



JOSIANE FRANCISCA FERREIRA

**RECONSTITUIÇÃO E PRESERVAÇÃO IMUNE EM CRIANÇAS E
ADOLESCENTES INFECTADOS PELO VÍRUS DA
IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA SOB TERAPIA
ANTIRRETROVIRAL COMBINADA**

Campinas, 2012



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS

Faculdade de Ciências Médicas

JOSIANE FRANCISCA FERREIRA

**RECONSTITUIÇÃO E PRESERVAÇÃO IMUNE EM CRIANÇAS E
ADOLESCENTES INFECTADOS PELO VÍRUS DA
IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA SOB TERAPIA
ANTIRRETROVIRAL COMBINADA**

Orientador: Prof^o Dr. Marcos Tadeu Nolasco da Silva

Co-orientadora: Prof^a. Dr^a. Maria Marluce dos Santos Vilela

Dissertação de Mestrado apresentada à Pós-Graduação da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas – UNICAMP, para obtenção do título de Mestra em Saúde da Criança e do Adolescente, área de concentração Saúde da Criança e do Adolescente.

ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À VERSÃO FINAL DA DESSERTAÇÃO DEFENDIDA PELA ALUNA JOSIANE FRANCISCA FERREIRA E ORIENTADA PELO PROF. DR MARCOS TADEU NOLASCO DA SILVA.

ASSINATURA DO ORIENTADOR: _____

Campinas, 2012

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA POR
MARISTELLA SOARES DOS SANTOS – CRB8/8402
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
UNICAMP

F413r Ferreira, Josiane Francisca, 1979-
Reconstituição e preservação imune em crianças e
adolescentes infectados pelo vírus da imunodeficiência
humana sob terapia antirretroviral combinada / Josiane
Francisca Ferreira. -- Campinas, SP : [s.n.], 2012.

Orientador : Marcos Tadeu Nolasco da Silva.
Coorientador : Maria Marluce dos Santos Vilela.
Dissertação (Mestrado) - Universidade Estadual de
Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Síndrome de imunodeficiência adquirida. 2.
Terapia antirretroviral de alta atividade. 3. Criança. 4.
Linfócitos T CD4-Positivos. 5. Carga viral. I. Silva,
Marcos Tadeu Nolasco da, 1960-. II. Vilela, Maria
Marluce dos Santos, 1947-. III. Universidade Estadual
de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. IV.
Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em inglês: Immune reconstitution and preservation in children and adolescents infected with human immunodeficiency virus in highly active antiretroviral therapy.

Palavras-chave em inglês:

Acquired immunodeficiency syndrome

Antiretroviral therapy highly active

Children

CD4-Positive T-Lymphocytes

Viral load

Área de concentração: Saúde da Criança e do Adolescente

Titulação: Mestra em Saúde da Criança e do Adolescente

Banca examinadora:

Marcos Tadeu Nolasco da Silva [Orientador]

Antonio de Azevedo Barros Filho

Pérsio Roxo Júnior

Data da defesa: 29-08-2012

Programa de Pós-Graduação: Saúde da Criança e do Adolescente

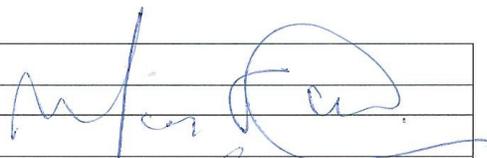
Banca Examinadora de Dissertação de Mestrado

Aluna Josiane Francisca Ferreira

Orientador: Prof. Dr. Marcos Tadeu Nolasco da Silva

Membros:

Prof. Dr. Marcos Tadeu Nolasco da Silva



Prof. Dr. Pécio Roxo Júnior



Prof. Dr. Antonio de Azevedo Barros Filho



Curso de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente da
Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de
Campinas.

Data: 29/08/2012

Dedico,

À minha mãe Zuleica, que tanto me ensinou, em tão pouco tempo...

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador **Prof. Dr. Marcos Tadeu Nolasco da Silva**, meu eterno agradecimento pela oportunidade, pela confiança, pela paciência, pelo tempo precioso que me dedicou, pelos ensinamentos e pelas horas de convivência com um profissional extremamente dedicado e nobre.

À **Taís Mazzola**, que se tornou uma grande amiga nestes anos de formação, pela amizade, pelo cuidado, pela paciência e esforço em me ensinar, pelos almoços e, principalmente por acreditar em mim nos momentos em que nem eu o fiz.

À professora **Dra. Marluce Vilela**, pelo acolhimento e pelos ensinamentos em imunologia.

Ao **Matheus Laterza**, pelo auxílio na coleta dos dados e pelo apoio.

Às tias **Nilza e Deti** por terem me acolhido com tanto carinho, por acreditarem em mim, pelo respeito às minhas decisões, pelo silêncio que transparece conforto e uma série de pequenos gestos, sem os quais a finalização desta etapa não seria possível.

À prima e irmã **Tamara** pelo apoio incondicional e amizade eterna.

Ao **Francisco Martins**, pela paciência companheirismo e apoio nos momentos mais difíceis, pelo cuidado, pelo auxílio e carinho.

Às amigas **Elaine Pereira, Milena Nakamura e Fabíola Meister**, pela amizade, pelo apoio, pelos almoços, pelo carinho e também pela torcida.

Às queridas **Elida de Paula e Rosani Guedes** pela amizade pela confiança e por sempre me lembrarem de que “sou capaz”.

Aos funcionários do Serviço de Arquivo Médico **Luiza, Silvana, Caio**, em especial ao **Fabício Ferreira dos Santos**, pela colaboração, gentileza e pela disposição para procurar os prontuários, mesmo quando não estavam agendados.

A **Silvana e Milton** pela ajuda nas burocracias e pela eficiência e gentileza.

Agradeço ao **Walmir**, secretário da Pós-graduação por toda dedicação e disponibilidade dispensados.

Aos companheiros de Ciped **Vanessa Oya, Vanessa Ramalho, Bia e Luiz Carlos** pelas conversas, risadas e apoio.

A todos os meus **familiares e amigos** que souberam compreender a minha ausência em tantos momentos importantes ao longo desse trabalho.

Não sei...
se a vida é curta
ou longa demais para nós,
Mas sei que nada do que vivemos tem sentido,
Se não tocarmos o coração das pessoas.

Muitas vezes basta ser:
Colo que acolhe,
Braço que envolve,
Palavra que conforta,
Silêncio que respeita,
Alegria que contagia,
Lágrima que corre,
Olhar que acaricia,
Desejo que sacia,
Amor que promove.

E isso não é coisa de outro mundo,
É o que dá sentido à vida,
É o que faz com que ela
Não seja curta, nem longa demais,
Mas que seja intensa,
Verdadeira e pura...
Enquanto durar.

Cora Coralina

RESUMO

RESUMO

INTRODUÇÃO: A adoção da Terapia Antirretroviral Combinada (TARC), proporcionou uma dramática melhora na sobrevivência, na qualidade de vida e no controle clínico da infecção por HIV em pediatria. Em consequência do controle efetivo da replicação viral, observa-se reconstituição do sistema imune, que contribui para a redução da incidência dos quadros infecciosos. Neste contexto, a determinação da reconstituição imune em estudos observacionais pode fornecer marcadores para a avaliação da resposta à TARC.

OBJETIVOS: Determinar a prevalência de recuperação imunológica associada à introdução da TARC em uma população pediátrica acompanhada em serviço de referência, bem como fatores associados à obtenção desta meta.

MÉTODO: Estudo observacional, analítico, do tipo coorte histórico. Em 127 pacientes em TARC pelo período mínimo de 1 ano, avaliou-se a reconstituição imune, caracterizada por uma porcentagem de linfócitos T CD4⁺ ≥ 25% ou valor absoluto considerado normal para a idade.

RESULTADOS: Dos 127 pacientes avaliados, 117 (92,12%) obtiveram reconstituição ou preservação imune. Nos indivíduos com reconstituição ou preservação imune, a idade ao início da TARC foi significativamente inferior ($p = 0,007$), e os escores-z de peso e IMC foram significativamente superiores ($p = 0,028$ e $0,032$, respectivamente). Em relação às categorias clínicas, observou-se uma proporção significativamente superior de indivíduos nas categorias N, A e B no grupo com reconstituição ou preservação imune ($p = 0,05$). As porcentagens de linfócitos T CD4⁺ e a relação CD4 / CD8, bem como a proporção de indivíduos nas categorias imunológicas 1 e 2, foram superiores no grupo com reconstituição ou preservação imune ($p = 0,019$, $0,018$ e $0,005$, respectivamente).

CONCLUSÃO: Pudemos observar que, em crianças e adolescentes infectados por HIV em TARC, a reconstituição ou preservação imune estiveram associadas a uma idade mais jovem e à maior preservação imunológica e clínica ao início da terapia.

Palavras-Chave: Síndrome de Imunodeficiência Adquirida, Terapia Antirretroviral Combinada, Criança, Adolescente, Linfócitos T CD4-Positivos, Linfócitos T CD8-Positivos, carga viral.

ABSTRACT

ABSTRACT

INTRODUCTION: The adoption of Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART) provided a dramatic improvement in survival, quality of life and clinical management of HIV infection in children. As a result the effective control of viral replication, it is observed immune reconstitution, which contributes to reducing the incidence of infectious. In this context, the determination of immune reconstitution in observational studies can provide markers for assessing response to HAART.

Objective: To determine the prevalence of immune recovery or preservation associated with the introduction of HAART in a pediatric population followed in a reference service, as well as factors associated with the attainment of this goal.

Methods: Observational study, analytic, historical cohort. In 127 patients on HAART for at least one year, we evaluated the immune reconstitution or preservation, characterized by a of CD4⁺ cell percentage $\geq 25\%$ or absolute values considered normal for their age.

Results: Of the 127 patients evaluated, 117 (92.12%) had immune reconstitution or preservation. In individuals with immune reconstitution or preservation, the age at first HAART was significantly lower ($p = 0.007$), and weight and BMI z-scores for age were significantly higher ($p = 0.028$ and 0.032 , respectively). With respect to clinical categories, there was a significantly higher proportion of individuals in N, A and B categories in the immune reconstitution or preservation group ($p = 0.05$). The CD4⁺ cell percentages and CD4/CD8 ratios and the proportion of individuals in immunological categories 1 and 2, were higher in the group with immune reconstitution or preservation ($p = 0.019$, 0.018 and 0.005 , respectively).

Conclusion: In our cohort of HIV-infected children and adolescents, on HAART, the preservation of immunocompetence or immune reconstitution were associated to an earlier age and better immune and clinical preservation at the beginning of therapy.

Keywords: Acquired Immunodeficiency Syndrome; Antiretroviral Therapy Highly Active, adolescent; CD4-Positive T-Lymphocytes, CD8-Positive T-Lymphocytes, viral load.

