

## Terapia antirretroviral em crianças e adolescentes infectados pelo HIV: o que sabemos após 30 anos de epidemia

Antiretroviral therapy in HIV-infected children and adolescents: lessons learned in 30 years of the epidemic

Terapia antirretroviral en niños y adolescentes infectados por el VIH: lo que sabemos después de 30 años de epidemia

Gabriela Ricordi Bazin <sup>1</sup>  
 Mariza Curto Saavedra Gaspar <sup>2</sup>  
 Nicole Carvalho Xavier Micheloni da Silva <sup>1</sup>  
 Carolina da Costa Mendes <sup>1</sup>  
 Cora Pichler de Oliveira <sup>1</sup>  
 Leonardo Soares Bastos <sup>3</sup>  
 Claudete Aparecida Araújo Cardoso <sup>1</sup>

### Abstract

*This study aims to evaluate antiretroviral therapy in children and adolescents with AIDS. We selected 247 abstracts published from 1983 to 2013, collected from the PubMed and LILACS databases. Sixty-nine articles were selected. Attention to research in the pediatric age bracket in 30 years of the epidemic is explained by the age group's immunological characteristics, since AIDS progresses faster in children than in adults. Recent studies focus on the initiation of highly active antiretroviral therapy before the onset of symptoms. Early introduction of combination antiretroviral therapy has been implemented effectively and safely in populations with limited resources, leading to significantly improved survival. The current challenge is to manage a chronic disease with acute complications. New studies should focus on population specificities and identify the individual needs of pediatric patients.*

*Acquired Immunodeficiency Syndrome; Survivorship; Child; Adolescent; Highly Active Antiretroviral Therapy*

### Resumo

*Este estudo tem como objetivo avaliar o uso da terapia antirretroviral combinada em crianças e adolescentes com AIDS. Foram captados 247 resumos nos portais PubMed e LILACS, publicados entre 1983 e 2013, sendo utilizados 69 artigos para as referências bibliográficas. A atenção atribuída às pesquisas na faixa etária pediátrica durante os trinta anos de epidemia de AIDS se justifica por características imunológicas próprias, sendo a progressão da AIDS mais rápida em crianças que em adultos. Pesquisas recentes abordam estratégias de intervenção medicamentosa de alta potência antes do aparecimento dos sintomas iniciais. A introdução precoce da terapia antirretroviral combinada foi implantada com eficácia e segurança em populações com poucos recursos fixos, com melhora significativa da sobrevivência desses pacientes. O desafio atual é lidar com uma doença crônica com intercorrências agudas. Novas pesquisas serão necessárias, atentando para as especificidades populacionais e particularizando as necessidades individuais dos pacientes pediátricos.*

*Síndrome de Imunodeficiência Adquirida; Sobrevivência; Criança; Adolescente; Terapia Antirretroviral de Alta Atividade*

<sup>1</sup> Faculdade de Medicina, Universidade Federal Fluminense, Niterói, Brasil.

<sup>2</sup> Serviço de Doenças Infecciosas e Parasitárias, Hospital Federal dos Servidores do Estado, Rio de Janeiro, Brasil.

<sup>3</sup> Programa de Computação Científica, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, Brasil.

#### Correspondência

C. A. A. Cardoso  
 Faculdade de Medicina,  
 Universidade Federal Fluminense.  
 Av. Marquês de Paraná 303,  
 Niterói, RJ 24033-900, Brasil.  
 claudete@huap.uff.br

## Introdução

Em 2013, o mundo vivenciou os 30 anos da epidemia de AIDS na infância e na adolescência. Três décadas após a publicação dos primeiros relatos pediátricos da doença <sup>1</sup>, observa-se a manutenção da epidemia a despeito de pesquisas e de novos medicamentos antirretrovirais. Desde a sua implementação, em 1997, até os dias atuais, o crescente acesso à terapia antirretroviral combinada (TARVC) reduziu a mortalidade global por AIDS. A medicação acessível à população feminina em idade fértil, especialmente durante o pré-natal, reduziu o número de casos de infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) por transmissão vertical, principal via de transmissão do vírus em crianças <sup>2</sup>. Com investimentos sustentáveis na identificação de gestantes infectadas pelo HIV e atendimento especializado ao binômio mãe-filho, a Organização Mundial da Saúde (OMS) tem como meta a eliminação de novos casos de infecção pelo HIV em crianças expostas ao vírus até 2015 <sup>2</sup>.

Estima-se que até o final de 2011, aproximadamente 1% da população mundial entre 15 e 49 anos estaria infectada pelo HIV. Um em cada 20 adultos está infectado pelo vírus na região subsaariana da África, correspondendo a 69% da população infectada global. No ano de 2011, 90% dos novos casos de AIDS na infância foram notificados na África subsaariana <sup>2</sup>.

Como a transmissão materno-infantil continua sendo a principal via de aquisição do HIV em crianças, o curso da epidemia em mulheres em idade reprodutiva influencia decisivamente a epidemia na infância <sup>2,3</sup>. Do ano de 1980 até junho de 2012, foram notificados 656.701 casos de AIDS no Brasil, sendo 230.161 mulheres (taxa de incidência de 14,7/100 mil habitantes), e 12.916 menores de 13 anos infectados por transmissão vertical <sup>3</sup>. Os dados epidemiológicos mostram que a epidemia se mantém como um dos principais problemas de saúde pública no mundo <sup>2</sup>.

A escala crescente da epidemia em crianças foi diretamente proporcional ao avanço da doença em adultos, especialmente em mulheres em idade fértil <sup>3</sup>. A exposição perinatal continua sendo a principal via de transmissão do HIV em crianças <sup>2,3</sup>. Em 1994, Connor et al. <sup>4</sup> conduziram um estudo marcado como o primeiro sucesso histórico contra a história natural da transmissão vertical do HIV para recém-nascidos expostos ao vírus. A oferta de terapia com zidovudina (AZT) para gestantes infectadas pelo HIV e recém-nascidos expostos ao vírus proporcionou uma redução de 25,5 para 8,3% nas taxas de transmissão vertical do vírus <sup>4</sup>. O controle efetivo da replicação viral durante a gestação permitiu quedas ain-

da maiores nas taxas de transmissão vertical até valores de 1-2%, sendo possível evitar a infecção de aproximadamente 409 mil crianças em países em desenvolvimento entre 2009 e 2011 <sup>2</sup>.

O avanço da epidemia e as altas taxas de mortalidade decorrentes da AIDS sobre a população pediátrica deflagraram incessantes pesquisas sobre o comportamento da doença em diferentes faixas etárias. Medidas terapêuticas mais agressivas introduziram novos e mais potentes medicamentos antirretrovirais <sup>5,6,7,8,9</sup>. Um novo marco na evolução da epidemia ocorreu por intermédio da introdução da TARVC, uma combinação de pelo menos três drogas antirretrovirais ativas contra o HIV <sup>10</sup>. Constatou-se, então, uma “cronificação da epidemia” com aumento da sobrevida dos pacientes submetidos à TARVC <sup>10,11,12,13,14,15,16,17,18</sup>. O impacto dessa nova abordagem na sobrevida dos pacientes pediátricos desencadeou importantes mudanças nos centros de atendimento especializado, com redimensionamento das diretrizes do tratamento, visando ao acesso e à adesão à terapia proposta <sup>18,19,20</sup>. Na última década, pesquisas na faixa etária pediátrica demonstram benefícios na introdução cada vez mais precoce da TARVC em crianças infectadas pelo HIV <sup>21,22,23,24,25,26,27,28,29</sup>.

Após 28 anos desde o primeiro relato de transmissão vertical do HIV no Brasil, foi realizada uma revisão bibliográfica dos aspectos gerais da infecção pelo HIV em crianças e adolescentes e do curso histórico da mais estudada epidemia na infância já descrita na literatura, com foco no uso da terapia antirretroviral e na sobrevida da população pediátrica após a disponibilidade de antirretrovirais.

## Estratégia de busca

Para a redação desta revisão narrativa de literatura, foram consultadas as seguintes bases bibliográficas: LILACS via Biblioteca Virtual de Saúde (BVS) e MEDLINE via PubMed. Os descritores e os respectivos termos usados nas buscas pelos artigos foram: *AIDS AND pediatric AND survival AND antiretroviral therapy* (na base MEDLINE) e *aids AND crianças AND sobrevida AND terapia antirretroviral* (na base BVS). Para aumentar a sensibilidade da busca, a palavra HIV também foi utilizada.

O período de publicação dos trabalhos foi de janeiro de 1983 até setembro de 2013, com análise apenas de artigos publicados em inglês, português ou espanhol. Tal período inicial foi selecionado pelo fato de ter sido a época em que foram descritos os primeiros casos de AIDS em crianças.

Incluíram-se nesta revisão estudos descritivos ou analíticos, dos quais fosse possível extrair dados quantitativos sobre AIDS em crianças e adolescentes, com avaliação do uso de TARVC e da sobrevida desses pacientes. Os artigos selecionados incluíram artigos de revisão sistemática, artigos originais, estudos quantitativos e qualitativos. Foram excluídos relatos de casos, dissertações, teses, relatórios e pesquisas qualitativas sobre o assunto. Tal estratégia de busca conduziu à seleção de 69 artigos para busca, leitura e extração de dados.

