adolescents, and young adults with perinatally acquired HIV infection.** *Annu Rev Med* 2010, **61**:169-185.
- Ramos AN Jr, Matida L, Hearst N, Heukelbach J: **AIDS in Brazilian Children: History, Surveillance, Antiretroviral Therapy and Epidemiological Transition, 1984-2008.** *Aids Pat Care STD* 2011, **25**:245-255.
- Pacheco AG, Tuboi SH, Faulhaber JC, Harrison LH, Schechter M: **Increase in non-AIDS related conditions as causes of death among HIV-infected individuals in the HAART era in Brazil.** *PLoS One* 2008, **3**:e1531.
- Goetghebuer T, Haelterman E, Le Chenadec J, Dollfus C, Gibb D, Judd A, Green H, Galli L, Ramos JT, Giaquinto C, Warszawski J, Levy J, for the European Infant Collaboration group: **Effect of early antiretroviral therapy on the risk of AIDS/death in HIV-infected infants.** *AIDS* 2009, **23**:597-604.
- Vandermaelen A, Barlow P, Manigart Y, Hainaut M, Goetghebuer T, Levy J, Gerard M, Rozenberg S: **Optimal management of HIV-infected women during pregnancy and delivery: an audit of compliance with recommendations.** *J Womens Health (Larchmt)* 2009, **18**:1881-1887.

10. Zanchetta M, Anselmi A, Vendrame D, Rampon O, Giaquinto C, Mazza A, Accapezzato D, Barnaba V, De Rossi A: **Early therapy in HIV-1-infected children: effect on HIV-1 dynamics and HIV-1-specific immune response.** *Antivir Ther* 2008, **13**:47-55.
11. Chiappini E, Galli L, Tovo PA, Gabiano C, Lisi C, Gattinara GC, Esposito S, Viganò A, Giaquinto C, Rosso R, Guarino A, de Martino M: **Changing patterns of clinical events in perinatally HIV-1-infected children during the era of HAART.** *AIDS* 2007, **21**:1607-1615.
12. Nunn AS, da Fonseca EM, Bastos FI, Gruskin S: **AIDS treatment in Brazil: impacts and challenges.** *Health Aff (Millwood)* 2009, **28**:1103-1113.
13. Brazilian Ministry of Health: **Brazilian Targets and Commitments made by Member States at the United Nations General Assembly Special Session on HIV/AIDS UNGASS-HIV/AIDS: Brazilian Response 2008-2009 Country Progress Report, March 2010.** Brasília: BMOH; 2010, 1-150 [http://www.unaids.org/en/dataanalysis/monitoringcountryprogress/2010progressreportsubmittedbycountries/brazil_2010_country_progress_report_en.pdf].
14. Matida LH, Ramos AN Jr, Heukelbach J, Sanudo A, Succì RCM, Marques HH, Negra MD, Hearst N: **Improving survival in children with AIDS in Brazil: results of the second national study, 1999-2002.** *Cad Saude Publica* 2011, **27**(Suppl 3):S93-103.
15. Matida LH, Marcopito LF, Succì RC, Marques HH, Della Negra M, Grangero A, Hearst N: **Improving survival among Brazilian children with perinatally-acquired AIDS.** *Braz J Infect Dis* 2004, **8**:419-423.
16. Matida LH, Ramos AN Jr, Heukelbach J, Hearst N: **Continuing improvement in survival for children with acquired immunodeficiency syndrome in Brazil.** *Pediatr Infect Dis J* 2009, **28**:920-922.
17. Matida LH, Ramos AN Jr, Moncau JE, Marcopito LF, Marques HH, Succì RC, Della Negra M, Hearst N: **AIDS by mother-to-child transmission: survival analysis of cases followed from 1983 to 2002 in different regions of Brazil.** *Cad Saude Publica* 2007, **23**(Suppl 3):S435-444.
18. Candiani TM, Pinto J, Cardoso CA, Carvalho IR, Dias AC, Carneiro M, Goulart EA: **Impact of highly active antiretroviral therapy (HAART) on the incidence of opportunistic infections, hospitalizations and mortality among children and adolescents living with HIV/AIDS in Belo Horizonte, Minas Gerais State, Brazil.** *Cad Saude Publica* 2007, **23**(Suppl 3):S414-423.
19. Brazilian Ministry of Health: **Revisão da definição nacional de caso de AIDS em crianças, Brasil.** Brasília: BMOH; 1994, 1-12.
20. Brazilian Ministry of Health: **Crítérios de definição de casos de aids em adultos e crianças, Brasil, 2003.** Brasília: BMOH; 2004, 1-56 [http://www.aids.gov.br/sites/default/files/criterios_aids_2004.pdf].
21. Centers for Disease Control and Prevention: **1994 Revised Classification System for Human Immunodeficiency Virus Infection in Children Less Than 13 Years of Age.** *MMWR* 1994, **43**(RR-12):1-10.
22. Weinberg A, Dickover R, Britto P, Hu C, Patterson-Bartlett J, Kraimer J, Gutzman H, Shearer WT, Rathore M, McKinney R: **Continuous improvement in the immune system of HIV-infected children on prolonged antiretroviral therapy.** *AIDS* 2008, **22**:2267-2277.
23. Patel K, Ming X, Williams PL, Robertson KR, Oleske JM, Seage GR: **Impact of HAART and CNS-penetrating antiretroviral regimens on HIV encephalopathy among perinatally infected children and adolescents.** *AIDS* 2009, **23**:1893-1901.
24. Patel K, Hernan MA, Williams PL, Seeger JD, McIntosh K, Van Dyke RB, Seage GR: **Long-term effectiveness of highly active antiretroviral therapy on the survival of children and adolescents with HIV infection: a 10-year follow-up study.** *Clin Infect Dis* 2008, **46**:507-515.
25. Ciaranello AL, Chang Y, Margulis AV, Bernstein A, Bassett IV, Losina E, Walensky RP: **Effectiveness of pediatric antiretroviral therapy in resource-limited settings: a systematic review and meta-analysis.** *Clin Infect Dis* 2009, **49**:1915-1927.
26. Janssens B, Raleigh B, Soeung S, Akao K, Te V, Gupta J, Van MC, Ford N, Nouhin J, Nrirenet E: **Effectiveness of highly active antiretroviral therapy in HIV-positive children: evaluation at 12 months in a routine program in Cambodia.** *Pediatrics* 2007, **120**:e1134-1140.
27. Sutcliffe CG, van Dijk JH, Bolton C, Persaud D, Moss WJ: **Effectiveness of antiretroviral therapy among HIV-infected children in sub-Saharan Africa.** *Lancet Infect Dis* 2008, **8**:477-489.
28. Gray L, Newell ML, Thorne C, Peckham C, Levy J: **Fluctuations in symptoms in human immunodeficiency virus-infected children: the first 10 years of life.** *Pediatrics* 2001, **108**:116-122.
29. Gona P, Van Dyke RB, Williams PL, Dankner WM, Chernoff MC, Nachman SA, Seage GR: **Incidence of opportunistic and other infections in HIV-infected children in the HAART era.** *JAMA* 2006, **296**:292-300.
30. Ramos AN Jr, Matida LH, Saraceni V, Veras MA, Pontes RJ: **Control of mother-to-child transmission of infectious diseases in Brazil: progress in HIV/AIDS and failure in congenital syphilis.** *Cad Saude Publica* 2007, **23**(Suppl 3):S370-378.
31. Veloso VG, Portela MC, Vasconcellos MT, Matzenbacher LA, Vasconcelos AL, Grinsztejn B, Bastos FI: **HIV testing among pregnant women in Brazil: rates and predictors.** *Rev Saude Publica* 2008, **42**:859-867.
32. Barcellos C, Acosta LM, Lisboa E, Bastos FI: **Surveillance of mother-to-child HIV transmission: socioeconomic and health care coverage indicators.** *Rev Saude Publica* 2009, **43**:1006-1014.
33. Brazilian Ministry of Health: **Boletim Epidemiológico AIDS-DST, Ano VI nº 01-27ª a 52ª semanas epidemiológicas-julho a dezembro de 2008-01ª a 26ª semanas epidemiológicas-janeiro a junho de 2009.** Brasília: BMOH; 2009, 1-67 [<http://www.aids.gov.br/publicacao/boletim-epidemiologico-2010>].
34. Diaz C, Hanson C, Cooper ER, Read JS, Watson J, Mendez HA, Pitt J, Rich K, Smeriglio V, Lew JF: **Disease progression in a cohort of infants with vertically acquired HIV infection observed from birth: the Women and Infants Transmission Study (WITS).** *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retroviral* 1998, **18**:221-228.
35. Brazilian Ministry of Health: **Recomendações para Terapia Antirretroviral em Crianças e Adolescentes Infectados pelo HIV: manual de bolso 2009, Série Manuais, n. 85.** Brasília: BMOH; 2009, 1-213 [http://www.aids.gov.br/sites/default/files/consenso_pediatico.pdf].

doi:10.1186/1742-6405-8-23

Cite this article as: Ramos et al.: Opportunistic illnesses in Brazilian children with AIDS: results from two national cohort studies, 1983-2007. *AIDS Research and Therapy* 2011 **8**:23.

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

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

Submit your manuscript at
www.biomedcentral.com/submit



*Title Page
[Common.Links.ClickHereToDownload](#)

Late stage diagnosis of HIV infection in Brazilian children: evidence from two national cohort studies

Alberto Novaes Ramos Jr¹; Luiza Harunari Matida²; Norman Hearst³; Carlos
Henrique Alencar⁴; Jorg Heukelbach⁵

Address correspondence to:

Alberto Novaes Ramos Jr.

Departamento de Saúde Comunitária, Faculdade de Medicina, Universidade
Federal do Ceará; Rua Professor Costa Mendes 1608, 5º andar - Bloco Didático -
Rodolfo Teófilo; Fortaleza, Ceará, CE - CEP: 60430-140, Brazil

Phone/Fax: +55 85 33668045

E-mail: novaes@ufc.br

¹ Department of Community Health, School of Medicine, Federal University of Ceará, Fortaleza, Brazil. E-mail: novaes@ufc.br

² São Paulo State STD/AIDS Control Program, São Paulo, Brazil. E-mail: lmatica@gmail.com

³ Department of Family & Community Medicine, University of California, San Francisco, USA. E-mail: nhearst@hotmail.com

⁴ Department of Community Health, School of Medicine, Federal University of Ceará, Fortaleza, Brazil. E-mail: carllosalencar@hotmail.com

⁵ Department of Community Health, School of Medicine, Federal University of Ceará, Fortaleza, Brazil. E-mail: heukelbach@web.de

1 Introduction

2

3 The implementation of diagnosis of HIV infection in pregnant women in national health systems is
4 a fundamental strategy for preventing transmission to the offspring [24]. In addition, early and
5 appropriate HIV diagnosis expands the possibilities of delaying the progression to AIDS and death
6 in children [1,10]. In fact, early antiretroviral treatment (ART) in children has been shown to be
7 associated with long-term control of HIV-1 replication and better clinical and immunological
8 outcomes [14,39,41].

9 Thus, HIV replication plays an important role in disease pathogenesis [16,41]. In US children
10 under 1 year of age, highly active antiretroviral therapy (HAART) was shown to reduce mortality
11 by 76%, and progression of infection by 75% [39]. Consequently, the natural course of HIV
12 infection in children changes [14]. New clinical and epidemiological patterns are observed, both in
13 developed countries [30], and in developing countries [7].

14 In Brazil, the national policy of HIV/AIDS control has been considered an international
15 benchmark, particularly for developing countries [27]. Since 1996, the Brazilian nation guarantees
16 free access to HAART for all people with definite indication [33]. As a result, there are clear
17 tendencies of reduced mother to child transmission (MTCT) of HIV, hospitalizations and general
18 morbidity, and mortality related to AIDS [4,13,32-35]. In the country, two retrospective cohort
19 studies (one in children with AIDS diagnosed in the period 1983-1998, and another in 1999-2002)
20 have shown a significant increase in the probability of survival after 60 months, of 52.8% and
21 88.3%, respectively [20]. However, a population-based study conducted in 84,694 patients aged 15
22 years or older showed a high proportion of patients initiating HAART only at an advanced stage of
23 HIV infection [36]. This scenario reinforces the need to review strategies aimed at ensuring the
24 early diagnosis within the health services network of the Brazilian Unified Health System (*Sistema*
25 *Único de Saúde* - SUS).