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

% - por cento

< - menor

> - maior

≥ - maior igual

= - igual

Aids - Síndrome da Imunodeficiência Adquirida

ARV- Antirretroviral

AZT - Zidovudina

CCR5 - Receptor 5 de quimiocinas

CDC - Centers for Disease Control and Prevention

CV- Carga Viral

CXCR4 – Receptor de quimiocinas CXCR4

DNA- Ácido Desoxirribonucleico

FCM - Faculdade de Ciências Médicas

FDA – Food and drug administration

gp160 – Glicoproteína de peso molecular de 160 Kilodaltons

HAART- Terapia Antirretroviral de alta atividade

HC- Hospital de Clínicas da Unicamp

HIV- Vírus da Imunodeficiência Humana

IE- Inibidores de Entrada

IF- Inibidores de Fusão

II- Inibidores da Integrase

IP - Inibidores da Protease

ITRN - Inibidores da Transcriptase Reversa Análogos de Nucleosídeos

ITRNN - Inibidores da Transcriptase Reversa Não-Análogos de Nucleosídeos

MHCI – Complexo Maior de Histocompatibilidade do tipo 1

MHCII – Complexo Maior de Histocompatibilidade do tipo 2

MS - Ministério da Saúde

NK – Natural Killer

PCR – Polymerase Chain Reaction

RNA- Ácido Ribonucleico

SPSS- Statistical Package for Social Sciences

TARC - Terapia Antirretroviral Combinada

TCLE - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

T CD4- Linfócitos T portadores do receptor CD4⁺

T CD8- Linfócitos T portadores do receptor CD8⁺

UNAIDS - *Joint United Nations Programme on HIV/Aids*

UNICAMP - Universidade Estadual de Campinas

LISTA DE TABELAS QUADROS E FIGURAS

		Pg
Quadro 1	Agentes antirretrovirais disponíveis no Brasil para crianças e adolescentes	27
Quadro 2	Categorias imunológicas da infecção pelo HIV na infância, baseadas na contagem absoluta ou percentual de linfócitos T CD4 ⁺ nas diferentes faixas etárias	30
Tabela 1	Características demográficas, antropométricas, clínicas e laboratoriais da população de estudo	47
Tabela 2	Associação entre variáveis independentes e reconstituição ou preservação imune	49
Figura 1	Análise longitudinal da evolução da população de estudo, de acordo com a normalidade imune ao iniciar a TARC	52
Tabela 3	Associação entre variáveis independentes e tempo de reconstituição imune (variáveis categóricas)	53
Tabela 4	Associação entre variáveis independentes e tempo de reconstituição imune (variáveis contínuas).	55

SUMÁRIO

RESUMO.....	x
ABSTRACT.....	xii
1- INTRODUÇÃO.....	19
1.1 A Síndrome da Imunodeficiência Adquirida.....	20
1.2 Etiologia e Patogenia.....	21
1.3 Tratamento Antirretroviral.....	25
1.4 Reconstituição Imune.....	29
2- OBJETIVOS.....	33
2.1 Objetivo Geral.....	34
2.2 Objetivo Específico.....	34
3- HIPÓTESE.....	35
4- MÉTODO.....	37
4.1 Modelo de Estudo.....	38
4.2 Local da Pesquisa e População de Estudo.....	38
4.3 Critérios de Inclusão.....	38
4.4 Critérios de Não-Inclusão.....	39
4.5 Procedimentos Clínicos e Laboratoriais.....	40
4.6 Definição das Variáveis Dependentes.....	41
4.6.1 Obtenção ou Não de Reconstituição ou Preservação Imune.....	41
4.6.2 Tempo Para Reconstituição Imune.....	42
4.7 Definição das Variáveis Independentes.....	43
4.8 Análise Estatística.....	41
4.9 Considerações Éticas.....	44
5- RESULTADOS.....	45
6- DISCUSSÃO.....	56

7- CONCLUSÃO.....	61
8- REFERÊNCIAS.....	63
9- ANEXOS.....	73
Anexo 1. Classificação da Infecção pelo HIV em Crianças.....	74
Anexo 2. Instrumento de Coleta de Dados.....	77
Anexo 3. Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa.....	82

1. INTRODUÇÃO

1.1 A Síndrome de Imunodeficiência Adquirida (Aids)

A infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV), clinicamente expressa pela Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (Aids), se caracteriza, em sua história natural, como uma doença crônica, incurável e invariavelmente fatal se não tratada adequadamente. Em suas três décadas de história, assumiu características de pandemia, tendo provocado efeitos devastadores na saúde global, sem poupar as crianças e adolescentes. As primeiras séries de casos foram descritas em adultos em 1981 ¹ e em crianças em 1982 ².

Os relatos iniciais foram recebidos com certo ceticismo na comunidade científica, pela raridade deste tipo de infecção oportunista em hospedeiros previamente saudáveis. A identificação do HIV como o agente etiológico, em 1983, e a elucidação dos mecanismos patogênicos da doença levou à compreensão da deficiência imune e ao rápido desenvolvimento de medidas preventivas e terapêuticas ³.

De acordo com o relatório mais recente do “Joint United Nations Program on HIV / AIDS” (UNAIDS), existem hoje cerca de 33 milhões de pessoas vivendo com HIV (635 mil delas no Brasil), sendo que 2,5 milhões têm menos de 15 anos. No grupo pediátrico, foram notificadas 260.000 mortes em 2009 ⁴. No Brasil, entre 1980 e Novembro de 2009, mais de 18.000 casos de infecção pelo HIV em crianças menores de 13 anos foram notificados, cerca de 91% deles de transmissão vertical (mãe-filho). Um número significativo de casos novos ainda tem sido relatado nacionalmente (cerca de 800 ao ano), apesar da ampla disponibilidade de medidas preventivas. Os novos números da Aids no Brasil, atualizados até junho de 2010, contabilizam 592.914 casos registrados desde 1980. A epidemia continua estável. A taxa de incidência oscila em torno de 20 casos de Aids por 100 mil habitantes. Em 2009, foram notificados 38.538 casos da doença. No Brasil, em 2008, a taxa de incidência de Aids em menores de 5 anos foi de 3 casos em 100.000 habitantes e o coeficiente de mortalidade 0,6 óbitos em 100.000 habitantes ^{5,6}.

1.2 Etiologia e Patogenia

O HIV, um vírus com genoma de Ácido Ribonucleico (RNA), da família dos retrovírus, caracterizada pela presença da enzima transcriptase reversa, apresenta glicoproteínas em seu envelope (complexo gp160) com tropismo para receptores proteicos (CD4⁺ e CCR5 ou CXCR4) presentes em células do sistema imune inato e adaptativo (macrófagos, monócitos, células dendríticas e linfócitos T CD4⁺). A penetração do agente no hospedeiro, por via mucosa ou sanguínea, ocasiona o contato entre o HIV e a célula-alvo, com consequente fusão entre envelope viral e membrana celular e liberação de material genético viral no citoplasma. Na etapa seguinte do ciclo viral, é fundamental a ação da transcriptase reversa, que proporciona, a partir do molde de RNA, a síntese de Ácido Desoxirribonucleico (DNA) viral. A dupla fita de DNA viral penetra no núcleo e, graças à ação da enzima integrase, integra-se ao genoma da célula hospedeira. A partir deste fenômeno, inicia-se a replicação viral, com a produção de proteínas virais pelo retículo endoplasmático da célula infectada. As células-alvo do parasitismo pelo HIV são fundamentais na coordenação da resposta imune celular e humoral. Em consequência, os efeitos da disfunção imune, resultante tanto da replicação viral como da resposta do hospedeiro (que visa lisar, por mecanismo de citotoxicidade, as células infectadas), podem se manifestar principalmente na forma infecções oportunistas, fenômenos de autoimunidade ou neoplasias. Uma vez ocorrida a integração do DNA viral ao genoma, estabelece-se uma infecção vitalícia e de evolução temporal variável. Em adultos, ocorre um período médio de 10 anos de latência clínica. Em crianças, o curso clínico costuma ser mais grave e mais rápido⁷.

As estimativas de infecção pelo HIV em crianças são baseadas na prevalência da doença em mulheres adultas (15 - 49 anos). Estima-se que mais de 90% das crianças que vivem com HIV, contraíram a doença durante a gravidez, o parto e a amamentação, caracterizando a transmissão vertical. Hoje existem medidas eficazes para diminuir ou evitar

o risco de transmissão, tais como: o diagnóstico precoce da gestante infectada, o uso de agentes antirretrovirais para a gestante durante o parto e para o bebê nas primeiras 6 semanas de vida, parto cesárea eletivo e a suspensão do aleitamento materno, com substituição por leite artificial (fórmula infantil). A implantação de tais medidas tem o potencial de reduzir a taxa de transmissão vertical de aproximadamente 20% para cerca de 2% ou menos. Só uma pequena porcentagem das infecções pelo HIV em pediatria são resultados de seringas contaminadas, transfusão de sangue, abuso e relações sexuais. Com base nestes dados, podem-se estabelecer metas realistas de prevenção da quase totalidade das infecções por HIV em pediatria, as quais têm sido alcançadas em países desenvolvidos. Nos Estados Unidos, em 2009, foram notificados apenas 141 casos novos de infecção por transmissão vertical⁸⁻¹⁰.

Um dos principais fatores de gravidade deste tipo de transmissão, é o desenvolvimento de níveis precoces e elevados de viremia, que poderão resultar em rápida imunossupressão. O sistema imunológico do hospedeiro, quando mais jovem, propicia um “pool” maior de células permissivas ao HIV (maior linfocitose, especialmente células T CD4⁺ do tipo virgens, também denominadas “naive”). Adicionalmente, o sistema imune do feto, do recém-nascido e do lactente, ainda em desenvolvimento, apresenta menor capacidade de síntese de anticorpos, menor capacidade de proliferação linfocitária em resposta a antígenos e mitógenos e menor intensidade de resposta citotóxica¹¹. Estudos de coorte realizados nas primeiras décadas da epidemia, quando os recursos terapêuticos eram escassos, relataram uma mortalidade média de 50% aos três anos, e um espectro variável de gravidade clínica. Cerca de um terço dos pacientes pediátricos infectados por transmissão vertical, se não tratados, apresentam a chamada progressão rápida, com a ocorrência de infecções oportunistas no primeiro ano de vida. A maior parte se caracteriza por progressão intermediária, com início dos sintomas até os oito anos de idade, e um pequeno grupo, menor de 10%, apresenta a chamada progressão lenta, sendo assintomática até os oito anos. Este perfil de evolução clínica resulta da interação de fatores de virulência do HIV com características genética e ambientalmente determinadas do sistema imune do hospedeiro¹². A associação de progressão da doença em crianças não é significativamente dependente de sexo ou etnia¹³.

Os efeitos patogênicos da infecção pelo HIV sobre o sistema imunológico da criança são multifacetados, sendo destacados na literatura as seguintes deficiências imunológicas¹⁴ :

1. A resposta citotóxica, mecanismo natural de proteção antiviral, é precocemente prejudicada pela modulação negativa o Complexo Maior de Histocompatibilidade do tipo I (MHC-I), resultando em inabilidade dos linfócitos T CD8⁺ em eliminar o vírus.
2. O processamento de antígenos microbianos externos, principalmente ligados a bactérias e fungos, é prejudicado pela modulação negativa do Complexo Maior de Histocompatibilidade do tipo II (MHC-II) nas células apresentadoras de antígenos, resultando em risco aumentado de infecções bacterianas e fúngicas graves, caracterizadas como infecções oportunistas. Neste contexto, a criança infectada apresenta risco aumentado para a ocorrência de infecções generalizadas, como sepse, pneumonia e meningite.
3. A ativação imunológica, característica da infecção não controlada, ocasiona aumento da apoptose de linfócitos T CD4⁺ e CD8⁺, contribuindo para a acentuada imunossupressão observada na doença progressiva. Adicionalmente, observa-se prejuízo na proliferação de linfócitos T CD4⁺ em resposta a mitógenos e a antígenos específicos.
4. A apoptose linfocitária, com conseqüente redução da população de linfócitos T CD4⁺, ocasiona prejuízo da função de células T e desequilíbrio fenotípico entre os linfócitos T CD4⁺ e CD8⁺.
5. Ocorre desregulação na produção de citocinas (marcada pela deficiência de Interleucina – 2).
6. São relatadas anormalidades funcionais das células do sistema imunológico inato (monócitos, macrófagos e células dendríticas).
7. Observa-se prejuízo da resposta imunológica humoral, resultando em anormalidades da função de linfócitos B (caracterizadas inicialmente como hipergamaglobulinemia, associada à deficiência de resposta a vacinas e evolução progressiva para hipogamaglobulinemia). Outra manifestação da imunodeficiência humoral é a ocorrência de fenômenos de auto-imunidade.

8. função dos linfócitos natural killer (NK) é citada como mecanismo patogenético adicional.

O curso clínico da infecção em crianças, em geral, começa a delinear-se nos primeiros meses de vida, com sinais e sintomas inespecíficos, como deficiência de crescimento e ganho ponderal, infecções recorrentes de vias aéreas e trato gastrointestinal. As infecções oportunistas manifestam-se principalmente na forma de quadros bacterianos graves (pneumonia, meningite e sepse). Com a evolução da imunodeficiência, surgem infecções específicas (vírus do grupo herpes, micobactérias e fungos), e neoplasias. Uma característica específica e grave do acometimento pediátrico associado ao HIV é o quadro de encefalopatia, que cursa com regressão de passos já adquiridos do desenvolvimento neuropsicomotor, geralmente no 2º ano de vida, e distúrbios motores, em especial síndrome piramidal. É oportuno destacar que a cronologia do desenvolvimento da infecção da criança não é linear, podendo já a primeira manifestação clínica ser uma infecção oportunista fatal ¹⁵.

O momento da transmissão vertical apresenta significativa associação com o curso clínico da doença em crianças. Crianças infectadas mais precocemente intra-útero, apresentam, em geral, pior prognóstico e progressão clínica mais rápida. O grupo de crianças infectado mais tardiamente, pelo leite materno, tende a apresentar progressão mais lenta ¹⁶⁻¹⁸.

Visando a sistematizar o seguimento clínico da infecção pelo HIV em pediatria, desde 1994 os “Centers for Disease Control and Prevention” (CDC) norte-americanos propuseram um sistema de classificação de gravidade, baseado em dados clínicos e laboratoriais (contagem dos linfócitos T CD4⁺). Consiste em quatro categorias clínicas, N, A, B e C, de acordo com a gravidade progressiva dos sinais e sintomas, e três categorias imunológicas, 1, 2 e 3, de acordo com o grau de imunossupressão. Tal sistema foi adotado no Brasil, pelo Ministério da Saúde, com pequenas adaptações ¹⁹ (anexo 1).