## Referencial histórico

Por se tratar de uma epidemia com características próprias e dinâmicas no que se refere ao comportamento da doença, avanços nas técnicas diagnósticas e tratamento, os autores optaram por organizar o texto em períodos de tempo da história da epidemia de HIV em crianças e adolescentes.

### Década de 1980: o início da epidemia

Na década de 1980 foram descritos os primeiros relatos de uma nova doença que viria a se tornar uma epidemia em escala global. Razão de inúmeras pesquisas pelo mundo, a infecção pelo HIV e suas manifestações são motivo de preocupação desde o ano de 1981 quando foram descritos os primeiros casos de infecção pelo HIV nos Estados Unidos, Haiti e África Central <sup>30,31,32</sup>.

Em maio de 1983 foram publicados relatos da doença na infância em Nova Jersey (Estados Unidos). Na ocasião, Oleske et al. <sup>1</sup> descreveram oito crianças com uma síndrome de imunodeficiência de etiologia desconhecida com sintomas no primeiro ano de vida, redução da taxa de linfócitos T e hipergamaglobulinemia, associada a manifestações clínicas tipicamente encontradas em adultos com AIDS. Tais sintomas incluíram anemia, pneumonia intersticial, infecção oportunista, falência no crescimento, hepatoesplenomegalia, febre recorrente, candidíase e exantema. As observações de que as mães dessas crianças apresentavam abuso de drogas intravenosas ou comportamento sexual promíscuo reforçaram a hipótese de a AIDS ser causada por um agente infeccioso transmissível. Nesse trabalho de 1983, portanto em um momento em que muito pouco se conhecia sobre a gênese da AIDS, foi descrito que crianças poderiam manifestar um quadro clínico de AIDS semelhante ao de adultos, sem que houvessem sido expostas diretamente aos fatores de risco descritos para a população adulta (contato sexual, abuso de drogas ou exposição a

derivados de sangue). Tal estudo representou um marco na pesquisa sobre a AIDS na década de 1980 ao demonstrar o início precoce da doença em vários pacientes pediátricos e o fato de que em seis das oito crianças a mãe representou o fator de risco, o que levantou na ocasião a possibilidade de transmissão vertical da doença <sup>1</sup>.

Embora a publicação citada <sup>1</sup>, realizada em maio de 1983, seja considerada classicamente a primeira a descrever casos de AIDS em crianças, em dezembro de 1982 o Centro de Controle de Doenças dos Estados Unidos (CDC) já reportou alguns casos suspeitos de AIDS na população pediátrica, conforme descrito nos dois parágrafos a seguir.

Em 10 de dezembro de 1982, investigadores da Califórnia reportaram ao CDC o caso de uma criança de vinte meses de idade, prematura, com possível diagnóstico de AIDS associada a múltiplas hemotransfusões no período neonatal. Aos quatro meses, foi observada hepatoesplenomegalia, e subsequentemente a criança apresentou anemia hemolítica autoimune, trombocitopenia, hipergamaglobulinemia, disfunção de células T e infecção por *Mycobacterium avium*. Os pais e o irmão da criança eram saudáveis, sendo os pais heterossexuais, sem relato de abuso de drogas intravenosas. Na investigação dos 19 doadores de sangue dessa criança, constatou-se que um doador teve diagnóstico de AIDS após a doação de sangue, tendo falecido posteriormente em razão de infecção oportunista <sup>33</sup>.

Em 17 de dezembro de 1982, o CDC reportou quatro lactentes menores de 24 meses, provenientes de Nova York, Nova Jersey e Califórnia, com imunodeficiência inexplicada e infecções oportunistas, com possível diagnóstico de AIDS. Três dessas crianças faleceram, e o quarto paciente estava recebendo tratamento para micobacteriose no momento do relato dos casos. Os editores sugerem que a transmissão do “agente da AIDS” da mãe para a criança, intraútero ou logo após o parto, poderia explicar o início precoce da imunodeficiência nessas crianças. No mesmo relato foram acrescentadas as informações de 18 crianças com imunodeficiência celular não usual; 6 apresentaram infecção oportunista e 12 tiveram manifestações clínicas inespecíficas tais como falência do crescimento, candidíase oral, hepatoesplenomegalia, linfadenomegalia generalizada e pneumonite crônica <sup>34</sup>. É importante ressaltar que as crianças descritas na publicação de 1983 estão nesse relato do CDC, conforme informado pelos autores <sup>1</sup>.

Em 1983, a equipe de Luc Montagnier, do Instituto Pasteur (França), isola e caracteriza um retrovírus como o causador da doença, denominado no ano de 1986 como vírus da imunode-

ficiência humana <sup>31,35</sup>. Desde o seu isolamento em 1983 até a sua denominação final de HIV em 1986, o vírus recebeu as seguintes nomenclaturas: LAV (vírus associado à linfadenopatia), HTLV-III (vírus linfotrófico T humano tipo III), IDAV (vírus associado à imunodeficiência) e ARV (retrovírus associado à AIDS). Na ocasião, dois nomes compostos (HTLV-III/LAV e LAV/HTLV-III) também eram utilizados em publicações, enquanto o nome coloquial, vírus da AIDS, era frequentemente usado pela imprensa em geral <sup>35</sup>.

Em 1985, a Agência de Alimentos e Drogas dos Estados Unidos (FDA) aprovou o primeiro teste comercial para detecção do HIV, causando grande impacto na vida dos pacientes em risco e no controle dos bancos de sangue <sup>32</sup>.

Em 1987, um ensaio clínico randomizado demonstrou pela primeira vez o benefício de um medicamento antirretroviral, o AZT, no tratamento da AIDS. O impacto dessa resposta foi tão significativo, que o estudo foi interrompido após a morte de 19 pacientes em uso de placebo contra uma morte no grupo do tratamento. A partir desse momento, iniciava-se a era da monoterapia, sendo aprovado pelo FDA o uso do recém-descoberto AZT como primeiro antirretroviral para o tratamento da AIDS <sup>6</sup>.

Embora houvesse pouco conhecimento sobre a doença na década de 1980, desde o início da epidemia se relacionou a ocorrência de infecções oportunistas à piora na evolução clínica e à redução de sobrevivência dos pacientes <sup>30,36,37</sup>. Em 1989, teve início a profilaxia contra a infecção oportunista mais comum entre os pacientes infectados pelo HIV, a pneumonia por *Pneumocystis jiroveci*, naquela ocasião denominado *Pneumocystis carinii*, tornando-se o primeiro passo para a redução da morbimortalidade desses pacientes <sup>36,38</sup>.

#### **Década de 1990: avanço no conhecimento da doença e tentativas de modificar o panorama da epidemia**

As primeiras considerações feitas pelos pesquisadores especificamente acerca da doença na infância foram relacionadas ao pior prognóstico de crianças infectadas por via vertical, especialmente no período perinatal <sup>36,38,39,40,41,42,43</sup>. Verificou-se maior taxa de transmissão vertical do vírus para crianças nascidas de parto normal e que receberam aleitamento materno <sup>1,7,39</sup>. A presença de sintomas decorrentes ou não de infecções oportunistas era significativamente relacionada ao óbito <sup>39</sup>. Lactentes que apresentavam sintomas no primeiro ano de vida evoluíram com pior prognóstico, tornando o diagnóstico precoce decisivo para a diminuição da morbimortali-

dade nessa faixa etária <sup>1,5,7,30,31,32,33,34,35,36,37,38,44</sup>. Diferentes padrões clínicos associados à infecção pelo HIV (pneumonia por *P. jiroveci*, candidíase esofágica, pneumonia intersticial linfocítica, infecções bacterianas recorrentes, miocardiopatia, encefalopatia e doenças renais) <sup>36</sup> foram relacionados, sendo o padrão evolutivo da doença e a idade da criança no momento do diagnóstico, fatores de prognóstico importantes <sup>36</sup>.

Um estudo observacional longitudinal realizado na França e publicado em 1990 revelou que os sintomas relacionados à imunodeficiência ocorreram mais precocemente em um percentual maior de crianças infectadas que nos adultos <sup>40</sup>. Somente cerca de 2% das crianças infectadas pelo HIV no período perinatal não exibiram progressão imunológica ou clínica até os dez anos de idade <sup>8</sup>, percentual menor que nos adultos, nos quais se observou cerca de 5% de pacientes sem progressão clínica e/ou imunológica após dez anos de seguimento <sup>45</sup>. Tal dado confirma a necessidade de diagnóstico precoce e de seguimento clínico criterioso durante a primeira infância <sup>8,40</sup>.

