

MARCELLE MARIE MARTINS MAIA

**ACOMPANHAMENTO ANTROPOMÉTRICO DE UMA COORTE DE
CRIANÇAS E ADOLESCENTES INFECTADOS PELO VÍRUS DA
IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA ATENDIDOS EM CENTRO DE
REFERÊNCIA**

Belo Horizonte
Minas Gerais - Brasil
2012

MARCELLE MARIE MARTINS MAIA

**ACOMPANHAMENTO ANTROPOMÉTRICO DE UMA COORTE DE
CRIANÇAS E ADOLESCENTES INFECTADOS PELO VÍRUS DA
IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA ATENDIDOS EM CENTRO DE
REFERÊNCIA**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde

Nível: Doutorado

Área de Concentração: Saúde da Criança e do Adolescente

Faculdade de Medicina - Universidade Federal de Minas Gerais

Orientador: Prof. Dr. Jorge Andrade Pinto

Co-orientadora: Prof^a Dr^a Maria Arlene Fausto

Belo Horizonte

Minas Gerais - Brasil

2012

Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde
Área de Concentração em Saúde da Criança e do Adolescente

Reitor: Prof. Clélio Campolina Diniz

Vice Reitor: Prof^a. Rocksane de Carvalho Norton

Pró-Reitor de Pós-Graduação: Prof. Ricardo Santiago Gomez

Pró-Reitor de Pesquisa: Prof. Renato de Lima dos Santos

Diretor da Faculdade de Medicina: Prof. Francisco José Penna

Vice-Diretor da Faculdade de Medicina: Prof. Tarcizo Afonso Nunes

Coordenador do Centro de Pós-Graduação: Prof. Manoel Otávio da Costa Rocha

Subcoordenador do Centro de Pós-Graduação: Prof^a. Teresa Cristina de Abreu Ferrari

Chefe do Departamento de Pediatria: Prof^a. Benigna Maria de Oliveira

Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde – Área de Concentração em Saúde da Criança e do Adolescente: Prof^a. Ana Cristina Simões Silva

Subcoordenador do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde - Área de Concentração em Saúde da Criança e do Adolescente: Prof. Eduardo Araújo Oliveira
Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde - Área de Concentração em Saúde da Criança e do Adolescente:

Ana Cristina Simões e Silva -Titular

Benigna Maria de Oliveira - Suplente

Cássio da Cunha Ibiapina -Titular

Cristina Gonçalves Alvim - Suplente

Eduardo Araújo de Oliveira -Titular

Eleonora M. Lima - Suplente

Francisco José Penna -Titular

Alexandre Rodrigues Ferreira - Suplente

Jorge Andrade Pinto -Titular

Vitor Haase - Suplente

Ivani Novato Silva -Titular

Juliana Gurgel - Suplente

Marcos José Burle de Aguiar -Titular

Lúcia Maria Horta de Figueiredo Goulart - Suplente

Maria Cândida Ferrarez Bouzada Viana -Titular

Cláudia Regina Lindgren - Suplente

*“Hoje me sinto mais forte, mais feliz, quem sabe,
só levo a certeza de que muito pouco eu sei, ou nada sei...”*

(Almir Sater)

*Aos meus queridos pais,
Sempre e com amor.*

AGRADECIMENTOS

Agradeço a todos que de algum modo contribuíram na concepção e execução do presente trabalho.

Ao meu orientador; Professor Jorge Andrade Pinto pelo convite em direcionar uma nutricionista cujo trabalho foca em dados longitudinais, pelas oportunidades de crescimento profissional e pelo incentivo a minha formação. Sua experiência foi valiosa para a realização deste trabalho.

À minha coorientadora Professora Maria Arlene Fausto; por intermediar minha entrada no Grupo de Aids Materno-Infantil, pela valiosa presença desde o início da minha jornada acadêmica como aluna de iniciação e Mestrado da Professora Mariângela Carneiro e aluna de doutorado do Professor Jorge. Agradeço pela sua orientação durante todo o desenvolvimento deste trabalho e pelo interesse em meu crescimento.

Ao Professor Enrico Antônio Colosimo; pelo incentivo e disponibilidade prestados durante o curso de dados longitudinais, e também durante a modelagem estatística.

Aos colegas, em especial; Vanessa e André; parceiros de curso da disciplina “Análise de dados longitudinais”, pelo auxílio durante o processo de aprendizado.

A colega Professora Fabiana Maria Kakehasi; pela generosidade, carinho e auxílio prestado desde o início do trabalho em questão. Seus conhecimentos e sugestões foram muito importantes para o enriquecimento do mesmo.

Aos colegas de trabalho e amigos do Grupo de Aids Materno-Infantil; A todos os presentes e aos quase ausentes; Jorge, Victor, Fabiana, Flávia, Sílvia Carneiro, Juliana, Bia, Madu, Mônica, Laura, Sílvia Inácio, Lilian, Ana Lúcia, Marise, Renata, Eneida, Sílvia Cleto, Fernanda, pois contribuíram para minha formação profissional e pela integração a uma equipe responsável pela assistência as mães e crianças infectadas pelo HIV. Equipe da qual me orgulho em participar, pois o trabalho é feito com seriedade e competência.

A todos os funcionários da DIP e do CTR-DIP, em especial Jeferson, Manoel, Jerre, Zoraide, pela ajuda constante durante todo o transcorrer deste trabalho.

Aos acadêmicos: Leandro, Letícia, Pâmela, Gabriela, Stefânia, Alfredo, Arthur, pelas inúmeras horas dispensadas na árdua tarefa de digitação dos bancos de dados da coorte de crianças nascidas de mães vivendo com HIV/AIDS. Trabalho este realizado com dedicação, empenho e responsabilidade.

Ao programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde; pelo apoio.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq); pelo apoio financeiro.

