

HOSPITAL-DIA PEDIÁTRICO DE AIDS: UMA REALIDADE DESDE 1996 NO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DR. MIGUEL RIET CORRÊA JR.

NILDO ELI MARQUES D'ÁVILA*
JANICE BRANÇÃO**
PAULA CORNÉLIO**
ELISA NUNES**

HISTÓRICO

Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS) foi reconhecida em meados de 1981, nos EUA, a partir da identificação de um número elevado de pacientes adultos do sexo masculino, homossexuais e moradores de São Francisco ou Nova York, que apresentavam Sarcoma de Kaposi, pneumonia por *Pneumocystis carinii* e comprometimento do sistema imune, o que levou à conclusão de que se tratava de uma nova doença, ainda não classificada, de etiologia provavelmente infecciosa e transmissível. A infecção pelo HIV em crianças foi primeiramente descrita em 1983, e, desde então, novos casos foram notificados em todos os continentes. No Brasil e em todo o mundo, a transmissão perinatal é a responsável pela vasta maioria de infecções entre a população infantil. Conhecendo-se essa realidade e com o aumento constante da infecção em mulheres jovens, é de se esperar que o crescimento da AIDS na infância deverá continuar por algum tempo, constituindo importante problema para os pediatras em todas as partes do país.

Segundo o último censo global de dezembro de 1999 sobre HIV/AIDS, há 33,6 milhões de pessoas vivendo com AIDS, destes 32,4 milhões são adultos (14,8 milhões de mulheres) e 1,2 milhões de crianças menores que 15 anos. Em 1999, 5,6 milhões de pessoas se infectaram com o vírus HIV, sendo 5 milhões de adultos (2,3 milhões de mulheres) e 570 mil crianças. Neste ano, morreram de AIDS 2,6 milhões de pessoas (470 mil crianças). Desde o início da epidemia, já morreram 16,3 milhões de pessoas por AIDS, 12,7 milhões de adultos (6,2 milhões mulheres) e 3,6 milhões de crianças.

O estudo das alterações imunológicas em pacientes pediátricos permite uma melhor compreensão da etiopatogenia da infecção pelo HIV na infância, e possibilita a identificação de elementos para o

* Professor responsável pelo serviço de AIDS Pediátrico do Hospital Universitário da Fundação Universidade Federal do Rio Grande.

** Bolsistas do Serviço do Hospital-Dia Pediátrico de AIDS – HU – FURG.

diagnóstico e prognóstico da AIDS em crianças. Vários estudos têm evidenciado particularidades importantes na patogênese da infecção pelo HIV em crianças, principalmente naquelas infectadas por transmissão vertical ou por transmissão sanguínea abaixo de um ano de vida. Todas as crianças filhas de mães HIV-positivas têm anticorpos IgG anti-HIV, já que este é capaz de atravessar a placenta com 30-32 semanas de gestação ou um pouco mais tarde. Todos, então, serão positivos no teste ELISA e Western blot, pois esses testes se baseiam em imunoglobulinas, embora apenas 15-30% estejam realmente infectados. O IgA parece ser o teste mais sensível, para a detecção, no entanto, é detectado em apenas 50% das crianças infectadas com idade de 3-6 meses. Até pouco tempo esses eram os únicos testes que permitiam diagnosticar o HIV em crianças, o que retardava o diagnóstico definitivo, pois este só era conseguido quando o bebê não possuía mais anticorpos maternos (18-24 meses).

Assim, em crianças com menos de 18 meses, o diagnóstico da infecção pelo HIV depende da realização de cultura viral ou determinação do RNA ou DNA viral por PCR. Este último é o teste preferido, porém, é caro e só encontrado em grandes centros. O método PCR-RNA (por exemplo, Amplicor) é o que está em estudo no momento, foi observado que ele tem boa sensibilidade e especificidade e com custos mais baixos que o PCR-DNA. Todas as crianças HIV-positivo sem o diagnóstico virológico definitivo devem repetir o ELISA e o Western blot a cada 3 meses até 1 ano de idade, e depois aos 18 ou 24 meses de idade.