A descoberta mais impactante no curso da transmissão vertical do HIV foi em 1994, ao ser publicado o estudo PACTG 076 (*Pediatric AIDS Clinical Trials Group 076*). Trata-se de ensaio clínico randomizado, duplo cego e controlado por placebo, que avaliou a eficácia e a segurança do uso do AZT em três momentos: na gravidez, nos períodos pré e intraparto e para o recém-nascido por seis semanas. O objetivo de tal protocolo foi reduzir o risco de transmissão perinatal do HIV <sup>4</sup>. A medicação foi oferecida às gestantes infectadas pelo HIV a partir da 14ª semana de gestação até o momento do parto, quando a medicação via oral era substituída pelo mesmo fármaco por via endovenosa até o nascimento do bebê. Os recém-nascidos expostos ao HIV faziam uso da suspensão oral de AZT até seis semanas de vida. Tais medidas demonstraram a redução em até 67% no risco de transmissão perinatal do vírus <sup>4</sup>.

Em 1994, o CDC revisou o seu sistema de classificação para infecção pelo HIV em crianças menores de 13 anos, vigente desde 1987 <sup>46</sup>, objetivando facilitar o estadiamento da infecção pelo HIV em crianças de modo a aprimorar a identificação daquelas com maior risco de complicações e óbito <sup>47</sup>. Na mesma ocasião, em um estudo de coorte foram encontradas anormalidades de crescimento, de funções cognitivas e de desenvolvimento em crianças menores de trinta meses de vida com diagnóstico de AIDS, demonstrando a necessidade de estratégias de intervenção medicamentosa precoce, com objetivo de limitar o aparecimento de sintomas relacionados à infecção crônica <sup>7</sup>.

A classificação CDC 1994 utilizada atualmente é reconhecida internacionalmente e compõe-se de uma categoria clínica e uma imunológica, conforme demonstrado na Figura 1 e na Tabela 1.

Em 1996, um estudo trouxe novas informações a respeito do momento da transmissão do HIV da mãe para o filho, dos determinantes virológicos e imunológicos da transmissão e do diagnóstico da infecção <sup>41</sup>. De acordo com tal trabalho, aproximadamente 65% das crianças são infectadas durante as seis últimas semanas de gestação ou durante o parto. A detecção do PCR-DNA viral nas primeiras 48 horas de vida indica que a transmissão ocorreu durante a gestação, enquanto um exame negativo para o vírus nesse período seguido de um exame positivo aponta que a transmissão ocorreu durante o parto. A baixa contagem de células CD4 e os altos valores de carga viral maternos no momento do parto aumentariam o risco de transmissão vertical do HIV <sup>41</sup>.

Um estudo americano de 1997, realizado por Shearer et al. <sup>48</sup> demonstrou relação entre valores da carga viral e progressão da doença em crianças infectadas pelo HIV. Nesse estudo foi possível presumir quando houve a transmissão do vírus, se durante a gestação (infecção precoce) ou durante o parto (infecção tardia). Do nascimento ao primeiro mês de vida, as crianças infectadas precocemente apresentaram valores muito elevados de carga viral em relação àquelas infectadas tardiamente. Esses valores declinaram nos dois grupos e ao completar um ano de vida tornaram-se similares. As crianças que cursaram com rápida progressão da doença tenderam a apresentar maior número de cópias de RNA viral não apenas ao nascimento, mas durante os primeiros 24 meses de vida.

Apesar de as produções científicas abordarem diferentes formas de diagnóstico e tratamento, foi apenas em 1997 que teve início o uso da TARVC ou terapia antirretroviral altamente ativa (HAART) <sup>10</sup>. A associação de três ou mais fármacos antirretrovirais de alta potência contra o HIV demonstrou que era possível alcançar níveis séricos cada vez menores de carga viral, retardando a progressão natural da infecção <sup>9,10</sup>. No entanto, até 1998 nenhum pesquisador havia avaliado a eficácia da TARVC em crianças, ocasião em que foram acompanhadas duas crianças tratadas com uma combinação de dois inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos, associados a um inibidor da protease <sup>10</sup>. Os resultados obtidos foram compatíveis com os realizados em adultos, demonstrando que a reconstituição da imunidade requer supressão total da replicação viral. É interessante ressaltar que essas crianças apresentaram um aumento

de aproximadamente dez vezes da contagem de células CD4, levantando a possibilidade de que a reconstituição imune ocorre mais rapidamente em crianças que em adultos infectados pelo HIV <sup>10</sup>.

Em um estudo observacional realizado com 702 crianças do Malawi por um período de três anos, elas foram distribuídas em infectadas pelo HIV (Grupo A), não infectadas porém expostas verticalmente ao HIV (Grupo B) e filhas de mães não infectadas pelo HIV (Grupo C). A taxa de mortalidade por 1.000 pessoas por ano durante os anos de observação foi de 339,3 no Grupo A, 46,3 no Grupo B e 35,7 nas crianças do Grupo C. No Grupo A, de crianças infectadas pelo HIV sem relato de tratamento com TARVC, a proporção acumulada de sobreviventes aos 24 meses era de 70% e aos 32 meses nenhuma das crianças com imunossupressão grave havia sobrevivido <sup>49</sup>. Na ausência da terapia antirretroviral, cerca de 20% das crianças infectadas pelo HIV nascidas nos países desenvolvidos apresentaram progressão para AIDS ou morreram no primeiro ano de vida <sup>42,43,44,50</sup>.

#### **Anos 2000 em diante: a era dos resultados do tratamento rumo ao manejo das comorbidades**

Na última década, pesquisas demonstraram benefícios da introdução cada vez mais precoce da TARVC <sup>21,22,23,24,25,26,27,28,29</sup>, tornando necessária a ampliação do conhecimento do impacto dessa nova forma de tratamento na evolução clínica e na sobrevida dos pacientes pediátricos infectados pelo HIV. Além de se prestar para o dimensionamento das necessidades no que se refere à assistência e ao estabelecimento de políticas públicas, essa informação é fundamental para a avaliação das estratégias de intervenção que visam ao prolongamento com qualidade de vida desses pacientes. O tempo entre o diagnóstico e a morte possui uma distribuição de probabilidades que mudam dinamicamente e devem ser avaliadas individualmente <sup>51</sup>.

Em 2004, foram publicados os resultados do *Paediatric European Network for Treatment of AIDS* (Estudo PENTA 7). Trata-se de ensaio clínico multicêntrico de fase I/II, aberto e não randomizado cujo objetivo foi avaliar toxicidade, tolerabilidade e atividade da TARVC em crianças infectadas verticalmente pelo HIV. Tal estudo avaliou 20 crianças na Europa, com início da TARVC antes dos três meses de idade e mediana de acompanhamento clínico e laboratorial de 96 (variação de 60-144) semanas, sendo encontrada boa tolerância aos medicamentos, melhora do estado imunológico e estabilidade clínica após

Figura 1

Classificação por categorias clínicas da infecção pelo HIV em pediatria. Centro de Controle de Doenças dos Estados Unidos (CDC), 1994.

<b>Categoria N: Assintomática</b>
Ausência de sinais e/ou sintomas; ou com apenas uma das condições da categoria A
<b>Categoria A: Sinais e/ou sintomas leves</b>
Presença de duas ou mais das condições abaixo, porém sem nenhuma das condições da categoria B ou C <ul style="list-style-type: none"> <li>• Linfadenopatia (linfonodos <math>\geq</math> 0,5cm em mais de duas cadeias diferentes)</li> <li>• Hepatomegalia</li> <li>• Esplenomegalia</li> <li>• Parotidite</li> <li>• Infecções persistentes ou recorrentes de vias aéreas superiores (otite média ou sinusite)</li> </ul>
<b>Categoria B: Sinais e/ou sintomas moderados</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anemia (Hb &lt; 8g/dL), neutropenia (&lt; 1.000 leucócitos/mm<sup>3</sup>) ou trombocitopenia (&lt; 100.000 plaquetas/mm<sup>3</sup>) por mais de 30 dias</li> <li>• Meningite bacteriana, pneumonia ou sepse</li> <li>• Candidíase oral persistindo por mais de dois meses</li> <li>• Miocardiopatia</li> <li>• Infecção por CMV antes de um mês de vida</li> <li>• Diarreia crônica ou recorrente</li> <li>• Hepatite</li> <li>• Estomatite pelo HSV recorrente (mais do que 2 episódios/ano)</li> <li>• Pneumonite ou esofagite por HSV, com início antes de um mês de vida</li> <li>• Herpes zoster, com dois episódios ou mais de um dermatomo</li> <li>• LIP</li> <li>• Nefropatia</li> <li>• Nocardiose</li> <li>• Febre persistente por mais de 1 mês</li> <li>• Toxoplasmose antes de 1 mês de vida</li> <li>• Varicela disseminada ou complicada</li> </ul>
<b>Categoria C: Sinais e/ou sintomas graves</b>
<p>Criança com quaisquer das condições listadas abaixo</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Infecções bacterianas graves, múltiplas ou recorrentes (confirmadas por cultura, dois episódios em intervalo de um ano): septicemia, pneumonia, meningite, infecções osteoarticulares, abscessos de órgãos internos</li> <li>• Candidíase esofágica ou pulmonar</li> <li>• Coccidioidomicose disseminada</li> <li>• Criptococose extra-pulmonar</li> <li>• Criptosporidíase ou isosporidíase com diarreia (duração maior que um mês)</li> <li>• CMV em locais além do fígado, baço ou linfonodos, a partir de um mês de vida</li> <li>• Encefalopatia pelo HIV (achados que persistem por mais de dois meses): (a) déficit do desenvolvimento neuropsicomotor; (b) evidência de déficit do crescimento cerebral ou microcefalia adquirida identificada por medidas do perímetro cefálico ou atrofia cortical mantida em tomografias computadorizadas ou ressonâncias magnéticas sucessivas do crânio; e (c) déficit motor simétrico com dois ou mais dos seguintes achados: paresias, reflexos patológicos, ataxia e outros</li> <li>• Infecção por HSV, úlceras mucocutâneas com duração maior que um mês ou pneumonite ou esofagite (crianças acima de um mês de vida)</li> <li>• Histoplasmose disseminada</li> <li>• <i>Mycobacterium tuberculosis</i> disseminada ou extrapulmonar</li> <li>• <i>Mycobacterium</i>, outras espécies ou não identificadas, disseminadas</li> <li>• <i>Mycobacterium avium</i> ou <i>Mycobacterium kansasii</i> disseminados</li> <li>• Pneumonia por <i>Pneumocystis carinii</i> (atualmente <i>Pneumocystis jirovecii</i>)</li> <li>• Salmonelose disseminada recorrente</li> <li>• Toxoplasmose cerebral com início após o primeiro mês de vida</li> <li>• Síndrome da caquexia (<i>wasting syndrome</i>), manifestada por: (a) perda de peso &gt; 10% do peso anterior; ou (b) queda de dois ou mais percentis nas tabelas de peso para a idade; ou (c) peso abaixo do percentil 5 em duas medidas sucessivas; e (d) diarreia crônica (duração maior que 30 dias); ou (e) febre por 30 dias ou mais, documentada</li> <li>• Leucoencefalopatia multifocal progressiva</li> <li>• Sarcoma de Kaposi</li> <li>• Linfoma primário do cérebro e outros linfoma</li> </ul>

