

## Impact of HAART on growth and hospitalization rates among HIV-infected children

*Impacto da terapia antirretroviral combinada no crescimento e nas taxas de hospitalização de crianças infectadas pelo HIV*

Lilian Martins Oliveira Diniz<sup>1</sup>, Marcelle Marie Martins Maia<sup>1</sup>, Letícia Silveira Camargos<sup>1</sup>, Leandro Custódio Amaral<sup>1</sup>, Eugênio Marcos Andrade Goulart<sup>2</sup>, Jorge Andrade Pinto<sup>3</sup>

### Resumo

**Objetivo:** Avaliar mudanças em parâmetros de crescimento e hospitalização em crianças infectadas pelo vírus da imunodeficiência humana (*human immunodeficiency virus*, HIV) em uso de terapia antirretroviral combinada.

**Métodos:** As crianças foram avaliadas durante os primeiros 3 anos de terapia. A resposta clínica foi avaliada a cada 24 semanas com base em escores z de peso/idade e altura/idade. Modelos de regressão linear foram utilizados para identificar preditores de resposta clínica. Dados relevantes relativos à hospitalização dos pacientes foram obtidos retrospectivamente mediante revisão dos prontuários clínicos.

**Resultados:** Um total de 196 crianças foram avaliadas. A média do escore z aumentou de -1,62 ( $\pm 1,32$ ) no início do estudo para -1,14 ( $\pm 1,12$ ) na semana 24. A média do escore z de altura/idade aumentou de -1,88 ( $\pm 1,45$ ) para -1,66 ( $\pm 1,18$ ). Foi observada associação entre maiores escores z no início do estudo e maiores aumentos nos escores z de peso/idade ao longo do tempo. Cargas virais mais baixas e escores de altura/idade mais altos também estiveram associados com maior recuperação do crescimento. Oitenta e cinco crianças (43,3%) foram hospitalizadas. A maioria das internações esteve associada a causas infecciosas, sendo apenas dois casos de infecções oportunistas.

**Conclusão:** A terapia combinada resultou em aumentos significativos nos escores z de peso/idade e altura/idade. A menor idade, o uso de inibidores de protease e a classificação clínica em estágios avançados estiveram associados a uma maior efetividade do tratamento. Além disso, o estudo demonstrou a eficácia da terapia para a redução das taxas de hospitalização, morte e incidência de infecções oportunistas entre crianças portadoras do HIV.

*J Pediatr (Rio J). 2011;87(2):131-137: HIV, crianças, peso, altura, terapia antirretroviral de alta-atividade.*

### Abstract

**Objective:** To evaluate HAART-associated changes in growth and hospitalization rates over time in a cohort of HIV-infected children.

**Methods:** Children starting HAART were assessed during the first 3 years of therapy. Clinical response was assessed every 24 weeks by z scores of weight-for-age and height-for-age. Linear regression models were used to detect predictors of clinical response. Pertinent information on hospitalizations was obtained retrospectively through review of medical records.

**Results:** A total of 196 children were assessed. Mean weight z score increased from -1.62 ( $\pm 1.32$ ) at baseline to -1.14 ( $\pm 1.12$ ) by week 24. Mean height z score increased from -1.88 ( $\pm 1.45$ ) at baseline to -1.66 ( $\pm 1.18$ ). Better z scores at baseline were associated with greater increases in weight z scores over time. Lower viral load and higher height z scores at baseline were also associated with improved height catch-up. Eighty-five children (43.3%) were hospitalized. Most hospitalizations were prompted by infectious disease, with only two due to opportunistic infections.

**Conclusion:** HAART was associated with significant increases in weight and height z scores. Younger age, the use of protease inhibitors and advanced clinical disease were associated with better outcomes. The present study demonstrated the effectiveness of HAART in significantly reducing hospitalization, death, and incidence of opportunistic infections among HIV-infected children.

*J Pediatr (Rio J). 2011;87(2):131-137: HIV, child, body weight, height, HAART.*

1. Grupo de AIDS Materno-Infantil, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG.

2. Departamento de Pediatria, Faculdade de Medicina, UFMG, Belo Horizonte, MG.

3. Grupo de AIDS Materno-Infantil, Faculdade de Medicina, UFMG, Belo Horizonte, MG. Departamento de Pediatria, Faculdade de Medicina, UFMG, Belo Horizonte, MG.

Não foram declarados conflitos de interesse associados à publicação deste artigo.

**Como citar este artigo:** Diniz LM, Maia MM, Camargos LS, Amaral LC, Goulart EM, Pinto JA. Impact of HAART on growth and hospitalization rates among HIV-infected children. *J Pediatr (Rio J)*. 2011;87(2):131-137.