Aos amigos que participaram desta etapa da minha vida. Agradeço a solidariedade e compreensão pela minha ausência em momentos importantes na vida dos mesmos.

A querida amiga Érica que mais uma vez esteve ao meu lado na elaboração final deste trabalho.

Ao meu namorado Marcel pela paciência e compreensão ao acompanhar cada fase deste trabalho, visto que nosso convívio foi reduzido em prol do mesmo.

Aos meus queridos pais pelo amor e confiança, pela presença e apoio em minhas decisões.

Aos meus familiares pelo carinho e incentivo.

LISTA DE ABREVIATURAS

A/I	Comprimento e/ou Altura para Idade
AIDS	<i>Acquired Immune Deficiency Syndrome</i>
ARV	Antirretroviral
BIC	<i>Bayesian Information Criterion</i>
CDC	<i>Center for Diseases Control and Prevention</i>
CT	Colesterol Total
CTR/DIP	Centro de Treinamento e Referência e Doenças Infecciosas e Parasitárias
ELISA	<i>Enzyme-linked immuno-assay</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FM-UFMG	Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais
HAART	<i>Highly Active Antiretroviral Therapy</i>
HDL	<i>High Density Lipoprotein</i>
HIV	<i>Human Immunodeficiency Vírus</i>
IMC	Índice de Massa Corporal
IMC/I	Índice de Massa Corporal por Idade
IP	Inibidores de Protease
ITRN	Inibidores da Transcriptase Reversa Análogo de Nucleosídeos
ITRNN	Inibidores da Transcriptase Reversa Não-Análogo de Nucleosídeos
LDL	<i>Low Density Lipoprotein</i>
LT CD4	Linfócitos T CD4
OMS	Organização Mundial de Saúde
P/A	Peso para comprimento e/ou Altura
P/I	Peso para a Idade
SLHIV	Síndrome Lipodistrófica do HIV
TARVc	Terapia Antirretroviral Combinada
TG	Triglicérides
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais

UNAIDS

WHO

Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/AIDS

World Health Organization

LISTA DE QUADRO

Quadro 1. Valores de referência para lipídeos em crianças e adolescentes36

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Características das crianças e adolescentes HIV-infectados acompanhados no CTR/DIP, Minas Gerais, à admissão e após início da TARVc, da coorte geral e da coorte deste estudo, respectivamente	49
Tabela 2. Características antropométricas das crianças e adolescentes HIV-infectados, por sexo, tipo TARVc, categoria imunológica e carga viral, no início da TARVc, Minas Gerais, 1998 a 2008	50
Tabela 3. Modelo final de regressão linear de efeitos mistos do escore-z peso-idade para avaliar o efeito do tempo de exposição à TARVc em crianças HIV-infectadas, 1998 a 2008.	62
Tabela 4. Modelo final de regressão linear de efeitos mistos do escore-z altura-idade para avaliar o efeito do tempo de exposição à TARVc em crianças HIV-infectadas, 1998 a 2008	63

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fluxograma da seleção dos participantes do estudo da coorte aberta de crianças e adolescentes HIV-infectados acompanhados no CTR/DIP, Minas Gerais	47
Figura 2. Curvas médias suavizadas de crescimento dos escores-z peso-idade e altura-idade das crianças e adolescentes HIV-infectados, Minas Gerais, 1998 a 2008.....	51
Figura 3. Curvas médias suavizadas de crescimento dos escores-z peso-idade e altura-idade das crianças e adolescentes HIV-infectados, por sexo, Minas Gerais, 1998 a 2008	52
Figura 4. Curvas médias suavizadas de crescimento dos escores-z peso-idade e altura-idade das crianças e adolescentes HIV-infectados, por tipo de TARVc, Minas Gerais, 1998 a 2008.....	53
Figura 5. Curvas médias suavizadas de crescimento dos escores-z peso-idade e altura-idade das crianças e adolescentes HIV-infectados, por categoria de CD4, Minas Gerais, 1998 a 2008.....	54
Figura 6. Curvas médias suavizadas de crescimento dos escores-z peso-idade e altura-idade das crianças e adolescentes HIV-infectados, por log carga viral, Minas Gerais, 1998 a 2008	55
Figura 7. Comportamento longitudinal do escore-z peso-idade por sexo, das crianças e adolescentes HIV-infectadas, Minas Gerais, 1998 a 2008	56
Figura 8. Comportamento longitudinal do escore-z peso-idade por log da carga viral, das crianças e adolescentes HIV-infectadas, Minas Gerais, 1998 a 2008.....	57
Figura 9. Comportamento longitudinal do escore-z altura-idade por sexo, das crianças e adolescentes HIV-infectadas, Minas Gerais, 1998 a 2008	59
Figura 10. Comportamento longitudinal do escore-z altura-idade por tipo de TARVc, das crianças e adolescentes HIV-infectadas, Minas Gerais, 1998 a 2008.....	60
Figura 11. Equação matemática para interpretação do modelo final do escore-z peso-idade	62

Figura 12. Equação matemática para interpretação do modelo final do escore-z altura-idade	63
--	----