A atuação do Programa Nacional de Doenças Sexualmente Transmissíveis e Aids (PN DST/AIDS), desde 1989, vem sendo decisiva na sistematização do cuidado a pacientes infectados pelo HIV no Brasil, com a padronização em nível nacional de condutas diagnósticas e terapêuticas, veiculadas amplamente na forma de diretrizes²⁰.

1.3 Tratamento Antirretroviral

No início da pandemia do HIV, uma série de “crenças” dificultavam conceitualmente o desenvolvimento das drogas antirretrovirais. Acreditava-se que os retrovírus não causavam doenças significativas em humanos, sendo restritos apenas a alguns tipos de neoplasias ou, caso se apresentassem como agentes etiológicos, seria difícil estabelecer terapia efetiva por sua propriedade de integração ao DNA do hospedeiro. Entretanto, a zidovudina (AZT), um análogo nucleosídeo inibidor da transcriptase reversa, sintetizado desde 1964 como quimioterápico, mostrou-se, em ensaios clínicos, capaz de modificar o panorama de infecção intratável e inevitavelmente fatal. Neste contexto, foi o medicamento pioneiro no tratamento da Aids, sendo aprovado pela “Food and Drug Administration” (FDA) no dia 19 de março de 1987. Inicialmente, foi adotada a monoterapia, mas não foi alcançada a eficácia esperada, principalmente por indução de resistência. O progresso farmacêutico e científico ao longo das duas últimas décadas, permitiu o desenvolvimento de novas classes com novos componentes do ciclo de vida viral como alvos, surgindo assim os não-nucleosídeos inibidores da transcriptase reversa, inibidores de protease, inibidores de fusão e inibidores de entrada, adotando-se terapia potente (*highly active antiretroviral therapy* – HAART) ou terapia antirretroviral combinada (TARC) com esquemas combinados de 3 a 4 drogas^{21,6}.

Atualmente há aproximadamente 30 produtos antirretrovirais, sendo a maioria de administração oral. Não obstante, existem desafios remanescentes como a necessidade de tratamento por toda a vida do paciente, os efeitos colaterais cardiovasculares e metabólicos, a emergência de resistência às drogas e diversidade genética viral, transmissão cruzada entre espécies reservatórios virais como em macacos do velho mundo e a incidência continuada de novas infecções pelo HIV-1 em muitos países ²².

Ao longo de vinte e cinco anos, a TARC tem promovido importantes avanços no panorama da infecção pelo HIV, sobretudo na mortalidade e na recuperação imunológica dos pacientes infectados ²².

Os objetivos do tratamento antirretroviral são: I) reduzir a morbimortalidade e melhorar a qualidade de vida de crianças infectadas, II) assegurar crescimento e desenvolvimento adequados, III) Preservar, melhorar ou reconstituir o funcionamento do sistema imunológico, reduzindo a ocorrência de infecções oportunistas e IV) proporcionar supressão máxima e prolongada da replicação do HIV, reduzindo o risco de resistência aos antirretrovirais, aliada á menor toxicidade ⁵.

Em função da etapa de sua ação em relação ao ciclo viral, os agentes antirretrovirais são classificados como: Inibidores da Transcriptase Reversa, Análogos de Nucleosídeos (ITRN), ou Não-análogos de Nucleosídeos (ITRNN), Inibidores da Protease (IP), Inibidores de Fusão (IF), Inibidores de Entrada (IE) e Inibidores da Integrase (II) . No quadro abaixo, estão listados os agentes antirretrovirais disponíveis no Brasil, para uso em crianças e adolescentes ⁵.

Quadro 1. Agentes antirretrovirais disponíveis no Brasil para crianças e adolescentes.

Inibidores de Entrada	Inibidores da Transcriptase Reversa			Inibidores da Protease	Inibidores da Integrase
	Nucleosídeos	Nucleotídeos	Não-Nucleosídeos		
Enfuvirtida (fusão)	Abacavir	Tenofovir	Efavirenz	Amprenavir	Raltegravir
Maraviroc (CCR5)	Didanosina		Etravirina	Atazanavir	
	Entricitabina		Nevirapina	Darunavir	
	Estavudina			Fosamprenavir	
	Lamivudina			Indinavir	
	Zidovudina			Lopinavir/r	
				Nelfinavir	
				Ritonavir	
				Saquinavir	
				Tipranavir	

Com o advento da TARC, a Aids estabeleceu-se como uma doença crônica, em que a sustentabilidade do tratamento passou a ser o ponto crítico. Devido à ausência de perspectiva de cura, a TARC deve ser empregada por toda a vida do indivíduo. As metas principais a serem atingidas para o sucesso do tratamento são o acesso à TARC e a adesão pelo paciente. A adesão à TARC está diretamente associada com a contagem de linfócitos T CD4⁺ 23-25 e o controle virológico 26-28. No Brasil, graças à política de estado, implementada na década de 1980, com a criação do Departamento de DST/Aids e Hepatites Virais do Ministério da Saúde, o acesso ao tratamento é universal e gratuito, incluindo os recursos preventivos, terapêuticos e de seguimento laboratorial 29. Com a garantia do acesso, a adesão assume importância central, podendo ser influenciada por fatores clínicos e psicossociais 30, 31. A falha na adesão pode comprometer a obtenção de todas as metas ligadas à TARC, tais como a recuperação nutricional, o controle virológico, a prevenção de infecções e a reconstituição imune 21.

Apesar do grande progresso ocorrido no desenvolvimento de novos agentes antirretrovirais, a disponibilidade de esquemas terapêuticos para crianças e adolescentes é menor do que para adultos. Existe escassez de estudos sobre aspectos farmacológicos da TARC em crianças, e, adicionalmente, há problemas sérios de palatabilidade nas formulações líquidas. Crianças e adolescentes com transmissão vertical constituem um grupo de características particulares, sendo a única população em que o momento da infecção é conhecido. Neste novo contexto, a responsabilidade dos serviços pediátricos é fundamental para permitir que as crianças e adolescentes obtenham um tratamento cuja eficácia permita que, por duas décadas, até a transição para a vida adulta, mantenham-se saudáveis, considerando que a TARC é um procedimento vitalício. Com a exposição prolongada a medicamentos que interagem com mecanismos celulares básicos, aspectos ligados aos efeitos adversos (intolerância e toxicidade) assumem importância crítica. Em tal contexto, emergem também questões ligadas aos aspectos de saúde integral, entre os quais podemos incluir a qualidade do sono, e a aspectos psicossociais, como a qualidade de vida. Tal padrão pode ser observado no cenário internacional e também no contexto da Aids pediátrica no Brasil ^{21,6}.

A TARC promoveu importantes avanços no panorama da infecção pelo HIV, sobretudo na mortalidade e na recuperação imunológica. O estudo de De Martino et al., mostrou redução de 71 % na mortalidade por HIV em uma amostra de 1142 crianças em uso de esquema triplo de medicamentos ³². Mais recentemente, Patel et al., demonstraram, em um estudo de 10 anos de seguimento, redução de 76% da mortalidade em crianças que utilizavam terapia antirretroviral ³³. Outro importante parâmetro que demonstra a importância da TARC é a redução das internações após início terapêutico. O estudo de Candiani et al., mostrou taxas de 113,73 internações/100 pessoas-ano antes da TARC e de 41,3 após a introdução da mesma ³⁴. A falha no crescimento é um importante aspecto na infecção pelo HIV, que pode resultar perda de qualidade de vida. A falência de crescimento nas crianças infectadas pelo HIV é um problema multifatorial decorrente da própria infecção, de doenças oportunistas e da ausência de controle virológico e imunológico. Crianças infectadas pelo HIV tendem a apresentar peso e estatura menores que crianças não-infectadas da mesma idade. O funcionamento anormal da tireóide, dos hormônios de crescimento, do metabolismo lipídico

assim como o gasto anormal de energia durante o repouso também podem contribuir para o baixo crescimento^{35,36}. Relato prévio de 192 crianças demonstrou um aumento no escore-z de peso para valores normais na 48ª semana de tratamento. Estudo com 220 pacientes pediátricos mostrou significativo aumento no escore z de peso por volta da 96ª semana de tratamento³⁶. Guillen et al., relataram seguimento de coorte que demonstrou ganhos significativos no escore z de peso e altura, entretanto não foi demonstrado aumento no índice de massa corporal³⁷. Diniz et al., também demonstraram importante contribuição da terapia antirretroviral para a recuperação do crescimento. Em seu estudo, houve média do escore-z de peso/idade de -1,62 (\pm 1,32) antes do tratamento e -1,14 (\pm 1,12) na semana 24. A média do escore a de altura/idade foi de -1,88 (\pm 1,45) antes do tratamento e -1,66 (\pm 1,18) na semana 24³⁵. Nesse sentido, a terapia antirretroviral permite o “catch-up”, com recuperação do canal de crescimento.

Segundo diretrizes do Ministério da Saúde (MS), a eficácia do tratamento antirretroviral é avaliada pelo seguinte método: Após 8-12 semanas de tratamento inicial, se a carga viral (replicação viral detectada pela técnica de PCR – RNA) encontra-se indetectável, houve sucesso no tratamento (resposta completa). Se a queda for menor que 1 logaritmo (log) de cópias/mL, recomenda-se fazer uma nova avaliação em 8-12 semanas. Caso indetectável, há sucesso terapêutico. Caso persistam mais que 2000 cópias/mL, estará indicada a análise de resistência viral por genotipagem. A falha terapêutica é definida como manutenção ou queda na carga viral menor que 1,0 log de cópias/mL²⁰.

1.4 Reconstituição Imune

A reconstituição imune pós-tratamento com antirretrovirais acontece de diferentes maneiras em adultos e crianças. Nos primeiros, constitui-se como um processo bifásico em que há um rápido aumento nas células T CD4⁺ de memória seguido por um menor e mais

lento aumento de células T CD4⁺ virgens. Já nas crianças, a reconstituição imune envolve principalmente células T virgens, provavelmente em decorrência da timopoiese mais intensa³⁸⁻⁴⁶. Assim, esta recuperação pode tanto ocorrer por expansão periférica de células T virgens pré-existentes quanto pela recuperação de novos linfócitos T derivados da produção tímica ou revertidos da memória (CD45RO⁺) para virgens (CD45RA⁺ CD27⁺), sendo a interleucina -17 importante citocina para este processo⁴³.

É importante determinar parâmetros de avaliação da reconstituição imune. A literatura atual demonstra a utilização tanto de parâmetros laboratoriais como clínicos. Em relação aos parâmetros laboratoriais, destacam-se a contagem absoluta de linfócitos TCD4⁺, a porcentagem dos mesmos, e a relação CD4⁺/CD8⁺. A contagem absoluta de linfócitos TCD4⁺ varia muito nos primeiros cinco anos de vida, o que não é observado com os valores percentuais. Portanto, variações na contagem percentual de linfócitos T CD4⁺ são parâmetros mais estáveis que variações na contagem absoluta para avaliar a progressão da doença em crianças menores de cinco anos²⁰. A contagem de células T CD4⁺ em sangue periférico apresenta implicações prognósticas na evolução da infecção pelo HIV por ser um registro de *deficit* imune, sendo a medida de imunocompetência celular mais útil e aceita⁴⁷.

Para caracterização do estado de imunodepressão, estudos colaborativos americanos e europeus, estabeleceram valores específicos para as diferentes idades e os limites de normalidade. Pode-se utilizar a contagem absoluta ou porcentagem de linfócitos TCD4⁺ descritas no quadro abaixo, onde as categorias imunológicas são divididas em (1) ausência de imunossupressão, (2) imunossupressão moderada e (3) imunossupressão grave²⁰.

Quadro 2. Categorias imunológicas da infecção pelo HIV na infância, baseadas na contagem absoluta ou percentual de linfócitos T CD4⁺ nas diferentes faixas etárias¹⁹.

