

ESCOLA SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DE
VITÓRIA
EMESCAM

ALESSANDRA MAMEDI LARANJA DA CONCEIÇÃO
LEILA CORREIA BRAGANÇA

**AVALIAÇÃO DA RESPOSTA VIROLÓGICA APÓS USO DE TERAPIA
ANTI-RETROVIRAL EM CRIANÇAS COM AIDS**

VITÓRIA

2008

ALESSANDRA MAMEDI LARANJA DA CONCEIÇÃO

LEILA CORREIA BRAGANÇA

**AVALIAÇÃO DA RESPOSTA VIROLÓGICA APÓS USO DE TERAPIA
ANTI-RETROVIRAL EM CRIANÇAS COM AIDS**

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado a Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória – EMESCAM, como requisito parcial para obtenção do grau de médico.

Orientadora: Dra. Sandra Fagundes Moreira-Silva

VITÓRIA

2008

ALESSANDRA MAMEDI LARANJA DA CONCEIÇÃO

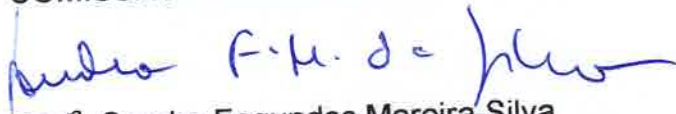
LEILA CORREIA BRAGANÇA

AVALIAÇÃO DA RESPOSTA VIROLÓGICA APÓS USO DE TERAPIA ANTI-RETROVIRAL EM CRIANÇAS COM AIDS

Trabalho de Conclusão de Curso apresentado a Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória – EMESCAM, como requisito parcial para obtenção do grau de médico.

Aprovada em _____ de _____ de _____

COMISSÃO EXAMINADORA



Prof.ª Sandra Fagundes Moreira-Silva

Escola Superior de Ciência da Santa Casa de
Misericórdia de Vitória - EMESCAM

Dr. Leonardo Barbosa Lence

Médico Infectologista Pediátrico do Serviço de
Atendimento Especializado de Aids - ES

Dra. Carolina Frizzeira Dias

Médica Infectologista Pediátrica

AGRADECIMENTOS

A Deus, pelo dom da sabedoria e do discernimento que nos destes, fundamentais
para realização deste trabalho;

À nossa orientadora, Dr. Sandra, idealizadora desse projeto, o nosso obrigado;
À Dra. Carolina Frizzeira Dias e ao Dr. Leonardo Lence Barbosa, pesquisadores
colaboradores deste trabalho;

À nossa colega Lorena, pela paciência e dedicação, o nosso muito obrigado;

Aos amigos conquistados nessa jornada;

Aos funcionários do Hospital Infantil Nossa Senhora da Glória, pelo acolhimento e
respeito;

Às nossas famílias, alicerces das nossas vidas, pela oportunidade proporcionada
para realização de um curso de medicina e pelo apoio incondicional;

Aos pacientes, a única razão disto tudo.

Dedicamos este trabalho aos nossos pais,
aos nossos professores – mestres,
aos amigos

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	8
2 OBJETIVOS.....	11
2.1 OBJETIVO GERAL.....	11
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	11
3 MÉTODOS.....	12
4 RESULTADOS.....	14
5 DISCUSSÃO.....	18
6 CONCLUSÃO.....	20
7 REFERÊNCIAS.....	21
ANEXOS.....	23
ANEXO A.....	24
ANEXO B.....	26
ANEXO C.....	27
ANEXO D.....	28
ANEXO E.....	32
ANEXO F.....	33
ANEXO G.....	34

Resumo

A Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS) é um conjunto de sinais e sintomas que se manifesta após a infecção do organismo humano pelo vírus da imunodeficiência humana, o HIV. A infecção gera uma imunossupressão progressiva, especialmente da imunidade celular, e uma desregulação imunitária que podem resultar em infecções oportunistas. Segundo o Relatório Anual 2007 do Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS), 33,2 milhões de pessoas vivendo com HIV, sendo 15,4 milhões mulheres e 2,5 milhões em menores de 15 anos. Na América Latina, segundo a UNAIDS, 1,6 mi de pessoas estariam infectadas com o HIV até o ano de 2007, sendo que, um terço destas residiam no Brasil. Foi feito um estudo descritivo, retrospectivo, série de 155 crianças com AIDS, HINSG, jun/1989 a ago/2007. Selecionados <13 anos, início ou troca de TARV entre 2004 e 2006. Carga viral (CV) técnica RNA-PCR Amplicor®. A melhora virológica é definida como redução de CV abaixo do limite de detecção ou em um *log* ao exame entre 24 a 48 semanas após início de TARV. Foram avaliados 155 prontuários e destes, 62 pacientes foram incluídos no estudo, sendo 35 do sexo feminino (56,4%) e 27 masculino (43,6%), idade 4-156 meses (média 36,56 meses, mediana 23 meses), maioria dos municípios da Região da Grande Vitória (53 –85,4%). Predomínio categoria C3 (26 – 41,9%) e esquema ITRN-ITRNN (26 – 41,9%) ou ITRN-IP (27 – 43,5%). Houve melhora virológica em 41 pacientes (66,1%), sendo 21 destes (33,8% do total), redução CV abaixo do limite de detecção. Maior proporção de melhora virológica observada com ITRN-IP (20 – 48,8%), seguindo-se ITRN-ITRNN (15 – 36,6%), sem diferença estatisticamente significativa quando cotejados todos os esquemas. A proporção de melhora virológica encontrada demonstra resposta terapêutica efetiva atingindo o objetivo do tratamento. Fatores explicativos sobre apenas um terço dos pacientes terem apresentado queda da CV abaixo dos limites de detecção podem ser o tempo reduzido para aferição do parâmetro, uso prévio de TARV, características genóticas do vírus presente e adesão ao tratamento.