RESUMO

Como o acesso ao tratamento antirretroviral e a sobrevivência das crianças e adolescentes infectadas com HIV aumentaram, surge a necessidade do conhecimento das possíveis alterações no crescimento e no perfil lipídico neste grupo de pacientes. O estudo em questão longitudinal foi realizado em Belo Horizonte, Minas Gerais com crianças e adolescentes infectadas verticalmente pelo HIV-1 atendidos no Ambulatório de AIDS Pediátrica da Universidade Federal de Minas Gerais. Essa coorte aberta foi iniciada em fevereiro de 1989 e as análises foram realizadas com os dados de crianças e adolescentes virgens de tratamento que iniciaram o primeiro esquema de terapia antirretroviral combinado (TARVc) a partir de 1998 até 2008. O objetivo geral do presente estudo foi avaliar longitudinalmente o crescimento e os níveis séricos de triglicérides e colesterol de crianças e adolescentes infectados com HIV. Os dados foram analisados utilizando modelo de regressão linear de efeitos mistos e ajustados por máxima verossimilhança restrita. A avaliação longitudinal do crescimento foi realizada com 172 (cento e setenta e duas) crianças e adolescentes. E a avaliação longitudinal dos níveis séricos de triglicérides e colesterol, com vinte e sete. Foi observado no final das análises em questão que: ao longo do período de exposição à TARVc, as meninas eram mais pesadas e altas do que os meninos; as crianças que foram expostas à TARVc com inibidores de protease (IP) apresentaram escore-z peso-idade significativamente maior do que aquelas expostas aos inibidores de transcriptase reversa não análogo de nucleosídeos (ITRNN); as crianças expostas aos IPs eram mais altas do que aquelas expostas aos ITRNNs; as crianças que iniciaram TARVc com carga viral ≥ 5 log eram mais leves do que as crianças que iniciaram com carga viral < 5 log, até um ano de exposição; ao longo do período de exposição as crianças apresentaram aumento significativo do escore-z peso-idade e altura-idade; o aumento de triglicérides e colesterol sérico foram observados em quinze (55,5%) e sete (29,2%) antes de iniciar terapia antirretroviral e em onze (40,7%) e 15 (62,5%) após 41,9 meses (mediana) sob uso de TARVc, respectivamente; crianças que iniciaram TARVc com ITRNN mostrou que a

exposição aos antiretrovirais está associada com níveis séricos menores de triglicérides e maiores de colesterol quando comparadas com crianças não expostas aos antiretrovirais; crianças que iniciaram TARVc baseado em IP apresentaram níveis séricos maiores de triglicérides e colesterol; crianças expostas aos ITRNN e aos IP apresentavam aumento de 23,4 mg/dL e 52,5 mg/dL respectivamente, nos níveis séricos de colesterol com associação com a contagem de CD4. O presente trabalho mostra o efeito positivo da introdução da terapia antirretroviral no crescimento. O estudo do perfil lipídico mostra que o tratamento antirretroviral pode estar associado com alterações dos níveis séricos de triglicérides e colesterol.

ABSTRACT

Access to antiretroviral treatment and survival of HIV-infected children and adolescents increased, so it has been necessary to describe the growth and lipid profile alterations in these patients. A cohort study on Belo Horizonte, Minas Gerais. Following vertically HIV-infected children and adolescents at the Pediatrics AIDS Outpatient Center, Federal University of Minas Gerais.

This open cohort started in February 1989 and the analyses were carried out using information of HIV infected children and adolescents who started highly active antiretroviral therapy (HAART) from 1998 until 2008. The purpose of this study was to longitudinally assess the growth, triglycerides and cholesterol profile of HIV-infected children and adolescents. Data were analyzed using mixed-effects linear regression models fitted by restricted maximum likelihood. The longitudinal evaluation of growth was carried with one hundred and seventy two HIV infected children and adolescents, whereas the longitudinal evaluation of triglycerides and cholesterol profile, with twenty-seven. At the end of the analysis it was observed that: during the period of exposure HAART girls were heavier and taller than the boys; children who were exposure to PI had significant increase in weight-for-age z-score, and were taller than those used NNRTI; those who had viral load ≥ 5 log at baseline were weightiness compared with those who started HAART with viral load < 5 log, until one year of exposure; during the period of exposure the children showed significant increase in the z-score weigh-for-age and height-for-age; increased levels of triglycerides and cholesterol were observed in fifteen (55.5%) and seven (29.2%) at baseline and in eleven (40.7%) and fifteen (62.5%) after median f 41.9 months using HAART; children exposed to NNRTI had decrease on triglycerides and increased of cholesterol levels compared to baseline with longitudinal effect measured monthly with exposure to antiretroviral; children exposed to PI had increment on triglycerides and cholesterol levels; an increment in cholesterol levels of 23.4 mg/dL and 52.5 mg/dL were observed in exposed both to NNRTI and PI, respectively and it was associated to CD4 count. The present work shows the positive effect of the introduction of antiretroviral therapy on growth. The study

of lipid profile shows that antiretroviral therapy may be associated with changes in serum triglycerides and cholesterol.

SUMÁRIO

1 APRESENTAÇÃO	18
2 REVISÃO DA LITERATURA	19
2.1 Epidemiologia do HIV/AIDS	19
2.2 História da Infecção pelo HIV em Crianças e Adolescentes	21
2.3 Aspectos Nutricionais	25
2.3.1 Crescimento	25
2.3.1.1 Crescimento e HIV/AIDS	27
2.3.2 Perfil Lipídico.....	31
3 OBJETIVOS	38
4 POPULAÇÃO E MÉTODOS	39
4.1 Delineamento e População do estudo	39
4.1.1 Critérios de definição da infecção pelo HIV em crianças e adolescentes	40
4.1.2 Avaliação longitudinal do crescimento das crianças e adolescentes infectados pelo HIV...	40
4.1.3 Avaliação longitudinal dos níveis séricos de triglicérides e colesterol das crianças e adolescentes infectados pelo HIV.....	41
4.2 Coleta dos dados	41
4.2.1 Dados Antropométricos	42
4.2.2 Dados Laboratoriais	43
4.3 Análise Estatística	43
4.4 Aspectos Éticos	45
5 RESULTADOS	46
CAPITULO 1 - Avaliação longitudinal do crescimento da coorte de crianças e adolescentes infectados pelo HIV em Minas Gerais, Brasil	46
5.1 Distribuição das crianças	46
5.2 Análise gráfica e estatística das variáveis antropométricas	51
5.3 Efeito da exposição à TARVc sobre as variáveis antropométricas	55
CAPITULO 2 - Avaliação longitudinal dos níveis séricos de triglicérides e colesterol das crianças e adolescentes infectados pelo HIV em uso de	