26 For the child population (< 13 years of age), there are no population-based studies in the country
27 that would signal temporal patterns for the timing of HIV infection diagnosis. This study examined
28 patterns of late stage diagnosis of AIDS based on data from the abovementioned two national
29 cohort studies on children.

30

31

32 METHODS

33

34 *Study Design and Population*

35 This study is based on data from two multicenter retrospective cohort survival studies of Brazilian
36 children with AIDS. Both studies are historical cohorts, with methodology described in detail
37 previously [18,19,21]. Children with HIV/AIDS were defined as those under 13 years of age,
38 based on the national AIDS case definition in children [33]. The two children cohorts were based
39 on probability samples obtained from the national database of reported AIDS cases (Information
40 System for Notifiable Diseases - *Sistema de Informação de Agravos de Notificação* / SINAN), and
41 composed by children with AIDS infected via MTCT of HIV.

42 A total of 1,859 children with AIDS were included, 914 (49.2%) from the first study, and 945
43 (50.8%) from the second. The first study included children diagnosed with AIDS between January
44 1st, 1983 to December 31st, 1998. The definition of the status of children (dead or alive) was based
45 on the follow-up continued until death, or the end of 2002. The second study was composed of
46 children with AIDS diagnosed between January 1st, 1999 to December 31st, 2002, followed up
47 until death or the end of 2007 [19,20].

48

49 *Definitions and Data Analysis*

50 We identified the first registered clinical evaluations of the children, and classified the disease
51 according to clinical categories based on signs or symptoms and diagnoses related to HIV
52 infection. The classification used was based on the revised system for HIV infection in children of
53 the Centers for Disease Control and Prevention (CDC) [5]. Category "C" includes all AIDS-
54 defining conditions except lymphoid interstitial pneumonia (LIP) [5], and thus was considered as
55 an advanced stage of the disease. Late stage diagnosis of AIDS was defined as the presence of
56 clinical category "C" at the moment of diagnosis. Category "N" includes non-symptomatic disease
57 with no signs or symptoms related to HIV infection, or with only one of the conditions listed in
58 category "A", mildly symptomatic. Category "B" includes all children with signs or symptoms
59 possibly caused by HIV infection, but not listed under Category "A" or Category "C".

60 Time trends of late stage diagnosis were verified by year of HIV diagnosis, year of birth and year
61 of ART initiation.

62 Epidemiological and demographic variables were documented. In bivariate analysis, we verified
63 the association of late stage diagnosis with several exposure variables: gender, study cohort (year
64 of AIDS diagnosis: 1983-1998 vs. 1999-2002), age at HIV diagnosis (<1, 1-5, and 6-12 years). We
65 stratified the year of birth into three groups, according to specific moments in the pre-HAART and
66 HAART eras in Brazil: before 1988 - no ART available; 1989-1995 - limited ART availability;
67 1996-2002 - nation-wide ART availability with more consistent use of ART in Brazilian children
68 (HAART available), and widespread information of 1st national ART guidelines and of strategies
69 to prevent MTCT [33]. For year of HIV diagnosis (<1996, 1996-2007), and year of death (<1996,
70 1996-2007) we defined two periods, representing pre-HAART and HAART eras. Odds ratios
71 (OR) with their respective 95% confidence intervals were calculated. Significance of association
72 between variables was verified by chi-squared test. To describe CD4 lymphocyte counts, we only
73 present data on the last period (1999-2002), as detailed information on CD4 counts were available
74 since 1999, due to a more consistent national net of laboratories conducting this exam. The
75 analysis was conducted considering different age groups (<1 year, 1-5 years, and 6-12 years), once
76 the absolute CD4 count ranges, especially in the first five years of age. Statistical analysis was
77 done using STATA 11.0 software package (Stata Corporation, College Station, USA).

78

79 *Ethical Considerations*

80 Both cohort studies were approved by the Ethical Review Boards of the Center for Reference and
81 Training in STD/AIDS of São Paulo State, following the guidelines of the National Health
82 Council.

83

84 **RESULTS**

85

86 Of the 1,859 children with AIDS included in this study, information on clinical stage at the
87 moment of HIV infection diagnosis was available in 1,758 (94.6%) children: 1,027 (58.4%) with
88 non-late stage diagnosis, and 731 (41.6%) with late stage diagnosis. 818 (46.5%) children were
89 diagnosed already with AIDS in the moment of HIV infection diagnosis. Children in the second
90 cohort (1999-2002) had a significantly lower chance of late stage diagnosis. Late stage diagnosis
91 was significantly less common in the second and third birth periods and in those diagnosed with
92 HIV in 1996-2002 as compared to the earlier period. At the moment of HIV diagnosis, most

93 children had 1-5 years. Age < 1 year at HIV diagnosis was significantly associated with a higher
94 chance of late stage diagnosis. There was no difference between gender (Table 1).

95

96 INSERT TABLE 1

97

98 Of the total of 1,758 children with information about the clinical classification of HIV infection,
99 95 (5.4%) were classified as “N” clinical category, 342 (19.5%) as “A”, 590 (33.6%) as “B”, and
100 731 (41.6%) as Category “C”.

101 We observed an initial reduction in the frequency of clinical category “C”, 66.7% vs. 37.3% in
102 1982 to 1989, respectively, in the times series of year of birth. Thereafter the proportion of cases
103 in this category showed a stabilizing tendency, reaching 40.0% in 2002. For time series for year of
104 HIV diagnosis, Category “C” has also the highest proportion of children in all years, with a
105 relative reduction from 1989-2002 (50.6% vs. 30.8%). For time series of ART initiation, after
106 1996 there is a consistent reduction of delayed of HIV infection diagnosis, indicating early
107 introduction of medication: performance of ART initiation was improved over the study period. In
108 1997 53.5% had ART with late stage diagnosis; in 2002, 29%.

109

110 INSERT FIGURE 1

111

112 The time gap between birth and HIV diagnosis varied up to 12 years, with a better performance in
113 the 1996-2002 cohort, where the majority (457, 53.1%) was diagnosed within the first year. The
114 proportion of 75% of children diagnosed with HIV was reached after seven years (<1988 cohort),
115 five years (1989-1995 cohort), and two years (1996-2002 cohort), respectively (Figure 3).

116

117 INSERT FIGURE 2

118

119 Analysis of the first data of CD4 count at HIV diagnosis for all children (945) in the period 1999-
120 2002 revealed that except for children alive in the age group of 6-12 years of age, for which the
121 mean and median values were within the range defined by CDC as moderate immunological
122 changes, all other age strata had a low number of CD4+ T cells, i.e. immunological changes were
123 classified as severe (Table 2).

124

125 INSERT TABLE 2

126

127 **Discussion**

128

129 Our data indicate late stage diagnosis of HIV infection in children in these two national cohorts. A
130 great proportion (42%) of children progressed to AIDS, in spite of the success of the national
131 policy to control HIV/AIDS [27,33]. The high proportion (40%) of children diagnosed with
132 Category “C” in more recently birth years reinforces the need to improve diagnosis in mothers and
133 children. Additionally, we verified a higher time gap between birth and HIV infection diagnosis in
134 all times series. However, results also indicate comparatively an improvement of the proportion of
135 children with delayed HIV infection diagnosis and of the time between HIV diagnosis and ART
136 introduction.

137 Late stage diagnosis of HIV delays the onset of health care for children and prevents the
138 achievement of better results [5,39,41]. This situation is related with a high incidence of infection,
139 the risk of progression to AIDS and death (especially in children less than one year of age), health
140 system costs, and reduced effectiveness of ART [7,33]. Considering that since 1994 more than
141 90% of children with AIDS in Brazil are exposed to HIV through MTCT, strengthened prevention
142 actions represent not only avoids new infections but also enables the early diagnosis of infected
143 children [13,34]. In this study, the delay of HIV infection diagnosis after diagnosis reflects these
144 questions.

145 In the early years of the epidemic (1988-1993), the rate of MTCT of HIV was estimated at 16%
146 (95% CI: 13.0-20.9) [38]. In Brazil, after 1999, actions to reduce MTCT of HIV were considered
147 to be more consistent in the country [4,33]. Another national study estimated transmission rates of
148 8.6% (95% CI: 7.2 - 10.2) in 2000 and 7.1% (95% CI: 5.8 - 8.6) in 2001 [23]. More recently, a
149 study conducted in São Paulo state showed that the rate of MTCT of HIV was 2.7% (95% CI:
150 1.86-3.94) in 2006 [22]. However, in a country with approximately 190 million inhabitants and
151 continental dimensions associated with major social, economic and cultural inequalities, there are
152 multiple levels of quality of health services in terms of control and management of HIV/AIDS
153 [31]. This situation can determine the non-reach of a control level of MTCT of HIV and the
154 inadequate management of exposed children, whether infected or not [22].

155 The analysis revealed a worse situation for children under 1 year of age, with a chance of 1.7 of
156 late stage diagnosis. Children under 1 year of age infected admittedly had higher rates of disease
157 progression and mortality when compared with older children [8,11,26,39]. A higher chance of
158 clinical progression and death is also observed even for those with high CD4 cell counts [9]. Thus,
159 considering the high risk of rapid progression in this population of children, all of them should
160 receive ART, regardless of clinical conditions, CD4 counts, or viral load [15]. This
161 recommendation is also made explicit in the Brazilian guidelines for treatment of children infected
162 with HIV since 2009 [2].

163 The count of CD4 + T cells represents a significant marker for the analysis of the child immune
164 status and for making the decision about when initiate ART in children infected with HIV-1 [15].
165 In this study we observed, for all age groups and current status, serious immunological changes at
166 the time of the clinical classification of the HIV infection, increasing the risk of progression to
167 death without the adoption of ART.

168 Children who were born or were diagnosed with HIV/AIDS following the availability of HAART
169 had a greater chance of being picked up earlier, despite the still high proportion of cases with late
170 stage diagnosis. The reduction of late stage diagnosis after HAART demonstrates the efforts of the
171 Brazilian policy to guarantee early universal access after 1996. These findings could explain the
172 large increase in survival observed when the two national studies are compared [19], verifying the
173 importance of ART using to determine the survival in these studies. Moreover, in the second
174 survival study was observed significant improvement in clinical status of children, probably
175 accompanied by a similar improvement in quality of life of these children [19].

176 Early diagnosis and ART initiation potentially reduces mortality and increases the quality of life of
177 infected children, and ensures proper growth and development [2,28,29,37]. It further preserves,
178 restores or improves the functioning of the immune system, reducing the likelihood of
179 opportunistic infections, and provides maximum suppression of HIV replication by reducing the
180 risk of resistance and toxicity to drugs [1,25,39,41]. Additionally, prolonged ART use improves
181 the immune system of HIV-infected children [40].

182 An Italian cohort of 1,402 children exposed to HIV through MTCT in pre-HAART (1985-1995)
183 and HAART (1996-2000 and 2001-2005) periods showed reduction in the progression to AIDS
184 [6]. In Brazil, a national study showed that the effectiveness of HAART was associated with
185 reduction in the incidence of opportunistic infections [34]. This study reinforces that despite the

186 significant reduction in recent years, opportunistic illnesses are still common in Brazilian children
187 with AIDS in the HAART era, especially bacterial diseases. The data reinforce the need for
188 scaling up prevention of MTCT, early diagnosis of infection, and improvement of comprehensive
189 pediatric care. Variables significantly associated with occurrence of these events included: region
190 of residence, age < 1 year at diagnosis, and non-performance of MTCT prevention measures [34].
191 Since 2006, to strengthen the HIV control actions, the national health policy embodied in the “Pact
192 for Life” the goal of reducing infant and maternal mortality which was the basis for structuring the
193 National Plan for the Reduction of MTCT of HIV and Syphilis [3,4]. Additionally, considering the
194 many conquests in the national health policy in Brazil after 2002, especially in primary health
195 care, these scenarios may be modified [12], despite previous evidences during the period of this
196 study [17]. Considering this new scenario, future studies in this area may indicate a different
197 situation in the country, reducing missed opportunities.