Palavras-chave: AIDS/SIDA. Criança. TARV. Carga viral. Imunidade Celular.

"É preciso que não tenha medo de dizer alguma coisa que possa ser considerada como erro. Porque tudo que é novo, aparece aos olhos antigos como coisa errada. É sempre nesta violação do que é considerado certo, que nasce o novo e há a criação. E este espírito deve ser redescoberto pela juventude brasileira"

Mário Schenberg

exemplos do que é proposto pelo programa (7). Além de produção e a disseminação de informações oportunas e de qualidade, que servem como base para criação de ações de saúde, pelas autoridades, para toda população.

A partir de 1996, o Brasil adota uma política de distribuição da medicação, via SUS, para todas as pessoas com a doença, garantindo também a monitorização do tratamento, com a realização de exames como a contagem de linfócitos CD4 e o teste de carga viral, assegurando assim, o acompanhamento desses pacientes por médicos especialistas (8).

Hoje, o país já fabrica em laboratórios públicos oito dos 15 anti-retrovirais (ARV) liberados para uso em território nacional (8). Os ARV disponíveis e seus mecanismos de ação estão listados no Anexo A (9,10,11,12).

De acordo com o Guia de Tratamento da Infecção do HIV pelo Ministério da Saúde, os objetivos da terapia anti-retroviral (TARV) ou mais especificamente a terapia com anti-retrovirais altamente potentes (*highly active antiretroviral therapy* - HAART) são (13,14):

- Prolongar a sobrevida, reduzir a morbidade e melhorar a qualidade de vida das crianças infectadas;
- Assegurar crescimento e desenvolvimento adequados;
- Preservar, melhorar ou reconstituir o funcionamento do sistema imunológico, reduzindo a ocorrência de infecções oportunistas;
- Suprimir a replicação do HIV, preferencialmente a níveis indetectáveis, pelo maior tempo possível, prevenindo ou interrompendo a progressão da doença e minimizando o risco da resistência aos anti-retrovirais.

E ainda segundo o Guia, o tratamento baseia-se no uso combinado de três drogas anti-retrovirais, compostas por pelo menos duas classes de medicamentos. Estão disponibilizadas na rede pública do SUS quatro classes de ARV: inibidores da transcriptase reversa análogo do nucleosídeo/nucleotídeo (ITRN); inibidores da transcriptase reversa não análogo de nucleosídeo (ITRNN); inibidores de protease

1 INTRODUÇÃO

A Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS) é um conjunto de sinais e sintomas que se manifesta após a infecção do organismo humano pelo vírus da imunodeficiência humana, o HIV (1). A infecção gera uma imunossupressão progressiva, especialmente da imunidade celular, e uma desregulação imunitária que podem resultar em infecções oportunistas (2). Em crianças, a infecção progride mais rapidamente do que em adultos devido a maior carga viral e uma depleção mais rápida dos linfócitos CD4 infectados (3).

O Relatório Anual 2007 do Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS), referiu 33,2 milhões de pessoas vivendo com HIV, sendo 15,4 milhões mulheres e 2,5 milhões em menores de 15 anos (4). Destes, 420.000 foram infectados somente no ano de 2007 e 330.000 morreram com manifestações graves de doenças comuns na infância, como diarreia, desnutrição e infecções respiratórias (5).

Na América Latina, segundo a UNAIDS, 1,6 milhões de pessoas estavam infectados com o HIV até o ano de 2007, sendo que, um terço destas residiam no Brasil (4). No período de 1980 a junho de 2007, no nosso país, foram notificados 474.273 casos de pessoas infectadas pelo HIV, sendo que destes, 16.455 são menores de 13 anos (6).

No Espírito Santo, no período de 1985 até julho de 2007, foram notificados 5.893 casos de AIDS à Coordenação Estadual, sendo 322 em crianças menores de 13 anos (4). A taxa de incidência por 100 mil habitantes no estado, em 2007, foi de 6,5 (4).

Devido ao avanço da epidemia e o número crescente de óbitos, em 1986 foi criado o Programa Nacional de Doenças Sexualmente Transmissíveis e AIDS (PN-DST/AIDS), pelo Ministério da Saúde, tendo como base os princípios do Sistema Único de Saúde (SUS) tais como: igualdade, equidade, integralidade e universalidade, visando prevenção, promoção da saúde e tratamento, na tentativa de diminuir a disseminação do HIV no Brasil. Medidas como: inserção dos grupos mais vulneráveis nas redes de atenção; o acesso aos insumos para adoção de práticas mais seguras (preservativos, gel lubrificante, kits de redução de danos); implementação de serviços de referência em assistência e casas de apoio; são

(IP); e inibidor de fusão (IF). Desta forma, a terapia anti-retroviral altamente potente será composta por dois ITRN mais um ITRNN ou um IP (13,14).

Consideramos uma boa resposta virológica nas crianças com AIDS após TARV quando (13):

- A carga viral torna-se indetectável ou
- A diminuição persistente de 1,5 a 2 log de carga viral, associada com boa evolução clínica.