Artigo submetido em 30.07.10, aceito em 26.10.10.

doi:10.2223/JPED.2064

## Introdução

A falência de crescimento nas crianças infectadas pelo vírus da imunodeficiência humana (*human immunodeficiency virus*, HIV) é um problema multifatorial decorrente da própria infecção, de doenças oportunistas e da ausência de controle virológico e imunológico<sup>1</sup>. O funcionamento anormal da tireoide, dos hormônios de crescimento e do metabolismo lipídico, assim como o gasto anormal de energia durante o repouso, também podem contribuir para o baixo crescimento<sup>2</sup>.

A literatura mostra que a introdução da terapia antirretroviral (TARV) tem resultado no aumento significativo do peso e da estatura das crianças infectadas<sup>2</sup>. Após o início do tratamento, as mudanças nos parâmetros de crescimento podem ser aplicadas como medidas de sua efetividade. A Organização Mundial de Saúde (OMS) recomenda que, em países com recursos limitados para acompanhamento laboratorial dessas crianças, a resposta à terapia possa ser avaliada através de medidas seriadas do peso e da altura. Dessa forma, a ausência de melhora observada após o início do tratamento pode ser considerada como sinal de mau prognóstico<sup>3</sup>.

Além do efeito positivo no crescimento, estudos em países em desenvolvimento têm mostrado quedas nos níveis de morbidade, mortalidade e hospitalizações<sup>4</sup>. O tratamento aumenta a contagem de células T CD4, diminui a replicação viral e restaura o sistema imunológico. Como resultado, leva também à redução na incidência de infecções oportunistas<sup>5</sup>.

Este estudo teve como objetivo avaliar a evolução clínica de crianças infectadas pelo HIV em uso de TARV em Belo Horizonte (MG), com ênfase nos parâmetros de crescimento e nas hospitalizações.

## Métodos

Foi realizado um estudo de coorte histórica, no qual foram avaliadas crianças de 0 a 12 anos que iniciaram TARV no período de janeiro de 1998 a dezembro de 2006. Foram estudadas apenas crianças virgens de tratamento, pois o tratamento prévio com monoterapia ou terapia dupla pode influenciar na resposta à TARV.

Para a análise da resposta clínica à terapia, os valores de peso e altura para idade foram ajustados para o escore z (desvio padrão, DP) utilizando-se as curvas modelo do National Center for Health Statistics (NCHS) para altura/idade e peso/idade, através do programa estatístico Epi-Info versão 6.04. A resposta clínica à TARV foi avaliada com 24 semanas de tratamento, com uma janela de  $\pm 8$  semanas. O incremento no escore z de peso e altura foi estudado extraíndo-se o valor observado na semana 0 do valor obtido na semana 24. O incremento foi avaliado de acordo com as variáveis idade, sexo, terapia antirretroviral, contagem de linfócitos T CD4 (LT CD4), carga viral, classificação clínica e escore z de peso e idade basal. A recuperação dos parâmetros de crescimento foi avaliada também ao longo do tempo a cada período de 24 semanas ( $\pm 8$ ) até a semana 144.

Dados relativos à hospitalização dos pacientes foram obtidos por meio de relatórios de alta hospitalar. Foi considerada, para um mesmo paciente, apenas a primeira internação por cada causa específica. As causas de hos-

pitalização foram divididas em quatro categorias: doenças definidoras da síndrome da imunodeficiência adquirida (*acquired immune deficiency syndrome*, AIDS), síndrome da recuperação imunológica (SRI), doenças infecciosas e de causas não infecciosas. As doenças definidoras de AIDS foram definidas como aquelas descritas na categoria C da infecção pelo HIV, de acordo os critérios do Center for Disease Control and Prevention (CDC)<sup>6</sup>. A SRI englobou as doenças descritas como associadas à restauração do sistema imunológico contra antígenos oportunistas após a introdução da TARV. Essas doenças caracterizam-se por manifestações atípicas de quadros infecciosos após o início da terapia, assim como as doenças autoimunes, em pacientes com resposta virológica ao tratamento.

Os pacientes foram estudados durante os três primeiros anos de tratamento. O início da TARV foi definido como o momento em que três ou mais drogas antirretrovirais foram prescritas, pertencendo a pelo menos duas classes terapêuticas. As crianças foram avaliadas por um período mínimo de 24 semanas, sendo excluídas da análise quando efetuada troca da medicação antirretroviral, suspensão da terapia ou quando identificada má adesão. A adesão à terapia foi avaliada de forma subjetiva, através de informações obtidas pelo médico assistente durante as consultas.