Segundo CDC, a criança é considerada infectada pelo HIV quando:

- Criança com menos de 18 meses, sabidamente HIV-positiva ou nascida de mães HIV-positiva e tem resultados positivos em 2 testes distintos, dentre os seguintes: cultura para HIV, PCR - DNA, antígeno p 24.
- Criança com 18 meses ou mais, nascida de mãe HIV-positiva ou infectada por hemo derivados; mãe com contato sexual; HIV-positivo pelo ELISA ou Western blot + cultura para HIV, PCR ou antígeno p24.
- A criança é considerada em exposição perinatal quando: não se enquadra nos critérios acima, mas tem Elisa ou Western blot positivo e menos de 18 meses de idade; estado de infecção pelo HIV ignorado, mas nascida de mãe HIV-positiva.
- A criança é sororreversora quando: criança nascida de mãe HIV-positiva; HIV-negativa com documentação (2 ou mais testes negativos aos 6-18 meses ou 1 teste negativo com mais de 18 meses) e nenhuma outra evidência laboratorial de infecção, sem doença-critério

para AIDS. Aqueles que não se encaixam nesses critérios são classificados como "duvidosos".

O projeto tem como objetivo dar o diagnóstico precoce do HIV em crianças com 2 meses a 2 anos de idade, utilizando o método PCR-RNA. Com isso, o tempo de angústia materna e os gastos com profilaxia diminuem e aumentam as chances de sobrevida do bebê. Na literatura, está descrito que, em crianças não-tratadas (sem tratamento anti-retroviral nem profilaxia para PCP), a doença sintomática ocorre em geral aos 8 meses de idade, com 80% das crianças sintomáticas aos 2 anos de idade. A sobrevivência média é de 22-38 meses. Assim, com o diagnóstico precoce, a terapia pode ser iniciada precocemente, como também a profilaxia para doenças oportunistas, aumentando as chances de sobrevida. Em crianças com poucas complicações na época do diagnóstico, a sobrevida média é de 66 meses; no caso de complicações graves a sobrevida média é de 9 meses. Já as crianças infectadas no período perinatal que recebem ZDV no início dos sintomas têm sobrevida média de 7 a 8 anos, assim sendo, todos os dados acima reforçam a importância de um diagnóstico precoce, além do que crianças HIV-negativas podem ser dispensadas de um acompanhamento mais rígido e liberadas do uso de antibióticos profiláticos.

Desde 1992, foi iniciado no Hospital Universitário um trabalho à comunidade pediátrica do Rio Grande, no sentido dar assistência às crianças portadoras do Vírus HIV ou aquelas provenientes de mãe soropositivas. O Serviço começou acompanhando a não mais do que 5 pacientes conhecidamente soropositivos, dos quais 1 recebera o vírus via transfusional e os demais eram provenientes de mães HIV-positiva, entretanto, hoje contamos com um número de mais de 300 pacientes em controle os quais recebem assistência médica, auxílio medicamentoso, acompanhamento psicológico, social, recreacional e hospitalização, quando necessário, estando instalado desde setembro (1996) o Serviço de Hospital Dia Infantil, a partir do qual estamos em condições de atender a uma lacuna de assistência a nossos pacientes, quando da necessidade de um atendimento rápido, transitório e de resolução somente em ambiente hospitalar.

A realização deste trabalho médico estimulou o desenvolvimento de pesquisa a qual vimos realizando, tanto do ponto de vista de tratamento quanto em relação à profilaxia de novos casos, utilizando o método chamado Protocolo 076, mediante o qual temos visto diminuída a incidência de crianças soropositivas provenientes de mães infectadas, o que segundo a literatura cairia de um nível de 20 a 40% para 8%. Além disso, trabalhamos com a incidência de crianças parasitadas, infecções oportunistas, infecções recorrentes e outras linhas que nos permitem ao