Vale ressaltar que a dinâmica viral da infecção vertical pelo HIV é diferente da observada no adulto (13). A criança apresenta uma viremia primária no início da vida pois seu sistema imune é relativamente imaturo, tendo um pico por volta dos 2 meses com declínio lento, sendo difícil definir limites precisos para progressão da doença, principalmente no primeiro ano de vida. Esse declínio é lento mesmo com a terapia anti-retroviral (13).

Para que a terapia atinja seus objetivos, temos que assegurar uma boa adesão, com orientação adequada ao cuidador da criança, já que a terapia é de longo prazo, e garantir o menor impacto possível sobre o bem-estar desse indivíduo, escolhendo esquemas conhecidamente potentes em crianças, com menor toxicidade e boa tolerância (13).

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

- Avaliar a resposta de carga viral do HIV após início de TARV em crianças com AIDS no Hospital Infantil Nossa Senhora da Glória (HINSG).

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) Estudar os pacientes segundo variáveis sócio-epidemiológicas, como sexo, idade, procedência e via de contaminação;
- b) Identificar a classificação clínico-imunológica dos pacientes no início da TARV;
- c) Verificar a resposta virológica (redução da carga viral abaixo do limite de detecção ou em 1 log ao exame realizado entre 24 a 48 semanas após início de TARV);
- d) Comparar os esquemas anti-retrovirais utilizados pelos pacientes que obtiveram melhora virológica entre 24 a 48 semanas após início de terapia, com os esquemas utilizados pelos demais pacientes.

3 MÉTODOS

Estudo descritivo e retrospectivo de uma série de casos de AIDS pediátrico, em uso de TARV, atualmente acompanhados no Serviço de Assistência Especializado em AIDS Pediátrica (SAE), do Setor de Infectologia Pediátrica do Hospital Infantil Nossa Senhora da Glória, em Vitória, Espírito Santo.

O HINSG é um hospital público estadual e o Setor de Infectologia Pediátrica é referência para o Estado do Espírito Santo, atendendo também pacientes do sul da Bahia e leste de Minas Gerais.

A definição de caso de AIDS e a classificação clínico-imunológica adotada no SAE são do Ministério da Saúde (Anexos B, C, D e E).

Quanto ao exame considerado, a quantificação de carga viral é padronizada por técnica RNA-PCR Amplicor®, da Roche, com valor de corte para indetectibilidade do vírus no sangue de < 400 cópias de vírus/ml. Este é realizado no Núcleo de Doenças Infecciosas da Universidade Federal do Espírito Santo com kits do Ministério da Saúde.

O Setor de Infectologia do HINSG acompanha desde 1989 crianças expostas ao HIV, num total de 767 pacientes cadastrados no SAE no período. Destes, muitos soroconverteram, e, dos 298 que tiveram o diagnóstico de AIDS confirmado, 48% foram a óbito. Entre os pacientes atualmente ativos, alguns ainda não usam ARV por não apresentarem critérios para esta indicação, mas 146 pacientes fazem uso de TARV devido à sua condição clínica ou laboratorial (15), sendo que estes últimos constituíram a população de estudo.

Foram incluídos pacientes com diagnóstico de AIDS, com até 13 anos de idade ao início ou troca da TARV, cuja classificação clínico-imunológica ao início do esquema foi previamente efetuada pelos médicos especialistas em Infectologia Pediátrica do SAE. Além disso, para inclusão, foi aferida a carga viral dos pacientes no início do tratamento e entre 24 a 48 semanas após, bem como esquema ARV de no mínimo três drogas instituído de janeiro de 2004 a dezembro de 2006. Foram considerados tanto pacientes virgens de tratamento como aqueles em que houveram troca de ARV devido à falha clínica e/ou imunológica, baseada ou não em exames de

genotipagem do vírus. A idade dos pacientes foi tomada em relação à data de diagnóstico da AIDS, presente nas fichas de notificação.

Foram excluídos os pacientes que não apresentavam informação necessária registrada no prontuário, os que tinham mais de 13 anos de idade ao início ou troca do esquema ou que não precisaram trocar ou iniciar TARV no período do estudo, aqueles em que não usavam medicação e os em que houve perda de seguimento ou abandono do tratamento.

Os dados necessários à pesquisa foram obtidos através de revisão de prontuários e anotados em protocolo próprio (Anexo F). Em relação à carga viral, considerou-se a última aferição efetuada antes do início do tratamento e aquela realizada entre 24 a 48 semanas após o início.

Os pacientes foram classificados de acordo com a obtenção ou não da redução de carga viral abaixo do limite de detecção e em 1 log ao exame realizado entre 24 a 48 semanas após início de TARV.

As variáveis estudadas, em frequência relativa e absoluta, foram: sexo; procedência; via de contaminação; classificação clínico-imunológica no início TARV; esquemas ARV utilizados; e melhora virológica em 24 a 48 semanas após o início de TARV.

O esquema terapêutico empregado foi tomado como variável causal e cotejado em relação à melhora virológica. Com esta perspectiva, os dados foram tabulados em distribuição de frequência absoluta e relativa, segundo ocorrência ou não da melhora. Esta análise foi efetuada conforme a situação existente 24 a 48 semanas após o início de TARV.

Foi calculado *chi* quadrado para verificar diferença entre os esquemas empregados no grupo de pacientes que obteve melhora virológica com os esquemas utilizados pelo grupo dos demais pacientes. Considerou-se nível de significância de 5%.