Os pacientes foram avaliados, em média, a cada 3 meses, através de entrevista, exame físico e coleta de exames laboratoriais, e foram classificados clínica e imunologicamente, de acordo com a classificação clínica da infecção pelo HIV em crianças, baseado nos critérios do CDC<sup>6,7</sup>. Os exames laboratoriais, como a contagem absoluta e percentual de LT CD4 e a dosagem da viremia plasmática, foram realizados no laboratório de referência da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). A quantificação do RNA viral (carga viral) foi realizada pelo método HIV-1 RNA 3.0 Assay (bDNA 3.0), com limite de detecção de 50 cópias/mL. A contagem de LT CD4 foi realizada pelo método de citometria de fluxo. Infecções oportunistas foram definidas como aquelas associadas ao *Pneumocystis jirovecii*, ao *Mycobacterium avium*, ao *Mycobacterium tuberculosis*, ao citomegalovírus, ao *Cryptococcus neoformans* e ao *Toxoplasma gondii*. O diagnóstico foi realizado com base em dados clínicos, radiológicos e laboratoriais durante a internação. Nem todos os pacientes tiveram o agente etiológico identificado através de cultura. As internações de causa não infecciosa foram relacionadas a problemas hematológicos, cirúrgicos, alérgicos, neurológicos e de causa investigativa. Nesse grupo, foram incluídos os pacientes internados por complicações medicamentosas.

A comparação dos valores de escore z, obtidos durante o tratamento, com os dados basais foi feita através de médias em amostras pareadas. O teste *t* de Student e *analysis of variance* (ANOVA) foram usados para avaliar os incrementos no escore z de peso/idade e altura/idade na semana 24. O estudo dos fatores preditores de incremento no escore z de peso/idade e altura/idade foi feito na análise univariada e multivariada através da regressão linear. O valor de  $p < 0,25$  foi utilizado para inclusão das variáveis na análise multivariada. O valor de  $p < 0,05$  foi considerado significativo na análise final.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da UFMG e da Prefeitura de Belo Horizonte.

## Resultados

### Características da população

Quatrocentas e trinta e seis crianças infectadas pelo HIV foram acompanhadas no Ambulatório de Doenças Infecciosas da Universidade Federal de Minas Gerais /Prefeitura de Belo Horizonte (UFMG/PBH), no período de 1998 a 2006. Entre elas, 22 (5,0%) haviam feito uso de antirretrovirais em monoterapia para tratamento da infecção; 140 (32,1%) fizeram uso de terapia dupla e, por isso, não foram incluídas na análise; 74 (16,9%) não tinham indicação de iniciar o tratamento e, por isso, não fizeram uso de terapia antirretroviral durante o período do estudo; e quatro receberam TARV que incluía apenas uma classe de antirretrovirais. Dessa forma, 196 (45%) pacientes virgens de tratamento iniciaram TARV no período de 1998 a 2006. Durante o tratamento, a redução no número de pacientes acompanhados deu-se por perda de seguimento (9), interrupção do tratamento (7), troca da medicação (34) ou óbito (9). Além disso, pacientes em que foi identificada má adesão (4) foram retirados da análise. Trinta e oito pacientes terminaram o estudo com menos de 144 semanas de observação.

A idade dos pacientes ao início do tratamento variou de 0 a 12 anos, com média de 3,4 anos ( $\pm 3,0$ ), sendo 101 (51,5%) do sexo masculino. A maioria deles foi classificada na categoria C da infecção pelo HIV (47,2%) e com imunossupressão moderada (42,6%) (Tabela 1).

Cento e trinta e quatro pacientes (68,4%) iniciaram tratamento com inibidores de protease (IP), e 62 (31,6%) com inibidores da transcriptase reversa não análogos (ITRNN). Entre os IP, o nelfinavir foi o mais usado (92), seguido pelo lopinavir/ritonavir (34).

### Avaliação da resposta clínica

#### Crescimento

A TARV esteve associada a significativos incrementos no escore z de peso e altura observados nas primeiras 96 semanas de tratamento, com manutenção dos valores após esse período. A média do escore z de peso/idade foi de -1,62 ( $\pm 1,32$ ) antes do tratamento e de -1,14 ( $\pm 1,12$ ) na semana 24. A média do escore z de altura/idade foi de -1,88 ( $\pm 1,45$ ) antes do tratamento e de -1,66 ( $\pm 1,18$ ) na semana 24. A mudança nos parâmetros de crescimento foi observada a partir de 24 semanas de tratamento (Tabela 2).