Categorias Imunológicas	Idade		
	≤ 12 meses	1 a 5 anos	6 a 12 anos
1. Ausência de imunossupressão	≥1500 (≥25%)	≥1000 (≥25%)	≥500 (≥25%)
2. Imunossupressão moderada	750-1499 (15-24%)	500-999 (15-24%)	200-499 (15-24%)
3. Imunossupressão grave	< 750 (< 15%)	< 500 (< 15%)	< 200 (< 15%)

Resino et al., avaliaram a porcentagem linfócitos TCD4⁺ de na linha de base, carga viral e síndrome de lipodistrofia em crianças infectadas verticalmente pelo HIV com grave imunodeficiência com 8 anos de seguimento. Verificaram que apenas 25 % das crianças atingiram boa recuperação imunológica. Entretanto houve dislipidemia importante nos 2 primeiros anos de estudo, com estabilização posterior. Quanto maior e mais rápida foi a recuperação imune, houve maior incidência lipodistrofia e dislipidemia, com aumento de risco para doenças cardiovasculares posteriores ⁴³. A literatura também demonstra a importância da busca de indicadores funcionais, como a resposta à revacinação após a recuperação imune. Nessa perspectiva, um estudo realizado na Tailândia com 51 participantes, com recuperação imune (aumento na porcentagem de linfócitos T CD4⁺ por no mínimo 3 semanas), estes foram revacinados contra rubéola, sarampo e caxumba. Antes do início da pesquisa, 55% possuíam nível de anticorpos protetores contra rubéola e 20% contra caxumba. A prevalência de anticorpos protetores na 4ª semana de estudo foi de 90%, 100% e 78% para sarampo, rubéola e caxumba, respectivamente. A relação CD4⁺/CD8⁺ surge em literatura recente como outro parâmetro eficaz para se avaliar a recuperação imunológica em pacientes em tratamento para Aids ⁴⁸. Landay et al., realizaram estudo prospectivo com 6 anos de seguimento, sendo constatado que a taxa de CD4/CD8 elevou-se de linha de base 0,38 para 0,96, mesmo em indivíduos com contagem inicial de TCD4 inferior a 50 células/mL ⁴⁹.

Em relação aos marcadores clínicos de reconstituição imune, é reconhecida globalmente a dramática redução na incidência das infecções oportunistas associadas à Aids pediátrica, em consequência da implantação bem sucedida da TARC ⁵⁰.

A reconstituição imune possui fundamental importância para a sobrevida e desenvolvimento do paciente pediátrico acometido pela Aids. Nesse sentido, é preciso conhecer e estabelecer parâmetros de avaliação dessa recuperação. Além da amplamente utilizada porcentagem de linfócitos T CD4⁺, a relação CD4/CD8 parece ser bom indicador, entretanto ainda são escassos os estudos que a utilizaram com este fim na literatura. Fazem-se necessários estudos, especialmente no Brasil, que busquem a correlação deste e de outros parâmetros com a recuperação imune e a sobrevida em pacientes tratados com TARC.

A recuperação imune é um alvo prioritário na TARC pediátrica, sendo esperada como resultado da supressão efetiva da replicação viral. A manutenção de uma função imunológica normal no grupo de crianças e adolescentes infectados por transmissão vertical propicia, potencialmente, o usufruto dos benefícios das imunizações, bem como a proteção contra neoplasias e fenômenos autoimunes. A dramática melhora observada na evolução clínica, imunológica e virológica resultante da introdução da TARC em pediatria torna antiética a realização de trabalhos experimentais do tipo ensaio clínico, visando a avaliação de sua eficácia. Desta forma, a realização de estudos observacionais se destaca como fonte de evidências válidas para melhor compreensão fisiopatológica e tomada de decisões clínicas.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Determinar a frequência de preservação ou reconstituição imune associada à introdução da TARCC em uma população pediátrica acompanhada em serviço de referência, bem como fatores associados à obtenção desta meta.

2.2 Objetivo Específico

Avaliar o grau de associação entre a obtenção da meta de preservação ou reconstituição imune e variáveis ligadas a aspectos demográficos, clínicos e virológicos, na população de estudo.

3. HIPÓTESE

Hipótese (na forma de hipótese nula ou H_0)

Não são esperadas associações entre a obtenção da meta de recuperação imune (variável dependente) e os fatores demográficos, clínicos e virológicos (variáveis independentes), na população estudada.

4. MÉTODO

4.1 Modelo de Estudo

Caracteriza-se como um estudo observacional, analítico, do tipo coorte histórica. Neste modelo de estudo, embora os pacientes sejam seguidos de acordo com um protocolo padronizado, a coleta de dados é efetuada de forma retrospectiva, com base nos registros de prontuários⁵¹.

4.2 Local da Pesquisa e População de Estudo

Foram avaliados os registros de crianças e adolescentes com idade entre 0 e 20 anos, procedentes da região Metropolitana de Campinas, no estado de São Paulo, em acompanhamento no serviço de Imunodeficiência Secundária Pediátrica do HC – UNICAMP. Este serviço é referência especializada para a região metropolitana de Campinas, estado de São Paulo, Brasil, cuja população abrange cerca de 4 milhões de habitantes. Os pacientes apresentaram o diagnóstico de infecção pelo HIV por transmissão vertical, e freqüentavam o ambulatório para assistência médica a cada três meses, em geral. O acompanhamento clínico segue as diretrizes do MS, atualizadas periodicamente²⁰. O grupo foi composto por 167 crianças e adolescentes. A coleta dos dados foi realizada entre maio de 2011 e maio 2012.

4.3 Critérios de Inclusão:

- Pacientes em toda a faixa etária pediátrica (0 a 20 anos);
- Comprovação clínica e laboratorial de infecção pelo HIV por transmissão vertical;

- Estar recebendo TARC a partir de 01 de janeiro de 2000 até 01 de maio de 2011, instituída como esquema inicial ou após falha terapêutica, conforme diretrizes do MS (2009), com duração igual ou superior a um ano e um número mínimo de 3 avaliações das variáveis dependentes, sempre com adesão adequada ao tratamento, conforme avaliação da equipe médica.

- Na definição de TARC, foram considerados os seguintes regimes antirretrovirais:

2 Inibidores da enzima Transcriptase Reversa do Tipo Análogo Nucleosídeo (ITRN) associados a um ou mais dos seguintes agentes:

- Inibidores da enzima Transcriptase Reversa do Tipo Não-Análogo Nucleosídeo (ITRNN);

- Inibidores da enzima Protease (IP);

- Inibidores de Entrada (IE);

- Inibidores da enzima Integrase (II).

4.4 Critérios de Não-Inclusão

- Pacientes cujos registros em prontuário não tenham contemplado os critérios acima descritos.

- Pacientes em seguimento irregular (menos de 3 consultas anuais a partir do preenchimento do critérios de inclusão), ou abandono do seguimento (interrupção do seguimento por período superior a um ano).

- Pacientes infectados por variantes do HIV comprovadamente multirresistentes, de acordo com teste de genotipagem.

- Pacientes infectados pelo HIV de outras formas que não a vertical, como por exemplo, transfusões, relação sexual, uso compartilhado de agulha etc.

4.5 Procedimentos Clínicos e Laboratoriais

A determinação das variáveis clínicas e laboratoriais utilizadas no estudo foi baseada nos procedimentos rotineiros do cuidado de crianças e adolescentes infectados pelo HIV, de acordo com as diretrizes do MS ²⁰:

Classificação clínica: realizada de acordo com as categorias adotadas pelo MS ²⁰, adaptadas a partir dos Centers of Disease Control and Prevention (CDC) ¹⁹. Tal sistema foi originalmente elaborado para uso em crianças e adolescentes menores de 13 anos. Na população estudada, mesmo os adolescentes maiores de 13 anos tiveram o estabelecimento da classificação durante o período etário inferior a 13 anos. Desta forma, foi mantida a classificação neste grupo.

Classificação do estado nutricional, realizada a partir de dados de peso e altura disponíveis nos prontuários médicos, avaliados pelos critérios de peso para a idade, altura para a idade e Índice de Massa Corpórea (IMC) para a idade, e expressos na forma de escores-z. Para a definição dos escores-z, foram utilizados os padrões dos CDC ⁵².

A contagem dos linfócitos T CD4⁺ e CD8⁺ (número de células/mL) foi realizada pela técnica de citometria de fluxo, (citômetro FACS Count®; Beckton, Dickinson, São Paulo, SP, Brasil), nos equipamentos do Laboratório de Pesquisa em AIDS do HC - FCM, de acordo com o padrão recomendado pelo MS. A técnica preferencial consistiu na determinação direta, por citometria de fluxo, da porcentagem de linfócitos T CD4⁺ ou CD8⁺ em relação ao número

total de linfócitos (CD45⁺). Quando esta técnica não foi disponível, utilizou-se a multiplicação da porcentagem de linfócitos T CD4⁺ determinada por citometria de fluxo pelo número absoluto de linfócitos determinado em hemograma simultâneo⁵³.

Classificação imunológica, realizada de acordo com as categorias adotadas pelo MS, adaptadas a partir dos CDC¹⁹.

Para avaliação da replicação viral, a carga viral do HIV, expressa em cópias virais por mL de plasma, foi realizada no Laboratório de Pesquisa em AIDS (HC-UNICAMP) utilizando o teste Versant® bDNA HIV-1 RNA 3.0 (Siemens S.A., São Paulo, SP, Brasil). Para fins de cálculo estatístico, os valores de carga viral inferiores a 50 cópias por mL (limite de sensibilidade técnica), foram registrados como 49 cópias / mL.

4.6 Definição das Variáveis Dependentes

Foram consideradas **variáveis dependentes**:

4.6.1. aquela representativa da obtenção ou não da meta do presente trabalho, ou seja, a **preservação** ou **reconstituição imune**, definida como:

Obtenção da porcentagem de linfócitos T CD4⁺ $\geq 25\%$ (critério preferencial).

Ou, quando não disponível a porcentagem de linfócitos T CD4⁺.

Obtenção de um valor absoluto de linfócitos T CD4⁺, corrigido para a idade, considerado marcador de ausência de Imunossupressão¹⁹.

4.6.2. tempo para a reconstituição imune, definido como:

O intervalo de tempo decorrido entre o início do esquema mais recente de TARC e a reconstituição imune (de acordo com definição no item 4.6.1), considerando-se apenas o grupo de pacientes com presença de imunossupressão.

4.7 Definição das Variáveis Independentes

1. Demográficas:

- sexo (masculino ou feminino);
- idade ao início do primeiro esquema ARV (em anos);
- idade ao início do primeiro esquema de TARC (em anos);
- idade ao início do esquema de TARC atual (em anos).

2. Antropométricas:

- estado nutricional ao início da TARC atual (em escores-z)

3. Clínicas:

- categorias clínicas ao início da TARC atual, consolidadas da seguinte forma: grupo 1 (categorias N, A e B) e grupo 2 (categoria C), com o objetivo de manter tamanhos de amostra compatíveis com a busca de associações estatisticamente significativas^{54, 31}.

- tempo total de tratamento antirretroviral prévio ao início da TARC atual (em anos);

- tempo de tratamento antirretroviral prévio ao início da TARC atual, incluindo apenas esquemas combinados (em anos).

- número de esquemas antirretrovirais prévios ao início da TARC atual (apenas esquemas com um mínimo de um ano de duração);

4. Imunológicas:

- classificação imunológica ao início da TARC atual, de acordo com as categorias MS – CDC, consolidada da seguinte forma: grupo 1 (categorias 1 e 2) e grupo 2 (categoria 3).

5. Viroológicas:

- carga viral (cópias de RNA viral / mL), em valores absolutos e na forma de logaritmo.

4.8 Análise Estatística

Os dados foram tabulados e analisados por meio do programa SPSS for Windows[®], versão 16.0 (SPSS Inc, EUA). Para a determinação dos escores-z das variáveis antropométricas, foi utilizado o programa SISCRE – Crescimento e Desenvolvimento (Morcillo e Lemos-Marini, 2002)⁵⁵. A análise preliminar mostrou que a dispersão dos valores de diversas variáveis não apresentava distribuição normal. Desta forma, tanto a estatística descritiva como a analítica foram realizadas com o uso de instrumentos não-paramétricos. As análises descritivas das variáveis foram apresentadas na forma de medianas e extremos. A associação entre as variáveis dependentes categóricas e as variáveis independentes contínuas foi avaliada por meio do teste não-paramétrico de Mann-Whitney. A associação entre variáveis dependentes e independentes categóricas foi avaliada por meio do teste do Qui-Quadrado. A associação entre duas variáveis contínuas foi avaliada por meio do Coeficiente de Correlação de Spearman (r_s). Foram consideradas significativas diferenças com valor de “*p*” menor ou igual a 0,05.

4.9 Considerações Éticas

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas, por meio do parecer 1197/2011.

5. RESULTADOS

Dos 167 pacientes inicialmente triados para inclusão no estudo, 40 foram excluídos: 16 por má adesão, dois por falta de dados pré-TARC, 12 em uso de TARC por período inferior a um ano, um por multirresistência viral, 6 por perda de seguimento do tratamento, um por início de TARC após o período do estudo e dois por seguimento irregular. Consequentemente, 127 pacientes foram avaliados dentro dos critérios do estudo.