O estudo foi aprovado por Comitê de Ética em Pesquisa (Anexo G)

4 RESULTADOS

Foram avaliados 155 prontuários de crianças e adolescentes com diagnóstico de AIDS e destes, 62 (40,0%) foram incluídos no estudo, considerados os critérios previamente definidos. Os demais 93 pacientes foram excluídos e os motivos de exclusão estão descritos na Quadro 1.

Quadro 1 – Número de pacientes excluídos do estudo, segundo motivo de exclusão

Motivo de exclusão	Nº	%
Criança com mais de 13 anos	17	18,7
Não trocou esquema ou não iniciou TARV no período 2004 -2006	52	55,9
Falta de dados	18	19,3
Abandono	1	0,9
Não faz uso de TARV	3	2,8
Óbito	2	1,8
Total	93	100,0

Dos pacientes incluídos no estudo, 35 eram do sexo feminino (56,4%) e 27 do sexo masculino (43,6%). A maioria procedia dos municípios da Região Metropolitana da Grande Vitória (85,4%), principalmente de Vitória e Serra, com 19 pacientes (30,6%) cada, registrando-se 7 crianças de Vila Velha, 6 de Cariacica, 2 de Viana, 7 do interior do estado e 2 de outros estados.

A idade variou entre 4 e 156 meses, com média de 36,56 meses e mediana de 23 meses. Esta discrepância entre média e mediana é reflexo da grande diferença de idade entre os pacientes incluídos no estudo e de haver crianças que iniciaram ou trocaram a TARV já com idade mais avançada. Em todos os casos a via de transmissão foi vertical.

Entre os pacientes estudados, predominou a categoria C3, considerada a mais grave (Quadro 2), mas também houve muitos pacientes das categorias A2 e B2, lembrando-se que, de acordo com o Guia de Tratamento Clínico da Infecção do HIV

em Pediatria, está indicado o tratamento para as crianças com classificação imunológica 2 (13).

Quadro 2 – Distribuição dos pacientes segundo classificação clínico-imunológica

Classificação	Nº	%
N2	1	1,6
N3	1	1,6
A2	15	24,2
B1	3	4,8
B2	8	12,9
B3	5	8,1
C1	1	1,6
C2	2	3,2
C3	26	41,9
Total	62	100,0

Para efeito deste estudo, foi efetuada classificação dos esquemas utilizados pelos pacientes de acordo com a classe dos ARV (Quadro 3), verificando-se predomínio de ITRN-IP e ITRN-ITRNN.

No presente estudo, comparando-se os esquemas utilizados de acordo com a classe de ARV, tanto os pacientes que utilizavam ITRN-ITRNN quanto os que utilizavam ITRN-IP apresentaram maior proporção de melhora virológica, conforme está descrito na Tabela 2, mas não foi observada diferença com significância estatística quando cotejados os quatro esquemas considerados nem quando comparados apenas ITRN-ITRNN e ITRN-IP.

TABELA 2 – Distribuição dos pacientes segundo melhora virológica após 24 a 48 semanas, de acordo com esquema ARV utilizado.

Esquema ARV	Melhora virológica			
	Sim		Não	
	Nº	%	Nº	%
ITRN	2	4,9	2	9,5
ITRN-ITRNN	15	36,6	11	52,4
ITRN-IP	20	48,8	7	33,3
ITRN-ITRNN-IP	4	9,8	1	4,8
Total	41	100,0	21	100,0

5 DISCUSSÃO

Diversos fatores contribuem para alteração da carga viral, como categoria imunológica, intervalo de tempo entre as aferições das cargas virais, uso de TARV, adesão ao tratamento e características genóticas do HIV. No presente estudo, a queda da carga viral foi atribuída ao fato da maioria dos pacientes (93,5%) pertencerem às categorias imunológicas 2 e 3, e ainda ao fato do pequeno intervalo de tempo entre as aferições das cargas virais, já que a indetecção da carga viral nas crianças cursa com um tempo maior do que 24 a 48 semanas, como foi analisado pelo estudo.

Fassinou et all. (16) ao avaliarem 78 crianças em uso de TARV (duas drogas inibidoras da transcriptase reversa análogo de nucleosídeo juntamente ao Nelfinavir ou Efavirenz), observaram a indetecção da carga viral em 49,3% delas, após 12 meses de tratamento. Estas pertenciam ao estágio clínico C.

Resino et all. (17) selecionaram 95 crianças e avaliaram o impacto clínico da TARV quanto à redução da carga viral durante quarenta e oito meses. Foi observado ao final do estudo que 64,2% das crianças possuíam carga viral indetectável. Observou-se também que as crianças que realizaram mais de duas trocas em seu esquema de tratamento possuíam alto risco para não indetectar sua carga viral. Importante lembrarmos que os resultados do trabalho acima demandaram um tempo muito maior se comparado ao do presente estudo.

Song et all. (18) avaliaram crianças quenianas, virgens de tratamento, que utilizavam esquemas ARV baseados em Nevirapina. Foi verificada uma taxa de 55% de indetecção da carga viral após 9 meses de estudo. O bom resultado do estudo pode ser devido ao início tardio do tratamento dessas crianças (média de 8,5 anos), o que nos leva a pensar que a maioria destas tinha uma evolução lenta da doença.