**Tabela 1** - Dados basais das crianças infectadas pelo HIV em uso de terapia antirretroviral entre os anos de 1998 e 2006

Variável	Valor
Número de pacientes	196
Média de idade em anos (DP)	3,4 (3)
Sexo	
Masculino (%)	101 (51,5)
Feminino (%)	95 (48,5)
Categoria clínica do HIV (CDC) (%)	
N	7 (3,6)
A	40 (20,4)
B	56 (28,7)
C	92 (47,2)
Categoria imunológica do HIV (CDC) (%)	
Imunodepressão leve	58 (37,4)
Imunodepressão moderada	66 (42,6)
Imunodepressão grave	31 (20,0)
Média escore z peso/idade (DP)	-1,62 (1,32)
Média escore z altura/idade (DP)	-1,88 (1,45)
Terapia antirretroviral	
ITRN+IP (%)	134 (68,4)
ITRN+ITRNN (%)	62 (31,6)
Medida do CD4 percentual basal (DP)	18,56% (10,78)
Mediana do CD4 absoluto basal (mín-máx)	605 células/mm <sup>3</sup> (12-4.308)
Mediana da carga viral basal (mín-máx)	188.237 cópias/mL (0-11.000.000)
Média do log da carga viral basal (DP)	5,11 log (1,1)

CDC = Centers for Disease Control and Prevention; DP = desvio padrão; HIV = vírus da imunodeficiência humana (*human immunodeficiency virus*), IP = inibidores de protease; ITRN = inibidores da transcriptase reversa análogos nucleosídeos; ITRNN = inibidores da transcriptase reversa não análogos; log = logaritmo; máx = máximo; mín = mínimo.

**Tabela 2** - Evolução das médias do escore z de peso/idade e altura/idade de crianças de 0 a 12 anos infectadas pelo HIV em uso de terapia antirretroviral

Semanas	n*	Escore z peso/idade		Escore z altura/idade	
		Média (DP)	p <sup>†</sup>	Média (DP)	p <sup>†</sup>
0	196	-1,62 (1,32)		-1,88 (1,45)	
24	163	-1,14 (1,12)	< 0,001	-1,66 (1,18)	< 0,001
48	146	-0,92 (1,14)	< 0,001	-1,43 (1,18)	< 0,001
72	132	-0,86 (1,14)	< 0,001	-1,15 (1,11)	< 0,001
96	119	-0,75 (1,11)	< 0,001	-0,99 (1,08)	< 0,001
120	108	-0,73 (1,17)	< 0,001	-0,99 (1,09)	< 0,001
144	90	-0,72 (1,18)	< 0,001	-1,01 (1,06)	< 0,001

DP = desvio padrão; HIV = vírus da imunodeficiência humana (*human immunodeficiency virus*).

\* número de crianças com informações disponíveis sobre o peso e a altura durante o período de observação.

† comparação de médias da semana de tratamento com a semana 0.

A TARV com IP e a menor idade ao início do tratamento foram preditores do maior incremento de peso e altura na análise univariada. Pacientes que iniciaram o tratamento em categorias clínicas mais avançadas da infecção também mostraram maior recuperação do peso (Tabela 3). Na análise multivariada, os pacientes em categorias clínicas avançadas da doença apresentaram maior ganho de peso e altura ( $p < 0,001$  e  $0,046$ , respectivamente). O uso de terapia antirretroviral com IP também foi associado ao maior ganho de peso ( $p < 0,001$ ), e a menor idade mostrou associação com o maior ganho de altura ( $p = 0,020$ ).

Foi observado ganho importante no peso e na altura dos pacientes que não alcançaram viremia indetectável durante o tratamento e com  $CD4 > 25\%$ . Durante a terapia, não foi observada diferença nos escores de peso e altura ao compararmos esse grupo ao grupo de pacientes com sucesso virológico ( $p > 0,005$ ). A manutenção da replicação viral nas crianças em tratamento, quando associada à recuperação imune, não foi empecilho para a recuperação clínica.

#### Internações e óbitos

Durante o período de estudo 85/196 (43,3%) crianças foram hospitalizadas 132 vezes, resultando em uma taxa geral de hospitalizações de 34,4 admissões por 100 pacientes/ano. A média de internação por paciente foi de 1,6 (1-8). A taxa de hospitalizações a cada 24 semanas caiu de 28%, no primeiro período após o início da terapia, para 7,6%, no último período de observação (Tabela 4).

Durante todo o período, 73,5% das internações das 85 crianças avaliadas estiveram associadas a causas infecciosas. Entre elas, as mais comuns foram pneumonia (39), varicela (14), sepse (11) e diarreia (10). Entre as infecções oportunistas, foram identificados apenas dois casos de infecção

pelo *Pneumocystis jirovecii*. Infecções por outros agentes oportunistas foram observadas apenas antes do início da terapia.

Oito internações (5,3%) foram relacionadas a alguma doença definidora de AIDS, como o linfoma não Hodgkin (2), a encefalopatia pelo HIV (3) e a *wasting* síndrome (2). Todas as hospitalizações por doenças definidoras de AIDS ocorreram nos primeiros 2 anos de tratamento.

A SRI foi observada em 18 pacientes hospitalizados (13,6%). Entre eles, as doenças de causa infecciosa estiveram relacionadas aos vírus varicela-zóster (4) e herpes simples (4). Outras infecções também relatadas foram a pneumocistose e a semiobstrução por *Ascaris lumbricoides*. O Linfoma não Hodgkin (2) e a pneumonia intersticial linfóide (1) foram doenças não infecciosas que estiveram relacionadas à SRI.