198 This study has potential limitations related to survival studies which have been discussed in detail
199 previously [18-21]. In short, aspects of loss of cases by poor quality of official databases of the
200 Ministry of Health and of clinical records in health services accounted for limitations. However,
201 they probably did not bias the trends in the periods analyzed in this study, unless the size of the
202 bias has increased substantially over time [19]. Another issue related to the study was the inclusion
203 of children based on AIDS diagnosis, with retrospective analysis of the situation in the diagnosis
204 of infection, even considering that half were born in the HAART era. This has probably
205 overestimated the diagnostic delay, since children have not progressed to AIDS were not included.
206 Thus this population may not be representative for Brazil’s pediatric HIV positive population.
207 Despite these potential limitations, the use of this database has the advantage of being
208 representative of the entire population; hence it is used consistently in various strategic studies in
209 the country [4].

210 The non-introduction of early age therapy for children who are not diagnosed persists as an
211 important question. The international guidelines are clearly advocating early age therapy but only
212 in children in which HIV infection is evident. Our data set do not hint to late initiation of therapy
213 but to missed diagnosis.

214 In conclusion, our results point to the existence of a large proportion of children with AIDS in
215 Brazil with a late stage diagnosis of HIV infection, despite the improvements after 1996. This
216 trend has been sustained over the years, despite the advances of the Brazilian policy to control

217 HIV/AIDS. These findings reinforce the need to extend the improvement of control of MTCT of
 218 HIV, management of HIV infection, considering the particular needs of each age group, and
 219 treatment of opportunistic diseases in children.

220

221 **Acknowledgments**

222

223 The authors thank: the Brazilian Study Group on Survival of Children with AIDS technical
 224 coordinating team including Alberto Novaes Ramos Jr., Heloisa H. S. Marques, Jörg Heukelbach,
 225 Luiza H. Matida (Coordinator), Marinella D. Negra, Norman Hearst, and Regina C. M. Succi. This
 226 work was carried out by the Fundação São Vicente (Fundasv) with technical and financial support
 227 of the Ministry of Health/Secretariat of Health Surveillance /Department of STD, Aids and Viral
 228 Hepatitis through the Project of International Technical Cooperation AD/BRA/03/H34 between
 229 the Brazilian Government and the United Nations Office on Drugs and Crime - UNODC. JH is
 230 research fellow from the National Council for Scientific and Technological Development (CNPq),
 231 an agency linked to the Ministry of Science and Technology (MCT), Brazil.

232

233 **References**

234

- 235 1. Brady MT, Oleske JM, Williams PL, Elgie C, Mofenson LM, Dankner WM, Van Dyke
 236 RB; Pediatric AIDS Clinical Trials Group 219/219C Team (2010) Declines in mortality
 237 rates and changes in causes of death in HIV-1-infected children during the HAART era. *J*
 238 *Acquir Immune Defic Syndr* 53:86–94. Doi: 10.1097/QAI.0b013e3181b9869f
- 239 2. Brasil. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Programa Nacional de
 240 DST e Aids (2009) Recomendações para terapia antirretroviral em crianças e
 241 adolescentes infectados pelo HIV: manual de bolso. Ministério da Saúde, Brasília, 2009.
 242 http://www.aids.gov.br/sites/default/files/consenso_pediatico.pdf Accessed 15 June,
 243 2011.
- 244 3. Brasil. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Programa Nacional de
 245 DST e Aids (2009) Boletim Epidemiológico, Aids e DST: Ano VI, n. 1, 27ª-52ª semanas
 246 epidemiológicas (julho a dezembro de 2008) e 01ª-26ª semanas epidemiológicas (janeiro

- 247 a junho de 2009). Ministério da Saúde, Brasília, 2009.
- 248 http://www.aids.gov.br/sites/default/files/Boletim2010_0.pdf Accessed 15 June, 2011.
- 249 4. Brazil. Ministry of Health. Health Surveillance Secretariat. STD, AIDS and Viral
250 Hepatitis Department (2010) Targets and Commitments made by Member-States at the
251 United Nations General Assembly Special Session on HIV/AIDS UNGASS –
252 HIV/AIDS: Brazilian Response 2008-2009 Country Progress Report. Brasília, Brazil:
253 MS; 2010.
254 http://data.unaids.org/pub/Report/2010/brazil_2010_country_progress_report_en.pdf
255 Accessed 10 June, 2011.
- 256 5. Centers for Disease Control and Prevention (1994) 1994 revised classification system for
257 human immunodeficiency virus infection in children less than 13 years of age. *MMWR*
258 *Recomm Rep* 43 RR12:1–10.
- 259 6. Chiappini E, Galli L, Tovo PA, Gabiano C, Lisi C, Gattinara GC, Esposito S, Viganò A,
260 Giaquinto C, Rosso R, Guarino A, de Martino M (2007) Changing patterns of clinical
261 events in perinatally HIV-1-infected children during the era of HAART. *AIDS* 21:1607–
262 1615.
- 263 7. Ciaranello AL, Chang Y, Margulis AV, Bernstein A, Bassett IV, Losina E, Walensky RP
264 (2009) Effectiveness of pediatric antiretroviral therapy in resource-limited settings: a
265 systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 49:1915–1927. Doi:
266 10.1086/648079
- 267 8. Diaz C, Hanson C, Cooper ER, Read JS, Watson J, Mendez HA, Pitt J, Rich K, Smeriglio
268 V, Lew JF (1998) Disease progression in a cohort of infants with vertically acquired HIV
269 infection observed from birth: the Women and Infants Transmission Study (WITS). *J*
270 *Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 18:221–228.
- 271 9. Dunn D, HIV Paediatric Prognostic Markers Collaborative Study Group (2003) Short-
272 term risk of disease progression in HIV-1-infected children receiving no antiretroviral
273 therapy or zidovudine monotherapy: a meta-analysis. *Lancet* 362:1605–1611. Doi:
274 S0140673603147939
- 275 10. Dunn D, Woodburn P, Duong T, Peto J, Phillips A, Gibb D, Porter K; HIV Paediatric
276 Prognostic Markers Collaborative Study (HPPMCS); Concerted Action on Sero-
277 Conversion to AIDS and Death in Europe (CASCADE) Collaboration (2008) Current

- 278 CD4 cell count and the short-term risk of AIDS and death before the availability of
 279 effective antiretroviral therapy in HIV-infected children and adults. *J Infect Dis* 197:398–
 280 404. Doi: 10.1086/524686
- 281 11. Goetghebuer T, Haelterman E, Le Chenadec J, Dollfus C, Gibb D, Judd A, Green H, Galli
 282 L, Ramos JT, Giaquinto C, Warszawski J, Levy J, European Infant Collaboration group
 283 (2009) Effect of early antiretroviral therapy on the risk of AIDS/death in HIV-infected
 284 infants. *AIDS* 23:597–604. Doi: 10.1097/QAD.0b013e328326ca37
- 285 12. Guanais FC, Macinko J (2009) The health effects of decentralizing primary care in Brazil.
 286 *Health Aff (Millwood)* 28:1127–1135. Doi: 10.1377/hlthaff.28.4.1127
- 287 13. Hacker MA, Kaida A, Hogg RS, Bastos FI (2007) The first ten years: achievements and
 288 challenges of the Brazilian program of universal access to HIV/AIDS comprehensive
 289 management and care, 1996-2006. *Cad Saude Publica* 23 Suppl 3:S345–359. Doi:
 290 10.1590/S0102-311X2007001500003
- 291 14. Hazra R, Siberry GK, Mofenson LM (2010) Growing up with HIV: children, adolescents,
 292 and young adults with perinatally acquired HIV infection. *Annu Rev Med* 61:169–185.
 293 Doi: 10.1146/annurev.med.050108.151127
- 294 15. HIV Paediatric Prognostic Markers Collaborative Study, Boyd K, Dunn DT, Castro H,
 295 Gibb DM, Duong T, Aboulker JP, Bulterys M, Cortina-Borja M, Gabiano C, Galli L,
 296 Giaquinto C, Harris DR, HugheS M, McKinney R, Mofenson L, Moye J, Newell ML,
 297 Pahwa S, Palumbo P, Rudin C, Sharland M, Shearer W, Thompson B, Tookey P (2010)
 298 Discordance between CD4 cell count and CD4 cell percentage: implications for when to
 299 start antiretroviral therapy in HIV-1 infected children. *AIDS* 24:1213–1217. Doi:
 300 10.1097/QAD.0b013e3283389f41
- 301 16. Levy JA (2009) HIV pathogenesis: 25 years of progress and persistent challenges. *AIDS*
 302 23:147–160. Doi: 10.1097/QAD.0b013e3283217f9f
- 303 17. Macinko J, Guanais FC, de Fatima M, de Souza M (2006) Evaluation of the impact of the
 304 Family Health Program on infant mortality in Brazil, 1990-2002. *J Epidemiol*
 305 *Community Health* 60:13–19. Doi: 10.1136/jech.2005.038323
- 306 18. Matida LH, Marcopito LF, Succi RC, Marques HH, Della Negra M, Grangeiro A, Hearst
 307 N (2004) Improving survival among Brazilian children with perinatally-acquired AIDS.
 308 *Braz J Infect Dis* 8:419–423. Doi: 10.1590/S1413-86702004000600005

- 309 19. Matida LH, Ramos Jr AN, Heukelbach J, Hearst N (2009) Continuing improvement in
 310 survival for children with acquired immunodeficiency syndrome in Brazil. *Pediatr Infect*
 311 *Dis J* 28:920–922. Doi: 10.1097/INF.0b013e3181a81b5d
- 312 20. Matida LH, Ramos Jr AN, Heukelbach J, Sañudo A, Succi RC, Marques HH, Della Negra
 313 M, Hearst N (2011) Improving survival in children with AIDS in Brazil: results of the
 314 second national study, 1999-2002. *Cad Saude Publica* 27 Suppl.1:S93–S103. Doi: S0102-
 315 311X2011001300010
- 316 21. Matida LH, Ramos Jr AN, Moncau JE, Marcopito LF, Marques HH, Succi RC, Negra
 317 MD, Hearst N, Grupo Brasileiro de Estudo da Sobrevida em Crianças com AIDS (2007)
 318 AIDS by mother-to-child transmission: survival analysis of cases followed from 1983 to
 319 2002 in different regions of Brazil. *Cad Saude Publica* 23 Suppl 3:S435–444. Doi:
 320 10.1590/S0102-311X2007001500011
- 321 22. Matida LH, Santos NJ, Ramos Jr AN, Gianna MC, da Silva MH, Domingues CS, de
 322 Albuquerque Possas C, Hearst N, Study Group of Vertical Transmission of HIV and
 323 Syphilis (2011) Eliminating Vertical Transmission of HIV in São Paulo, Brazil: Progress
 324 and Challenges. *JAIDS* 57:S164–S170. Doi: 10.1097/QAI.0b013e31821e9d13
- 325 23. Menezes Succi RC, Grupo de Estudo da Sociedade Brasileira de Pediatria para Avaliar a
 326 Transmissão Materno-Infantil do HIV (2007) Mother-to-child transmission of HIV in
 327 Brazil during the years 2000 and 2001: results of a multi-centric study. *Cad Saude*
 328 *Publica* 23 Suppl 3:S379–389. Doi: 10.1590/S0102-311X2007001500006
- 329 24. Mofenson LM (2010) Prevention in neglected subpopulations: prevention of mother-to-
 330 child transmission of HIV infection. *Clin Infect Dis* 50 Suppl 3:S130–148. Doi:
 331 10.1086/651484
- 332 25. Mofenson LM, Brady MT, Danner SP, Dominguez KL, Hazra R, Handelsman E, Havens
 333 P, Nesheim S, Read JS, Serchuck L, Van Dyke R; Centers for Disease Control and
 334 Prevention; National Institutes of Health; HIV Medicine Association of the Infectious
 335 Diseases Society of America; Pediatric Infectious Diseases Society; American Academy
 336 of Pediatrics (2009) Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic
 337 Infections among HIV-exposed and HIV-infected children: recommendations from CDC,
 338 the National Institutes of Health, the HIV Medicine Association of the Infectious