5.1 Características gerais da população de estudo.

As características demográficas, antropométricas, clínicas e laboratoriais da população de estudo estão descritas na tabela 1, abaixo:

Tabela 1. Características demográficas, antropométricas, clínicas e laboratoriais da população de estudo.

Características	Valores
Sexo *	
Masculino	69 (54,3%)
Feminino	58 (45,6%)
Classificação clínica ao início da TARC atual *	
Grupo 1 (categorias N, A e B)	96 (75,6%)
Grupo 2 (categoria C)	31 (24,4%)
Classificação imunológica ao início da TARC atual *	
Grupo 1 (categorias 1 e 2)	80 (62,9%)
Grupo 2 (categoria 3)	47 (37,0%)
Número absoluto de Linfócitos T CD4 ⁺ ao início da TARC atual †	551 (17 - 3686)
Porcentagem de Linfócitos T CD4 ⁺ ao início da TARC atual †	20,67 (0,73 – 48,20)
Número absoluto de Linfócitos T CD8 ⁺ ao início da TARC atual †	1321 (317 - 6366)
Porcentagem de Linfócitos T CD8 ⁺ ao início da TARC atual †	48,97 (8,33 – 97,40)
Relação de Linfócitos T CD4 ⁺ /CD8 ⁺ ao início da TARC atual †	0,41 (0,02 – 1,55)
Carga Viral ao início de TARC atual (cópias de RNA/mL) †	17.448 (134 – 12.000.000)
Log de carga viral ao início de TARC atual (cópias de RNA/mL) †	4,2 (2,1 – 6,9)
Número de esquemas terapêuticos ARV utilizados †	0 (0 – 3,0)
Número de esquemas terapêuticos TARC prévios ao atual †	1,0 (0 – 5,0)
Idade ao início de ARV (anos) †	2,03 (0 – 9,71)
Idade ao início de TARC (anos) †	4,83 (0,13 – 19,06)
Idade ao início de TARC atual (anos) †	9,27 (0,13 – 19,27)
Z-Escore de peso ao início da TARC atual †	-0,85 (-4,89 a 3,16)
Z-Escore de altura ao início da TARC atual †	-0,82 (-4,76 a 6,26)
Z-Escore de IMC ao início da TARC atual †	-0,27 (-4,48 a 1,96)

*Proporções

† Mediana e Extremos

TARC – Terapia Antirretroviral Combinada

5.2 Associação entre variáveis independentes e reconstituição ou preservação imune.

Dos 127 pacientes avaliados, 117 (92,12%): mantiveram preservação imune (47 de 48, ou 97,91%) ou obtiveram reconstituição imune (70 de 79, ou 88,61%). Ao ser analisada a associação entre variáveis independentes e a obtenção de reconstituição ou preservação imune, observou-se que, nos indivíduos com tais desfechos, a idade ao início da TARC foi significativamente inferior ($p = 0,007$), e os escores-z de peso e IMC foram significativamente superiores ($p = 0,028$ e $0,032$, respectivamente). Em relação às categorias clínicas, observou-se uma proporção significativamente superior de indivíduos nas categorias N, A e B no grupo com reconstituição ou preservação imune ($p = 0,05$). As porcentagens de linfócitos, bem como a proporção de indivíduos nas categorias imunológicas 1 e 2, foram significativamente superiores no grupo com reconstituição ou preservação imune ($p = 0,019$, $0,018$ e $0,005$, respectivamente). Os dados relativos às diferenças entre os grupos estão resumidos na tabela 2, abaixo:

Tabela 2. Associação entre variáveis independentes e reconstituição ou preservação imune.

Características	Reconstituição ou preservação imune		P
	Presente	Ausente	
Sexo *			
Masculino	65 (51,18%)	4 (3,15%)	0,51 [‡]
Feminino	52 (40,94%)	6 (4,72%)	
Classificação clínica ao início da TARC atual *			
Grupo 1 (Categorias N, A e B)	91 (71,65%)	5 (3,94%)	0,05[‡]
Grupo 2 (Categoria C)	26 (20,47%)	5 (3,94%)	
Classificação imunológica ao início da TARC atual *			
Grupo 1 (Categorias 1 e 2)	78 (61,42%)	2 (1,57%)	0,005[‡]
Grupo 2 (Categoria 3)	39 (30,71%)	8 (6,30%)	
Z-Escore de peso ao início da TARC atual [†]	-0,77 (-4,89 a 3,16)	-2,08 (-3,67 a 0,22)	0,028[§]
Z-Escore de altura ao início da TARC atual [†]	-0,82 (-4,26 a 6,26)	-1,07 (-4,76 a 0,49)	0,624 [§]
Z-Escore de IMC ao início da TARC atual [†]	-0,22 (-4,48 a 1,96)	-1,32 (-2,80 a 0,40)	0,032[§]
Número de esquemas terapêuticos ARV utilizados [†]	0 (0 – 3,0)	0,5 (0 – 2,0)	0,988 [§]
Número de esquemas terapêuticos TARC prévios ao atual [†]	1,0 (0 – 4,0)	1,5 (0 – 5,0)	0,170 [§]

Tabela 2. Associação entre variáveis independentes e reconstituição ou preservação imune (continuação).

Características	Reconstituição imune		P
	Presente	Ausente	
Idade ao início de ARV (anos) †	1,97 (0,07 – 9,71)	4,89 (0 – 9,13)	0,274 [§]
Idade ao início de TARC (anos) †	4,52 (0,13 – 19,06)	7,25 (0,80 – 17,05)	0,042[§]
Idade ao início de TARC atual (anos) †	9,15 (0,13 – 19,06)	15,00 (1,83 -19,27)	0,007[§]
Idade na reconstituição imune (anos) †	9,81 (0,63 – 19,51)	NA	NA
Tempo para a reconstituição imune (anos) †	0,34 (0 – 6,69)	NA	NA
Número absoluto de Linfócitos T CD4 ao início da TARC atual †	562 (56 – 3.686)	329 (17 – 1.120)	0,57 [§]
Porcentagem de Linfócitos T CD4 ao início da TARC atual †	22,43 (0,83 – 48,20)	11,55 (0,73 – 28,00)	0,019[§]
Número absoluto de Linfócitos T CD8 ao início da TARC atual †	1.315 (317 – 6.366)	1.347,5 (576,0 – 2.607,0)	0,597 [§]
Porcentagem de Linfócitos T CD8 ao início da TARC atual †	48,61 (8,33 – 85,35)	54,53 (34,78 – 97,40)	0,235 [§]
Relação de Linfócitos T CD4/CD8 ao início da TARC atual †	0,43 (0,05 – 1,55)	0,22 (0,02 – 0,72)	0,018[§]
Carga Viral ao início de TARC atual (cópias de RNA/mL) †	16.509 (134 – 12.000.000)	49.448 (1.389 – 500.000)	0,252 [§]
Log de carga viral ao início de TARC atual (cópias de RNA/mL) †	4,20 (2,13 – 6,90)	4,15 (3,14 – 5,21)	0,846 [§]

*Proporções

† Mediana e Extremos

‡ Teste do Qui-Quadrado

§ Teste de Mann-Whitney

TARC – terapia antirretroviral combinada

NA – não aplicável

Resultado

5.3. Análise longitudinal da evolução da população de estudo, de acordo com a normalidade imune ao iniciar a TARC.

No grupo de 79 pacientes com imunossupressão ao início da TARC, o tempo de reconstituição imune apresentou mediana de 0,86 anos (0,11 – 6,69). A mediana de idade na reconstituição imune foi de 10,23 anos (0,63 – 19,51).

Ao se compararem evolutivamente, por trimestre, em um período de cinco anos após o início da TARC, os grupos com ou sem normalidade imunológica, observaram-se diferenças significativas nas porcentagens de linfócitos T CD4⁺ em diversos intervalos de tempo (figura 1).

Evolução longitudinal da porcentagem de linfócitos T CD4⁺

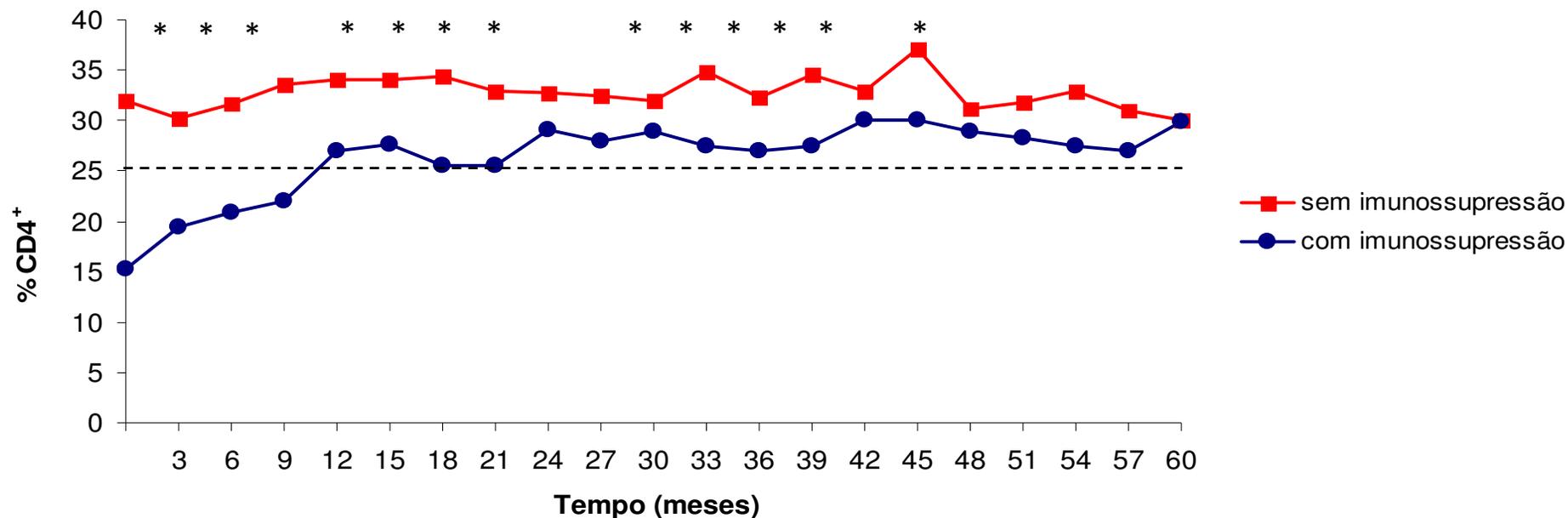


Figura 1. Evolução longitudinal da porcentagem de Linfócitos T CD4⁺ em 127 pacientes em uso de TARC de acordo com a presença (●) ou ausência (■) de imunossupressão ao início do tratamento. Para facilidade de visualização, foram plotados apenas os valores das medianas. * $P < 0,05$.

5.4. Associação entre variáveis independentes e tempo de reconstituição imune.

5.4.1. Variáveis independentes categóricas

Dos 127 pacientes avaliados, 79 (62,2%) apresentavam imunossupressão no início da TARC mais recente. Ao ser analisada a associação entre variáveis independentes e o tempo de reconstituição imune, observou-se que, nos indivíduos situados nas categorias clínicas N, A e B, este tempo foi significativamente mais curto ($p = 0,03$). Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas em relação ao tempo de reconstituição imune, sexo e categorias imunológicas. Os dados relativos a esta análise estão resumidos na tabela 3.

Tabela 3. Associação entre variáveis independentes e tempo de reconstituição imune (variáveis categóricas).

Variáveis	Tempo (mediana; extremos)	<i>P</i> *
Sexo		
Masculino (n = 39)	0,95 (0,11 – 6,69)	0,32
Feminino (n = 31)	0,73 (0,15 – 5,08)	
Classificação clínica ao início da TARC atual		
Grupo 1 (categorias N, A e B) (n = 52)	0,81 (0,11 – 5,08)	0,03
Grupo 2 (categoria C) (n = 18)	1,11 (0,5 – 6,69)	
Classif. imunológica ao início da TARC atual		
Grupo 1 (categorias 1 e 2) (n = 37)	0,87 (0,11 – 5,08)	> 0,99
Grupo 2 (categoria 3) (n = 33)	0,86 (0,13 – 6,69)	

* Teste de Mann-Whitney

5.4.2. Variáveis independentes contínuas.

As únicas variáveis independentes contínuas a apresentarem correlação estatisticamente significativa com o tempo de reconstituição imune foram: porcentagem de linfócitos T CD4⁺ e relação CD4 / CD8 ao início da TARC atual ($r_s = - 0,28$, $p = 0,04$ e $r_s = - 0,31$ e $p = 0,01$, respectivamente). Não foram observadas correlações estatisticamente significativas entre o tempo de reconstituição imune e as idades em qualquer etapa da TARC, os indicadores antropométricos, os valores absolutos de linfócitos T CD4⁺ e T CD8⁺, a porcentagem de linfócitos T CD8⁺ e a carga viral. Os dados relativos a esta análise estão resumidos na tabela 4.