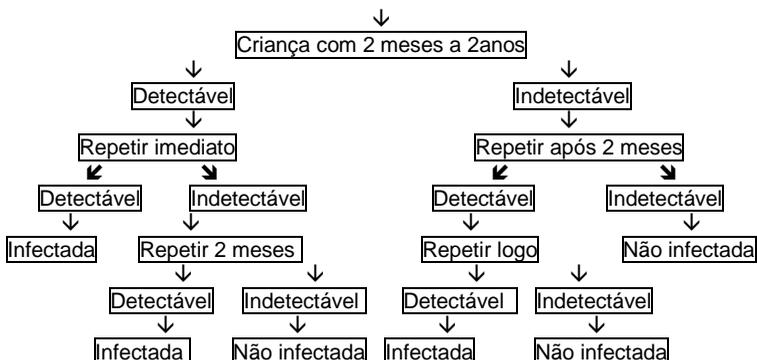
mesmo tempo estarmos dentro dos padrões mundiais de atendimento e acompanharmos, comparando nossos dados com a literatura.

Em março de 2000, começamos a desenvolver o protocolo sugerido pelo Ministério da Saúde e Coordenação DST/AIDS, aplicando-o em todas as crianças nascidas de mãe HIV-positivas, com idade entre 2 meses e 2 anos de idade. O projeto tem como objetivo dar o diagnóstico precoce do HIV em crianças com 2 meses a 2 anos de idade, utilizando o método PCR-RNA. Com isso, o tempo de angústia materna e os gastos com profilaxia diminuem e aumentam as chances de sobrevida do bebê. Na literatura, está descrito que, em crianças não-tratadas (sem tratamento anti-retroviral nem profilaxia para PCP), a doença sintomática ocorre em geral aos 8 meses de idade, com 80% das crianças sintomáticas aos 2 anos de idade. A sobrevivência média é de 22-38 meses. Assim, com o diagnóstico precoce, a terapia pode ser iniciada precocemente, como também a profilaxia para doenças oportunistas, aumentando as chances de sobrevida. Em crianças com poucas complicações na época do diagnóstico, a sobrevida média é de 66 meses; no caso de complicações graves, a sobrevida média é de 9 meses. Já as crianças infectadas no período perinatal que recebem ZDV no início dos sintomas têm sobrevida média de 7 a 8 anos, assim sendo, todos os dados acima reforçam a importância de um diagnóstico precoce, além do que crianças HIV-negativas podem ser dispensadas de um acompanhamento mais rígido e liberadas do uso de antibióticos profiláticos.

DIAGNÓSTICO PRECOCE DA INFECÇÃO PELO HIV EM CRIANÇAS COM IDADE ENTRE 2 MESES E 2 ANOS DE IDADE, UTILIZANDO O MÉTODO DO PCR QUANTITATIVO

Assim, o projeto baseia-se no protocolo que segue em anexo.

Mãe HIV+



Serão consideradas negativas as crianças que após 2 testes seqüenciais, obtiverem resultados de carga viral abaixo de 10.000 cópias/ml ou abaixo do limite de detecção; e serão consideradas positivas aquelas cujos valores estiverem acima de 10.000cópias/ml.

A prática mostra que crianças infectadas apresentam carga viral acima de 100.000cópias/ml durante o primeiro ano de vida.

Este trabalho foi realizado até novembro de 2002, a partir daí confrontamos os resultados obtidos com testes Elisa, realizados quando as crianças alcançaram idade igual ou superior a 18 meses. Confirmada a eficácia do método, este está disponibilizado, então, a todas as crianças que chegam ao Serviço de Hospital Dia Pediátrico do HU.

RESULTADOS

Das 52 crianças acompanhadas, 8 foram detectáveis no primeiro teste, sendo que destas apenas 5 repetiram um teste detectável no segundo exame realizado logo em seguida, enquanto as outras 3 mostraram-se indetectáveis no segundo e terceiro exames realizados posteriormente. As demais 44 crianças permaneceram indetectáveis nos 2 exames realizados, e aos 18 meses quando da realização do Elisa confirmatório mostravam-se sorologicamente negativas. O Elisa confirmou-se + também nas 5 crianças detectáveis nos dois exames realizados, e confirmou a negatividade daquelas 3 crianças cujo primeiro teste havia sido falso-positivo.