- 339 Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the American
340 Academy of Pediatrics. *MMWR Recomm Rep* 58:1–166.
- 341 26. Newell ML, Coovadia H, Cortina-Borja M, Rollins N, Gaillard P, Dabis F, Ghent
342 International AIDS Society (IAS) Working Group on HIV Infection in Women and
343 Children (2004) Mortality of infected and uninfected infants born to HIV-infected
344 mothers in Africa: a pooled analysis. *Lancet* 364:1236–1243. Doi: 10.1016/S0140-
345 6736(04)17140-7
- 346 27. Nunn AS, da Fonseca EM, Bastos FI, Gruskin S (2009) AIDS treatment in Brazil:
347 impacts and challenges. *Health Aff (Millwood)* 28:1103–1113. Doi:
348 10.1377/hlthaff.28.4.1103
- 349 28. Palladino C, Bellón JM, Jarrín I, Gurbindo MD, De José MI, Ramos JT, González-Iome
350 MI, Mellado MI, Beceiro J, Del Amo J, Muñoz-Fernández MA (2009) Impact of highly
351 active antiretroviral therapy (HAART) on AIDS and death in a cohort of vertically HIV
352 type 1-infected children: 1980–2006. *AIDS Res Hum Retroviruses* 25:1091–1097. Doi:
353 10.1089/aid.2009.0070
- 354 29. Patel K, Hernán MA, Williams PL, Seeger JD, McIntosh K, Dyke RB, Seage GR 3rd,
355 Pediatric AIDS Clinical Trials Group 219/219C Study Team (2008) Long-term effects of
356 highly active antiretroviral therapy on CD4+ cell evolution among children and
357 adolescents infected with HIV: 5 years and counting. *Clin Infect Dis* 46:1751–1760. Doi:
358 10.1086/587900
- 359 30. Patel K, Hernán MA, Williams PL, Seeger JD, McIntosh K, Van Dyke RB, Seage GR
360 3rd, Pediatric AIDS Clinical Trials Group 219/219C Study Team (2008) Long-term
361 effectiveness of highly active antiretroviral therapy on the survival of children and
362 adolescents with HIV infection: a 10-year follow-up study. *Clin Infect Dis* 46:507–515.
363 Doi: 10.1086/526524
- 364 31. Ramos Jr AN, Matida LH, Hearst N, Heukelbach J (2011) AIDS morbidity and mortality
365 in Brazilian children before and after highly active antiretroviral treatment
366 implementation: an assessment of regional trends. *Pediatr Infect Dis J* 30:773–777. Doi:
367 10.1097/INF.0b013e31821b11ab
- 368 32. Ramos Jr AN, Matida LH, Hearst N, Heukelbach J (2011) Mortality in Brazilian Children
369 with HIV/AIDS: The Role of Non-AIDS-Related Conditions after Highly Active

- 370 Antiretroviral Therapy Introduction. *AIDS Patient Care STDS*. Doi:
 371 10.1089/apc.2011.0044
- 372 33. Ramos Jr AN, Matida LH, Hearst N, Heukelbach J (2011) AIDS in Brazilian Children:
 373 History, Surveillance, Antiretroviral Therapy and Epidemiological Transition, 1984-
 374 2008. *AIDS Pat Care STDs* 25:245–255. Doi: 10.1089/apc.2010.0378
- 375 34. Ramos Jr AN, Matida LH, Hearst NG, Heukelbach J (2011) Opportunistic illnesses in
 376 Brazilian children with AIDS: results from two national cohort studies, 1983-2007. *AIDS*
 377 *Res Ther* 8:23. Doi: 10.1186/1742-6405-8-23
- 378 35. Ramos Jr AN, Matida LH, Saraceni V, Veras MA, Pontes RJ (2007) Control of mother-
 379 to-child transmission of infectious diseases in Brazil: progress in HIV/AIDS and failure
 380 in congenital syphilis. *Cad Saude Publica* 23 Suppl 3:S370–378. Doi: 10.1590/S0102-
 381 311X2007001500005
- 382 36. Souza-Jr PR, Szwarcwald CL, Castilho EA (2007) Delay in introducing antiretroviral
 383 therapy in patients infected by HIV in Brazil, 2003-2006. *Clinics (Sao Paulo)* 62:579–
 384 584. Doi: S1807-59322007000500008
- 385 37. Sutcliffe CG, van Dijk JH, Bolton C, Persaud D, Moss WJ (2008) Effectiveness of
 386 antiretroviral therapy among HIV-infected children in sub-Saharan Africa. *Lancet Infect*
 387 *Dis* 8:477–489. Doi: 10.1016/S1473-3099(08)70180-4
- 388 38. Tess BH, Rodrigues LC, Newell ML, Dunn DT, Lago TD (1998) Breastfeeding, genetic,
 389 obstetric and other risk factors associated with mother-to-child transmission of HIV-1 in
 390 Sao Paulo State, Brazil. *Sao Paulo Collaborative Study for Vertical Transmission of HIV-*
 391 *1. AIDS* 12:513–520.
- 392 39. Violari A, Cotton MF, Gibb DM, Babiker AG, Steyn J, Madhi SA, Jean-Philippe P,
 393 McIntyre JA; CHER Study Team (2008) Early antiretroviral therapy and mortality among
 394 HIV-infected infants. *N Engl J Med* 359:2233–2244. Doi: 10.1056/NEJMoa0800971
- 395 40. Weinberg A, Dickover R, Britto P, Hu C, Patterson-Bartlett J, Kraimer J, Gutzman H,
 396 Shearer WT, Rathore M, McKinney R; PACTG 1021 team (2008) Continuous
 397 improvement in the immune system of HIV-infected children on prolonged antiretroviral
 398 therapy. *AIDS* 22:2267–2277. Doi: 10.1097/QAD.0b013e3283189bb3

- 399 41. Zanchetta M, Anselmi A, Vendrame D, Rampon O, Giaquinto C, Mazza A, Accapezzato
400 D, Barnaba V, De Rossi A (2008) Early therapy in HIV-1-infected children: effect on
401 HIV-1 dynamics and HIV-1-specific immune response. *Antivir Ther* 13:47–55.

402

403

404

405 **Conflicts of interest**

406 The authors declare that they have no conflict of interest.

407

408

409 **Figure Legends**

410

411 Graphic program used to create the artwork: GraphPad Prism 5

412

413 **Figure 1:** Proportion of AIDS cases in children from the two Brazilian national survival studies by

414 categories of clinical classification of HIV and temporal series (birth-year cohorts, and year of

415 HIV diagnosis)

416

417 **Figure 2:** Time gap between birth and HIV diagnosis in children with AIDS, stratified by year of

418 birth (<1988, 1989-1995, 1996-2002) – Vertical line: 75% of children reached in these three

419 groups

Table 1

Table 1: Demographic and epidemiologic characteristics of children from the two Brazilian national survival studies, and factors associated with late stage diagnosis.

	Total	Late stage diagnosis	OR	P
		n (%)	(95% CI)	
Total	1758 (100.0)	731 (41.6)	-	-
Gender				
Male	872 (49.6)	365 (41.9)	ref	
Female	886 (50.4)	366 (41.3)	0.98 (0.81-1.19)	0.847
Study cohort (year of AIDS diagnosis)				
1983-1998	830 (47.2)	396 (47.7)	ref	-
1999-2002	928 (52.8)	335 (36.1)	0.62 (0.51-0.75)	<0.001
Year of birth				
<1988	147 (8.3)	77 (52.4)	ref	-
1989-1995	750 (42.7)	305 (40.7)	0.62 (0.44-0.89)	0.011
1996-2002	861 (49.0)	349 (40.5)	0.62 (0.44-0.88)	0.009
Age at HIV diagnosis				
<1 year	627 (35.7)	338 (53.9)	1.70 (1.20-2.41)	0.004
1-5 years	969 (55.1)	327 (33.7)	0.74 (0.53-1.04)	0.091
6-12 years	162 (9.2)	66 (40.7)	ref	-
Year of HIV diagnosis				
<1996	526 (39.9)	248 (47.1)	ref	-
1996-2002	1232 (70.1)	483 (39.2)	0.72 (0.59-0.89)	0.002

Table 2

Table 2: Descriptive statistics of first absolute CD4+ lymphocyte count in children from the 2nd Brazilian national survival study by children status and age group, 1999-2002

Parameters	Age Group		
	<1 year	1-5 years	6-12 years
Total	254 (13.7%)	584 (31.4%)	107 (5.8%)
CD4 count available	171 (67.3%)	502 (86.0%)	90 (84.1%)
Mean	331.9	413.5	281.2
95% CI	293.4-370.4	387.4-439.5	226.7-335.6
Median	204.0	346.5	195.5
Min	10	1	0
Max	977	996	948

Figure 1
[Common.Links.C lickHereToD ownloadHighResolutionImage](#)

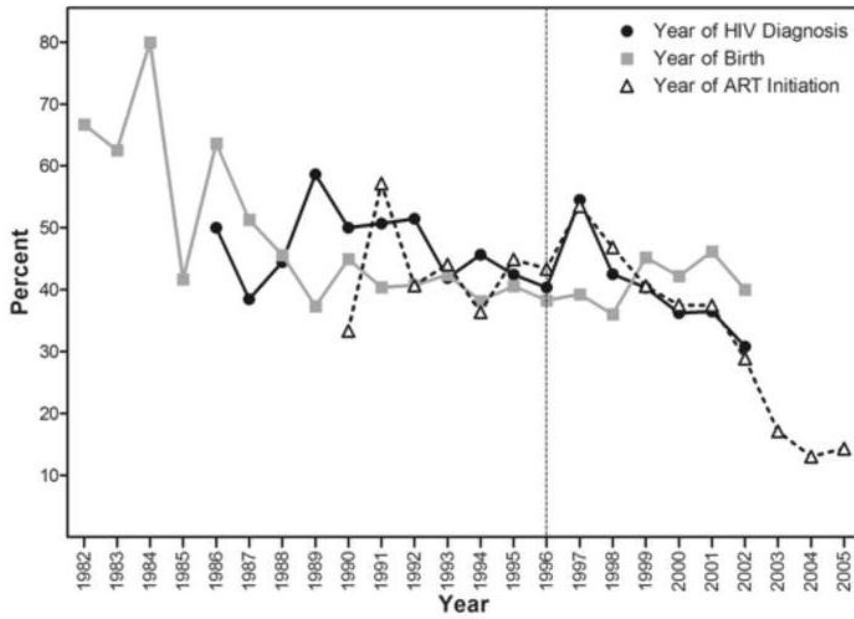
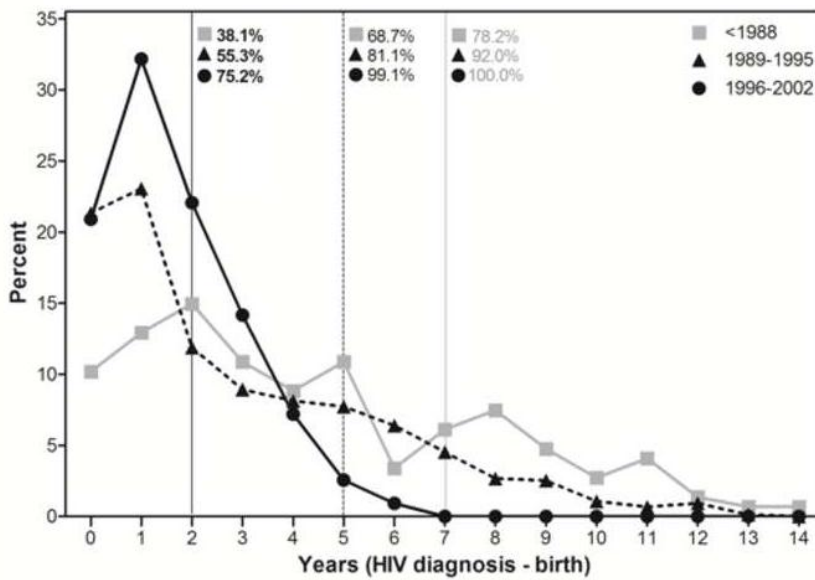


Figure 2
[Common.Links.C lickHereToD ownloadHighResolutionImage](#)



ANEXOS

ANEXO 1 – Critério de Definição de Caso de Aids em Crianças no Brasil, 2004

© 2004 Ministério da Saúde
É permitida a reprodução parcial ou total, desde que citada a fonte.
Tiragem: 20.000 exemplares
2ª edição revisada e ampliada.