CMV: citomegalovírus; HSV: vírus do herpes simples; LIP: pneumonia intersticial linfocítica.

Fonte: modificado de Centers for Disease Control and Prevention 47.

Tabela 1

Classificação por categorias imunológicas da infecção pelo HIV em pediatria baseada na contagem total e percentual de linfócitos T CD4+ por idade. Centro de Controle de Doenças dos Estados Unidos (CDC), 1994.

Categoria imunológica	Contagem de linfócitos T CD4+					
	< 12 meses de idade		1-5 anos de idade		6-12 anos de idade	
	Células/mm <sup>3</sup>	%	Células/mm <sup>3</sup>	%	Células/mm <sup>3</sup>	%
1. Sem imunossupressão	≥ 1.500	≥ 25	≥ 1.000	≥ 25	≥ 500	≥ 25
2. Imunossupressão moderada	750-1.499	15-24	500-999	15-24	200-499	15-24
3. Imunossupressão avançada	< 750	< 15	< 500	< 15	< 200	< 15

Fonte: modificado de Centers for Disease Control and Prevention <sup>47</sup>.

um período de 72 semanas de tratamento. Tais achados enfatizam a importância do início precoce do tratamento em crianças com TARVC, objetivando o controle efetivo da replicação viral <sup>25</sup>. Entretanto, verificou-se no presente estudo que somente 26% das crianças obtiveram supressão viral completa com 72 semanas de tratamento <sup>25,52</sup>, percentual diferente do achado em adultos em outro ensaio clínico (ACTG 5095), cuja remissão viral completa foi de 89% após 48 semanas de TARVC <sup>53</sup>. Os resultados do PENTA 7 também demonstraram um percentual de 30% de seleção de mutações de resistência do HIV, acarretando falha virológica, percentual este mais elevado que o observado em adultos. Os desafios da terapia antirretroviral em crianças em idade precoce não são simples e requerem, por exemplo, disponibilidade de fármacos com formulações pediátricas mais palatáveis, esquemas terapêuticos de mais fácil adesão, habilidade do cuidador em administrar um regime antirretroviral complexo de múltiplos fármacos e compreensão das características farmacocinéticas específicas de cada faixa etária <sup>25</sup>.

Em um estudo prospectivo observacional de coorte, foram determinados os preditores de mortalidade nos dois primeiros anos de vida em 62 crianças africanas infectadas verticalmente pelo HIV, acompanhadas desde o nascimento apenas com profilaxia com sulfametoxazol-trimetoprim, sem relato de tratamento antirretroviral durante o seguimento. Na análise multivariada, observou-se que os preditores estatisticamente significativos de óbito foram estágio avançado de infecção materna pelo HIV e necessidade de cesárea de urgência. É importante ressaltar que, no contexto deste trabalho, a cesárea de urgência decorreu da baixa qualidade de assistência obstétrica oferecida às pacientes, uma vez que a duração do trabalho de parto cesárea foi em média 14 horas, enquanto a do parto va-

ginal foi oito horas. As doenças infecciosas foram responsáveis por todas as 32 mortes das crianças, sendo a causa mais frequente pneumonia, seguida por diarreia, sepse e meningite. Na presente coorte, observou-se que o risco de óbito em um ano nas crianças infectadas pelo HIV foi quatro vezes superior ao das crianças não infectadas <sup>54</sup>. Em países em desenvolvimento, esses preditores mostram-se úteis para identificação precoce e orientação para TARVC em crianças <sup>16,54</sup>.

Matida et al. <sup>55</sup> revelaram um pouco da realidade brasileira frente à epidemia de AIDS na infância, pelo exemplo de São Paulo, ao divulgar o resultado da implementação do Programa de Redução da Transmissão Perinatal que demonstrou que, entre 1997 e 2002, o número de casos anuais de AIDS notificados caiu 58,9%, com redução da incidência da doença de 23% em relação à era pré-TARVC. Apesar das diferenças entre São Paulo e Nova York, nossas taxas de redução da transmissão vertical são semelhantes, demonstrando em território nacional que um país em desenvolvimento pode obter resultados semelhantes aos de países ricos, com intervenções similares e implementação de medidas eficazes de saúde pública <sup>11,12,55,56</sup>. Esses pesquisadores publicaram estudos subsequentes evidenciando melhora da sobrevida das crianças após disponibilidade de TARVC <sup>57,58</sup>. No período de 1996 a 2008, levantou-se que o número de casos de AIDS e óbitos pela doença em crianças brasileiras reduziu 67 e 65%, respectivamente, como resultado de diferentes estratégias para prevenção da transmissão materno-infantil do HIV e da administração de TARVC para as crianças infectadas <sup>57</sup>. Em outro estudo nacional realizado de 1984 a 2008, foram avaliadas incidência de AIDS e taxas de mortalidade em crianças brasileiras de zero a 12 anos de idade, sendo comparados os períodos pré-TARVC (1984 a 1995) e pós-TARVC (1996 a 2008). Encontrou-se uma redução de 23%

na incidência dos casos de AIDS na fase pós-TARVC em relação ao período pré-TARVC, com redução da taxa de mortalidade de 63,6% no mesmo período. Na população estudada, constatou-se que o efeito foi mais significativo em crianças de zero a quatro anos (46%), refletindo o impacto da redução da transmissão vertical do HIV<sup>58</sup>.

Foi observada uma queda percentual na taxa de hospitalização em crianças de todas as faixas etárias infectadas pelo HIV dos Estados Unidos e Porto Rico, coincidente temporalmente com a introdução e a disseminação da TARVC, sendo a queda mais acentuada nos primeiros dois anos de vida. Contudo, esta faixa etária continua a ser a mais hospitalizada, admitida em centros de tratamento intensivo e com internações por mais de dez dias<sup>59</sup>.

Estudos observacionais<sup>13,14</sup> e um ensaio clínico randomizado<sup>22</sup> demonstraram que a mortalidade na faixa etária pediátrica reduziu substancialmente após a implementação da TARVC<sup>13,14</sup>. Dentre os fatores responsáveis por essa redução da mortalidade e da progressão da doença estão diagnóstico precoce da infecção pelo HIV e introdução da TARVC no primeiro trimestre de vida<sup>22</sup>. A porcentagem de CD4 menor que 25% foi um bom indicador para início dos antirretrovirais, confirmando uma tendência mundial de início precoce da TARVC<sup>14,22</sup>.

Subsequentemente, diversos estudos conduzidos na Europa, Ásia e África ratificaram a importância do diagnóstico e da introdução precoce da TARVC<sup>16,22,23,25,27,60</sup>. Em um estudo conduzido na Ásia e na África, observou-se que crianças abaixo de 12 meses de idade tinham uma probabilidade menor de permanecer em seguimento clínico (teste de *log rank*,  $p < 0,001$ ) e aderir ao tratamento (teste de *log rank*,  $p < 0,001$ ) em relação às crianças maiores, o que torna necessária maior atenção a esse grupo de menor faixa etária<sup>27</sup>.