Foram observados nove óbitos durante o período de estudo, correspondendo a uma taxa geral de mortalidade de 2,3 óbitos por 100 pacientes/ano. Setenta e sete por cento dos óbitos ocorreram nas primeiras 24 semanas de tratamento. A maioria dos casos esteve associada a causas infecciosas como sepse (6), pneumonia (1) e infecção pelo *Pneumocystis jirovecii* (2).

#### Discussão

A transmissão vertical do HIV tem sido um dos grandes desafios para a saúde pública. No Brasil, embora as intervenções visando à prevenção da transmissão vertical estejam disponíveis a todas as gestantes HIV positivas, as dificuldades do Sistema Único de Saúde (SUS) em prover diagnóstico laboratorial, o baixo percentual de mulheres testadas durante o pré-natal e a qualidade do pré-natal aquém do desejável

**Tabela 3** - Análise dos fatores preditores do maior incremento no escore z de peso/idade e altura/idade na semana 24 (análise univariada)

Variáveis	Média do incremento no escore z de peso/idade (DP)		Média do incremento no escore z de altura/idade (DP)	
		p		p
Idade				
0 a 11 meses	0,46 (0,90)	0,023	0,28 (0,90)	< 0,010
12 a 35 meses	0,71 (0,86)		0,46 (0,71)	
36 a 59 meses	0,40 (0,66)		0,08 (0,42)	
> 59 meses	0,19 (0,46)		-0,08 (0,21)	
Sexo				
Masculino	0,40 (0,71)	0,430	0,13 (0,58)	0,219
Feminino	0,50 (0,82)		0,26 (0,72)	
Classificação clínica basal				
N	-0,35 (0,64)	< 0,001	0,27 (0,49)	0,059
A	0,22 (0,50)		-0,31 (0,47)	
B	0,27 (0,65)		0,16 (0,56)	
C	0,77 (0,84)		0,34 (0,78)	
CD4% basal				
CD4 < 15%	0,43 (0,68)	0,854	0,21 (0,59)	0,637
CD4 15 a 24%	0,36 (0,70)		0,10 (0,56)	
CD4 ≥ 25%	0,44 (0,53)		0,16 (0,66)	
TARV				
ITRN+ITRNN	0,21 (0,46)	< 0,001	0,02 (0,39)	< 0,001
ITRN+IP	0,58 (0,86)		0,30 (0,74)	
Carga viral basal (log <sub>10</sub> )		0,140		0,780

DP = desvio padrão; IP = inibidores de protease; ITRN = inibidores da transcriptase reversa análogos nucleosídeos; ITRNN = inibidores da transcriptase reversa não análogos; log = logaritmo; TARV = terapia antirretroviral.

**Tabela 4** - Hospitalizações e óbitos de crianças de 0 a 12 anos infectadas pelo HIV em uso de terapia antirretroviral

Semanas de tratamento	Pacientes em risco	Admissões hospitalares	Taxa de hospitalizações por período (%)	Óbitos	Taxa de mortalidade por período (%)	Causas de hospitalização			
						Infecções	SRI	Doença definidora de AIDS	Outras doenças não infecciosas
0 a 24	196	55	28,06	7	3,6	41	10	4	15
25 a 48	163	37	22,69	0	0	26	2	1	11
49 a 72	143	12	8,39	2	1,4	7	3	2	3
73 a 96	130	19	14,61	0	0	10	3	0	5
97 a 120	120	10	8,33	0	0	6	0	0	6
121 a 144	105	8	7,61	0	0	7	0	0	1

AIDS = síndrome da imunodeficiência adquirida (*acquired immune deficiency syndrome*); HIV = vírus da imunodeficiência humana (*human immunodeficiency virus*); SRI = síndrome da reconstituição imunológica.

comprometem a redução da taxa de transmissão vertical. Esse estudo mostra um expressivo número de crianças infectadas, identificadas no período de 1998 a 2006, como consequência de falhas na implementação das ações preventivas. Além disso, observamos também que a idade média

de início do tratamento antirretroviral (3,4 anos) revela o diagnóstico tardio da infecção nessas crianças, o que vem a comprometer os resultados do tratamento.

Crianças infectadas pelo HIV têm menor ganho de peso e estatura em relação às crianças não infectadas. Não tem

sido descrita alteração no peso e na estatura ao nascimento, no entanto, a partir dos primeiros meses de vida, a diferença na velocidade de crescimento já pode ser observada<sup>8</sup>.