Ministro de Estado da Saúde
Humberto Costa
Secretário de Vigilância em Saúde
Jarbas Barbosa
Diretor do Programa Nacional de DST e Aids
Alexandre Grangeiro

Produção, distribuição e informações:
MINISTÉRIO DA SAÚDE
Secretaria de Vigilância em Saúde
Programa Nacional de DST e Aids
Av. W3 Norte - SEPN 511, Bloco C
CEP: 70750 - Brasília - DF - Brasil
e-mail: aids@aids.gov.br
Home page: <http://www.aids.gov.br>
Disque Saúde / Pergunte Aids: 0800 61 1997

Publicação financiada com recursos do Projeto AD/BRA/99/E/02 UNODC e PN-DST/AIDS

Edição
Eliane Gonçalves: Responsável pela Assessoria de Comunicação do PN-DST/AIDS-MS
Dráurio Barreira: Responsável pela Unidade de Epidemiologia

Editor: Dario Noletto
Editora-assistente: Nágila Paiva
Diretora de produção: Telma Sousa
Projeto gráfico e capa: Isabela Faria

FICHA CATALOGRÁFICA

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e Aids.
Critérios de definição de casos de aids em adultos e crianças. / Ministério da Saúde, Secretaria
de Vigilância em Saúde, Programa Nacional de DST e Aids. Brasília : Ministério da Saúde, 2003.

56p. il. - (Série Manuais n.º 60).

1. Síndrome da Imunodeficiência Adquirida. 2. HIV. 3. Epidemiologia. I. Brasil. Ministério da Saúde. II.
Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e Aids. III. Título. IV. Série

Elaboração do Manual

Programa Nacional de DST e Aids

Diretor: Alexandre Grangeiro

Responsável pela Unidade de Epidemiologia:

Dráurio Barreira

Organização, redação e revisão:

Alberto Novaes Ramos Jr. (UFC)
 Antonio José Costa Cardoso (PN DST/AIDS - SVS - MS)
 Carmen de Barros Correia Dhalia (PN DST/AIDS - SVS - MS)
 Dráurio Barreira (PN DST/AIDS - SVS - MS)
 Eliana Amaral (UNICAMP)
 Jorge Andrade Pinto (UFMG)
 Náila Janilde Seabra Santos (CRT/SP)
 Regina Célia de Menezes Succi (UNIFESP/SP)

Técnicos da Unidade de Epidemiologia que participaram da elaboração do Manual:

Antonio José Costa Cardoso
 Carmen de Barros Correia Dhalia
 Dráurio Barreira
 Leidijany Costa Paz
 Marcelo Felga de Carvalho
 Maria Fernanda Sardella Alvim
 Maria Goretti Pereira Fonseca Medeiros
 Rozidaili dos Santos Santana

Assessores do Comitê de Epidemiologia que participaram da elaboração do Manual:

Alberto Enildo de Oliveira M. da Silva (SMS de RECIFE/PE)
 Alberto Novaes Ramos Jr (UFC)
 Ana Maria de Brito (UPE)
 Jair Ferreira (UFRS)
 Lilian de Mello Lauria (SMS do RIO DE JANEIRO/RJ)
 Luiza Harunari Matida (CRT/SP)
 Maria Amélia de Sousa Mascena Veras (EMÍLIO RIBAS/SP)
 Maria Ines Costa Dourado (UFBA)
 Náila Janilde Seabra Santos (CRT/SP)
 Sirlene Caminada (CRT/SP)

Outros Colaboradores:

Carlos Mello de Capitani (SMS de SÃO SEBASTIÃO/SP)
 Cássia Maria Buchalla (CBCD)
 Déa Susana Miranda Gaio (SMS de PORTO ALEGRE/RS)
 Delmason Soares Barbosa de Carvalho (CGIAE - SVS - MS)
 Edvaldo da Silva Souza (IMIP/PE)
 Jorge Andrade Pinto (UFMG)
 Josué Nazareno de Lima (PN DST/AIDS - SVS - MS)
 Kátia Regina Valente de Lemos (SÉS - RJ)
 Maria Lúcia de Moraes Bourroul (PROAIM - SP)

Representantes de Sociedades:

Federação Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO):
 Eliana Amaral (UNICAMP)

Sociedade Brasileira de Doenças Sexualmente Transmissíveis (DST):
 Eliana Amaral (UNICAMP)

Sociedade Brasileira de Infectologia (SBI):
 Celso Ferreira Ramos Filho (UFRJ)

Sociedade Brasileira de Medicina Tropical (SBMT):
 Unai Tupinambás (UFMG)

Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP):
 Regina Célia de Menezes Succi (UNIFESP/SP)



Critérios de definição de caso de aids em crianças (menores de treze anos de idade)

No quadro-resumo abaixo, são apresentados os critérios adotados pelo Ministério da Saúde do Brasil para definição de caso de aids em indivíduos menores de treze (13) anos de idade, para fins de vigilância epidemiológica:

QUADRO 4

RESUMO DOS CRITÉRIOS DE DEFINIÇÃO DE CASO DE AIDS EM INDIVÍDUOS MENORES DE 13 ANOS DE IDADE

CRITÉRIO CDC ADAPTADO

Evidência laboratorial da infecção pelo HIV em crianças para fins de vigilância epidemiológica

+

Evidência de imunodeficiência:

Diagnóstico de pelo menos duas (2) doenças indicativas de aids de caráter leve

e/ou

Diagnóstico de pelo menos uma (1) doença indicativa de aids de caráter moderado ou grave

e/ou

Contagem de linfócitos T CD4+ menor do que o esperado para a idade atual

OU

CRITÉRIO EXCEPCIONAL ÓBITO

Menção a aids/sida (ou termos equivalentes) em algum dos campos da Declaração de Óbito (DO)

+

Investigação epidemiológica inconclusiva

ou

Menção a infecção pelo HIV (ou termos equivalentes) em algum dos campos da DO, além de doença(s) associada(s) à infecção pelo HIV

+

Investigação epidemiológica inconclusiva



Notas Explicativas

- São testes de triagem para detecção de anticorpos anti-HIV: várias gerações de ensaio por imunoadsorção ligado à enzima (*Enzyme Linked Immunosorbent Assay*, ELISA), ensaio imunoenzimático (*Enzyme Immuno Assay*, EIA), ensaio imunoenzimático com micropartículas (*Microparticle Enzyme Immuno Assay*, MEIA) e ensaio imunoenzimático com quimioluminescência.
- São testes confirmatórios: imunofluorescência indireta, imunoblot, *Western Blot*, teste de amplificação de ácidos nucleicos como, por exemplo, a reação em cadeia da polimerase (*Polimerase Chain Reaction*, PCR) e a amplificação seqüencial de ácidos nucleicos (*Nucleic Acid Sequence Based Amplification*, NASBA).
- A definição da gravidade das doenças, sinais e/ou sintomas corresponde às categorias da classificação clínica do *Centers for Disease Control and Prevention* para crianças menores de 13 anos (CDC 1994), tendo-se incluído a tuberculose como morbidade de gravidade moderada e excluída a coccidioidomicose pela pouca expressão epidemiológica no país.
- Define-se como investigação epidemiológica inconclusiva aquela em que, após a busca em prontuários, o caso não puder ser descartado ou enquadrado num dos critérios principais, pelo não registro de dados clínicos/laboratoriais.
- A data do diagnóstico na ficha de notificação/investigação é aquela em que o indivíduo se enquadra em um dos critérios de definição de caso de aids, ou seja, tenha evidência clínica e laboratorial, exceto quando se trata do critério óbito. Nesse caso, a data do diagnóstico é igual à data do óbito.



Evidência laboratorial da infecção pelo HIV em crianças para fins de vigilância epidemiológica

Para as crianças menores de 18 meses de idade, expostas ao HIV por transmissão vertical, considera-se criança infectada quando houver a presença de RNA ou DNA viral detectável acima de 1.000 cópias/ml em duas amostras (testes de carga viral) obtidas em momentos diferentes. Apesar da possibilidade da realização desses testes após duas semanas de vida, o Ministério da Saúde preconiza que as amostras testadas sejam coletadas após o segundo mês de vida, em virtude do aumento da sensibilidade observado a partir dessa idade.

Crianças com 18 meses ou mais de idade, expostas ao HIV por transmissão vertical, serão consideradas infectadas pelo HIV quando uma amostra de soro for reativa em dois (2) testes de triagem ou um (1) confirmatório para pesquisa de anticorpos anti-HIV.

Em crianças de qualquer idade, cuja exposição ao HIV tenha sido outra forma de transmissão que não a vertical, o diagnóstico laboratorial de infecção pelo HIV será confirmado quando uma amostra de soro for reativa em dois (2) testes de triagem ou um (1) confirmatório para pesquisa de anticorpos anti-HIV.



Critério CDC adaptado em menores de treze (13) anos de idade

Será considerado como caso de aids, para fins de vigilância epidemiológica, todo indivíduo com menos de treze (13) anos de idade que apresentar evidência laboratorial da infecção pelo HIV e alguma evidência de imunodeficiência.

Como evidência da infecção pelo HIV para fins de vigilância epidemiológica (**Quadro 5**), são considerados testes de triagem para detecção de anticorpos: ELISA, EIA, MEIA e ensaio imunoenzimático por quimioluminiscência. São considerados testes confirmatórios: imunofluorescência indireta, imunoblot, *Western Blot*, teste de amplificação de ácidos nucleicos, PCR e NASBA.

Como evidência de imunodeficiência, faz-se necessária uma contagem de linfócitos T CD4+ menor do que o esperado para a idade e/ou o diagnóstico de pelo menos duas (2) doenças, sinais ou sintomas indicativos de aids de caráter leve (**Quadro 6**) ou uma (1) de caráter moderado/grave (**Quadros 7 e 8**), em correspondência às Categorias da Classificação Clínica dos *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC).

São doenças, sinais ou sintomas indicativos de aids de **caráter leve**:

1. Aumento crônico de parótida;
2. Dermatite persistente;
3. Esplenomegalia;
4. Hepatomegalia;
5. Linfadenopatia $\geq 0,5$ cm em mais de dois sítios (bilateral = 1 sítio);
6. Infecções persistentes ou recorrentes de vias aéreas superiores (otite média ou sinusite).

São doenças, sinais ou sintomas indicativos de aids de **caráter moderado**:

1. Anemia por mais de 30 dias;
2. Candidose oral resistente ao tratamento persistindo por mais de dois (2) meses em maiores de seis (6) meses de idade;
3. Diarréia recorrente ou crônica;
4. Febre persistente com duração superior a um (1) mês;
5. Gengivo-estomatite herpética recorrente com mais de dois episódios em um (1) ano;



6. Hepatite;
7. Herpes simples em brônquios, pulmões ou trato gastrointestinal antes de um mês de idade.
8. Herpes zoster, com pelo menos dois (2) episódios distintos ou mais de um dermatomo acometido;
9. Infecção por citomegalovírus iniciada antes de 1 mês de idade;
10. Leiomiossarcoma;
11. Linfopenia por mais de 30 dias;
12. Meningite bacteriana, pneumonia ou sepse (um único episódio);
13. Miocardiopatia;
14. Nefropatia;
15. Nocardiose;
16. Pneumonia linfóide intersticial;
17. Toxoplasmose iniciada antes de 1 mês de idade;
18. Trombocitopenia por mais de 30 dias;
19. Tuberculose pulmonar;
20. Varicela disseminada.

São doenças, sinais ou sintomas indicativos de aids de **caráter grave**:

1. Candidose de esôfago;
2. Candidose de traquéia, brônquios ou pulmão;
3. Citomegalovirose em qualquer outro local que não seja, fígado, baço ou linfonodos em maiores de um (1) mês de idade; como a retinite por citomegalovírus.
4. Criptococose extrapulmonar;
5. Criptosporidiose com diarreia persistindo por um período superior a um (1) mês;
6. Encefalopatia determinada pelo HIV;
7. Herpes simples em brônquios, pulmões ou trato gastrointestinal;
8. Herpes simples mucocutâneo, por um período superior a um (1) mês em crianças com mais de um (1) mês de idade;
9. Histoplasmose disseminada (localizada em quaisquer órgãos que não seja exclusivamente em pulmão ou linfonodos cervicais/hilares);
10. Infecções bacterianas graves, múltiplas ou recorrentes (pelo menos 2 episódios no intervalo de 2 anos, confirmados bacteriologicamente): sepse, pneumonia,



meningite, osteoartrites, abscessos em órgãos internos (excluindo otite média, abscessos de pele e mucosas e infecções relacionadas com o uso de catéter);

11. Isosporidiose intestinal crônica, por um período superior a um (1) mês;
12. Leucoencefalopatia multifocal progressiva (vírus JC, um poliomavírus);
13. Linfoma não-Hodgkin de células B (fenótipo imunológico desconhecido) e outros linfomas dos tipos histológicos, linfoma maligno de células grandes ou pequenas não clivadas (tipo Burkitt ou não-Burkitt) ou Linfoma maligno imunoblástico sem outra especificação (termos equivalentes: sarcoma imunoblástico, linfoma maligno de células grandes ou linfoma imunoblástico);
14. Linfoma primário do cérebro;
15. Pneumonia por *Pneumocystis carinii*;
16. Qualquer micobacteriose disseminada em órgãos outros que não o pulmão, pele ou linfonodos cervicais/hilares (exceto tuberculose ou hanseníase);
17. Sarcoma de Kaposi;
18. Sepses recorrentes por bactérias do gênero *Salmonella* (não tifóide);
19. Síndrome de Emaciação (AIDS Wasting Syndrome)
20. Toxoplasmose cerebral em crianças com mais de um (1) mês de idade.
21. Tuberculose disseminada ou extrapulmonar.