Tabela 4. Associação entre variáveis independentes e tempo de reconstituição imune (variáveis contínuas).

Variáveis	r_s^*	P
Número absoluto de Linfócitos T CD4 ⁺ ao início da TARC atual	-0,20	0,89
Porcentagem de Linfócitos T CD4 ⁺ ao início da TARC atual	-0,28	0,04
Número absoluto de Linfócitos T CD8 ⁺ ao início da TARC atual	0,74	0,54
Porcentagem de Linfócitos T CD8 ⁺ ao início da TARC atual	-0,006	0,96
Relação de Linfócitos T CD4 ⁺ /CD8 ⁺ ao início da TARC atual	-0,31	0,01
Carga Viral ao início de TARC atual (cópias de RNA/mL)	0,14	0,24
Log de carga viral ao início de TARC atual (cópias de RNA/mL)	0,14	0,28
Número de esquemas terapêuticos ARV utilizados	0,15	0,20
Número de esquemas terapêuticos TARC prévios ao atual	0,17	0,14
Idade ao início de ARV (anos)	-0,92	0,62
Idade ao início de TARC (anos)	-0,24	0,84
Idade ao início de TARC atual (anos)	0,35	0,77
Idade na reconstituição imune (anos)	0,19	0,11
Z-Escore de peso ao início da TARC atual	-0,16	0,19
Z-Escore de altura ao início da TARC atual	-0,23	0,67
Z-Escore de IMC ao início da TARC atual	-0,84	0,53

* Coeficiente de correlação de Spearman.

6. DISCUSSÃO

O principal resultado observado neste estudo foi a associação entre estado de preservação imune ao início da TARC (definido como porcentagem de Linfócitos T CD4⁺, relação CD4 / CD8 e categorias imunológicas 1 e 2 da classificação CDC-MS) e preservação ou recuperação imune, tanto em relação à proporção de pacientes a atingir esta meta, como ao tempo necessário para alcançá-la. Nossos resultados mostram-se concordantes com aqueles observados por Resino et al., que, em uma coorte de 113 crianças, observaram que pacientes com porcentagens de Linfócitos T CD4⁺ muito abaixo de 5% ao início da TARC, não conseguiram alcançar uma porcentagem de 30%, mesmo após 6 anos de controle bem sucedido da replicação viral. Tais resultados sugeriram que, embora a TARC bem sucedida a longo prazo tenha permitido a restauração imune, a eficácia desta reconstituição e sua manutenção apresentaram maior probabilidade nos casos de início de tratamento em fases de menor imunossupressão ⁵⁶. Kekitiinwa et al., em uma coorte africana de 856 crianças, detectaram menor proporção de reconstituição imune no grupo de pacientes que iniciaram o tratamento com porcentagens de Linfócitos T CD4⁺ abaixo de 15% ⁵⁷. Ainda no cenário africano, dados resultados semelhantes foram relatados por Edmonds et al., em uma coorte de 790 crianças e adolescentes na República Democrática do Congo ⁵⁸. No Brasil, resultados semelhantes foram observados por Diniz et al., incluindo 196 crianças em regime inicial de TARC. Nesta população, a probabilidade de alcançar recuperação imune (medida como porcentagem de Linfócitos T CD4⁺ \geq 25%) foi significativamente superior nos pacientes que iniciaram o tratamento com porcentagens acima de 15% ⁵⁹. Resultados semelhantes foram relatados mais recentemente por Lewis et al., que, em 130 crianças e adolescentes de uma coorte europeia, observaram menor proporção de recuperação imune (medida na forma de escores-z de CD4), associada a níveis mais baixos de linfócitos T CD4⁺ no início da TARC ⁶⁰. Resultados semelhantes foram relatados por pesquisadores do registro italiano de Aids pediátrica ⁶¹ e, mais recentemente em uma coorte multicêntrica européia ⁶². A consolidação de tais dados provenientes

de estudos de coorte sugere enfaticamente, em nossa avaliação, o potencial benefício de se iniciar a TARC em fase de relativa preservação imunológica.

Além do estado imunológico prévio, algumas variáveis clínicas, como categoria clínica da classificação CDC – MS de menor gravidade, determinantes do estado nutricional (escores-z de peso e IMC) mais favoráveis e a menor idade ao início da TARC apresentaram associação positiva com a recuperação imune. Resultados concordantes foram observados por Puthanakit et al., em estudo com 274 crianças tailandesas. Tais autores encontraram associação entre idade e reconstituição imune, onde crianças de menor idade tiveram maior chance de alcançar recuperação imune avaliada pela porcentagem de linfócitos T CD4⁺ ($\geq 25\%$). Pacientes com categoria clínica N, A ou B também tiveram maior chance de alcançar recuperação imune avaliada pelos mesmos parâmetros ⁶³. Hainaut et al., relatam em uma coorte de crianças belgas, uma correlação inversa entre a recuperação de linfócitos T CD4⁺ “naive” e idade ao início do tratamento. Tal diferença, no entanto, não se manteve com o controle virológico prolongado. Após um ano, crianças de todas as idades haviam alcançado o mesmo grau de reconstituição imune ⁶⁴. Em estudo consolidando duas coortes pediátricas, compreendendo mais de 1400 crianças tratadas no Reino Unido e em Uganda, Kekitiinwa et al., observaram, da mesma forma que De Beaudrap et al., em uma coorte na Costa do Marfim, e Lewis et al., em uma coorte europeia, que o grupo de crianças mais jovens ao início do tratamento apresentou melhor resposta de reconstituição imune, avaliada pela porcentagem e por valores absolutos de linfócitos T CD4⁺ ^{57, 65, 60}. O conjunto de tais dados vai ao encontro da hipótese de que o início do tratamento em fase de maior preservação clínica também tem o potencial de resultar em uma evolução favorável da função imune.

Contrariamente a alguns relatos da literatura, não observamos, na coorte estudada, associação entre a carga viral ao início do esquema de TARC e a proporção de pacientes com preservação ou reconstituição imune. Estudos de história natural da infecção por HIV em pediatria, ou realizados em cenário de monoterapia com análogos nucleosídeos, demonstraram ser a carga viral um preditor independente de gravidade, paralelamente à porcentagem de linfócitos T CD4⁺ ⁶⁶, ⁶⁷. Em nossa avaliação, a ausência da associação entre carga viral e reconstituição imune na coorte estudada pode ser explicada pelo fato de termos incluído uma proporção significativa de pacientes com história de tratamentos anteriores, que potencialmente modificaram a interação entre vírus e hospedeiro. Dos 127 pacientes avaliados, apenas 31 receberam o primeiro esquema de antirretrovirais. Estudos realizados em coortes internacionais e brasileiras de pacientes virgens de TARC demonstraram tal associação ⁵⁹, ⁶².

A tomada de decisão pelo profissional em relação ao momento adequado de iniciar o tratamento antirretroviral envolve um delicado balanço de características fisiopatológicas e clínicas. A TARC iniciada precocemente, se bem sucedida, pode controlar a replicação viral antes do surgimento de cepas mutantes, potencialmente reduzindo o risco de resistência viral. A terapia iniciada em uma fase de ativa timopoiese, notadamente nos dois primeiros anos de vida, tem o potencial de preservar populações de linfócitos T dos tipos “naïve” e de memória, resultando em benefícios potenciais na juventude e adultícia. O controle da replicação viral previne também o dano tecidual resultante de inflamação persistente, que pode predispor a doenças degenerativas de início precoce. De outro lado, o início mais tardio, com a presença de imunossupressão ou sintomas, pode resultar em menor pressão seletiva para resistência viral e melhor possibilidade de conscientização do paciente e dos cuidadores, com melhor adesão ao tratamento. Potencialmente, o início mais tardio também poderá reduzir a predisposição à toxicidade medicamentosa.

Nosso estudo, bem como os demais citados, cujos dados em grande parte vão ao encontro de nossos achados, apresenta como principal limitação o desenho observacional, que impossibilita o estabelecimento de relações causais. Adicionalmente, o caráter retrospectivo do estudo, dependente da consulta de dados em prontuários, pode comprometer a qualidade e uniformidade dos dados clínicos e laboratoriais. No entanto, o seguimento clínico e laboratorial de longo prazo, em serviço de referência e em concordância com diretrizes baseadas em evidência, contribui para aumentar a força das associações encontradas. Do ponto de vista metodológico, consideramos que a exclusão de nossa análise dos pacientes com baixa adesão ao tratamento tenha permitido uma melhor avaliação dos efeitos da TARC.

Em contexto semelhante, o único estudo pediátrico com desenho experimental disponível na literatura indexada é o ensaio clínico relatado por Violari et al., conduzido na África do Sul, no qual, em uma idade mediana de 7,4 semanas, os participantes foram divididos em um grupo de intervenção, recebendo TARC, e um grupo-controle sem tratamento. Observou-se significativa diferença em relação à manutenção da imunocompetência em favor do grupo tratado já na marca de 12 semanas de tratamento. Outros desfechos, como a progressão para gravidade clínica e a mortalidade, também foram significativamente diferentes entre os dois grupos ⁶⁸. Tais resultados foram decisivos para a adoção, em diretrizes brasileiras ²⁰ e internacionais (CDC) ¹⁹, da determinação de início da TARC no primeiro ano de vida, logo após o diagnóstico de infecção por transmissão vertical em crianças. Tais achados, em nossa interpretação, reforçam o argumento central deste relato, em que se demonstram melhores resultados em relação à preservação ou reconstituição imune no grupo de pacientes com ausência de imunossupressão.

7. CONCLUSÃO

Pudemos observar que, em crianças e adolescentes infectados por HIV, a introdução da TARC e sua manutenção com adesão adequada estiveram associadas à preservação da imunocompetência ou à reconstituição imune, e que a eficácia de tal reconstituição esteve associada a uma idade mais jovem e à maior preservação imunológica e clínica ao início da terapia.

A obtenção da reconstituição imune ou a sua preservação está associada à menor idade e escores-z de peso e IMC superiores. Em relação às categorias clínicas e imunológicas, observou-se uma proporção superior de indivíduos nas categorias clínicas N, A e B e nas categorias imunológicas 1 e 2.

A porcentagem de linfócitos T CD4⁺ e a relação CD4 / CD8 também foram superiores no grupo com reconstituição ou preservação imune.

Nos indivíduos com categoria clínica N, A e B, o tempo de reconstituição foi mais curto em comparação com pacientes situados na categoria C.

8. REFERÊNCIAS

1. Gottlieb MS. *Pneumocystis carinii* pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men: Evidence of a new acquired cellular immunodeficiency. *New England Journal of Medicine*. 1981; 305: 1425–31.
2. Center for Disease Control. Unexplained immunodeficiency and opportunistic infection in infants: New York, New Jersey, and California. *MMWR*. 1982; 31:665-7.
3. Barré-Sinoussi F. The early years of HIV research: integrating clinical and basic research. *Nat Méd*. 2003; 9(7):844-6.
4. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). *Unaid report on the global aids epidemic 2010*. Geneva. Unaid; 2010. 364 pp. [Acesso em 12 jul. 2011]. Disponível em: URL: http://www.unaids.org/documents/20101123_GlobalReport_em.pdf.
5. Brasil. Ministério da Saúde. *Boletim Epidemiológico Aids e DST 2010 (versão preliminar)*. Brasília. Ministério da Saúde. 2010. 21 pp. [Acesso em 05 jun. 2012]. Disponível em: URL: <http://www.aids.gov.br/publicacao/boletim-epidemiologico-2010>.
6. Ramos Jr AN, Matida LH, Hearst N, Heukelbach J. AIDS in Brazilian children: history, surveillance, antiretroviral therapy, and epidemiologic transition, 1984-2008. *AIDS Patient Care STDS*. 2011; 25(4): 245-55.
7. Simon V, Ho DD, Abdool Karim Q. HIV/AIDS epidemiology, pathogenesis, prevention, and treatment. *Lancet*. 2006; 368(9534): 489-504.
8. Centers for Disease Control and Prevention. *HIV surveillance reports*. 2009. Disponível em: <http://www.cdc.gov/hiv/surveillance/resources/reports/2009report/pdf/table5ab.pdf>. Acessado em 03 de agosto de 2012.
9. Menezes Succi R C. Mother-to-child transmission of HIV in Brazil during the years 2000 and 2001: results of a multi-centric study. *Cad. Saúde Pública*. Rio de Janeiro. 2007; 23 Suppl 3: S379-89.