O estudo acima considerou somente crianças sem tratamento prévio para o vírus HIV, ou seja, portadoras de um vírus "selvagem", que de início, é sensível a todos os medicamentos. Já no presente estudo, foram incluídas crianças que haviam feito trocas no esquema ARV, seja por falha terapêutica a esquemas prévios ou pelo uso de terapia dupla, mostrando que parte da nossa amostra já tinha feito uso de

Quadro 3 – Distribuição dos pacientes segundo a classe de ARV utilizado

Classe de ARV	Nº	%
ITRN	4	6,5
ITRN-ITRNN	26	41,9
ITRN-IP	27	43,5
ITRN-ITRNN-IP	5	8,1
Total	62	100,0

Quanto aos efeitos de tratamento estudados (Tabela 1), 41 pacientes (66,1%) apresentaram melhora virológica em função de queda de um log da carga viral, sendo que em 21 destes (33,9% do total) houve redução da carga viral para valores abaixo do limite de detecção.

TABELA 1 – Distribuição dos pacientes segundo resposta à utilização de TARV após 24 a 48 semanas

Efeito	Redução da CV abaixo do limite de detecção		Redução de 1 log da CV	
	Nº	%	Nº	%
Sim	21	33,9	41	66,1
Não	41	66,1	21	33,9
Total	62	100,0	62	100,0

Nota: Os 21 pacientes em que houve redução da CV abaixo do limite de detecção estão incluídos nos 41 pacientes que acusaram redução de um log da CV.

medicações anteriormente. Em trabalho anterior realizado por nosso serviço, 70,3% das crianças tiveram que trocar o esquema ARV por falha virológica (19).

6 CONCLUSÃO

O presente estudo verificou que 33,9% das crianças tiveram queda da carga viral para abaixo do limite de detecção, valor comparativamente menor que o encontrado em outras pesquisas. Porém, foi observada a queda de 1 log na carga viral em 66,1% das crianças atendidas no nosso serviço, sendo atingindo o objetivo do tratamento com TARV, com valor significativo, já que as maiorias de nossos pacientes pertencem à categoria clínico-imunológica mais grave e muitos são experimentados em vários esquemas de tratamento.

Nas crianças, o tempo de terapêutica para conseguir negatificação da carga viral é maior do que nos adultos. Alguns dos estudos avaliados para a discussão de nosso trabalho possuíam tempo de seguimento superior a 1 ano, enquanto que a nossa pesquisa avaliou os resultados até a 48ª semana.

Com relação aos esquemas utilizados e a melhora virológica, não houve diferença com significância estatística, fato este que pode estar relacionado ao tamanho da amostra estudada. Podemos afirmar que esquemas compostos por ITRNN e inibidores de protease são os mais potentes.

Cabe ressaltar que a maioria dos pacientes pertence à classe menos favorecida da sociedade, desprovidos de boa alimentação, noções de higiene corporal, acesso ao transporte, cultura e educação. Por serem crianças, necessitam de cuidadores, que muitas vezes são pessoas com baixa escolaridade ou analfabetas, o que prejudica muito a adesão ao tratamento, o uso adequado das medicações e o seguimento dos pacientes pelos médicos especializados.

7 REFERÊNCIA

1. BRASIL. Ministério da Saúde. O que é aids. Disponível em: <<http://www.aids.gov.br/data/Pages/LUMISBF548766ITEMID81FD1501900E475EBA C1AC8591D99ABAPTBRIE.htm>>. Acesso em: 16 set. 2008.
2. FOCACCIA, R. V. **Tratado de infectologia**. São Paulo: Atheneu, p.111-242, 2005.
3. BEHRMAN, R. E. et all. **Nelson: tratado de pediatria**. vol. 2. 17 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, p. 1182, 2005.
4. ESPÍRITO SANTO. Secretaria de Estado da Saúde. **Boletim Epidemiológico DST/AIDS – Espírito Santo**. n. 20, semana epidemiológica até 24, p. 15, jan/2007 a jul/2007.
5. HARWELL, J.I. et al. Antiretroviral therapy for children substantial benefit but limited access. **JAMA**. v. 296, n.3, p. 330-331, 2006.
6. BRASIL. Ministério da Saúde. **Casos de AIDS identificados no Brasil entre 1980 e Junho de 2007**. Disponível em: <<http://www.aids.gov.br/cgi/tabcgi.exe?tabnet/br.def>>. Acesso em: 18 set. 2007.
7. BRASIL. Ministério da Saúde. **Política do Programa Nacional**. Disponível em: <<http://www.aids.gov.br/data/Pages/LUMISB9C1F777PTBRIE.htm>>. Acesso em: 19 set. 2008.
8. BRASIL. Ministério da Saúde. **História do Programa Nacional de DST/AIDS**. Disponível em: <<http://www.aids.gov.br/data/Pages/LUMISBD1B398DPTBRIE.htm>>. Acesso em: 18 set. 2008.
9. TORTI, C. et all. Exploratory analysis for the evolution of lopinavir/ritonavir versus efavirenz bores HAART regimens in antiretroviral naive HIV-positive patients: results from the Italian master cohort. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**. v.56. n.1 p.190-195, 2005.