Para algumas das referidas condições clínicas de caráter moderado/grave faz-se necessário o **diagnóstico definitivo** enquanto para outras aceita-se o **diagnóstico presuntivo**, conforme descrito nos Quadros 7 e 8.



Evidência laboratorial de imunodeficiência: Contagem de linfócitos T CD4+ de acordo com a idade da criança

A evidência laboratorial de imunodeficiência é determinada quando a contagem absoluta ou percentual de linfócitos T CD4+ for menor do que a esperada para a idade atual.

QUADRO 5

CONTAGEM DE LINFÓCITOS T CD4+ DEFINIDORA DE IMUNODEFICIÊNCIA DE ACORDO COM A IDADE

FAIXA ETÁRIA	CONTAGEM TOTAL E PERCENTUAL
Inferior a 12 meses	<1.500 células por mm ³ (< 25%)
1 a 5 anos	<1.000 células por mm ³ (< 25%)
6 a 12 anos	<500 células por mm ³ (< 25%)

A contagem de linfócitos T CD4+ definida em cada faixa etária acima corresponde aos graus de imunodepressão moderada/grave definidos na classificação dos CDC.

QUADRO 6

DOENÇAS, SINAIS OU SINTOMAS INDICATIVOS DE AIDS DE CARÁTER LEVE

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

* É necessário a presença de duas ou mais das condições acima descritas para que se caracterize como indicativa de aids.



QUADRO 7

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS DAS DOENÇAS, SINAIS OU SINTOMAS INDICATIVOS DE AIDS DE CARÁTER MODERADO

DOENÇAS, SINAIS OU SINTOMAS	DIAGNÓSTICO DEFINITIVO	DIAGNÓSTICO PRESUNTIVO
Anemia por mais de 30 dias	Hemoglobina menor do que 8,0 g/dl.	
Candidose oral resistente ao tratamento por mais de dois (2) meses em maiores de seis (6) meses de idade	Inspeção microscópica de material obtido da mucosa oral com achados característicos.	Inspeção macroscópica de placas brancas removíveis em base eritematosa.
Diarréia recorrente ou crônica	Dois (2) ou mais episódios de diarréia acompanhados por desidratação durante um período de dois (2) meses.	
Febre persistente com duração superior a um (1) mês	Febre persistente, com duração superior a um (1) mês, com temperatura axilar igual ou superior a 38° C.	
Gengivo-estomatite herpética recorrente com mais de dois episódios em um (1) ano	Inspeção microscópica (histologia ou citologia), cultura ou detecção de antígeno em material obtido diretamente do tecido afetado ou de fluidos desse tecido.	Aparência característica de lesões ulcerocrostosas recorrentes, por vezes muito extensas. Prova terapêutica deverá ser considerada nos casos duvidosos.
Hepatite	Microscopia (histologia ou citologia) em material obtido diretamente do tecido afetado ou de fluidos desse tecido.	Evidência clínica e laboratorial de lesão hepática e aumento pronunciado - 10 a 50 vezes - das enzimas hepáticas.
Herpes simples em brônquios, pulmões ou trato gastrointestinal antes de um mês de idade	Inspeção microscópica (por histologia ou citologia); cultura ou detecção de antígeno em material obtido diretamente da lesão mucocutânea.	
Herpes zoster, com pelo menos dois (2) episódios distintos ou mais de um dermatomo acometido	Lesões dermatológicas em diferentes fases de evolução, precedidas e/ou acompanhadas por dor, acometendo um ou mais dermatomos.	
Infecção por citomegalovírus (CMV) iniciada antes de 1 mês de idade	Evidência clínica e laboratorial (RNA ou DNA).	Evidência clínica e sorológica (IgM e IgG da mãe e recém-nascido).
Leiomiossarcoma	Inspeção microscópica (histologia ou citologia) em material obtido diretamente do tecido afetado ou de fluidos desse tecido.	
Linfopenia por mais de 30 dias	Contagem absoluta de linfócitos inferior a 1.000/mm ³ .	

(cont.) QUADRO 7
MÉTODOS DIAGNÓSTICOS DAS DOENÇAS, SINAIS OU SINTOMAS
INDICATIVOS DE AIDS DE CARÁTER MODERADO

DOENÇAS, SINAIS OU SINTOMAS	DIAGNÓSTICO DEFINITIVO	DIAGNÓSTICO PRESUNTIVO
Meningite bacteriana, pneumonia ou sepse (um único episódio)	Cultura de material obtido diretamente do tecido afetado ou de fluidos desse tecido, hemocultura.	<u>Meningite</u> - quadro clínico de irritação meníngea, líquor turvo e avaliação celular compatível com infecção bacteriana. <u>Pneumonia</u> - síndrome respiratória aguda com ausculta e padrão radiológico compatíveis com comprometimento de parênquima e/ou de pleura. <u>Sepse</u> - presença de pelo menos dois dos seguintes critérios: febre (>38°C) ou hipotermia (<36°C); taquicardia (FC>90 bpm); taquipnéia (FR>20 irpm); leucocitose ou leucopenia- leucócitos > 12.000 cels/mm ³ ou 4.000 cels/mm ³ ou presença de > 10% de formas jovens (bastões).
Miocardiopatia	Definida por alterações no ecocardiograma. Frequentemente apresenta-se com sinais de insuficiência cardíaca congestiva, afastadas outras etiologias não infecciosas.	
Nefropatia	Inspeção microscópica (histologia ou citologia) em material obtido diretamente do tecido afetado ou de fluidos desse tecido.	Proteinúria, com ou sem hematúria, e cilindrúria ao exame de urina e aumento do colesterol sérico.
Nocardiose	Padrão radiológico com nódulo(s) ou área(s) de consolidação com cavitação ou não, além de inspeção microscópica (Gram, Ziehl-Neelsen e cultura de escarro ou de material obtido diretamente do tecido afetado.	
Pneumonia linfóide intersticial	Inspeção microscópica (histologia ou citologia) em material obtido diretamente do tecido afetado ou de fluidos desse tecido.	Radiografia de tórax com evidência de infiltrado intersticial reticulonodular bilateral, com ou sem adenomegalia hilar, de duração de pelo menos dois (2) meses, sem agente etiológico definido e ausência de resposta a tratamento antimicrobiano.
Toxoplasmose iniciada antes de 1 mês de idade	Evidência sorológica (IgM) e resposta terapêutica positiva.	Evidência clínica e sorológica (IgM e IgG da mãe e recém-nascido).
Trombocitopenia por mais de 30 dias	Contagem de plaquetas inferior a 100.000/mm ³ .	
Tuberculose pulmonar	Inspeção microscópica (histologia ou citologia), pesquisa direta, cultura ou detecção de antígeno em material obtido diretamente do tecido afetado ou de fluidos desse tecido.	Tuberculose pulmonar diagnosticada por padrão clínico e radiológico sugestivos e/ou inspeção microscópica por pesquisa direta de BAAR em material obtido do trato respiratório.
Varicela disseminada	Lesões dermatológicas em diferentes fases de evolução.	



QUADRO 8

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS DAS DOENÇAS, SINAIS OU SINTOMAS INDICATIVOS DE AIDS DE CARÁTER GRAVE

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

(cont.) QUADRO 8

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS DAS DOENÇAS, SINAIS OU SINTOMAS INDICATIVOS DE AIDS DE CARÁTER GRAVE

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

(cont.) QUADRO 8

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS DAS DOENÇAS, SINAIS OU SINTOMAS INDICATIVOS DE AIDS DE CARÁTER GRAVE

DOENÇAS, SINAIS OU SINTOMAS	DIAGNÓSTICO DEFINITIVO	DIAGNÓSTICO PRESUNTIVO
Infecções bacterianas graves e recorrentes (pelo menos 2 episódios no intervalo de 2 anos, confirmados bacteriologicamente): sepse, pneumonia, meningite, osteoartrites, abscessos de órgãos internos	Qualquer combinação de pelo menos duas (2) dessas infecções confirmadas por cultura de material obtido diretamente do tecido afetado ou de fluidos desse tecido.	
Isosporidiose intestinal crônica, por um período superior a um (1) mês	Inspeção microscópica direta em fezes.	
Leucoencefalopatia multifocal progressiva (vírus JC, um poliomavírus)	Inspeção microscópica por histologia ou citologia em material obtido diretamente do tecido afetado ou de fluidos desse tecido.	Tomografia Computadorizada ou Ressonância Nuclear Magnética com múltiplas lesões hipodensas não captantes de contraste na substância branca subcortical do sistema nervoso central sem efeito de massa (edema).
Linfoma não-Hodgkin de células B (fenótipo imunológico desconhecido) e outros linfomas dos seguintes tipos histológicos: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Linfoma maligno de células grandes ou pequenas não clivadas (tipo Burkitt ou não-Burkitt) ▪ Linfoma maligno imunoblástico sem outra especificação (termos equivalentes: sarcoma imunoblástico, linfoma maligno de células grandes ou linfoma imunoblástico) 	Inspeção microscópica (histologia ou citologia) em material obtido diretamente do tecido afetado ou de fluidos desse tecido.	
Linfoma primário do cérebro	Inspeção microscópica por histologia ou citologia em material obtido diretamente do tecido afetado ou de fluidos desse tecido.	
Pneumonia por <i>Pneumocystis carinii</i>	Inspeção microscópica direta em escarro (induzido ou não), em lavado broncoalveolar ou em outros fluidos do trato respiratório; ou por histologia ou citologia em material obtido diretamente do pulmão.	Histórico de dispnéia de esforço ou de tosse não produtiva com início nos últimos três (3) meses associado à radiografia de tórax com evidência de infiltrado intersticial difuso bilateral e de hipoxemia ($PaO_2 < 60$ mmHg), na ausência de evidência de pneumonia bacteriana (prova terapêutica é suficiente).

(cont.) QUADRO 8
MÉTODOS DIAGNÓSTICOS DAS DOENÇAS, SINAIS OU SINTOMAS
INDICATIVOS DE AIDS DE CARÁTER GRAVE

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

(cont.) QUADRO 8
MÉTODOS DIAGNÓSTICOS DAS DOENÇAS, SINAIS OU SINTOMAS
INDICATIVOS DE AIDS DE CARÁTER GRAVE

DOENÇAS, SINAIS OU SINTOMAS	DIAGNÓSTICO DEFINITIVO	DIAGNÓSTICO PRESUNTIVO
Tuberculose disseminada ou extrapulmonar	Inspeção microscópica (histologia ou citologia), pesquisa direta, cultura ou detecção de antígeno em material obtido diretamente do tecido afetado ou de fluidos desse tecido.	Tuberculose disseminada diagnosticada por padrão radiológico sugestivo (miliar, infiltrado intestinal não cavitário e/ou inspeção microscópica por pesquisa de BAAR em material obtido do trato respiratório, ou tuberculose extrapulmonar diagnosticada em material obtido de tecido afetado.

Notas Explicativas

- Não estão incluídos os linfomas de células T (fenótipo imunológico), de tipo histológico “não descrito” ou descrito como “linfocítico”, “linfoblástico”, “células pequenas não clivadas” ou “linfoplasmocítico”.
- No ANEXO I, poderão ser observados os termos equivalentes e os códigos numéricos usados na Classificação Internacional de Doenças para Oncologia CID-O, 3ª edição.