Uma revisão sistemática de 68 estudos observacionais e ensaios clínicos de crianças e adolescentes infectados pelo HIV submetidos à TARVC objetivou quantificar e comparar características iniciais e desfechos clínicos após o uso de TARVC entre crianças de países de recursos limitados e países desenvolvidos. Tal análise encontrou que a porcentagem de óbito por coorte e a média de óbitos por 100 crianças por ano, após o início da TARVC, foi significativamente maior em países de recursos limitados em relação aos países desenvolvidos (7,6 *vs.* 1,6,  $p < 0,001$  e 8,0 *vs.* 0,9,  $p < 0,001$ , respectivamente). No entanto, a diferença de mortalidade observada foi menor do que seria esperado com base nas estimativas gerais de mortalidade infantil nessas regiões, o que sugere que o contato com a equipe

envolvida na assistência desses pacientes pode contribuir para a melhora de sua sobrevivência, por meio da prevenção de doenças infecciosas comuns nessas crianças. Em relação à avaliação nutricional na admissão no estudo, verificou-se que as crianças de países de poucos recursos fixos apresentaram menores escores Z peso-idade quando comparado aos pacientes de países desenvolvidos ( $p < 0,001$ ). É importante ressaltar a relevância do suporte nutricional e da prevenção de coinfeções, juntamente com o início precoce da TARVC, objetivando melhores taxas de sobrevivência na população pediátrica acometida pelo HIV em países de recursos limitados. Espera-se, pois, com o diagnóstico e o tratamento precoces de crianças infectadas pelo HIV em países de poucos recursos fixos, melhores desfechos clínicos nessa população<sup>16</sup>.

Em 2011, Matida et al.<sup>61</sup> dão sequência ao estudo nacional brasileiro de sobrevivência em crianças infectadas pelo HIV por transmissão vertical, incluindo crianças acompanhadas até 2007. Os resultados indicaram ampliação da probabilidade de sobrevivência em 3,5 vezes após 2001-2002, mantendo bons indicadores de sucesso do programa nacional de tratamento da AIDS<sup>61</sup>. A mesma equipe de pesquisadores publicou em 2013 os dados de duas coortes retrospectivas consecutivas de crianças brasileiras com AIDS por transmissão vertical. Neste estudo, as crianças cujo diagnóstico da infecção pelo HIV ocorreu com menos de 12 meses de idade tinham probabilidade 1,7 vez maior de serem diagnosticadas em uma fase avançada da doença e apresentavam maior velocidade de progressão e risco de óbito quando comparadas com crianças que receberam diagnóstico da infecção pelo HIV após o primeiro ano de vida. Foi observado, entre crianças diagnosticadas mais recentemente, uma melhoria da proporção em relação ao diagnóstico tardio e do tempo entre diagnóstico da infecção e início da terapia antirretroviral. Os autores enfatizam que, mesmo com o avanço das políticas públicas relacionadas ao controle do HIV/AIDS no Brasil, ainda é necessário otimizar o diagnóstico e o manejo adequados para esses pacientes<sup>26</sup>.

Em uma análise de sobrevivência de uma coorte de 359 crianças infectadas por transmissão vertical do HIV em Belo Horizonte (Minas Gerais), introdução da TARVC foi fator protetor e má nutrição foi fator de risco para o óbito<sup>17</sup>. Em 2007, esse mesmo grupo de pesquisadores demonstrou que as taxas de infecções oportunistas reduziram de 18,3 para 2,6 infecções por 100 pessoas por ano, comparando-se as eras pré- e pós-TARVC, respectivamente<sup>62</sup>.

Na África do Sul, foi descrito o impacto relevante da TARVC instituída precocemente na



diminuição da mortalidade em lactentes jovens, sobretudo em crianças infectadas diagnosticadas até os dois meses de vida. Com políticas de início precoce de TARVC para crianças abaixo de dois anos de idade, foi modelado um deslocamento da mortalidade entre as diferentes faixas etárias, de modo que a mortalidade por HIV/AIDS em crianças deve começar a se concentrar nas faixas etárias mais velhas e não mais entre os mais novos, a despeito de uma diminuição total dos óbitos. Este estudo sinaliza a necessidade de políticas públicas enfocando crianças de maior idade e adolescentes <sup>63</sup>. Recentemente, o estudo PREDICT avaliou o neurodesenvolvimento e a função cognitiva em 284 crianças entre 1 e 12 anos de idade, infectadas pelo HIV na Tailândia e no Camboja, comparando o início precoce ou tardio da terapia antirretroviral. Não foram observados benefícios em relação às funções neurocognitivas entre os dois grupos, porém ambos tiveram desempenho inferior ao grupo controle de crianças não infectadas <sup>64</sup>. Esse mesmo grupo coordenou entre 2006 e 2008, um estudo incluindo 300 crianças infectadas pelo HIV entre 1 e 12 anos, para introdução precoce ou tardia da TARV, não sendo encontrada diferença estatística na sobrevida entre os dois grupos, na ausência de doenças definidoras de AIDS <sup>65</sup>.

A Tabela 2 resume os estudos que avaliaram a sobrevivência de pacientes infectados pelo HIV nos períodos pré-TARVC e pós-TARVC.

Uma revisão de literatura publicada em 2012 enfatiza que os benefícios do início precoce da TARVC em crianças são indiscutíveis <sup>66</sup>. Os autores forneceram uma visão geral acerca das complicações do tratamento de crianças infectadas pelo HIV, representando um esforço para desvelar importantes lacunas da literatura no que tange ao manejo clínico das crianças portadoras de infecção pelo HIV bem como para descrever problemas associados ao tratamento. Constitui ainda desafio na abordagem desses pacientes a avaliação por longo prazo da terapia antirretroviral nas crianças e adolescentes infectados pelo HIV, particularmente em países de poucos recursos fixos onde as infecções concomitantes e outras condições clínicas podem elevar o risco de eventos adversos. Destaca-se a necessidade urgente de avaliar as interações entre drogas em crianças e determinar os regimes ótimos de tratamento para o HIV e as coinfeções. Sabe-se que os potenciais efeitos adversos da TARVC no metabolismo são importantes no manejo do HIV na criança, mas pesquisas ainda são limitadas nessa faixa etária. Embora a TARVC impeça muitos efeitos patogênicos do HIV em crianças, tais pacientes parecem não atingir o desenvolvimento como os não infectados pelo vírus. Res-

salta-se que a extensão do efeito da TARVC em longo prazo no desenvolvimento neurocognitivo requer mais estudos, com o objetivo de avaliar se o início mais precoce da TARVC pode preservar a função cognitiva dos pacientes. Em relação ao desenvolvimento ósseo, essas crianças podem ser especialmente vulneráveis aos efeitos dos antirretrovirais na densidade óssea por conta da mais elevada renovação óssea nessa faixa etária, sendo a maior redução no conteúdo mineral ósseo encontrada em pacientes recebendo TARVC que contém inibidores de protease quando comparados a nevirapina e controles saudáveis. Observa-se que a redução mineral óssea é significativamente correlacionada a mais tempo de TARVC, maior faixa etária, maior maturidade esquelética e maior altura. Os possíveis efeitos metabólicos da TARVC incluem resistência à insulina, dislipidemia e hiperlactatemia, podendo tais anormalidades ocasionar aumento do risco por longo prazo para doenças cardiovasculares e diabetes. A elevação do colesterol total associada ao uso de TARVC persiste um desafio no manejo desses pacientes <sup>66</sup>.

### **Recomendações oficiais sobre tratamento e prevenção da infecção pelo HIV em crianças**

A política nacional brasileira em relação ao controle do HIV/AIDS é amplamente reconhecida como um modelo, particularmente para países em desenvolvimento. O governo brasileiro tem garantido o acesso livre à terapia antirretroviral para todos os pacientes com o diagnóstico de HIV desde 1996, o que ocasionou uma redução importante na transmissão vertical do HIV, hospitalizações, morbidade e mortalidade relacionada à AIDS <sup>26</sup>.

Os riscos iminentes associados à alta mortalidade no primeiro ano de vida <sup>7,10,37</sup>, fizeram o Brasil adotar, em 2009, a recomendação de iniciar o tratamento com TARVC em todos os pacientes menores de 12 meses, independentemente da sintomatologia clínica e de alterações nos parâmetros laboratoriais <sup>67</sup>.

O consenso da OMS, revisado em 2010, também adotou a introdução da TARVC para todas as crianças infectadas pelo HIV menores de 24 meses, e um novo ponto de corte de linfócitos CD4 de 25% ou 750 células/μL para crianças de dois a cinco anos <sup>68</sup>.

Tabela 2

Avaliação de sobrevida de pacientes infectados pelo HIV nos períodos pré e pós terapia antirretroviral combinada (TARVC).