O estudo mostrou:

Sensibilidade: 100% (39,6-100%)

Especificidade: 97,1% (83,4-99,8%)

VP positivo: 80% VP negativo: 100%
Intervalo de Confiança de 95%

CONCLUSÕES

O teste de quantificação de RNA mostrou-se confiável para o diagnóstico de HIV em lactentes. Realizado precocemente diminui a ansiedade familiar e minimiza gastos com profilaxias e intervenções laboratoriais nos não-infectados, e aumenta a sobrevivência dos infectados, pelo uso precoce de ARVs, Imunoglobulinas e prevenção de infecções oportunistas, modificando a história natural da doença.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ABRAMS, EJ; WEEDON, J; STEKETEE, RW; et al. Association of human immunodeficiency virus (HIV) load early in life with disease progression among HIV-infected infants. *J Infect Dis*, 178, 101-8, 1998.
2. BARBOSA, AF; MACHADO, DM; SUCCI, RCM. Acquired immunodeficiency syndrome in children. Pathogenesis, prognostic markers and treatment aspects, *Jornal de Pediatria*, 1999, www.sbp.com.br
3. BARNHART, HX; CALDWE, LL; THOMAS, P; et al. Natural history of human immunodeficiency virus disease in perinatally infected children in analysis from de Pediatric Spectrum of Disease Project. *Pediatrics*, 97, 710-6, 1996.
4. BARRÉ-SINOUSI, F; CHERMANN, JC; REY, F; et al. Isolation of a T Lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome(AIDS). *Science* 220, 868 -70, 1983.
5. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION (CDC): Revised classification system for human immunodeficiency virus infection in children less than 13 years of age. *MMWR*, 43, 1-10, 1994
6. DE ROSSI, A; MASIERO, S; GIAQUINTO, C; et al. Dynamics of viral replication in infants with vertically acquired human immunodeficiency virus type 1 infection. *J Clin Invest*, 97, 323 - 30, 1996.
7. LEÃO, E; CORRÊA, EJ. *Pediatria Ambulatorial*, 3ª ed., Coopmed, 477-496, 1998
8. MINISTÉRIO DA SAÚDE, AIDS: etiologia, clínica, diagnóstico e tratamento, Unidade de Assistência, 1999, www.aids.gov.br/assistencia/etiologia/diagnostico.htm
9. MINISTÉRIO DA SAÚDE, AIDS: etiologia, clínica, diagnóstico e tratamento, Unidade de Assistência, 1999, www.aids.gov.br/udtv/link203.htm
10. MINISTÉRIO DA SAÚDE, Guia de tratamento clínico da infecção pelo HIV em crianças, 5-36, 1999.
11. PALUMBO, P; BURCHETT, S. Diagnosis of HIV infection and markers of disease progression in infants and children. In: *Pediatric AIDS - the challenge of HIV infection in infants, children, and adolescents*. Pizzo PA, Wilfert CM, 3ª ed. 67-87, 1998.
12. PALUMBO, PE; RASKINO, C; FISCUS, S; et al: Disease progression in HIV-infected infants and children: predictive value of quantitative plasma HIV RNA and CD4 lymphocyte count. *JAMA*; 279, 756-61, 1998.

13. RUBINI, N. Alterações imunológicas em crianças com infecção pelo HIV, *Jornal de Pediatria*, 75, 147- 161, 1999.
14. SANDE, M; GILBERT, D; MOELLERING, R. *The Sanford; Guia de tratamento da AIDS/HIV*; 19-32,1999.
15. SHEARER, WT; QUINN, TC; LARUSSA, P; et al. Viral load and disease progression in infants infected with human immunodeficiency virus type 1. *N Engl J Med*, 336, 19, 1337-42, 1997.
16. SIMON, MW; et al. Identification of a new human immunodeficiency virus type 1 distinct from group M and group O. *Nat Med*; 4, 1032-7, 1998.
17. TOVO, PA; DE MARTINO, M; GABIANO, C; et al. Prognostic factors and survival in children with perinatal HIV-1 infection. *The Italian Register for HIV Infection in Children. Lancet*; 339, 1249-53, 1992.
18. VALENTINE, ME; JACKSON, CR; VAVRO, C et al. Evaluation of surrogate markers and clinical outcomes in two-year follow-up of eighty-six human immunodeficiency virus-infected pediatric patients. *Pediatr Infect Dis J*; 17, 18-23, 1998.