A falência do crescimento e do estado nutricional parece ser um dos indicadores mais sensíveis de progressão da infecção pelo HIV<sup>9</sup>. As curvas do NCHS utilizadas na avaliação do crescimento no presente trabalho permitiram comparação com outros estudos realizados que mostram médias basais de escore z de peso/idade e altura/idade de -0,16 e -0,57 nos Estados Unidos, -1,90 e -1,30, na Tailândia, e -2,30 e -2,54 em países da África<sup>10-14</sup>. Estima-se que a carência nutricional na população africana possa influir de forma indireta no controle do crescimento<sup>10,15,16</sup>.

A infecção pelo HIV tem sido responsável pelo comprometimento precoce e crescente dos indicadores antropométricos<sup>8</sup>. No entanto, dados relativos à oferta e à ingestão inadequada de alimentos não foram avaliados no presente estudo. A ausência dessas informações não nos permite descartar o papel da desnutrição por carência alimentar como mais um fator a ser considerado como responsável pelo comprometimento do crescimento. Dessa forma, a identificação precoce da falência do crescimento dessas crianças deve servir também como sinal de alerta, indicando a necessidade de reavaliação das intervenções nutricionais a serem adotadas nesse grupo.

Crianças que foram tratadas no passado com monoterapia ou terapia dupla mostravam melhora temporária do ritmo de crescimento<sup>17,18</sup>. A TARV combinada resultou em aumento duradouro do peso e da altura das crianças infectadas. Esse aumento, no entanto, não chegou a alcançar valores normais aos da população geral<sup>18</sup>.

A doença clínica avançada na avaliação basal tem correlacionado-se ao maior incremento de peso e altura após a introdução da TARV. A infecção avançada não impossibilita que a recuperação do crescimento ocorra de forma satisfatória após a instituição do tratamento, de forma que os benefícios podem ser observados mais nitidamente nesse grupo de pacientes<sup>1,2</sup>.

Crianças mais jovens também podem apresentar maior recuperação da altura após o início da TARV<sup>1</sup>. Nachman et al.<sup>11</sup> relatam em seu trabalho que crianças menores de 2 anos apresentaram maiores escores z de altura durante a terapia. O ganho de peso mais pronunciado em pacientes de menor idade também tem sido descrito<sup>10,15</sup>.

A TARV com IP tem sido associada a melhores respostas clínicas e laboratoriais<sup>19,20</sup>. No entanto, a maioria dos trabalhos ressalta que a escolha do esquema antirretroviral não deve se basear na eficácia do esquema apenas, mas também em fatores como perfil de segurança das drogas, custo e qualidade de vida<sup>20</sup>.

A TARV tem sido descrita na literatura como importante variável associada ao declínio das taxas de hospitalização e mortalidade<sup>21,22</sup>. Na população brasileira, Candiani et al.<sup>21</sup> mostraram taxas de 113,73 internações/100 pessoas/ano antes da *highly active anti-retroviral treatment* (HAART) e de 41,3 após a introdução da mesma. Esse estudo comprova os dados da literatura que mostram altas taxas de

hospitalização nas primeiras semanas de tratamento, com queda importante após o primeiro ano<sup>4</sup>.

As hospitalizações ocorreram principalmente devido a doenças infecciosas, totalizando 73,5% dos casos. As pneumonias prevalecem, na maioria dos estudos, como o principal motivo de internação, seguidas pela diarreia aguda<sup>21,23,24</sup>. Na África, além das pneumonias e da diarreia, a tuberculose pulmonar também tem sido relatada<sup>8,13</sup>. A literatura mostra que a incidência de infecções oportunistas tem decaído após a introdução da TARV<sup>4,21</sup>. Candiani et al.<sup>21</sup> relatam em seu trabalho que, após a introdução da TARV, nenhuma infecção oportunista foi observada.

A infecção pelo vírus varicela-zóster teve papel de destaque, sendo a segunda mais frequente entre as crianças internadas com HIV<sup>21</sup>. A vacina encontra-se disponível no sistema público de saúde para grupos de risco como os pacientes infectados pelo HIV, no entanto, a indicação para vacinação desses pacientes depende do seu estado clínico e imunológico. Além disso, sabe-se que a maioria das crianças infectadas pelo HIV e pelo vírus varicela-zóster tem indicação de receber tratamento hospitalar com medicação venosa assim que feito o diagnóstico da doença.

A ocorrência de doenças como consequência da restauração da resposta imune após a introdução da TARV tem sido conhecida como SRI. As manifestações clínicas dessa doença são diversas e dependem do envolvimento ou não de agentes infecciosos. Existem poucos trabalhos que avaliam a incidência da SRI em crianças em uso de TARV<sup>25</sup>. A incidência encontrada nesse estudo está de acordo com os dados mostrados na literatura, que relatam taxas de 7,6 a 32% na população pediátrica<sup>25</sup>. O espectro da SRI foi semelhante na maioria dos trabalhos, que apontam a predominância de infecções associadas ao vírus varicela-zóster e herpes simples. Infecções pelo *Mycobacterium tuberculosis* e *Mycobacterium avium* também têm sido frequentemente descritas na literatura, sendo responsáveis por até 43,7% dos episódios da doença<sup>25-27</sup>.