Referência	Ano	Local	População de estudo	Período do estudo (tratamento)	Principais achados
Italian Multicentre Study <sup>39</sup>	1988	52 centros na Itália	165 crianças	Pré-TARVC	Sem relato de uso de ARV; 17% de mortalidade
Scott et al. <sup>36</sup>	1989	Estados Unidos	172 crianças	Pré-TARVC	Sem relato de uso de ARV; 25% de mortalidade
European Collaborative Study <sup>42</sup>	1994	Europa	124 crianças	Pré-TARVC	Menos de 10% usaram AZT ou imunoglobulina nos primeiros 6 meses de vida; 10% faleceram antes de 1 ano e 28% antes de 5 anos
Blanche et al. <sup>43</sup>	1997	Europa	391 crianças	Pré-TARVC	Uso apenas de monoterapia com AZT; 26% das crianças faleceram antes dos 6 anos de idade
Taha et al. <sup>49</sup>	1999	Malawi	155 crianças infectadas pelo HIV	Pré-TARVC	Sem relato de uso de ARV; entre as crianças infectadas pelo HIV, a proporção de sobreviventes aos 24 meses foi de 70% e aos 36 meses foi de 55%
Matida et al. <sup>51</sup>	2002	Brasil	1.154 crianças	Pré- e pós-TARVC	Foi avaliada a sobrevida de crianças no período de 1983 a 1998, com seguimento até 2001. Os óbitos no período de 1988 a 1992 corresponderam a 73,5% dos casos diagnosticados neste período; já no período de 1997 a 1998, esta porcentagem caiu para 24,8%
Obimbo et al. <sup>54</sup>	2004	Quênia	62 crianças	Pré-TARVC	Sem relato de uso de ARV; 52% das crianças faleceram, com mediana de idade de 6,2 meses. Doença materna avançada e complicações do parto foram associadas a maior mortalidade
Aboulker et al. <sup>25</sup> (PENTA 7)	2004	Europa	20 crianças	Pós-TARVC	Tratamento precoce (antes de 3 meses de vida) com TARVC foi bem tolerado e associado a estabilidade clínica e melhora do perfil imunológico com 72 semanas de tratamento. O único óbito (por prematuridade) não foi relacionado à AIDS
Doerholt et al. <sup>13</sup>	2006	Reino Unido e Irlanda	481 lactentes	Pré- e pós-TARVC	Crianças foram avaliadas de 1986 a 2005. O risco de óbito foi significativamente reduzido em crianças nascidas após 1997 (HR = 0,30; IC95%: 0,19-0,48; p < 0,001)
Patel et al. <sup>14</sup> (PACTG 219/219C)	2008	Estados Unidos	1.236 crianças e adolescentes	Pós-TARVC	Pacientes foram avaliados de 1996 a 2006 e não estavam em uso de TARVC à admissão. Ao final de 10 anos, 70% estavam recebendo TARVC. Houve 76% de redução na taxa de mortalidade no grupo TARVC em relação ao grupo não TARVC (HR ajustado = 0,24; IC95%: 0,11-0,51)
Violari et al. <sup>22</sup> (Estudo CHER)	2008	África do Sul	377 lactentes	Pós-TARVC	Início precoce da TARVC, antes de 12 semanas de vida, reduziu a mortalidade em 76% e a progressão da doença em 75%
Goetghebuer et al. <sup>23</sup>	2009	Europa	210 crianças	Pós-TARVC	O risco de progressão para AIDS/óbito foi 3 vezes maior em lactentes com início de TARVC após os 3 meses de idade (HR ajustado = 3; IC95%: 1,2-7,9; p = 0,021)
Lumbiganon et al. <sup>60</sup>	2011	Ásia	2.280 crianças	Pós-TARVC	1.752/2.280 (77%) das crianças receberam ARV. A sobrevida em 5 anos de uso de TARVC foi de 91,7% (IC95%: 90,0-93,2)

(continua)

Tabela 2 (continuação)

Referência	Ano	Local	População de estudo	Período do estudo (tratamento)	Principais achados
Ramos Jr. et al. <sup>58</sup>	2011	Brasil	14.314 crianças	Pré- e pós-TARVC	A probabilidade de sobrevida em 5 anos após o diagnóstico de AIDS aumentou de 58,3% entre as crianças diagnosticadas entre 1995 e 1996 para 86,3% para aquelas diagnosticadas entre 1999 e 2002. A mortalidade após a introdução da TARVC reduziu em 63,6%
Puthanakit et al. <sup>65</sup> (Estudo PREDICT)	2012	Tailândia e Camboja	300 crianças	Pós-TARVC	150 crianças foram selecionadas para receber TARVC precocemente (à admissão no centro) e 150 tardiamente (após CD4 < 15%). A sobrevida livre de AIDS após 144 semanas foi alta em ambos os grupos, sendo 97,9% (IC95%: 93,7-99,3) no grupo de tratamento precoce e 98,7% (IC95%: 94,7-99,7) no grupo de tratamento tardio, sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos ( $p = 0,6$ ).

ARV: antirretroviral; AZT: zidovudina; CHER: *Children with HIV Early Therapy*; HR: *hazard ratio*; IC95%: intervalo de 95% de confiança; PACTG 219/219C: *Pediatric AIDS Clinical Trials Group*, protocolos 219 e 219C; PENTA 7: *Paediatric European Network for Treatment of AIDS*; PREDICT: *Pediatric Randomised Early versus Deferred Initiation in Cambodia and Thailand*; TARVC: terapia antirretroviral combinada.

## Novas perspectivas epidemiológicas e clínicas: questões futuras que merecem consideração

### Aspectos referentes à cronificação da doença em crianças e adolescentes

Com o amplo acesso da população pediátrica à TARVC nos dias atuais, observa-se nitidamente uma mudança do perfil desses pacientes, que atualmente convivem com uma doença crônica controlada.

Ressalta-se a grande importância de se prestar um atendimento multidisciplinar a esses pacientes, a fim de se obter o controle da doença por longo prazo. Tal atendimento inclui abordagem em relação à adesão ao tratamento antirretroviral visando à estabilidade clínica do paciente, o que é de grande relevância para a manutenção de uma boa qualidade e maior expectativa de vida.

O diagnóstico precoce e efetivo da infecção pelo HIV aumenta a possibilidade de protelar a progressão para AIDS e para óbito nas crianças infectadas <sup>26</sup>. Tal diagnóstico adequado ocasiona melhor atendimento a esses pacientes e melhora significativa da sobrevida com a introdução da TARVC. A partir desse novo cenário de melhor sobrevida dos pacientes, é importante estar atento à mudança do perfil em relação às doenças que causam o óbito desses pacientes <sup>69</sup>.

Em um estudo multicêntrico de coorte realizado em Madri (Espanha) <sup>28</sup>, no período de 1982

a 2009 com 478 crianças infectadas pelo HIV, encontrou-se redução importante da progressão para AIDS e para óbito no período pós-TARVC. Das 157 mortes que ocorreram durante o período, 85,4% aconteceram no período pré-TARVC (1982-1996) e 14,6% no pós-TARVC (1997-2009). Dentre as 169 causas de óbito documentadas para 151 pacientes de um total de 157 óbitos, a maioria (81,1%) das causas foi atribuída a doenças definidoras de AIDS, seguidas pelas causas relacionadas ao HIV (11,8%) e não relacionadas ao HIV (7,1%). Não se observou mudança estatisticamente significativa em relação às causas de óbito das crianças infectadas pelo HIV entre os períodos pré- e pós-TARVC. Embora se tenha constatado um declínio na progressão para AIDS e na mortalidade desses pacientes, é de suma importância o monitoramento das causas de morte desses pacientes, que vêm evoluindo com aumento da sobrevida, o que torna outras comorbidades clinicamente relevantes nessa população <sup>28</sup>.

### Processo de adolescer e entrar na vida adulta: transição dos pacientes vítimas de transmissão vertical do HIV para o ambulatório de adultos

Com a melhora significativa da sobrevida das crianças e adolescentes infectados pelo HIV por transmissão vertical, esses pacientes atingiram a fase adulta e a transferência para o ambulatório

de adultos de adultos se faz necessária. Nos Estados Unidos, mais de 25 mil pacientes de 13-24 anos estão agora em transição para o ambulatório de seguimento de adultos <sup>19</sup>.

O planejamento da transição deve incluir a abordagem integral do paciente, englobando saúde mental e desenvolvimento cognitivo, adesão aos medicamentos, sexualidade, saúde reprodutiva, identidade de gênero, aspectos sociais, estigma, ruptura com o ambulatório de pediatria e comunicação <sup>19</sup>. Tal atendimento integral é um grande desafio e fundamental na abordagem desses pacientes, tendo em vista a redução do impacto dessa transição.

Ressalta-se que uma abordagem integrada desses pacientes para melhorar o seguimento clínico por longo prazo é necessária para assegurar que o sucesso obtido no tratamento desde a infância seja mantido na fase adulta <sup>20</sup>.

A Figura 2 aponta as perspectivas futuras para a pesquisa sobre infecção por HIV em crianças e adolescentes, evidenciando as lacunas de conhecimento que devem ser abordadas por futuras pesquisas clínicas, epidemiológicas e qualitativas.