Critério excepcional óbito em menores de treze (13) anos de idade

Será considerado como caso de aids, para fins de vigilância epidemiológica, todo indivíduo com menos de treze (13) anos de idade em cuja Declaração de Óbito (DO):

- Haja menção a aids/sida ou termos equivalentes (por exemplo, síndrome da imunodeficiência adquirida, imunodeficiência adquirida) em algum dos campos de preenchimento, e que após investigação epidemiológica não possa ser descartado ou enquadrado no critério CDC Adaptado (investigação epidemiológica inconclusiva).

OU

- Haja menção a infecção pelo HIV ou termos equivalentes em algum dos campos de preenchimento, além de doença(s) associada(s) à infecção pelo HIV, e que após investigação epidemiológica não possa ser descartado ou enquadrado no critério CDC Adaptado (investigação epidemiológica inconclusiva).

Notas Explicativas

1. Quando houver a definição de caso pelo critério excepcional óbito, a data do diagnóstico corresponderá à data de ocorrência do óbito.
2. Deve-se **sempre** tentar, pela investigação epidemiológica, obter os dados clínicos e laboratoriais necessários à classificação do caso no critério principal (CDC Adaptado). Caso haja a reclassificação do caso nesse critério, a data do diagnóstico poderá ser retificada.
3. No processo de investigação a partir das DO, pode haver a exclusão da aids como sendo a causa básica do óbito, quando forem identificadas outras causas de imunodeficiência e não houver evidência da infecção pelo HIV.
4. Quando em algum dos campos de preenchimento da DO houver menção a alguma doença indicativa de imunodeficiência mas não houver registro da infecção pelo HIV ou da aids, deve-se realizar **também** investigação epidemiológica com a finalidade



de se obterem dados clínicos e/ou laboratoriais adicionais necessários para a classificação do caso como aids. Nessa situação, também deverão ser excluídas outras causas de imunodeficiência e avaliada a possibilidade de investigação da situação sorológica da mãe em relação à infecção pelo HIV.

5. Outras causas de imunodeficiência: a) tratamento prolongado com corticosteróides ou doses elevadas de corticosteróides (esquemas imunodepressores) três (3) meses antes do início da doença indicativa de aids; b) outros tratamentos imunodepressores (quimioterapia antineoplásica, radioterapia, etc.); c) presença de pelo menos uma (1) dessas doenças: doença de Hodgkin, leucemia linfocítica, mieloma múltiplo e qualquer outro câncer do tecido histiocítico ou linfocítico, ou linfadenopatia angioimunoblástica; d) síndrome de imunodeficiência genética (congenita) ou um estado de imunodeficiência atípico da infecção pelo HIV, tal como aquela envolvendo hipogamaglobulinemia.

ANEXO 2 – Aids e Infecção pelo HIV na Classificação Internacional de Doenças (10ª Revisão)

**Aids e Infecção pelo HIV
na Classificação Internacional de Doenças (10ª revisão)**

B20 Doença pelo vírus da imunodeficiência humana [HIV],
resultando em doenças infecciosas e parasitárias

Exclui:

Síndrome aguda de infecção por HIV (B23.0)

B20.0 - Doença pelo HIV resultando em infecções micobacterianas

Doença pelo HIV resultando em tuberculose

B20.1 - Doença pelo HIV resultando em outras infecções bacterianas

B20.2 - Doença pelo HIV resultando em doença citomegálica

B20.3 - Doença pelo HIV resultando em outras infecções virais

B20.4 - Doença pelo HIV resultando em candidose

B20.5 - Doença pelo HIV resultando em outras micoses

B20.6 - Doença pelo HIV resultando em pneumonia por *Pneumocystis carinii*

B20.7 - Doença pelo HIV resultando em infecções múltiplas

B20.8 - Doença pelo HIV resultando em outras doenças infecciosas e parasitárias

B20.9 - Doença pelo HIV resultando em doença infecciosa ou parasitária não especificada

Doença pelo HIV resultando em infecção SOE

B21 Doença pelo vírus da imunodeficiência humana [HIV],
resultando em neoplasias malignas

B21.0 - Doença pelo HIV resultando em sarcoma de Kaposi

B21.1 - Doença pelo HIV resultando em linfoma de Burkitt

B21.2 - Doença pelo HIV resultando em outros tipos de linfoma não-Hodgkin

B21.3 - Doença pelo HIV resultando em outras neoplasias malignas dos tecidos linfático,
hematopoético e correlatos

B21.7 - Doença pelo HIV resultando em múltiplas neoplasias malignas

B21.8 - Doença pelo HIV resultando em outras neoplasias malignas

B21.9 - Doença pelo HIV resultando em neoplasia maligna não especificada

B22 Doença pelo vírus da imunodeficiência humana [HIV]
resultando em outras doenças especificadas

B22.0 - Doença pelo HIV resultando em encefalopatia

Demência pelo HIV

B22.1 - Doença pelo HIV resultando em pneumonite intersticial linfática


B22.2 - Doença pelo HIV resultando em síndrome de emaciação

Doença pelo HIV resultando em insuficiência de crescimento

Síndrome caquética por infecção pelo HIV (*slim disease*)

B22.7 - Doença pelo HIV resultando em doenças múltiplas classificadas em outra parte

ANEXO 4 – Pareceres do Comitê de Ética em Pesquisa: Estudo de Sobrevida da Aids
Pediátrica no Brasil, 1983 a 1998



**Coordenação dos Institutos de Pesquisa
Secretaria de Estado da Saúde
Centro de Referência e Treinamento – D.S.T./AIDS**

São Paulo, 8 de novembro de 1999

Ofício D.T. C.R.T.-D.S.T/AIDS C.E.P. n° 1471/99

Assunto: Parecer da Comissão de Ética em Pesquisa do C.R.T.- D.S.T./AIDS

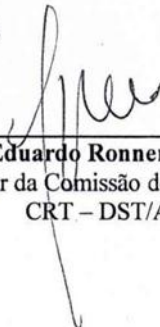
Título do Projeto Apresentado:

"Estudo de Sobrevida da AIDS Pediátrico do Brasil"

Após a análise do referido projeto pelos membros desta Comissão, registrado em nosso livro de atas às folhas 14, concluímos por um parecer favorável à sua execução em nosso serviço.

Solicitamos que nos seja enviado, com periodicidade de seis meses a contar desta data, um comunicado sucinto sobre o andamento do mesmo.

Atenciosamente,



Dr. Eduardo Ronner Lagonegro
Coordenador da Comissão de Ética em Pesquisa
CRT – DST/AIDS

Ilma. Sra.
Dra. Luiza H. Matida
Centro de Referência e Treinamento DST/AIDS



SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE
COORDENAÇÃO DOS INSTITUTOS DE PESQUISA
CENTRO DE REFERÊNCIA E TREINAMENTO DST/AIDS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

São Paulo, 09 de junho de 2004.

Ofício CRT-DST/AIDS - CEP n.º 085/04.

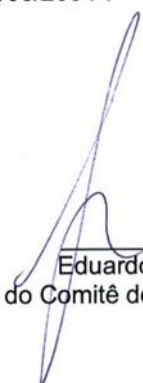
Protocolo CEP N° 035/99 – “Estudo de Sobrevida da Aids Pediátrica no Brasil, 1983 - 1998”.

Prezada Senhora,

Em reunião ordinária do CEP, realizada em 07/06/2004, seu pedido de extensão do Projeto acima foi **APROVADO** pelo colegiado, com apresentação de:

1. Projeto como: “Versão de ___/06/2004”.
2. Orçamento detalhado.

Atenciosamente,



Eduardo Ronner Lagonegro
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa
CRT - DST/AIDS

Ilustríssima Senhora
Dra. Luiza Harunari Matida
Investigador Principal

Centro de Referência e Treinamento DST/AIDS
Rua Santa Cruz, 81 V. Mariana CEP 04121-000 São Paulo / SP
Fone 5087-9837 / 5084 5235
e-mail: cep@crt.saude.sp.gov.br

ANEXO 5 – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa: Estudo de Sobrevida da Aids Pediátrica no Brasil, 1999 a 2002



SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE
COORDENADORIA DE CONTROLE DE DOENÇAS
CENTRO DE REFERÊNCIA E TREINAMENTO DST/AIDS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

São Paulo, 17 de maio de 2006.

Ofício CRT-DST/AIDS - CEP n.º 090/06

**PROTOCOLO CEP n.º 035/99 – “Estudo de Sobrevida da Aids
Pediátrica no Brasil, 1983 – 1998”.**

Senhora Investigadora

Em atenção a sua carta de 16/05/2006, ratificamos a **APROVAÇÃO** do referido protocolo para o período de “1999 – 2002”.

Agradecemos ainda o envio de Sumário do Projeto bem como do orçamento.

Atenciosamente,


Eduardo Ronner Lagonegro
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa
CRT - DST/AIDS

Ilma Sra.
Dr.^a Luiza Harunari Matida
Investigador Principal

Centro de Referência e Treinamento DST/AIDS
Rua Santa Cruz, 81 – Ambulatório Sala 11 A
V. Mariana CEP 04121-000 São Paulo / SP
Fone 5087-9837
e-mail: cep@crt.saude.sp.gov.br

ANEXO 6 – Instrumento do Segundo Estudo Nacional de Sobrevida em Crianças com Aids, Brasil, 1999 a 2002

1

Ministério da Saúde – Coordenação Nacional de DST/AIDS – Projeto: Sobrevida Aids Pediátrica Brasil – Ficha de reinvestigação

<p>CRIANÇA</p> 	<p>REINVESTIGAÇÃO DE CASO JÁ NOTIFICADO DE AIDS EM CRIANÇA MENOR DE 13 ANOS DE IDADE À DATA DO DIAGNÓSTICO</p>	<p>Q1 Número do SINAN: _____</p> <p>Q2 Número do projeto: _____</p> <p>Q3 Número do prontuário: _____</p> <p>Q4 Caso excluído: <input type="checkbox"/> 1 - Sim 2 - Não</p>
<p>Q5 - Nome da Unidade de Saúde: _____</p> <p>Q6 - Descrição do serviço: <input type="checkbox"/></p> <p>1 UBS 2 Unidade de DST/AIDS 3 Hospital Universitário 4 Hospital Geral 5 Clínica Particular 6 Outro: _____</p>	<p>Q7 Município</p>	<p>Q8 UF</p>
<p>DADOS PÓS-INVESTIGAÇÃO</p>		
<p>Q9 Nome da criança: _____</p>		
<p>Q10 Nome da mãe: _____</p>		
<p>Q11 Data de nascimento da criança: ____/____/____</p>	<p>Q12 Sexo: <input type="checkbox"/> 1- Masculino 2 - Feminino</p>	
<p>Q13 Data de início dos sintomas: ____/____/____ Q14 Data do exame ELISA: ____/____/____ () Não realizado</p> <p>Q15 Outro: _____</p>		
<p>Q16 Data do diagnóstico clínico: ____/____/____ Q17 Data do diagnóstico epidemiológico: ____/____/____</p>		
<p>Q18 CLASSIFICAÇÃO CLÍNICA NA DATA DO DIAGNÓSTICO:</p> <p>N <input type="checkbox"/></p> <p>A <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/></p> <p>B <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/></p> <p>C <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/></p>	<p>Q19 CRITÉRIO DE DEFINIÇÃO DE CASO DE AIDS ▼ (Não excludentes):</p> <p>critério de sinais maiores e menores <input type="checkbox"/></p> <p>critério de doenças indicativas <input type="checkbox"/></p>	