terapia antirretroviral altamente ativa: regime baseado em ITRNN versus IP	64
6 DISCUSSÃO.....	80
7 SUMÁRIO DOS RESULTADOS.....	87
8 CONCLUSÃO.....	89
9 REFERÊNCIAS	90
APÊNDICE	100
APÊNDICE 1 - Análise estatística do crescimento das crianças e adolescentes infectadas da coorte de Belo Horizonte - Construção dos modelos.....	100
ANEXOS.....	112
ANEXO 1 - Classificações por categorias clínicas e imunológicas da infecção pelo HIV baseada nos dados do Center for Disease Control and Prevention (CDC94).....	112
ANEXO 2 – Aprovação do comitê de ética	114

1 APRESENTAÇÃO

A presente tese intenciona ser requisito parcial para obtenção de título de doutor no Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde; Área de Concentração em Saúde da Criança e do Adolescente do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (FM-UFMG).

A tese será apresentada em forma de uma revisão bibliográfica e metodologia, seguida de apresentação dos resultados da avaliação longitudinal do crescimento e um artigo científico. A mostra no modelo de artigos está de acordo com as recomendações do Colegiado do Curso de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Área de Concentração em Saúde da Criança e do Adolescente.

O artigo avalia longitudinalmente o perfil lipídico em resposta à primeira terapia antirretroviral de crianças e adolescentes infectados pelo HIV acompanhados em Centro de Referência em Belo Horizonte.

A discussão e as conclusões finais acerca dos resultados estão apresentadas no final do trabalho em questão.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Epidemiologia do HIV/AIDS

A Síndrome da imunodeficiência humana adquirida (AIDS) foi descrita e identificada no ano de 1981 nos Estados Unidos (Sepkowitz 2001). No Brasil, os primeiros casos em adultos datam de 1982 e na população pediátrica em 1984 (Ministério... 2002).

Desde o surgimento dos primeiros casos, observou-se uma importante alteração nas características demográficas e epidemiológicas da doença. Inicialmente restrita a áreas específicas, logo atingiu várias regiões do mundo tornando-se uma pandemia. Segundo as estimativas mundiais, ao final de 2009, havia entre 31,4 e 35,3 milhões de pessoas infectadas pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV). Foi estimado durante o ano de 2009, que aproximadamente, 2,6 milhões de pessoas foram infectadas e que o HIV/AIDS foi responsável pela morte de aproximadamente, 1,8 milhões de pessoas (UNAIDS 2010).

Ao final do ano de 2009 as estimativas para a América Latina indicaram que havia 1,4 milhões de pessoas vivendo com HIV/AIDS (UNAIDS 2010). O Brasil contribui com aproximadamente 630.000 pessoas vivendo com HIV/AIDS para as estimativas latino americanas. De acordo com os dados do Ministério da Saúde do Brasil até junho 2011, 608.230 casos de AIDS haviam sido registrados desde 1980, com 34.218 casos notificados no ano de 2010 (Ministério... 2012).

No início da epidemia, as relações homossexuais e o uso de drogas endovenosas eram as principais vias de transmissão da doença, representando os chamados grupos de riscos (Sepkowitz 2001).

Os padrões de disseminação da infecção pelo HIV mudaram devido ao predomínio da forma de transmissão heterossexual, sendo decisivos para o aumento da incidência de casos de AIDS entre mulheres. Por sua vez, o crescimento de casos entre mulheres teve como consequência o aumento do número da transmissão vertical da infecção pelo HIV com elevação do número de casos de AIDS em crianças em todo o mundo.

Alguns estudos demonstraram que vários fatores estão associados ao risco de transmissão do HIV passados de mãe para o filho. E os principais são: tempo entre ruptura das membranas amnióticas e o parto e a quantidade de vírus nas secreções cérvico-vaginais e no leite (Mofenson and Fowler 1999; Cooper, Charurat et al. 2002). No entanto como o acesso aos serviços de prevenção da transmissão materno infantil aumentou, o número de crianças nascidas com HIV diminuiu.

Atualmente existem medidas eficazes para evitar o risco de transmissão, tais como: o diagnóstico precoce da gestante infectada e uso de antirretrovirais terapêuticos ou profiláticos durante a gestação, o emprego da cesárea eletiva e a substituição do aleitamento materno (1999; 1999; 2002; Rousseau, Nduati et al. 2003; Read, Cahn et al. 2007). Uma estimativa de 370.000 casos novos de crianças infectadas ocorreu em todo mundo, com uma queda de 24% em relação aos últimos cinco anos (UNAIDS 2010).

As intervenções descritas diminuem substancialmente o risco da transmissão vertical do HIV e estão incorporadas nas recomendações nacionais de manejo da gestante portadora do HIV (Ministério... 2007). Em nosso país, verifica-se a tendência decrescente das taxas de transmissão ao longo dos anos. Entretanto, a transmissão de novos casos de crianças infectadas por transmissão vertical ainda existe. Os estudos nacionais iniciais indicavam taxa de transmissão de aproximadamente 16% (IC95%: 13-20) (Tess, Rodrigues et al. 1998), porém, um declínio significativo tem sido observado nos anos mais recentes, 0,097-8,6% (Nogueira, Abreu et al. 2001; Mussi-Pinhata, Kato et al. 2003; Kreitchmann, Fuchs et al. 2004; Matida, da Silva et al. 2005; Menezes Succi 2007; Kakehasi, Pinto et al. 2008). No ano de 2010

foram registrados 482 casos que correspondem a uma taxa de incidência de 3,5/100.000 habitantes. No ano de 1998 o número de casos nessa faixa etária foi de 947, com uma taxa de incidência de 5,9/100.000 habitantes. Assim, houve no período uma redução de 40,7% na taxa incidência (Ministério... 2012).