## Considerações finais

A melhora significativa da sobrevivência de crianças e adolescentes infectados pelo HIV com o uso da TARVC demonstra a alta efetividade das medidas terapêuticas adotadas até o momento. A era pós-TARVC evidencia a eficácia de uma abordagem mais agressiva com múltiplos fármacos antirretrovirais, objetivando a reconstituição imunológica precoce e o retardo na evolução natural da infecção. A definição do momento oportuno do início do tratamento deve levar em consideração as especificidades de cada variável, particularizando as necessidades individuais dos pacientes pediátricos. Os parâmetros clínicos e imunológicos para classificação das crianças e adolescentes são aplicáveis a qualquer população, entretanto a suscetibilidade desses pacientes em desenvolver determinados padrões clínicos varia de acordo com o local em que habitam. Intervenções oportunas como suporte nutricional, assistência social e redução das taxas de mortalidade infantil global em países com recursos limitados sinalizam para a necessidade de se incorporar práticas pautadas na integralidade do cuidado na infância. Prevenção e tratamento de coinfeções somente são exequíveis mediante o diagnóstico precoce da infecção. A prevenção de complicações associadas ou não ao tratamento específico tem como objetivo proporcionar melhorias no prognóstico e na qualidade de vida de crianças e famílias vivendo com HIV/AIDS. O desafio atual consiste em consolidar a abordagem terapêutica de uma doença crônica com intercorrências agudas.

Figura 2

Perspectivas futuras para a pesquisa sobre infecção por HIV em crianças e adolescentes.

- Avaliação por longo prazo da TARVC, incluindo interação entre drogas e estudo dos efeitos dos antirretrovirais no metabolismo desses pacientes
- Quantificação da extensão do efeito da TARVC por longo prazo no desenvolvimento neurocognitivo
- Planejamento da transição para o ambulatório de adultos, pautada na integralidade do cuidado do paciente
- Manejo adequado de uma doença crônica com intercorrências agudas, objetivando a melhora da qualidade de vida dos pacientes acometidos

TARVC: terapia antirretroviral combinada.

## Resumen

*El presente trabajo tiene como objetivo evaluar la terapia antirretroviral combinada, en los niños y adolescentes con SIDA. Se seleccionaron 247 resúmenes en PubMed y en el portal LILACS, publicados entre 1980 y 2013, al final se incluyeron 69 artículos para el presente estudio. La atención dada por la investigación a los grupos de edad pediátrica, durante los 30 años de la epidemia del SIDA, se justifica por las inherentes características inmunológicas: la progresión al SIDA es más rápida en los niños que en los adultos. Recientemente, se llevaron a cabo investigaciones para iniciar intervenciones farmacológicas de alta potencia antes de la aparición de los primeros síntomas. La introducción temprana de la terapia antirretroviral combinada se llevó a cabo con eficiencia y seguridad en poblaciones de escasos recursos, obteniéndose una mejora significativa en estos pacientes. El desafío actual es hacer frente a una enfermedad crónica que presenta complicaciones agudas. Son necesarias nuevas investigaciones, donde se tome en cuenta la población en donde se presenten los casos, así como las necesidades individuales de los pacientes pediátricos.*

*Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida; Sobrevida; Niño; Adolescente; Terapia Antirretroviral Altamente Activa*

## Colaboradores

G. R. Bazin, N. C. X. M. Silva, C. C. Mendes, C. P. Oliveira e M. C. S. Gaspar contribuíram com a redação do artigo e a aprovação final da versão a ser publicada. L. S. Bastos e C. A. A. Cardoso contribuíram com a revisão crítica relevante do conteúdo intelectual e aprovação final da versão a ser publicada.

## Agradecimentos

Agradecemos à FAPERJ pelo apoio financeiro a esta pesquisa.

## Referências

- Oleske J, Minnefor A, Cooper R, Thomas K, Cruz A, Ahdieh H, et al. Immune deficiency syndrome in children. *JAMA* 1983; 249:2345-9.
- Joint United Nations Program on HIV/AIDS. UNAIDS Report on the Global AIDS Epidemic. International cooperation. [http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/epidemiology/2013/gr2013/UNAIDS\\_Global\\_Report\\_2013\\_en.pdf](http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/epidemiology/2013/gr2013/UNAIDS_Global_Report_2013_en.pdf) (acessado em 06/Fev/2013).
- Programa Nacional de DST/AIDS, Ministério da Saúde. Boletim epidemiológico preliminar. <http://www.aids.gov.br> (acessado em 06/Fev/2013).
- Connor EM, Sperling RS, Kiselev P, Scott G, O'Sullivan MJ, Vandyke R, et al. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. *N Engl J Med* 1994; 331:1173-80.
- HIV Pediatric Prognostic Markers Collaborative Study Group. Short-term risk of disease progression in HIV-1-infected children receiving no antiretroviral therapy or zidovudine monotherapy: a meta-analysis. *Lancet* 2003; 362:1605-11.
- Fischl MA, Richman DD, Grieco MH, Gottlieb MS, Volberding PA, Laskin OL, et al. The efficacy of zidovudine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex: a double-blind, placebo-controlled trial. *N Engl J Med* 1987; 317:185-91.
- Englund JA, Baker CJ, Raskino C, McKinney RE, Lifschitz MH, Petrie B, et al. Clinical and laboratory characteristics of a large cohort of symptomatic, human immunodeficiency virus-infected infants and children. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15:1025-36.
- Warszawski J, Lechenadec J, Faye A, Dollfus C, Firtion G, Meyer L, et al. Long-term nonprogression of HIV infection in children: evaluation of the ANRS Prospective French Pediatric Cohort. *Clin Infect Dis* 2007; 45:785-94.
- Pham P, Barlett JG. New drugs: FDA approves Lopinavir/Ritonavir (Kaletra). *Hopkins HIV Rep* 2001; 13:2-3.
- Sharland M, Watkins AM, Dagleish AG, Cammack N, Westby M. Immune reconstitution in HAART-treated children with AIDS. *Lancet* 1998; 352:577-8.

11. Fassinou P, Elenga N, Rouet F, Laguide R, Kouakoussui KA, Timite M, et al. Highly active antiretroviral therapies among HIV-1-infected children in Abidjan, Cotê d'Ivoire. *AIDS* 2004; 18:1905-13.
12. Kline MW, Matusa RF, Copaciu L, Calles NR, Kline NE, Schwarzwald HL. Comprehensive pediatric human immunodeficiency virus care and treatment in Constanta, Romania: implementation of a program of highly active antiretroviral therapy in a resource-poor setting. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23:695-700.
13. Doerholt K, Duong T, Tookey P, Butler K, Lyall H, Sharland M, et al. Outcomes for human immunodeficiency virus-1-infected infants in the United Kingdom and Republic of Ireland in the era of effective antiretroviral therapy. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25:420-6.
14. Patel K, Hernán MA, Williams PL, Seeger JD, McIntosh K, Dyke RBV. 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.
15. 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.
16. Villada EP, Richardson BA, Stewart GCJ. Post-HAART outcomes in pediatrics populations: comparison of resource-limited and developed countries. *Pediatrics* 2011; 127:423-41.
17. Cardoso CAA, Pinto JA, Candiani TMS, Carvalho RC, Linhares RM, Goulart EMA. The impact of highly antiretroviral therapy on the survival of vertically HIV-infected children and adolescents in Belo Horizonte, Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2012; 107:532-8.
18. Resino S, Resino R, Micheloud D, Gurbindo Gutiérrez D, León JA, Ramos JT, et al. Long-term effects of highly active antiretroviral therapy in pretreated, vertically HIV type 1-infected children: 6 years of follow-up. *Clin Infect Dis* 2006; 42:862-9.
19. Cervia JS. Easing the transition of HIV-infected adolescents to adult care. *AIDS Patient Care STDS* 2013; 27:1-5.
20. Mofenson LM, Cotton MF. The challenges of success: adolescents with perinatal HIV infection. *J Int AIDS Soc* 2013; 16:18650.
21. Faye A, Chenadec JL, Dollfus C, Thuret I, Douard D, Firtion G, et al. Early versus deferred antiretroviral multidrug therapy in infants infected with HIV type 1. *Clin Infect Dis* 2004; 39:1692-8.
22. Violari A, Paed FC, Cotton M, Gibb DM, Babiker AG, Steyn J, et al. Early antiretroviral therapy and mortality among HIV-infected infants. *N Engl J Med* 2008; 359:2233-44.
23. Goetghebuer T, Haelterman E, Chenadec JL, 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.
24. Hauniaux M, Ducarme M, Schandené L, Peltier CA, Marissens D, Zisis G, et al. Age-related immune reconstitution during highly active antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus type 1-infected children. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22:62-9.
25. Aboulker JP, Babiker A, Chaix ML, Compagnucci A, Darbyshire J, Debré M, et al. Highly active antiretroviral therapy started in infants under 3 months of age: 72-week follow-up for CD4 cell count, viral load and drug resistance outcome. *AIDS* 2004; 18:237-45.
26. Ramos Jr. AN, Matida LH, Alencar CH, Hearst N, Heukelback J. Late-stage diagnosis of HIV infection in Brazilian children: evidence from two national cohort studies. *Cad Saúde Pública* 2013; 29:1291-300.
27. 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; 25:e1039.
28. Palladino C, Climent FJ, José MI, Jimenez de Ory S, Bellón LM, Guillén S, et al. Causes of death in pediatric patients vertically infected by the human immunodeficiency virus type 1 in Madrid, Spain, from 1982 to mid-2009. *Pediatr Infect Dis J* 2011; 30:495-500.
29. Evans-Gilbert T, Pierre RB, Steel-Duncan J, Palmer P, Figueroa JP, Christie CD. HIV-related mortality in Jamaican children. *West Indian Med J* 2008; 57:265-8.
30. Centers of Diseases Control. Pneumocystis pneumonia: Los Angeles. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1981; 30:250-2.
31. Barre-Sinoussi F, Chermann JC, Rey F, Nugeyre MT, Chamaret S, Gruest J, et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). *Science* 1983; 220:868-71.
32. Sepkowitz KA. AIDS: the first 20 years. *N Engl J Med* 2001; 344:1764-2.
33. Epidemiologic notes and reports possible transfusion-associated acquired immune deficiency syndrome (AIDS) – California. *MMWR Mord Mortal Wkly Rep* 1982; 31:652-4.
34. Unexplained immunodeficiency and opportunistic infections in infants – New York, New Jersey, California. *MMWR Mord Mortal Wkly Rep* 1982; 31:665-7.
35. Coffin J, Haase A, Levy JA, Montagnier L, Oroszlan S, Teich N, et al. What to call the AIDS virus? *Nature* 1986; 321:10.
36. Scott GB, Hutto C, Makuck RW, Mastrucci MT, O'Connor T, Mitchell CD, et al. Survival in children with perinatally acquired human immunodeficiency virus type 1 infection. *N Engl J Med* 1989; 321:1971-6.
37. Kapogiannis B, Soe M, Nesheim S, Abrams EJ, Carter RJ, Farley J, et al. Mortality trends in the US perinatal AIDS Collaborative Transmission Study (1986 – 2004). *Clin Infect Dis* 2011; 53:1024-34.
38. Centers of Disease Control and Prevention. Guidelines for prophylaxis against *Pneumocystis carinii* pneumonia for children infected with human immunodeficiency virus. *MMWR Recomm Rep* 1991; 40(RR-2):1-13.
39. European Collaborative Study. Epidemiology, clinical features and prognostic factors of pediatric HIV infection. *Lancet* 1988; 332:1043-6.