10. WORLD HEALTH ORGANIZATION. **Antiretroviral therapy of HIV infection in infants and children in resource-limited settings, towards universal access. Recommendations for a public health approach.** Switzerland, 2006.
11. BEHRMAN, R. E. et all. **Nelson: tratado de pediatria.** vol. 2. 17 ed. Rio de Janeiro: Elsevier, p. 1191, 2005.
12. CHEN, L. F. et all. Ten years of highly active antiretroviral therapy for HIV infection. **MJA.** v. 186, n. 3, p. 146- 151, 2007.
13. BRASIL. Ministério da Saúde. **Guia de tratamento clínico da infecção pelo HIV em pediatria: programa nacional de DST e AIDS.** Brasília, 2006.
14. HAMMER, S. M. et all. Treatment for adult HIV infection – 2006. **JAMA.** v. 296, nº 07, p. 827-843, 2006.
15. ESPÍRITO SANTO. Instituto Estadual de Saúde Pública. Hospital Infantil Nossa Senhora da Glória. Serviço de Assistência Especializado em AIDS Pediátrico. **Relatório de situação.** Vitória, jan. 2007.
16. FASSINOU, P. et all. Highly active antiretroviral therapies among HIV-1-infected children in Abidjan, Côte d'Ivoire. **AIDS.** v. 18(14), n. 24, p. 1905-1913, 2004.
17. RESINO, S. et all. Viral load and CD4⁺ T lymphocyte response to highly active antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus type 1 – infected children: an observational study. **CID.** v. 37, n. 1, p. 1216-1224, 2003.
18. SONG R. et all. Efficacy of highly active antiretroviral therapy in HIV-1-infected children in Kenya. **Pediatrics.** v. 120. n. 4, p. e856-e861, 2007.
19. ESPÍRITO SANTO. Secretaria de Estado da Saúde. **Boletim Epidemiológico DST/AIDS – Espírito Santo.** n. 17, semana epidemiológica até 17, p. 15, jan/2006 a abril/2006.

ANEXOS

ANEXO A - Anti-retrovirais

A primeira classe de drogas utilizadas para o tratamento da AIDS foi os inibidores da transcriptase reversa análogo de nucleosídeo (ITRN's). Essas drogas imitam as moléculas de citosina, timina e guanina dentro da célula inibindo a ação da enzima transcriptase reversa e a conversão do RNA em DNA atuando como um terminador da cadeia bloqueando a incorporação de nucleosídeos ao DNA viral. A zidovudina (AZT) foi a primeira droga dessa classe liberada para uso, no fim da década de 1980. Atualmente o AZT está presente em grande parte dos esquemas prescritos, sendo uma droga também utilizada na prevenção da transmissão vertical do HIV.

Outros ITRN's que podemos citar são: a lamivudina (3TC), droga utilizada tanto para AIDS quanto para tratar portadores crônicos do vírus B da hepatite; o abacavir (ABC), didanosina (DDI) e estavudina (D4T). O tenofovir é um inibidor da transcriptase reversa análogo de nucleotídeo e seu uso em menores de 18 anos ainda está em estudo (10).

Os inibidores da transcriptase reversa não-análogo de nucleosídeos (ITRNN's) ligam-se ao local ativo da enzima transcriptase reversa restringindo sua mobilidade e conseqüentemente sua ação. Estão disponíveis dois medicamentos: o efavirenz (EFV) e a nevirapina (NVP), que atuam no mesmo local da molécula da transcriptase reversa e uma mutação no vírus HIV pode causar resistência aos dois medicamentos dessa classe (resistência cruzada). O efavirenz é considerado uma droga muito potente e seus efeitos são comparados aos inibidores de protease (9), porém o seu uso não foi liberado para menores de 3 anos e grávidas devido sua teratogenicidade (10).

Os inibidores de protease se ligam em sítios onde vários polipeptídios virais longos são clivados em proteínas menores, maduras e funcionais que formariam os vírions. São drogas que foram liberadas para uso em 1996, dentro de esquemas combinados e são altamente efetivas no controle da replicação viral (11). O lopinavir associado ao ritonavir (Kaletra®) são exemplos de IP's utilizados com frequência em crianças com AIDS. O ritonavir associado aos outros inibidores de protease promove um efeito "boosted" melhorando a farmacocinética, reduzindo a quantidade de comprimidos e possui alta barreira contra o desenvolvimento de resistência ao medicamento (12).

crianças com AIDS. O ritonavir associado aos outros inibidores de protease promove um efeito "boosted" melhorando a farmacocinética, reduzindo a quantidade de comprimidos e possui alta barreira contra o desenvolvimento de resistência ao medicamento (12).

Por último, temos o inibidor de fusão chamado enfurvitide (T-20), que atua impedindo a fusão da membrana viral ao seu alvo na membrana celular, levando a um menor número de células infectadas e menor replicação viral. A única forma de apresentação do medicamento é parenteral (injeções subcutâneas). É uma medicação reservada para esquemas de resgate e em estudos para crianças menores de 6 anos (12).

ANEXO B - Critérios de definição de caso de aids em menores de treze 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 idade atual

OU

CRITÉRIO EXEPCIONAL ÓBITO

Menção a AIDS/SIDA (ou termos equivalentes) em algum dos campos da Declaração de óbito (DO)

Fonte: BRASIL. Ministério da Saúde. Programa Nacional DST e AIDS. **Critérios de Definição de Casos de AIDS em adultos e crianças**: n. 60, p. 27. Brasília: Ministério da Saúde, 2004.

ANEXO C - Categorias imunológicas da classificação da infecção pelo HIV em menores de 13 anos

Alteração imunológica	Contagem de LTCD4+		
	Idade		
	< 12 meses	1 a 5 anos	6 a 12 anos
Ausente (1)	≥ 1500 (> 25%)	≥ 1000 (> 25%)	≥ 500 (>25%)
Moderada (2)	750 – 1499 (15 – 24%)	500 – 999 (15 – 24%)	200 – 499 (15 – 24%)
Grave (3)	<750 (<15%)	<500 (<15%)	<200 (<15%)

Fonte: BRASIL. Ministério da Saúde. Programa Nacional DST e AIDS. **Guia de Tratamento Clínico da Infecção pelo HIV em Crianças**: n. 18, p. 26. Brasília: Ministério da Saúde, 2004.