2.2 História da Infecção pelo HIV em Crianças e Adolescentes

Apesar da redução do número de casos novos de HIV em crianças, a disseminação do HIV pelo mundo causou terrível impacto na infância. Estima-se que 2,5 milhões de crianças com menos de quinze anos de idade estejam infectadas (UNAIDS 2010). No Brasil, até 2011, 32.409 casos de crianças de zero a dezenove anos haviam sido registrados pelo Ministério da Saúde (Ministério... 2012).

Na ausência de internação a progressão da doença em crianças infectadas verticalmente pelo HIV segue padrão bimodal: precoce; com mediana de idade de início dos sintomas aos quatro meses de idade e tardia; com mediana de início dos sintomas aos seis anos de vida. Raramente as crianças infectadas via perinatal desenvolvem sintomas somente na adolescência (1994; Grubman, Gross et al. 1995; Barnhart, Caldwell et al. 1996). Estima-se que cerca de 20% dos lactentes tenham progressão rápida, falecendo antes de quatro anos de idade, mediana de óbito de onze meses, enquanto a maioria das crianças tem início tardio dos sintomas sobrevivendo por mais de cinco anos (Auger, Thomas et al. 1988; Blanche, Tardieu et al. 1990; Gray, Newell et al. 2001).

A idade de aquisição do HIV é o principal determinante do curso clínico subsequente da doença em crianças. Desta forma, o momento da transmissão do HIV tem implicações para a progressão clínica da doença, sendo as crianças infectadas mais precocemente intra útero; aquelas de pior prognóstico e com progressão clínica mais rápida (Scott, Hutto et al. 1989;

Bryson, Luzuriaga et al. 1992; Tovo, de Martino et al. 1992; Turner, Denison et al. 1993).

Outros fatores que podem contribuir para as diferenças na progressão da doença na população pediátrica incluem doenças infecciosas frequentes, desnutrição, aleitamento materno, qualidade de resposta imune, carga viral elevada nos primeiros meses de vida, genótipo e fenótipo do vírus e fatores maternos tais como estágio avançado da doença, carga viral elevada e constituição genética individual (Obimbo, Mbori-Ngacha et al. 2004). Embora as crianças infectadas tenham risco de desenvolver algumas manifestações da infecção pelo HIV precocemente, os sintomas graves relacionados ao vírus se tornaram menos frequentes com o aumento da idade (1994).

O conhecimento dos diferentes mecanismos de progressão da doença em crianças infectadas pelo HIV é de suma importância para o planejamento das intervenções, tais como profilaxia de infecções oportunistas e terapia antirretroviral.

A introdução de esquemas antirretrovirais (ARVs) somada às ações de prevenção e controle da infecção pelo HIV tem reduzido a taxa de transmissão vertical, além do aumento do número de crianças infectadas pelo HIV que atualmente sobrevivem até a adolescência (Laufer and Scott 2000; Selik and Lindegren 2003). Essa melhoria nos cuidados aos pacientes levou a mudanças na progressão clínica da doença resultando em menor morbidade e mortalidade (Ministério... 2009).

Estudos em países em desenvolvimento têm mostrado quedas nos níveis de morbidade, mortalidade e hospitalizações (Candiani, Pinto et al. 2007; Puthanakit, Aupibul et al. 2007). O tratamento aumenta a contagem de linfócitos CD₄ (LT CD₄), diminui a replicação viral e restaura o sistema imunológico e, como resultado remete também à redução na incidência de infecções oportunistas (Sanchez, Ramos Amador et al. 2003). No Brasil, o número de óbitos em jovens no ano de 1998 a 2009 foi de 7.443, sendo que nos últimos dez anos o país registrou uma média de 589 óbitos por ano entre

os jovens apresentando uma redução de 31,6% no coeficiente de mortalidade de 1999 (1,9 óbitos por 100.000 habitantes) para 2009 (1,3/100.000 habitantes) (Ministério... 2010).

Atualmente existem trinta e quatro drogas antirretrovirais aprovadas pela *Food and Drug Administration* (FDA) para uso em adultos infectados pelo HIV, vinte e oito das quais foram aprovadas para uso em crianças e adolescentes (FDA 2011). Atualmente o Ministério da Saúde do Brasil disponibiliza vinte drogas para uso pediátrico (Ministério... 2009). As drogas antirretrovirais podem ser divididas em seis grandes classes: inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos ou nucleotídeos (ITRNs), inibidores da transcriptase reversa não-análogos de nucleosídeos (ITRNNs), inibidores da protease (IP), inibidores de fusão, inibidores de citocinas e inibidores de integrase (Fraaij, van Kampen et al. 2005; Oleske 2006; FDA 2011).

Em 1987 foi desenvolvida a Zidovudina, tornando-se a primeira medicação para AIDS, com o uso pediátrico licenciado somente a partir de 1990. Em seguida, ITRNNs foram desenvolvidos. E no ano 1996 novas drogas antirretrovirais foram introduzidas e representadas pelos IPs, sendo liberados para a população pediátrica somente em março de 1997 (Pham and Bartlett 2001).

Com a introdução dos IPs, a mortalidade caiu de 5,3% para 0,7% entre os anos de 1996 e 1999 em crianças e adolescentes HIV-infectadas, sendo estas capazes de tolerar tratamento crônico com três drogas de pelo menos duas das principais classes de antirretrovirais (Gortmaker, Hughes et al. 2001). O marco em questão foi atribuído à diminuição na carga viral e a consequente reconstituição do sistema imune e redução drástica nas infecções oportunistas que antes eram frequentemente a causa de morte precoce nas crianças infectadas pelo HIV no período perinatal (Viani, Araneta et al. 2004; Gona, Van Dyke et al. 2006).