40. Blanche S, Tardieu M, Duliège AM, Rouzioux C, Le Deist F, Fukunaga K, et al. 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* 1990; 144:1210-5.
41. Scarlatti G. Paediatric HIV infection. *Lancet* 1996; 348:863-8.
42. European Collaborative Study. Natural history of vertically acquired human immunodeficiency virus-1 infection. *Pediatrics* 1994; 94:815-9.
43. Blanche S, Newell ML, Mayaux MJ, Dunn DT, Teglas JP, Rouzioux C, et al. Morbidity and mortality in European children vertically infected by HIV-1. *J AIDS Hum Retrovirol* 1997; 14:442-50.
44. European Collaborative Study. Children born to women with HIV-1 infection: natural history and risk of transmission. *Lancet* 1991; 337:253-60.
45. Lefrère JJ, Morand-Joubert L, Mariotti M, Bludau H, Burghoffer B, Petit JC, et al. Even individuals considered as long-term nonprogressors show biological signs of progression after 10 years of human immunodeficiency virus infection. *Blood* 1997; 90:1133-40.
46. 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; 36:225-30.
47. Centers for Disease Control and Prevention. 1994 revised classification system for human immunodeficiency virus (HIV) infection in children less than 13 years of age. *MMWR Recomm Rep* 1994; 43(RR-12):1-10.
48. Shearer WT, Quinn TC, LaRussa P, Lew JF, Mofenson L, Almy S. Viral load and disease progression in infants infected with human immunodeficiency virus type 1. *N Engl J Med* 1997; 336:1337-42.
49. Taha TE, Kumwenda NI, Broadhead RL, Hoover DR, Graham SM, Van Der Hoven L, et al. Mortality after the first year of life among human immunodeficiency virus type 1-infected and uninfected children. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18:689-94.
50. Dunn D, Woodbum P, Duong T, Peto J, Philips A, Gibb D, et al. 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* 2008; 197:398-404.
51. Matida LH, Marcopito LF; Grupo Brasileiro de Estudo da Sobrevida em Crianças com AIDS. Aumento do tempo de sobrevida das crianças com AIDS - Brasil. *Boletim Epidemiológico AIDS* 2001/2002; XV(01):60-7.
52. Fletcher CV. Antiretroviral therapy for HIV-infected infants: progress and pitfalls. *AIDS* 2004; 18:325-6.
53. Gulick RM, Ribaud HJ, Shikuma CM, Lustgarten S, Mayer WA, Klingman K, et al. ACTG 5095: a comparative study of 3 protease inhibitor-sparing antiretroviral regimens for the initial treatment of HIV infection. In: Second International AIDS Society Conference on HIV Pathogenesis and Treatment [abstract 41]. <http://www.iasociety.org/AbstractSearch.aspx> (acessado em 13/Dez/2013).
54. Obimbo EM, Mbori-Ngacha DA, Ochieng JO, Richardson BA, Otieno PA, Bosire R, et al. Predictors of early mortality in a cohort of human immunodeficiency virus type 1-infected African children. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23:536-43.
55. Matida LH, Silva MH, Tayra A, Succi RCM, Gianna MC, Gonçalves A, et al. Prevention of mother-to-child transmission of HIV in São Paulo State, Brazil: an update. *AIDS* 2005; 19 Suppl 4:S37-41.
56. Succi RCM. Mother-to-child transmission of HIV in Brazil during the years 2000 and 2001: results of a multicentric study. *Cad Saúde Pública* 2007; 23:379-89.
57. Ramos Jr. AN, Matida LH, Hearst N, Heukelback J. AIDS in Brazilian children: history, surveillance, antiretroviral therapy and epidemiological transition, 1984-2008. *AIDS Patient Care STDs* 2011; 25:245-55.
58. Ramos Jr. AN, Matida LH, Hearst N, Heukelback J. AIDS morbidity and mortality in Brazilian children before and after highly active antiretroviral treatment implementation: an assessment of regional trends. *Pediatr Infect Dis J* 2011; 30:773-7.
59. Bertolli J, Hsu HW, Sukalac T, Williamson J, Peters V, Frederick T, et al. Hospitalization trends among children and youths with perinatal human immunodeficiency virus infection, 1990-2002. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25:628-33.
60. Lumbiganon P, Kariminia A, Aурpibul L, Hansudewechakul R, Puthanakit T, Kurniati N. Survival of HIV-infected children: a cohort study from the Asia-Pacific region. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2011; 56:365-71.
61. Matida LH, Ramos Jr. AN, Heukelback J, Sañudo A, Succi RCM, Marques HH, et al. Improving survival in children with AIDS in Brasil: results of the second national study, 1999-2002. *Cad Saúde Pública* 2011; 27:93-103.
62. Candiani TMS, Pinto J, Cardoso CA, Carvalho IR, Dias ACM, Carneiro M, et al. Impact of highly active antiretroviral therapy (HAART) on the incidence of opportunistic infection, hospitalization and mortality among children and adolescents living with HIV/AIDS in Belo Horizonte, Minas Gerais State, Brazil. *Cad Saúde Pública* 2007; 23:414-23.
63. Johnson LF, Davies MA, Moutrie H, Sherman GG, Bland RM, Rehle TM, et al. The effect of early initiation of antiretroviral treatment in infants on pediatric AIDS mortality in South Africa: a model-based analysis. *Pediatr Infect Dis J* 2012; 31:479-80.
64. Puthanakit T, Ananworanich J, Vonthanak S, Kosalaraksa P, Hansudewechakul R, Van der Lugt J, et al. Cognitive function and neurodevelopmental outcomes in HIV-infected children older than 1 year of age randomized to early versus deferred antiretroviral therapy: the PREDICT neurodevelopmental study. *Pediatr Infect Dis J* 2013; 32:501-8.

65. Puthanakit T, Saphonn V, Ananworanich J, Kosalaraksa P, Hansudewechakul R, Vibol U, et al. Early versus deferred antiretroviral therapy for children older than 1 year infected with HIV (PREDICT): a multicenter, randomized, open-label trial. *Lancet Infect Dis* 2012; 12:933-41.
66. Heidari S, Mofenson LM, Hobbs CV, Cotton MF, Marlink R, Katabira E. Unresolved antiretroviral treatment management issues in HIV-infected children. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2012; 59:161-9.
67. Ministério da Saúde. Consenso: recomendações para terapia antirretroviral em crianças e adolescentes infectados pelo HIV-2009. <http://www.aids.gov.br/publicacao/recomendacoes-para-terapia-antirretroviral-em-criancas-e-adolescentes-infectados-pelo-hiv> (acessado em 06/Fev/2013).
68. World Health Organization. Antiretroviral therapy for HIV infection in infants and children: towards universal access. Recommendations for a public health approach. 2010 revision. [http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241599801\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2010/9789241599801_eng.pdf) (acessado em 06/Fev/2013).
69. Brady MT, Oleske JM, Williams PL, Elgie C, Mofenson LM, Dankner WM, et al. Declines in mortality rates and changes in causes of deaths in HIV-1-infected children during the HAART era. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010; 53:86-94.

---

Recebido em 29/Mar/2013

Versão final reapresentada em 08/Jan/2014

Aprovado em 22/Jan/2014