Na Califórnia (EUA), o uso da TARV em crianças foi descrito como fator de proteção para o desenvolvimento de doenças classificadas na categoria C da infecção pelo HIV<sup>28</sup>. Na Espanha, Sánches et al.<sup>5</sup> mostraram redução de 43% no risco de desenvolvimento de AIDS após 5 anos de uso da TARV. No Brasil, um estudo mostra que crianças que não usaram TARV tiveram um risco maior de 5,4% de desenvolver infecções relacionadas à categoria C<sup>21</sup>.

A redução nas taxas de mortalidade após a introdução da TARV também tem sido observada<sup>4,21</sup>. Há relatos de redução de até 38% no número de mortes, no entanto, a maioria das causas permanece associada a doenças infecciosas<sup>21</sup>. Altas taxas de mortalidade nas primeiras 24 semanas de tratamento também têm sido descritas em outros países em desenvolvimento, demonstrando que o diagnóstico de muitos pacientes ainda tem sido realizado em estágios avançados da infecção<sup>4</sup>.

A má adesão foi documentada em apenas quatro pacientes durante o estudo. Os elevados índices de adesão ao tratamento antirretroviral provavelmente devem-se à forma subjetiva com que tal condição foi avaliada.

Limitações inerentes a grandes estudos de coorte histórica incluem a ausência de informações referentes a todos os pacientes durante o seguimento. No entanto, a perda de dados ao longo do estudo não impossibilitou que um número significativo de pacientes ainda permanecesse em seguimento ao final do trabalho. Dados antropométricos de peso e altura da maioria das crianças estiveram disponíveis durante todo o tempo, tornando possível a obtenção de resultados significativos ao longo dos 3 anos de observação.

Novos estudos que avaliem a evolução dos dados antropométricos de crianças expostas ao HIV, comparando as crianças infectadas àquelas não infectadas, podem trazer mais informações sobre o real benefício da terapia antirretroviral no alcance de valores considerados normais para essa população.