ANEXO D - Categorias clínicas da classificação da infecção pelo HIV em menores de 13 anos

Categoria N - Assintomáticas:

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

Categoria A - Sinais e/ou sintomas leves:

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

- linfadenopatia (>0,5 cm em mais de 2 cadeias diferentes);
- hepatomegalia;
- esplenomegalia;
- parotidite; e
- infecções persistentes ou recorrentes de vias aéreas superiores (otite média ou sinusite).

Categoria B - Sinais e/ou sintomas moderados:

- anemias (Hb < 8g/dl), neutropenia (<1.000/mm³) ou trombocitopenia (<100.000 / mm³) por mais de 30 dias;
- meningite bacteriana, pneumonia ou sepse;
- candidíase oral persistindo por mais de 2 meses;
- miocardiopatia;
- infecção por Citomegalovírus (CMV) antes de 1 mês de vida;
- diarreia recorrente ou crônica;
- hepatite;

- estomatite pelo vírus *Herpes simplex* (HSV), recorrente (mais que 2 episódios/ano);
- pneumonite ou esofagite por HSV, com início antes de 1 mês de vida;
- herpes zoster, com 2 episódios ou mais de um dermatomo;
- pneumonia intersticial linfocítica (LIP);
- nefropatia;
- nocardiose;
- febre persistente (> 1 mês);
- toxoplasmose antes de 1 mês de vida; e
- varicela disseminada ou complicada.

Categoria C - Sinais e/ou sintomas graves. Crianças com quaisquer das condições listadas abaixo, com exceção de LIP:

- infecções bacterianas graves, múltiplas ou recorrentes (confirmadas por cultura, 2 episódios em intervalo de 1 ano): septicemia, pneumonia, meningite, infecções osteo-articulares, abscessos de órgãos internos;
- candidíase esofágica ou pulmonar;
- coccidioidomicose disseminada;
- criptococose extra-pulmonar;
- criptosporidíase ou isosporíase com diarreia (> 1 mês);
- CMV em locais além do fígado, baço ou linfonodos, a partir de 1 mês de vida;
- encefalopatia pelo HIV (achados que persistem por mais de 2 meses), em razão de
- déficit do desenvolvimento neuropsicomotor,

- evidência de déficit do crescimento cerebral ou microcefalia adquirida identificada por medidas de perímetro específico ou atrofia cortical mantida em tomografia computadorizada ou ressonância magnética sucessiva de crânio, e
- déficit motor simétrico com 2 ou mais dos seguintes achados: paresias, reflexos patológicos ataxia e outros;
- infecção por HSV, úlceras mucocutâneas com duração maior que 1 mês ou pneumonite ou esofagite (crianças >1 mês de vida);
- histoplasmose disseminada;
- *Mycobacterium tuberculosis* disseminada ou extrapulmonar;
- *Mycobacterium* ou outras espécies disseminadas;
- *Mycobacterium avium* ou *M. kansasii* disseminados;
- pneumonia por *Pneumocystis carinii*;
- salmonelose disseminada recorrente;
- toxoplasmose cerebral com início após 1º mês de vida;
- síndrome da caquexia, manifestada em
- perda de peso >10% do peso anterior, ou
- queda de dois ou mais percentis nas tabelas de peso para a idade, ou
- peso abaixo do percentil 5, em duas medidas sucessivas, e
- diarreia crônica (duração maior que 30 dias), ou
- febre por 30 dias ou mais, documentada;
- leucoencefalopatia multifocal progressiva;
- sarcoma de Kaposi; e

— linfoma primário do cérebro e outros linfomas.

Fonte: BRASIL. Ministério da Saúde. Programa Nacional DST e AIDS. **Guia de Tratamento Clínico da Infecção pelo HIV em Crianças**: n. 18, p. 22-25. Brasília: Ministério da Saúde, 2004.

ANEXO E - Classificação clínico-imunológica da infecção pelo HIV em menores de 13 anos

Alteração Imunológica	N= Ausência de sinais e/ou sintomas clínicos	A= Sinais e/ou sintomas clínicos leves	B= Sinais e/ou sintomas clínicos moderados	C= Sinais e/ou sintomas clínicos graves
Ausente (1)	N1	A1	B1	C1
Moderado (2)	N2	A2	B2	C2
Grave (3)	N3	A3	B3	C3

Fonte: BRASIL. Ministério da Saúde. Programa Nacional DST e AIDS. **Guia de Tratamento Clínico da Infecção pelo HIV em Crianças**: n. 18, p. 29. Brasília: Ministério da Saúde, 2004.

ANEXO F - Protocolo para coleta de dados

Nome: _____ Pront: _____

DN: _____ Sexo: _____ Procedência: _____

Via de Contaminação: _____ Classificação: _____

CD4	Início		24 semanas	
	Absoluto	%	Absoluto	%

ARV	Esquema

ANEXO G - Termo de aprovação

Vitória, 11 de Agosto de 2008

Ao Presidente do Comitê de Ética e Pesquisa
Hospital Infantil Nossa Senhora da Glória-Vitória/ES
Dr. Valmin Ramos

ASSUNTO: Informação sobre **ADENDO** ao projeto de pesquisa: "**AValiação DA EFICÁCIA NO USO DA TERAPIA ANTI-RETROVIRAL EM CRIANÇAS**"

Senhor Presidente,

Encaminho para apreciação do Comitê de Ética e Pesquisa deste Hospital a solicitação de ADENDO ao Projeto de Pesquisa intitulada "**Avaliação da eficácia no uso da terapia anti-retroviral em crianças**".