A combinação dessas novas classes de drogas passou a ser chamada Terapia Antirretroviral Altamente Ativa (do inglês *Highly Active Antiretroviral Therapy* – HAART) que consiste da combinação de inibidores de protease e transcriptase reversa (Pham and Bartlett 2001).

Com o advento da terapia antirretroviral combinada (TARVc), observou-se um profundo impacto na história natural da infecção pelo HIV. Na última década o tratamento da AIDS adquiriu avanços importantes após a introdução da TARVc. Os IPs no tratamento destes pacientes permitiram o controle mais efetivo da infecção, restauração da imunidade e uma redução importante da morbimortalidade da doença. Dessa forma o emprego de combinações terapêuticas contendo drogas da classe dos IPs proporcionou benefício significativo para as crianças infectadas pelo HIV com alterações clínicas ou imunológicas da infecção, particularmente quando esquemas mais potentes se tornaram disponíveis (FDA 2008). Além de uma importante e sustentada supressão na replicação viral, elevando a sobrevida e a qualidade de vida desses pacientes soropositivos (Palella, Delaney et al. 1998). O uso de TARVc em lactentes, crianças e adolescentes reduziu também a morbidade e a mortalidade, além de promover a qualidade de vida de pacientes com HIV adquirido no período perinatal, tornando a infecção uma doença crônica, com os lactentes infectados agora sobrevivendo até a terceira década de vida (Brogly, Williams et al. 2005).

A TARVc com três drogas antirretrovirais, incluindo duas classes de fármacos diferentes foi o tratamento inicial recomendado para crianças e adolescentes com infecção pelo HIV. O objetivo principal da terapia antirretroviral em crianças e adolescentes é a supressão máxima e sustentada da replicação viral. A literatura demonstra que essa é a melhor estratégia para maximizar a supressão da replicação viral, preservar e ou restaurar o sistema imunológico, retardar a progressão da doença, manter ou retomar o crescimento e desenvolvimento, reduzir morbidade e mortalidade. Procedimentos associados à melhor qualidade de vida (Ministério... 2009). No entanto, a TARV não erradica o HIV, por isso seu uso deve ser contínuo e

prolongado, almejando uma contínua avaliação entre os riscos e benefícios da terapia.

De acordo com a Organização Mundial de Saúde até o ano de 2009, cinco 5.254.000 pessoas usavam a terapia antirretroviral, um aumento de 1,2 milhões em comparação com 2008. Crianças menores de quinze anos tiveram um aumento do uso de terapia de 29% entre 2008 e 2009; 356.400 crianças haviam recebido terapia até o final de 2009, contra 275.300 em 2008 (UNAIDS 2010). No Brasil desde o ano de 1996, o Ministério da Saúde disponibiliza os ARVs para todos que necessitam do tratamento. Segundo dados do Ministério da Saúde, cerca de 200.000 pessoas recebem regularmente os medicamentos para tratar a doença (Ministério... 2009).

2.3 Aspectos Nutricionais

2.3.1 Crescimento

O crescimento e o desenvolvimento são eixos referenciais para todas as atividades de atenção à criança e ao adolescente sob os aspectos biológico, afetivo, psíquico e social.

Considera-se o crescimento como aumento do tamanho corporal; portanto, o mesmo cessa com o término do aumento em altura. É considerado como um dos melhores indicadores de saúde da criança. O crescimento sofre influências de fatores intrínsecos (genéticos, metabólicos e malformações) e de fatores extrínsecos, destacando a alimentação, a saúde, a higiene, a habitação e os cuidados gerais com a criança (WHO 1995). Dessa forma o crescimento reflete as condições de vida da criança no passado e no presente.

A antropometria é um indicador suficiente para a avaliação do estado nutricional infantil em inquéritos epidemiológicos e em abordagens individuais. A disponibilidade de dados antropométricos como peso e altura, o

sexo e a idade da criança permite caracterizar seu estado nutricional e a prevalência global de déficit e excessos antropométricos (WHO 1995).

A Organização Mundial de Saúde recomenda que dados antropométricos sejam comparados com as curvas de crescimento, representada por diferentes regiões do mundo, com participação dos seguintes países: Brasil (Pelotas), Ghana (Accra), Índia (Nova Delhi), Noruega (Oslo), Oman (Muscat) e Estados Unidos (Davis) (WHO 2006). Os resultados foram apresentados na forma de escores-z representando o número de desvios-padrão pelo qual um dado valor antropométrico se distancia dos valores antropométricos médios para idade e sexo, considerando-se que crianças e adolescentes com índices inferiores a dois desvios padrão apresentam déficits antropométricos (WHO 1995).

Os indicadores antropométricos, incluindo peso para a idade (P/I), peso para comprimento e/ou altura (P/A), comprimento e/ou altura para a idade (A/I) e índice de massa corporal (IMC) por idade (IMC/I), são utilizados como indicadores diretos para avaliar o estado nutricional da criança e do adolescente (WHO 2006). O primeiro indicador P/I reflete a relação entre massa corporal atingida e a idade, e constitui-se num instrumento útil para avaliações contínuas do processo nutricional e de crescimento. O segundo indicador P/A avalia o peso corporal em relação ao comprimento do corpo e seu déficit indica um comprometimento recente do estado nutricional (subnutrição aguda). O terceiro indicador A/I mede o crescimento linear e seu comprometimento indica subnutrição crônica provocada por alterações acumulativas de longo prazo na situação nutricional e da saúde em geral. O IMC/I permite monitorizar o estado de nutrição, identificando não só as crianças e adolescentes já obesos, mas também aqueles em risco de virem a sê-lo (WHO 1986).