CRITÉRIO MINISTÉRIO DA SAÚDE: IMPORTANTE: ANOTAR DATA DE INÍCIO DOS EVENTOS NOS ÍTENS 20 A 22

Q20 SINAIS MAIORES		Q21 SINAIS MENORES		Q21 (DATAS)	
		DATA:			
1 <input type="checkbox"/>	Candidíase oral resistente ao tratamento	1 <input type="checkbox"/>	Otite/Sinusite crônica ou de repetição	1 <input type="checkbox"/>	
2 <input type="checkbox"/>	Aumento crônico da parótida	2 <input type="checkbox"/>	Hepatomegalia e/ou esplenomegalia	2 <input type="checkbox"/>	
3 <input type="checkbox"/>	Doença diarréica crônica ou recorrente	3 <input type="checkbox"/>	Miocardiopatia	3 <input type="checkbox"/>	
4 <input type="checkbox"/>	Herpes zoster	4 <input type="checkbox"/>	Dermatite crônica	4 <input type="checkbox"/>	
5 <input type="checkbox"/>	Tuberculose	5 <input type="checkbox"/>	Linfadenopatia ≥ 0,5 cm em mais de dois sítios	5 <input type="checkbox"/>	
<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: fit-content; margin: 10px auto;"> Q20 : (DATAS !!) 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> </div>		6 <input type="checkbox"/>	Febre ≥ 38° C por tempo ≥ 1 mês	6 <input type="checkbox"/>	
		7 <input type="checkbox"/>	Perda de peso ≥ 10 % do peso anterior ou alteração na curva de crescimento em dois percentis	7 <input type="checkbox"/>	
		8 <input type="checkbox"/>	Anemia e/ou linfopenia e/ou trombocitopenia (Hb < 8,0g/L, linfócitos < 1.000/mm ³ , plaquetas < 100.000/mm ³)	8 <input type="checkbox"/>	
CRITÉRIO CDC		Q23		COD.: (DATAS !!)	
Q22		DIAGNÓSTICO:		Q22	
DOENÇA:		DATA:		Q23	
Marcar X na DOENÇA e no DIAGNÓSTICO marcar 1 ou 2 sendo 1. Diag. Presuntivo 2. Diag. Definitivo					
1 <input type="checkbox"/>	Candidíase (esôfago, traquéia, brônquios, pulmão)	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2 <input type="checkbox"/>	Citomegalovirose	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3 <input type="checkbox"/>	Coccidioomicose disseminada	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4 <input type="checkbox"/>	Criptococose (extra-pulmonar)	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5 <input type="checkbox"/>	Criptosporidíase	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6 <input type="checkbox"/>	Encefalopatia pelo HIV	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7 <input type="checkbox"/>	Gengivo-estomatite herpética recorrente	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8 <input type="checkbox"/>	Herpes simples (muco-cutânea ≥ 1 mês esôfago, brônquios, pulmão)	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9 <input type="checkbox"/>	Histoplasmose disseminada	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10 <input type="checkbox"/>	Infecções bacterianas de repetição/ múltiplas (pneumonia, abscessos de órgãos internos, infecções ósteo-articulares)	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11 <input type="checkbox"/>	Isosporíase	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12 <input type="checkbox"/>	Leucoencefalopatia multifocal progressiva	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13 <input type="checkbox"/>	Linfoma não-Hodgkin	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14 <input type="checkbox"/>	Meningite bacteriana ou sépsis	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15 <input type="checkbox"/>	Micobacteriose disseminada	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16 <input type="checkbox"/>	Pneumonia linfóide intersticial	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17 <input type="checkbox"/>	Pneumonia por <i>Pneumocystis carinii</i>	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18 <input type="checkbox"/>	Salmonelose (septicemia recorrente)	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
19 <input type="checkbox"/>	Sarcoma de Kaposi	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20 <input type="checkbox"/>	Síndrome da emaciação (<i>AIDS wasting syndrome</i>)	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
21 <input type="checkbox"/>	Toxoplasmose cerebral	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

CATEGORIAS DE EXPOSIÇÃO :		CODIFICAÇÃO
Q24		Q24
1 Sexual	1 <input type="checkbox"/> Sim 2 <input type="checkbox"/> Não 8 <input type="checkbox"/> Não se aplica 9 <input type="checkbox"/> Ignorado	1 <input type="checkbox"/>
2 Relação sexual	1 <input type="checkbox"/> Heterossexual 2 <input type="checkbox"/> Bissexual 3 <input type="checkbox"/> Homossexual 8 <input type="checkbox"/> Não se aplica 9 <input type="checkbox"/> Ignorado	2 <input type="checkbox"/>
3 Uso de drogas injetáveis	1 <input type="checkbox"/> Sim 2 <input type="checkbox"/> Não 8 <input type="checkbox"/> Não se aplica 9 <input type="checkbox"/> Ignorado	3 <input type="checkbox"/>
4 Hemofilia	1 <input type="checkbox"/> Sim 2 <input type="checkbox"/> Não 8 <input type="checkbox"/> Não se aplica 9 <input type="checkbox"/> Ignorado	4 <input type="checkbox"/>
5 História da transfusão de sangue/ derivados, sem outra situação de risco	1 <input type="checkbox"/> Sim 2 <input type="checkbox"/> Não 8 <input type="checkbox"/> Não se aplica 9 <input type="checkbox"/> Ignorado	5 <input type="checkbox"/>
6 Ignorada: (Obs: tentar elucidar categoria de exposição)	1 <input type="checkbox"/> Sim 2 <input type="checkbox"/> Não 8 <input type="checkbox"/> Não se aplica	6 <input type="checkbox"/>
7 Outra: _____	1 <input type="checkbox"/> Sim 2 <input type="checkbox"/> Não 8 <input type="checkbox"/> Não se aplica	7 <input type="checkbox"/> texto e <input type="checkbox"/>
TRANSMISSÃO MATERNO-INFANTIL		CODIFICAÇÃO
Q25 - Categoria de exposição da mãe:		Q25
1 Sexual	1 <input type="checkbox"/> Sim 2 <input type="checkbox"/> Não 9 <input type="checkbox"/> Ignorado	1 <input type="checkbox"/>
2 Parceria (fator de risco): _____		2 <input type="checkbox"/> texto <input type="checkbox"/>
3 Uso de droga injetável	1 <input type="checkbox"/> Sim 2 <input type="checkbox"/> Não 9 <input type="checkbox"/> Ignorado	3 <input type="checkbox"/>
4 História de transfusão de sangue (a partir de 1980)	1 <input type="checkbox"/> Sim 2 <input type="checkbox"/> Não 9 <input type="checkbox"/> Ignorado	4 <input type="checkbox"/>
5 Frequentou o pré-natal:	1 <input type="checkbox"/> Sim 2 <input type="checkbox"/> Não 9 <input type="checkbox"/> Ignorado	5 <input type="checkbox"/>
6 Se sim, nome do local do pré-natal _____	9 <input type="checkbox"/> Ignorado	6 <input type="checkbox"/> texto e <input type="checkbox"/>
7 Número de consultas de pré-natal:	<input type="checkbox"/> consultas 99 <input type="checkbox"/> Ignorado	7 <input type="checkbox"/>
8 Diagnóstico de HIV foi feito durante o pré-natal:	1 <input type="checkbox"/> Sim 2 <input type="checkbox"/> Não 9 <input type="checkbox"/> Ignorado	8 <input type="checkbox"/>
9 Idade gestacional no início da profilaxia com o AZT: _____ mês(es)	9 <input type="checkbox"/> Ignorado 3 <input type="checkbox"/> Não realizado	9 <input type="checkbox"/> texto e <input type="checkbox"/>
10 Tempo total de uso do AZT durante o pré-natal:	<input type="checkbox"/> Semanas / Meses <input type="checkbox"/> (S ou M)	10 <input type="checkbox"/> e <input type="checkbox"/>
11 Tipo de parto :	1 <input type="checkbox"/> Normal 2 <input type="checkbox"/> Cesáreo 9 <input type="checkbox"/> Ignorado	11 <input type="checkbox"/>
12 Fórcepe:	1 <input type="checkbox"/> Sim 2 <input type="checkbox"/> Não 9 <input type="checkbox"/> Ignorado	12 <input type="checkbox"/>
13 Episiotomia	1 <input type="checkbox"/> Sim 2 <input type="checkbox"/> Não 9 <input type="checkbox"/> Ignorado	13 <input type="checkbox"/>
14 Nome do local do parto: _____	9 <input type="checkbox"/> Ignorado	14 <input type="checkbox"/> texto e <input type="checkbox"/>
15 Tempo de rotura de membranas:	1 <input type="checkbox"/> Menor que 4h 2 <input type="checkbox"/> Maior que 4h 8 <input type="checkbox"/> Não se aplica 9 <input type="checkbox"/> Ignorado	15 <input type="checkbox"/>
16 Fez AZT intravenoso:	1 <input type="checkbox"/> Sim 2 <input type="checkbox"/> Não 8 <input type="checkbox"/> Não se aplica 9 <input type="checkbox"/> Ignorado	16 <input type="checkbox"/>
17 Início do AZT xarope:	1 <input type="checkbox"/> Não Realizado 2 <input type="checkbox"/> Nas primeiras 24h 3 <input type="checkbox"/> Após as Primeiras 24h 8 <input type="checkbox"/> Não se aplica 9 <input type="checkbox"/> Ignorado	17 <input type="checkbox"/>
18 Tempo total de uso do AZT xarope	1 <input type="checkbox"/> Menos de 3 semanas 2 <input type="checkbox"/> De 3 a 5 semanas 3 <input type="checkbox"/> 6 Semanas 8 <input type="checkbox"/> Não se aplica 5 <input type="checkbox"/> Não realizado 9 <input type="checkbox"/> Ignorado	18 <input type="checkbox"/>
Q26		Q26
1 ALEITAMENTO MATERNO:	1 <input type="checkbox"/> Sim 2 <input type="checkbox"/> Não 9 <input type="checkbox"/> Ignorado	1 <input type="checkbox"/>
2 Se sim, quanto tempo? _____ semanas	9 <input type="checkbox"/> Ignorado	2 <input type="checkbox"/> texto e <input type="checkbox"/>
Q27 No caso de "transmissão materno-infantil": Este é um caso de soronegativação?		Q27
2 <input type="checkbox"/> Não 9 <input type="checkbox"/> Ignorado		1 <input type="checkbox"/> e data
1 <input type="checkbox"/> SIM! Data do exame negativo: _____		

ESQUEMAS DE DROGAS:		CODIFICAÇÃO
Q28 1 PROFILAXIA 1 <input type="checkbox"/> Sim 2 <input type="checkbox"/> Não 9 <input type="checkbox"/> Ignorado 2 Para pneumonia por <i>Pneumocystis carinii</i> 2 <input type="checkbox"/> Não 9 <input type="checkbox"/> Ignorado 1 <input type="checkbox"/> SIM: Data de início: ____/____/____ 3 Fez uso de imunoglobulina: 2 <input type="checkbox"/> Não 9 <input type="checkbox"/> Ignorado 1 <input type="checkbox"/> SIM: Data de início: ____/____/____ 4 Outro tipo de profilaxia ? 2 <input type="checkbox"/> Não 9 <input type="checkbox"/> Ignorado 1 <input type="checkbox"/> SIM: Data de início: ____/____/____ 5 Qual: _____		Q28 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> ____/____/____ 3 <input type="checkbox"/> ____/____/____ 4 <input type="checkbox"/> ____/____/____ 5 [texto]
Q29 1 ANTI-RETROVIRAIS e INIBIDORES UTILIZADOS 1 <input type="checkbox"/> Sim 2 <input type="checkbox"/> Não 9 <input type="checkbox"/> Ignorado 1. AZT 2. DDI 3. DDC 4. 3TC 5. D4T 6. INDINAVIR 7. SAQUINAVIR 8. RITONAVIR 9. NELFINAVIR 10. NEVIRAPINA 11. DELAVIRDINA 12. EFAVIRENZ 13. AMPRENAVIR 14. ABACAVID 15. OUTRO: _____		Q29 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> ____/____/____ 3 <input type="checkbox"/> ____/____/____ 4 <input type="checkbox"/> ____/____/____ 5 <input type="checkbox"/> ____/____/____ 6 <input type="checkbox"/> ____/____/____
Q30 1 SITUAÇÃO ATUAL 1 <input type="checkbox"/> VIVO 2 <input type="checkbox"/> MORTO 9 <input type="checkbox"/> Ignorado 2 Data da última consulta ou internação (data da alta) ____/____/____ 9 <input type="checkbox"/> Ignorado 3 Encaminhado: (nome do local) _____ 2 <input type="checkbox"/> Não 9 <input type="checkbox"/> Ignorado 1 <input type="checkbox"/> SIM: Data: ____/____/____ 4 Data do óbito: Data: ____/____/____ 5 Causas do óbito (conforme declaração) _____		Q30 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> ____/____/____ 3 [texto] ____ 4 <input type="checkbox"/> ____/____/____ 5 [texto]
Q31 OBS (especificar se há folhas em anexo) _____ _____ _____		Q31 [texto]
Q32 1 DATA: ____/____/____ 2 Nome da pessoa que preencheu esta ficha: _____ 3 Telefone: (0xx) _____ 4 Fax: (0xx) _____ 5 E-mail: _____ 6 Assinatura: _____		CODIFICAÇÃO (texto)