## Referências

- Guillén S, Ramos JT, Resino R, Bellón JM, Muñoz MA. Impact on weight and height with use of HAART in HIV-infected children. *Pediatr Infect Dis J*. 2007;26:334-8.
- Verweel G, van Rossum AM, Hartwig NG, Wolfs TF, Scherpbier HJ, de Groot R. Treatment with highly active antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus type 1-infected children is associated with a sustained effect on growth. *Pediatrics*. 2002;109: E25.
- World Health Organization. Antiretroviral therapy of HIV infection in infants and children in resource-limited settings: towards universal access. Geneva: WHO; 2006. <http://www.who.int>. Acesso: 21/04/2006.
- Puthanakit T, Aupibul T, Oberdorfer P, Akarathum N, Kanjananit S, Wannarit P, et al. Hospitalization and mortality among HIV-infected children after receiving highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*. 2007;44:599-604.
- Sánchez JM, Ramos Amador JT, Fernández de Miguel S, González Tomée MI, Rojo Conejo P, Ferrnado Vivas P, et al. Impact of highly active antiretroviral therapy on the morbidity and mortality in Spanish human immunodeficiency virus- infected children. *Pediatr Infect Dis J*. 2003;22:863-7.
- Center for Disease Control and Prevention. Revised classification system for HIV-1 infection in children less than 13 years of age. *MMWR CDC Surveill Sum*. 1994;43:1-13. <http://www.cdc.gov>. Acesso: 12/07/2007.
- Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e Aids. Guia de Tratamento Clínico da Infecção pelo HIV em Pediatria. 3a ed. Brasília: Ministério da Saúde; 2006. <http://www.saude.gov.br>. Acesso: 14/04/2007.
- Fausto MA. Avaliação longitudinal do crescimento de lactentes nascidos de mães vivendo com HIV/AIDS da coorte de Belo Horizonte [tese de doutorado]. Belo Horizonte: Universidade Federal de Minas Gerais; 2005.
- Carvalho IR, Pinto JA, Cardoso CA, Candiani TM, Kakehasi FM. Evaluation of hematological, virologic and anthropometric parameters as progression markers in HIV-1 infected children. *J Pediatr (Rio J)*. 2009;85:149-56.
- 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, Côte d'Ivoire. *AIDS*. 2004;18:1905-13.
- Nachman SA, Lindsey JC, Moye J, Stanley KE, Johnson GM, Krogstad PA, et al. Growth of human immunodeficiency virus-infected children receiving highly active antiretroviral therapy. *Pediatr Infect Dis J*. 2005;24:352-7.
- Song R, Jelagat J, Dzombo D, Mwalimu M, Mandaliya K, Shikely K, et al. Efficacy of highly active antiretroviral therapy in HIV-1 infected children in Kenya. *Pediatrics*. 2007;120:e856-61.
- Wamalwa DC, Farquhar C, Obimbo EM, Selig S, Mbori-Ngacha DA, Richardson BA, et al. Early response to highly active antiretroviral therapy in HIV-1-infected Kenyan children. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2007;45:311-7.
- Zhang F, Haberer JE, Zhao Y, Dou Z, Zhao H, He Y, et al. Chinese pediatric highly active antiretroviral therapy observational cohort: a 1-year analysis of clinical, immunologic, and virologic outcomes. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2007;46:594-8.
- Eley B, Nuttall J, Davies MA, Smith L, Cowburn C, Buys H, et al. Initial experience of a public sector antiretroviral treatment programme for HIV-infected children and their infected parents. *S Afr Med J*. 2004;94:643-6.
- Bolton-Moore C, Mubiana-Mbewe M, Cantrell RA, Chintu N, Stringer EM, Chi BH, et al. Clinical outcomes and CD4 cell response in children receiving antiretroviral therapy at primary health care facilities in Zambia. *JAMA*. 2007;298:1888-99.
- Kabue MM, Kekitiinwa A, Maganda A, Risser JM, Chan W, Kline MW. Growth in HIV-infected children receiving antiretroviral therapy at a pediatric infectious disease clinic in Uganda. *AIDS Patient Care STDS*. 2008;22:245-51.
- Buonora S, Nogueira S, Pone MV, Aloé M, Oliveira RH, Hofer C. Growth parameters in HIV-vertically-infected adolescents on antiretroviral therapy in Rio de Janeiro, Brazil. *Ann Trop Paediatr*. 2008;28:59-64.
- Lindsey JC, Hughes MD, McKinney RE, Cowles MK, Englund JA, Baker CJ, et al. Treatment-mediated changes in human immunodeficiency virus (HIV) type 1 RNA and CD4 cell counts as predictors of weight growth failure, cognitive decline and survival in HIV- infected children. *J Infect Dis*. 2000;182:1385-93.
- Resino S, Larrú B, Maria Bellón J, Resino R, de José MI, Navarro M, et al. Effects of highly active antiretroviral therapy with nelfinavir in vertically HIV-1 infected children: 3 years of follow-up. Long-term response to nelfinavir in children. *BMC Infect Dis*. 2006;6:107.
- Candiani TM, Pinto J, Cardoso CA, Carvalho IR, Dias AC, Carneiro M, et al. Impact of highly active antiretroviral therapy (HAART) on the incidence of opportunistic infections, hospitalizations and mortality among children and adolescents living with HIV/AIDS in Belo Horizonte, Minas Gerais State, Brazil. *Cad Saude Publica*. 2007;23 Suppl 3:414-23.
- MacArthur RD, Novak RM, Peng G, Chen L, Xiang Y, Hullsiek KH, et al. A comparison of three highly active antiretroviral treatment strategies consisting of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors, protease inhibitors, or both in the presence of nucleoside reverse transcriptase inhibitors as initial therapy (CPCRA 058 FIRST Study): a long-term randomised trial. *Lancet*. 2006;368:2125-35.
- Puthanakit T, Oberdorfer A, Akarathum N, Kanjanavanit S, Wannarit P, Sirisanthana T, et al. Efficacy of highly active antiretroviral therapy in HIV-infected children participating in Thailand's National Access to Antiretroviral Program. *Clin Infect Dis*. 2005;41:100-7.
- Viani RM, Araneta MR, Deville JG, Spector SA. Decrease in hospitalization and mortality rates among children with perinatally acquired HIV type 1 infection receiving highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*. 2004;39:725-31.
- Puthanakit T, Oberdorfer P, Akarathum N, Wannarit P, Sirisanthana T, Sirisanthana V, et al. Immune reconstitution syndrome after highly active antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus-infected Thai children. *Pediatr Infect Dis J*. 2006;25:53-8.
- Murdoch DM, Venter WD, Van Rie A, Feldman C. Immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS): review of common infectious manifestations and treatment options. *AIDS Res Ther*. 2007;4:9.
- French MA, Price P, Stone SF. Immune restoration disease after antiretroviral therapy. *AIDS*. 2004;18:1615-27.
- Berk DR, Falkovitz-Halpern MS, Hill DW, Albin C, Arrieta A, Bork JM, et al. Temporal trends in early clinical manifestations of perinatal HIV infection in a population-based cohort. *JAMA*. 2005;293:2221-31.

Correspondência:  
Jorge Andrade Pinto  
Av. Alfredo Balena, 190, sala 161 - Santa Efigênia  
CEP 30130-100 - Belo Horizonte, MG  
E-mail: jpinto@medicina.ufmg.br