A velocidade de crescimento é particularmente elevada até os dois primeiros anos de vida com declínio gradativo e pronunciado até os cinco anos. A partir desta idade, a velocidade de crescimento é praticamente constante até o início do estirão da adolescência. (Ocorrência notada em torno dos onze

anos de idade nas meninas e dos treze anos nos meninos) (Ministério... 2002).

No entanto, em ocorrência de doenças infecciosas e/ou problema social, percebe-se uma desaceleração no ritmo de crescimento normal. Entretanto corrigida a causa e se as condições ambientais forem adequadas, observa-se um aumento da velocidade de crescimento superior ao esperado para a idade, como um crescimento compensatório. Esse fenômeno é observado em reabilitação de crianças com desnutrição grave, principalmente nas menores de dois anos. Após essa idade, nota-se que o fenômeno do crescimento compensatório apesar de ativado é bem menos intenso. Essa grande vulnerabilidade biológica exige uma medida extremamente importante; o acompanhamento sistemático do crescimento da criança nessa fase da vida. Atividades de recuperação nutricional devem priorizar crianças menores de vinte e quatro meses para permitir uma total recuperação e prevenção de problemas futuros (Ministério... 2002). Assim, as infecções repetidas podem levar ao retardo do crescimento e à desnutrição que, por sua vez é responsável pela maior vulnerabilidade das crianças aos episódios infecciosos mais graves e de maior duração, caracterizando assim; uma ação sinérgica.

2.3.1.1 Crescimento e HIV/AIDS

A subnutrição protéico-calórica é encontrada frequentemente na AIDS e pode ocorrer precocemente (Beach, Mantero-Atienza et al. 1992). Praticamente todos os pacientes com AIDS são acometidos pela perda de peso. Vários estudos têm confirmado a forte relação entre o estado nutricional e a progressão da infecção pelo HIV (McCorkindale, Dybevik et al. 1990; Ysseldyke 1991; 1995; Tang, Jacobson et al. 2005; Mangili, Murman et al. 2006).

A síndrome consumptiva pode ser definida como a redução involuntária de 10% ou mais do peso corporal habitual, acompanhada de diarreia e/ou febre e/ou fraqueza crônica (Davidhizar and Dunn 1998). Os pacientes sofrem

grande redução de massa magra, diminuição de todos os compartimentos corporais e depleção da massa celular (Kotler 2000).

A etiologia da desnutrição associada a AIDS pode ocorrer devido às mudanças na absorção de nutrientes, ingestão alimentar e no gasto energético (Kotler 2000). Além disso, diversas situações associadas a AIDS, como febre e infecções elevam o gasto energético. O hipermetabolismo aumenta o requerimento nutricional do paciente contribuindo ainda mais para a desnutrição. Por outro lado, o efeito sinérgico entre a desnutrição e a infecção também contribui para o aumento da gravidade da doença. Associada a desnutrição, a deficiência de vitaminas e minerais acentua as alterações imunológicas do paciente infectado pelo HIV. A deficiência em micronutrientes é frequente em indivíduos infectados pelo HIV, podendo afetar a função imunológica bem como a progressão da doença (Baum and Shor-Posner 1997).

O ganho lento de peso e o crescimento insuficiente são manifestações comuns em crianças infectadas pelo HIV, apresentando desta forma, uma diminuição precoce e progressiva no crescimento linear e no índice de massa corporal, além de uma redução mantida nos índices antropométricos comparados aos pacientes não infectados. Cerca de 50% destas crianças sem uso de antirretroviral tem crescimento anormal (Arpadi 2000; Chantry, Byrd et al. 2003).

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 (Guillen, Ramos et al. 2007). O funcionamento anormal da tireoide, dos hormônios de crescimento, do metabolismo lipídico assim como o gasto anormal de energia durante o repouso também podem contribuir para o baixo crescimento (Verweel, Van Rossum et al. 2002).

Observa-se que o crescimento deficiente precede e pode contribuir para progressão da imunodeficiência e das infecções oportunistas em pacientes

infectados pelo HIV, sendo o fator preditivo mais fortemente associado à progressão da infecção pelo HIV (Brettler, Forsberg et al. 1990).

A avaliação de crescimento de crianças infectadas pelo HIV é importante tanto para determinar o estágio e o prognóstico da doença como para avaliar a eficácia e toxicidade de terapias antirretrovirais e estudar as implicações nutricionais da infecção (Carey, Yong et al. 2004).

O tratamento adequado de lactentes, crianças e adolescentes com HIV exige que sejam considerados diversos fatores específicos a essas populações, inclusive diferenças na farmacocinética dos medicamentos e nos marcadores virológicos ou imunológicos em comparação aos pacientes mais velhos, além de questões de adesão relacionadas à idade (Oleske 2006). A determinação das respostas imunológicas ou virológicas é essencial para monitorar e modificar o tratamento antirretroviral; tanto em crianças, adolescentes e também em adultos infectados (Oleske 2006).

Crianças que foram tratadas no passado com monoterapia ou terapia dupla mostravam melhora temporária do ritmo de crescimento (Buonora, Nogueira et al. 2008; Kabue, Kekitiinwa et al. 2008). A TARVc resultou em aumento duradouro do peso e da altura das crianças infectadas. Esse aumento, no entanto não chegou a alcançar valores considerados normais (Buonora, Nogueira et al. 2008; Fausto, Carneiro et al. 2009).

A doença clínica avançada na avaliação basal tem se correlacionado ao maior incremento de peso e altura após a introdução da TARVc. A infecção avançada não impossibilita que a recuperação do crescimento ocorra de forma satisfatória após a instituição do tratamento, de forma que os benefícios podem ser observados mais nitidamente nesse grupo de pacientes (Verweel, van Rossum et al. 2002; Guillen, Ramos et al. 2007).