Esclareço que o referido projeto, monografia de conclusão de Residência Médica de Infectologia Pediátrica dos MR3 **Dra. Carolina Frizzera Dias e Dr. Leonardo Lence Barbosa**, desenvolvido sob a coordenação de Dra. Sandra Fagundes Moreira-Silva, Dra. Patrícia Almeida Prebianchi e Dra. Diana de Oliveira Frauches no Setor de Infectologia do Hospital Infantil Nossa Senhora da Glória, em Vitória, foi aprovado por este ilustre Comitê de Ética em Pesquisa em 24 de julho de 2007 (**Protocolo de pesquisa número 13/2007**). Contou com a colaboração de pesquisadores associados: Dra. Alba Lilia Almeida Rosetti, Acadêmica Lorena Santiago Batista e Dra. Elizabete Pires Yamaguti.

Como o trabalho na coleta dos dados foi extenso, outros pesquisadores foram convidados a participar. Devido à riqueza dos dados e à importância da pesquisa, os outros pesquisadores associados, acadêmicos da EMESCAM, se propuseram a atualizar os dados e re-analisarem separadamente cada condição: "**Resposta imunológica (contagem de linfócitos T CD4+) após uso de terapia anti-retroviral em crianças com AIDS**", acadêmicos Lorena Santiago Batista, Nilo Lemos Neto e Vitor Tardin Mariano, e "**Avaliação da resposta de carga viral do HIV após início da terapia anti-retroviral em crianças com AIDS**", acadêmicas Alessandra Mamedi Laranja da Conceição e Leila Correia Bragança, e que continuarão sob nossa orientação.

Agradecemos à colaboração e estamos disponíveis para maiores esclarecimentos.

Atenciosamente,

Dra. Sandra Fagundes Moreira-Silva
Coordenação do MR3 Infectologia Pediátrica

CEP - HINSG
Protocolo: 02106
Página: 1
Ass.: <i>[assinatura]</i>

W. M. A.
Recibido em 18/08/08
[assinatura]

Vitória, 11 de Agosto de 2008

Ao Presidente do Comitê de Ética e Pesquisa
 Hospital Infantil Nossa Senhora da Glória-Vitória/ES
 Dr. Valmin Ramos

ASSUNTO: Informação sobre ADENDO ao projeto de pesquisa: "AVALIAÇÃO DA EFICÁCIA NO USO DA TERAPIA ANTI-RETROVIRAL EM CRIANÇAS"

Senhor Presidente,

Encaminho para apreciação do Comitê de Ética e Pesquisa deste Hospital a solicitação de ADENDO ao Projeto de Pesquisa intitulada "**Avaliação da eficácia no uso da terapia anti-retroviral em crianças**".


Esclareço que o referido projeto, monografia de conclusão de curso de Especialização Médica de Infectologia Pediátrica dos MR3 Dra. Carolina Frizzera Dias e Dr. **Leonardo Lence Barbosa**, desenvolvido sob a coordenação de Dra. Sandra Fagundes Moreira-Silva, Dra. Patrícia Almeida Prebianchi e Dra. Diana de Oliveira Frauches no Setor de Infectologia do Hospital Infantil Nossa Senhora da Glória, em Vitória, foi aprovado por este ilustre Comitê de Ética em Pesquisa em 24 de julho de 2007 (**Protocolo de pesquisa número 13/2007**). Contou com a colaboração de pesquisadores associados: Dra. RITA Lúcia Almeida Rosetti, Acadêmica Lorena Santiago Batista e Dra. Alessandra Mamede Yamaguti.

Como o trabalho na coleta dos dados foi extenso, outros pesquisadores foram convidados a participar. Devido à riqueza dos dados e à importância da pesquisa, os outros pesquisadores associados, acadêmicos do EMESCAM, se propuseram a atualizar os dados e re-analisarem separadamente cada condição: "**Resposta imunológica (contagem de linfócitos T CD4+) após uso de terapia anti-retroviral em crianças com AIDS**", acadêmicos Lorena Santiago Batista, Nildo Lemos Neto e Vilur Tatáim Maranhão, e "**Avaliação da resposta de carga viral do HIV após início da terapia anti-retroviral em crianças com AIDS**", acadêmicas Alessandra Mamede Laranja da Conceição e Leila Correia Bragança, e que continuarão sob nossa orientação.

Agradecemos à colaboração e estamos disponíveis para maiores esclarecimentos.

Atenciosamente,

[assinatura]
 Dra. Sandra Fagundes Moreira-Silva
 Coordenação do MR3 Infectologia Pediátrica



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

Vitória, 24 de julho de 2007.

Protocolo de Pesquisa: nº 13/2007

Título: "Avaliação da resposta terapêutica no uso da terapia anti-retroviral em crianças"

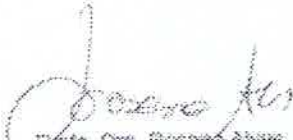
Autores: Carolina Frizzera Dias e outros

Caros Pesquisadores

Vimos por meio desta informar que o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Infantil Nossa da Glória analisou e aprovou, sem restrições, o projeto intitulado: "Avaliação da resposta terapêutica no uso da terapia anti-retroviral em crianças".

O 1º Relatório da pesquisa deverá ser entregue ao CEPANISG até o dia 17/01/2008.

Atenciosamente



Prof. Dra. Rosane Alves
Coordenadora do CEPANISG