10. UNAIDS e WHO: Aids epidemic Update – December 2007.
11. Tiemessen CT, Kuhn L. Immune pathogenesis of pediatric HIV-1 infection. *Curr HIV/AIDS Rep.* 2006; 3(1):13-9.
12. Newell ML, Borja MC, Peckham C; European Collaborative Study. Height, weight, and growth in children born to mothers with HIV-1 infection in Europe. *Pediatrics.* 2003; 111(1):52-60.
13. European Collaborative Study. Gender and race do not alter early-life determinants of clinical disease progression in HIV-1 vertically infected children. *AIDS.* 2004; 18: 509-16.
14. Anônimo. Immunologic considerations in HIV-infected children. [Acesso em 11 out. 2012]. Disponível em: URL: http://img.thebody.com/treat/pdfs/peds_immunology.pdf
15. Kline MW. Infectious Complications of HIV Infection. In: Long SS, Pickering LK, Prober CG. *Principles and Practice of Pediatric Infectious Disease.* USA: Elsevier. 2008.
16. Scott G, Hutto C, Makuck R, et al. Survival in children with perinatally acquired human immunodeficiency virus type 1 infection. *N Engl J Med.* 1989; 321: 1971-6.
17. Europeans Collaborative Study. Children born to women with HIV-1 infection: natural history and risk of transmission. *Lancet.* 1991; 337:253-60.
18. Galli L, De Martino M, Tovo P, et al. Onset of clinical signs in children with HIV-1 perinatal infection. *AIDS.* 1995; 9:455-61.
19. Centers for Disease Control and Prevention. 1994 revised classification system for human immunodeficiency virus infection in children less than 13 years of age. *MMWR*, 43(RR-12):1-10, 1994.

20. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e Aids. Recomendações para Terapia Antirretroviral em Crianças e Adolescentes Infectados pelo HIV. Manual de bolso. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Programa Nacional de DST e Aids. Brasília: Ministério da Saúde. 2009, 200p.:il. – (Série Manuais, n.85).
21. Hazra R, Siberry GK, Mofenson LM. Growing up with HIV: children, adolescents, and young adults with perinatally acquired HIV infection. *Annu Rev Méd.* 2010; 61:169-85.
22. Broder S. The development of antiretroviral therapy and its impact on the HIV-1/AIDS pandemic. *Antiviral Res.* 2010; 85(1):1-18.
23. Paterson DL, Swindells S, Mohr J, Brester M, Vergis EN, Squier C, et al. Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. *Ann Intern Med.* 2000; 4; 133(1): 21-30.
24. Venkatesh KK, Srikrishnan AK, Mayer KH, Kumarasamy N, Raminani S, Thamburaj E, et al. Predictors of nonadherence to highly active antiretroviral therapy among HIV-infected South Indians in clinical care: implications for developing adherence interventions in resource-limited settings. *AIDS Patient Care STDS.* 2010; 24(12): 795-803.
25. Rougemont M, Stoll BE, Elia N, Ngang P. Antiretroviral treatment adherence and its determinants in Sub-Saharan Africa: a prospective study at Yaounde Central Hospital, Cameroon. *AIDS Res Ther.* 2009; 12; 6:21.
26. Fumaz CR, Muñoz-Moreno JA, Moltó J, Ferrer MJ, López-Blázquez R, Negredo E, et al. Sustained antiretroviral treatment adherence in Survivors of the pre HAART era – attitudes and beliefs. *AIDS Care.* 2008; 20(7): 796-805.
27. Kalichman SC, Amaral CM, Cherry C, Flanagan J, Pope H, Eaton L, et al. Monitoring medication adherence by unannounced pill counts conducted by telephone: reliability and criterion – related validity. *HIV Clin Trials.* 2008; 9(5): 298-308.

28. Ruiz I, Olry A, López MA, Prada JL, Causse M. Prospective, randomized, two-arm controlled study to evaluate two interventions to improve adherence to antiretroviral therapy in Spain. *Enferm Infecc Microbiol Clín.* 2010; 28(7): 409-15.
29. Greco DB, Simão M. Brazilian policy of universal access to AIDS treatment: sustainability challenges and perspectives. *AIDS.* 2007; 21 (4):37-45.
30. Sandelowsky M, Voils CI, Chang Y, Lee E. A Systematic Review Comparing Antiretroviral Adherence Descriptive and Intervention Studies. *AIDS Care.* 2009; 21(8): 953–966.
31. Santarem Ernesto A, Muller Banzato Pinto de Lemos R, Huehara MI, Moreno Morcillo A, Dos Santos Vilela MM, Nolasco da Silva MT. Usefulness of pharmacy dispensing records in the evaluation of adherence to antiretroviral therapy in Brazilian children and adolescents. *Braz J Infect Dis.* 2012; 16(4):315-20.
32. de Martino M, Tovo PA, Balducci M, et al. Reduction in mortality with availability of antiretroviral therapy for children with perinatal HIV-1 infection. *JAMA.* 2000; 284:190–7.
33. Patel A et al .Long-Term Effectiveness of Highly Active Antiretroviral Therapy on the Survival of Children and Adolescents with HIV Infection: A 10-Year Follow-Up Study *Clinical Infectious Diseases.* 2008; 46:507–15.
34. Candiani TMS, 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. Saúde Pública, Rio de Janeiro.* 2007, 23 Sup 3: S414-S423.
35. Diniz LMO, Maia MMM, Camargos LS, Amaral LC, Goulart EMA, Pinto JA. Impacto da terapia antirretroviral combinada no crescimento e nas taxas de hospitalização de crianças infectadas pelo HIV. *J Pediatri.* 2011; 87 (2): 131-137.

36. 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.
37. Guillen S et al. Impact on Weight and Height With the Use of HAART in HIV-Infected Children. *Pediatr Infect Dis J.* 2007;26: 334–338.
38. Pakker NG, Notermans DW, De Boer RJ *et al.* Biphasic kinetics of peripheral blood T cells after triple combination therapy in HIV-1 infection: a composite of redistribution and proliferation. *NatMed.* 1998; 4:208–14.
39. Haynes BF, Markert ML, Sempowski GD, Patel DD, Hale LP. The role of the thymus in immune reconstitution in aging, bone marrow transplantation, and HIV-1 infection. *Annu Rev Immunol.* 2000; 18:529-560.
40. Kaufmann GR, Zaunders J, Murray J *et al.* Relative significance of different pathways of immune reconstitution in HIV type 1 infection as estimated by mathematical modeling. *AIDS Res Hum Retroviruses.* 2001; 17:147–59.
41. De Rossi A, Walker AS, Klein N, De Forni D, King D, Gibb DM. Increased thymic output after initiation of antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus type 1-infected children in the Paediatric European Network for treatment of AIDS (PENTA) 5 trial. *J Infect Dis.* 2002; 186:312–20.
42. Ometto L, De Forni D, Patiri F *et al.* Immune reconstitution in HIV-1-infected children on antiretroviral therapy: role of thymic output and viral fitness. *AIDS.* 2002; 16:839–49.
43. Resino S, Galan I, Bellon JM, Navarro ML, Leon JA, Munoz- Fernandez MA. Characterizing the immune system after long-term undetectable viral load in HIV-1-infected children. *J Clin Immunol.* 2003; 23:279–89.

Referências

44. Beq S, Delfraissy JF, Theze J. Interleukin-7 (IL-7): immune function, involvement in the pathogenesis of HIV infection and therapeutic potential. *Eur Cytokine Netw.* 2004, 15:279-289.

45. Fraaij PL, Verweel G, Van Rossum AM, van Lochem EG, Schutten M, Weemaes CMR, et al. Sustained viral suppression and immune recovery in HIV type 1-infected children after 4 years of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*. 2005; 40:604–8.

46. Anselmi A, Vendrame O, Rampon O, Giaquinto C, Zanchetta M, De Rossi A. Immune reconstitution in human immunodeficiency virus type 1-infected children with different virological responses to anti-retroviral therapy. *British Society for Immunology, Clinical and Experimental Immunology*. 2007; 150: 442–450.

47. Howland, LC. Effects of negative life events on Immune Suppression in Children and Youth Infected With Human Immunodeficiency Virus Type 1. *American Academy of Pediatrics*. 2002; 106(3): 540-546.

48. Aulpibul L, Puthanakit T, Sirisanthana T, Sirisanthana V. Response to Measles, Mumps, and Rubella Revaccination in HIV-Infected Children with Immune Recovery after Highly Active Antiretroviral Therapy. *Clinical Infectious Diseases*. 2007; 45:637–42.

49. Landay A, da Silva BA, King MS, Albrecht M, Benson C, Eron J, et al. Evidence of Ongoing Immune Reconstitution in Subjects with Sustained Viral Suppression following 6 Years of Lopinavir-Ritonavir Treatment. *Clinical Infectious Diseases*. 2007; 44:749–54.

50. Mofenson LM, Brady MT, Danner SP, Dominguez KL, Hazra R, Handelsman E, Havens P, Nesheim S, Read JS, Serchuck L, Van Dyke R; Centers for Disease Control and Prevention; National Institutes of Health; HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America; Pediatric Infectious Diseases Society; American Academy of Pediatrics. Guidelines for the Prevention and Treatment of Opportunistic Infections among HIV-exposed and HIV-infected children: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the American Academy of Pediatrics. *MMWR Recomm Rep*. 2009;58(RR-11):1-166.

Referências

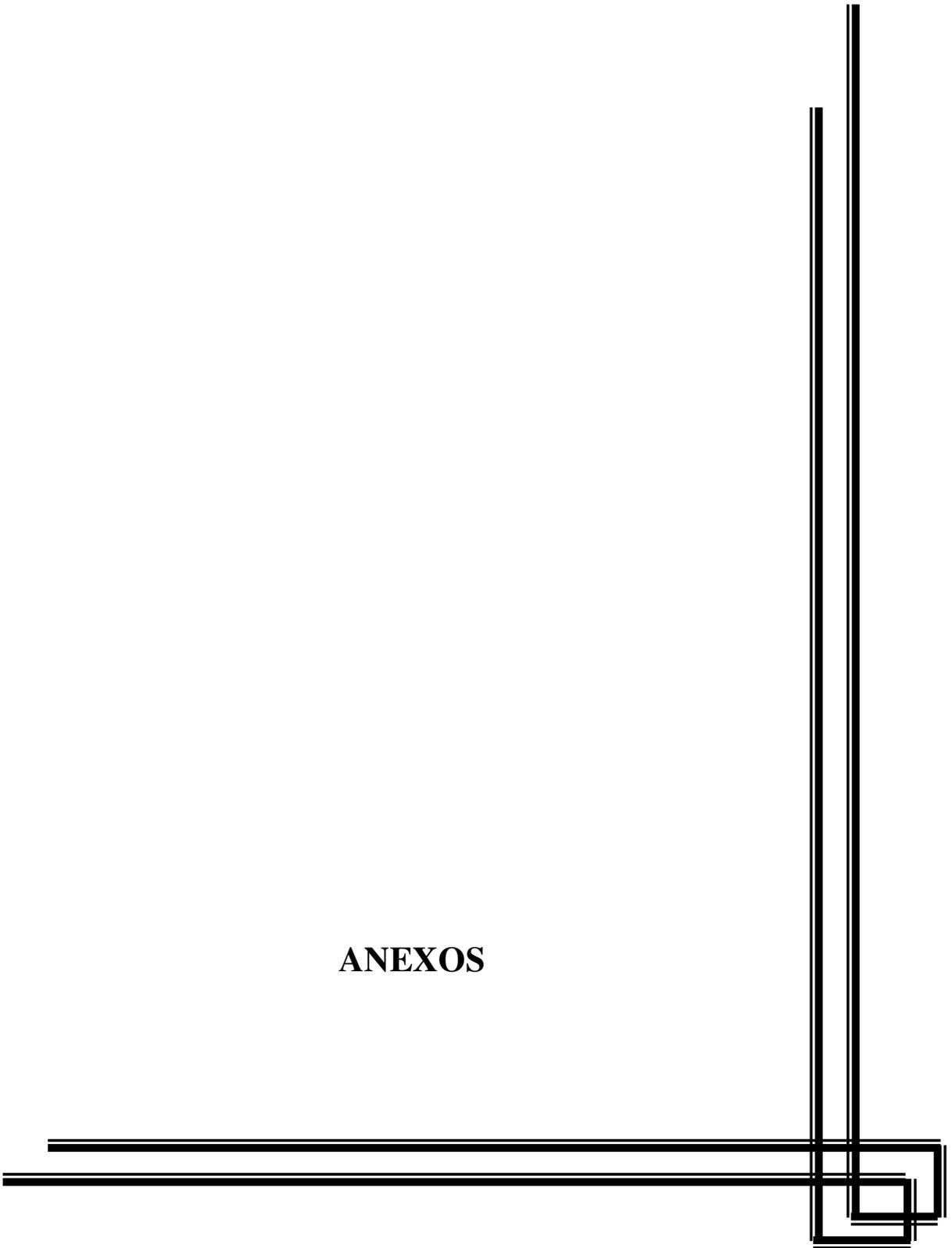
51. Samet JM, Muñoz A. Evolution of the cohort study. *Epidemiol Rev*. 1998; 20(1):1-14.

52. Kuczmariski RJ, Ogden CL, Grummer-Strawn LM, et al. CDC growth charts: United States. *Adv Data*. 2000; 8;(314):1-27.
53. Centers for Disease Control and Prevention. 1994 revised guidelines for the performance of CD4+ T-cell determinations in persons with human immunodeficiency virus (HIV) infections. *MMWR Recomm Rep*. 1994 Mar 4;43(RR-3):1-21.
54. Ramalho LC, Gonçalves EM, de Carvalho WR, Guerra-Junior G, Centeville M, Aoki FH, Morcillo AM, dos Santos Vilela MM, da Silva MT. Abnormalities in body composition and nutritional status in HIV-infected children and adolescents on antiretroviral therapy. *Int J STD AIDS*. 2011 Aug;22(8):453-6.
55. Morcillo AM, Lemos Marini SHV. SISCREs – Crescimento e Desenvolvimento. Ciped- Centro de Investigação em Pediatria. Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp. Departamento de Pediatria. 2002.
56. Resino S, Resino R, Micheloud D, Gutiérrez DG, 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. *Clinical Infectious Diseases*. 2006; 42:862-9.
57. Kekitiinwa A, Lee KJ, Walker AS, Maganda A, Doerholt K, Kitaka SB, et al. Differences in factors associated with initial growth, CD4, and viral load responses to ART in HIV-Infected Children in Kampala, Uganda, and the United Kingdom/Ireland. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2008; 49:384-392.
58. Edmonds A, Yotebieng M, Lusiana J, Matumona Y, Kitetele F, Nku D, et al. Quantification of CD4 responses to combined antiretroviral therapy over five years among HIV-infected children in Kinshasa, Democratic Republic of Congo. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2012.

59. Diniz LMO, Maia MMM, Camargos LS, Amaral LC, Goulart MA, Pinto JA. Evaluation of long-term immunological and virological response to highly active antiretroviral therapy in a cohort of HIV infected children. *HIV & Aids Review*. 2011; 10: 70-5.
60. Lewis J, Walker AS, Castro H, De Rossi A, Gibb DM, Giaquinto C, et al. Age and CD4 count at initiation of Antiretroviral Therapy in HIV-Infected children: effects on long-term T-Cell reconstitution. *Pediatr Infect Dis J*. 2012; 205: 548-56.
61. Chiappini E, Galli L, Tovo PA, Gabiano C, Gattinara GC, Guarino A, et al. Italian Register for HIV Infection in Children. Virologic, immunologic, and clinical benefits from early combined antiretroviral therapy in infants with perinatal HIV-1 infection. *AIDS*. 2006; 20(2):207-15.
62. Goetghebuer T, Le Chenadec J, Haelterman E, Galli L, Dollfus C, Thorne C, et al. European Infant Collaboration Group. Short- and long-term immunological and virological outcome in HIV-infected infants according to the age at antiretroviral treatment initiation. *Clin Infect Dis*. 2012;54(6):878-81.
63. Puthanakit T, Kerr SJ, Ananworanich J, Bunupuradh T, Boonrak P, Sirisanthana V. Pattern and predictors of immunologic recovery in human immunodeficiency virus-infected children received non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor-based highly active antiretroviral therapy. *Pediatr Infect Dis J*. 2009; 28:488-492.
64. Hainaut 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.
65. De Baudrep P, Rouet F, Fassinou P, Kouakoussui A, Mercier S, Ecochard R, et al. DC4 cell response before and after HAART initiation according to viral load and growth indicators in HIV-1-Infected children in Abijan, Côte d'Ivoire. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2008; 49:70-76.

66. Palumbo PE, Raskino C, Fiscus S, Pahwa S, Fowler MG, Spector SA, et al. Predictive value of quantitative plasma HIV RNA and CD4⁺ lymphocyte count in HIV-infected infants and children. *JAMA*. 1998; 279(10):756-61.
67. Dunn D; HIV Paediatric 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(9396):1605-11.
68. Violari A, Paed FC, Cotton MF, Gibb DM, Babiker AG, Madhi SA, et al. Early antiretroviral therapy and mortality among HIV-Infected infants. *N Engl J Med*. 2008; 359:2233-44.

ANEXOS



Anexo 1: Classificação da Infecção pelo HIV em Crianças

A classificação da infecção pelo HIV utiliza sistema alfanumérico, baseando-se em parâmetros clínicos e imunológicos, respectivamente, propostos pelo *Centers for Disease Control and Prevention (CDC)*, em 1994, conforme os quadros abaixo. Esta classificação foi adaptada à realidade brasileira, incluindo a Tuberculose pulmonar como um critério para a categoria clínica B, devido às suas características epidemiológicas (conforme o manual “Critérios de Definição de Casos de Aids em Adultos e Crianças”).

Quadro 2. Classificação da infecção pelo HIV em crianças e adolescentes 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
Moderada (2)	N2	A2	B2	C2
Grave (3)	N3	A3	B3	C3

Categorias Clínicas

Categoria N – Assintomática:

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 (maior que 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:

- anemia (Hb < 8g/dl), neutropenia (<1.000/mm³) ou trombocitopenia (<100.000/mm³), por mais de 30 dias;
- meningite bacteriana, pneumonia ou sepse;
- TB pulmonar (critérios CDC modificados pelo MS)
- 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 do Herpes Simples (HSV) recorrente (mais do 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:

- Infecções bacterianas graves, múltiplas ou recorrentes (confirmadas por cultura, 2 episódios em intervalo de 1 ano): sepse, 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:
 - a) déficit do desenvolvimento neuropsicomotor;
 - b) evidência de déficit do crescimento cerebral ou microcefalia adquirida identificada por medidas de perímetro cefálico ou atrofia cortical mantida em tomografias computadorizadas ou ressonâncias magnéticas sucessivas de crânio; e
 - c) déficit motor simétrico com 2 ou mais dos seguintes achados: paresias, reflexos patológicos, ataxia e outros;
- infecção por HSV, úlceras mucocutâneas com duração maior do que 1 mês ou pneumonite ou esofagite (crianças >1 mês de vida);
- histoplasmose disseminada;
- *Mycobacterium tuberculosis* disseminada ou extrapulmonar;
- *Mycobacterium*, outras espécies ou não identificadas, disseminadas;
- *Mycobacterium avium* ou *M. kansasii* disseminados;
- pneumonia por *Pneumocystis jiroveci*;
- salmonelose disseminada recorrente;
- toxoplasmose cerebral com início após o 1º mês de vida;
- síndrome da caquexia, manifestada por:
 - a) perda de peso >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.
- leucoencefalopatia multifocal progressiva;

- sarcoma de Kaposi; e
- linfoma primário do cérebro ou outros linfomas.

Categorias Imunológicas

Baseiam-se na contagem de LT-CD4⁺ de acordo com a idade, conforme quadro abaixo:

Quadro 3. Categorias imunológicas da classificação da infecção pelo HIV em crianças e adolescentes menores de 13 anos.

Alteração Imunológica	Contagem de LT-CD4 ⁺		
	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. Secretaria de Vigilância em Saúde. Programa Nacional de DST e Aids. Recomendações para Terapia Antirretroviral em Crianças e Adolescentes Infectados pelo HIV. Manual de bolso. Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Programa Nacional de DST e Aids. Brasília: Ministério da Saúde, 2009. 200p.:il. – (Série Manuais, n.85).

ANEXO 2: Instrumento de Coleta de Dados

Ficha de Coleta de Dados

Universidade Estadual de Campinas
Faculdade De Ciências Médicas
Centro de Investigação em Pediatria - CIPED
Projeto de Pesquisa: Reconstituição e Preservação Imune em Crianças e Adolescentes infectados pelo Vírus da Imunodeficiência Humana sob Terapia Antirretroviral Combinada.

Identificação:

Nome: _____ HC: _____

Data nascimento: __/__/__

Sexo: M (1) F (2)

Cor: Branco (1) Moreno, Pardo, Mulato (2) Negro (3)

Nome da mãe: _____

Nome do pai: _____

Responsável pelo paciente: _____

Naturalidade: Cidade: _____

Estado: _____

Hospitalização Prévia SIM NÃO NS

Diagnóstico: _____ Hospital: _____ Período: _____ a _____

CLASSIFICAÇÃO

DATA	CATEGORIA CLÍNICA	CATEGORIA IMUNOLÓGICA

DIAGNÓSTICOS CLÍNICOS

DATA	DIAGNÓSTICO

ANEXO 3 – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa



FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

www.fcm.unicamp.br/fcm/pesquisa

CEP, 22/11/11
(Grupo III)

PARECER CEP: Nº 1197/2011 (Este nº deve ser citado nas correspondências referente a este projeto).
CAAE: 1097.0.146.000-11

I - IDENTIFICAÇÃO:

PROJETO: “RECUPERAÇÃO IMUNOLÓGICA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES INFECTADOS PELO VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA DO TIPO I SOB TERAPIA ANTIRRETROVIRAL POTENTE”.

PESQUISADOR RESPONSÁVEL: Josiane Francisca Ferreira

INSTITUIÇÃO: Hospital de Clínicas/UNICAMP

APRESENTAÇÃO AO CEP: 11/11/2011

APRESENTAR RELATÓRIO EM: 22/11/12 (O formulário encontra-se no *site* acima).

II – OBJETIVOS.

Determinar a prevalência de recuperação imunológica associada à introdução da terapia antirretroviral potente (TARV) em uma população pediátrica e os possíveis fatores associados à obtenção desta meta.

III – SUMÁRIO.

Será realizada a revisão de prontuários de 170 pacientes pediátricos portadores de HIV I e submetidos a TARV, utilizando protocolo padronizado para levantamento de informações sobre marcadores de reconstituição imune (número absoluto de linfócitos T CD4+, percentagem de linfócitos CD4+ e relação CD4+/CD8+) e possíveis fatores demográficos, clínicos e virológicos relacionados ao sucesso do tratamento (e.g., sexo, idade ao início da TARV, número de esquemas prévios de tratamento antirretroviral, tempo de tratamento, carga viral, etc.). Solicita-se a dispensa do Termo do Consentimento Livre e Esclarecido.

IV - COMENTÁRIOS DOS RELATORES.

Trata-se de trabalho relevante e plenamente justificado que conta com a anuência dos responsáveis pela instituição participante, metodologia adequada, não envolve risco ou desconforto para os sujeitos do estudo e que não viola o sigilo a cerca da identidade dos mesmos.

V - PARECER DO CEP.

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP, após acatar os pareceres dos membros-relatores previamente designados para o presente caso e atendendo todos os dispositivos das Resoluções 196/96 e complementares, resolve aprovar sem restrições o Protocolo de Pesquisa, a dispensa do Termo do Consentimento Livre e Esclarecido, bem como todos os anexos incluídos na pesquisa supracitada.

Comitê de Ética em Pesquisa - UNICAMP
Rua: Tessália Vieira de Camargo, 126
Caixa Postal 6111
13083-887 Campinas – SP

FONE (019) 3521-8936
FAX (019) 3521-7187
cep@fcm.unicamp.br



O conteúdo e as conclusões aqui apresentados são de responsabilidade exclusiva do CEP/FCM/UNICAMP e não representam a opinião da Universidade Estadual de Campinas nem a comprometem.

VI - INFORMAÇÕES COMPLEMENTARES.

O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 196/96 – Item IV.1.f) e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (Item IV.2.d).

Pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou (Res. CNS Item III.1.z), exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade do regime oferecido a um dos grupos de pesquisa (Item V.3.).

O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS Item V.4.). É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.

Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Em caso de projeto do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial (Res. 251/97, Item III.2.e).

Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, de acordo com os prazos estabelecidos na Resolução CNS-MS 196/96.

VII – DATA DA REUNIÃO.

Homologado na XI Reunião Ordinária do CEP/FCM, em 22 de novembro de 2011.


Prof. Dr. Ronilson Agnaldo Moreno
VICE-PRESIDENTE do COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
FCM / UNICAMP