No estudo realizado por Nadal et al. (Nadal, Steiner et al. 1998), avaliando o efeito da terapia antirretroviral associada a um IP em trinta e seis crianças, observou-se melhora no crescimento, embora não tenha resultado em

redução de carga viral plasmática e em aumento significativo de CD4. No estudo realizado com vinte e duas crianças, Thuret et al. (Thuret, Michel et al. 1999) não se observou alterações significativas quanto ao peso e altura durante a terapia tripla, não sendo encontrada associação entre supressão viral e mudanças no escore de peso. No entanto, este fato pode ser explicado pelo pequeno tamanho da amostra, apesar de resultados similares terem sido relatados em pacientes adultos recebendo terapia antirretroviral (Teixeira, Trylesinski et al. 1997).

Crianças mais jovens também podem apresentar maior recuperação da altura após o início da TARVc (Guillen, Ramos et al. 2007). Nachman et al. (Nachman, Lindsey et al. 2005) relatam que crianças menores de dois anos apresentaram maiores escores z de altura durante a terapia. O ganho de peso mais pronunciado em pacientes de menor idade também tem sido descrito (Eley, Nuttall et al. 2004; Fassinou, Elenga et al. 2004). A TARVc baseada em IP tem sido associada a melhores respostas clínicas e laboratoriais (Lindsey, Hughes et al. 2000; Resino, Larru et al. 2006). Assim, a maioria dos trabalhos ressalta que a escolha do esquema antirretroviral não deve se basear na eficácia do esquema apenas, mas também em fatores como perfil de segurança das drogas, custo e qualidade de vida (Resino, Larru et al. 2006).

Miller et al. (Miller, Mawn et al. 2001) em um estudo longitudinal prospectivo avaliou o efeito do IP sobre o crescimento de sessenta e sete crianças infectadas e utilizando análise de regressão com medidas repetidas, demonstraram que o IP tem efeito significativo no escore-z de peso, peso-idade e circunferência muscular do braço, concluindo que além da redução significativa da carga viral, o IP em crianças tem efeito positivo nos parâmetros de crescimento.

Atualmente observa-se uma melhoria no padrão de crescimento de crianças infectadas, sob TARVc, diferentemente de trabalhos históricos apontando para a deficiência de crescimento (Halsey, Boulos et al. 1990; Miller, Evans et al. 1993; Moye, Rich et al. 1996; Carey, Yong et al. 1998). Dados da literatura

sugerem que o tratamento com IP tem efeitos benéficos no crescimento de crianças infectadas pelo HIV (Melvin, Mohan et al. 1997; Dreimane, Nielsen et al. 2001), no entanto outros estudos não demonstram melhora do crescimento associada ao regime antirretroviral com IP (Nachman, Lindsey et al. 2005)⁸³. Mangili et al (Mangili, Murman et al. 2006) sugerem que o uso da TARVc não eliminou a perda de peso em crianças infectadas pelo HIV.

O crescimento parece ser um dos indicadores mais sensíveis de progressão da doença em crianças vivendo com HIV (Chearskul, Chotpitayasunondh et al. 2002). Mesmo em crianças que estão em uso de antirretrovirais, a redução da velocidade de crescimento é um indicador de pobre prognóstico. Adicionalmente, o ganho de peso é um indicador importante da eficácia da terapia antirretroviral (Verweel, van Rossum et al. 2002). Desse modo, os métodos antropométricos são úteis para monitorar a evolução da doença e avaliar os tratamentos adotados.

2.3.2 Perfil Lipídico

No início da terceira década da pandemia de HIV/AIDS, um grande número de reflexões e questionamentos modificaram as diretrizes do tratamento com ARVs. A combinação de ARVs disponíveis para TARVc não foi capaz de erradicar o HIV, e mesmo a supressão da replicação viral nem sempre é alcançada (Dornadula, Zhang et al. 1999; Furtado, Callaway et al. 1999). Inclusive adultos com boa resposta imunológica e virológica em uso de TARVc apresentaram duração aproximada da supressão viral em torno de dois anos (Condra 1998). Além disso, adesão, efeitos colaterais e a toxicidade das drogas, como a lipodistrofia e hiperglicemia, interferem na qualidade de vida, principalmente em pacientes assintomáticos (Hirschel and Francioli 1998).

Pesquisas evidenciam que o uso prolongado da TARVc, particularmente dos IPs tem um impacto importante no estado nutricional de seus usuários. Antes da chamada era-TARVc, a perda de peso e a desnutrição, consequências das infecções oportunistas, eram os elementos causadores de maiores

problemas nutricionais (Dworkin, Wormser et al. 1990; Scevola, Di Matteo et al. 2000). Atualmente o ganho de peso, a redistribuição de gordura e a obesidade são problemas nutricionais que os indivíduos com HIV/AIDS em uso da TARVc apresentam (Shevitz and Knox 2001).

Os benefícios da TARVc são acompanhados por inúmeros efeitos colaterais decorrentes destes medicamentos, principalmente as alterações metabólicas. Dentre as alterações metabólicas relatadas destacam-se a resistência insulínica, a intolerância a glicose, a lipodistrofia e as dislipidemias. São esses os fatores de risco reconhecidos para a doença cardiovascular (Carr and Cooper 1998; Hadigan, Meigs et al. 2001; Montessori, Press et al. 2004). O conjunto das alterações em questão é conhecido como síndrome lipodistrófica do HIV (SLHIV) (Valente, Reis et al. 2005).

A lipodistrofia do HIV é caracterizada pela redistribuição da gordura corporal em pacientes soropositivos e pode ser classificada clinicamente em três categorias: lipoatrofia (redução da gordura em regiões periféricas como braços, pernas, face e nádegas); lipohipertrofia (acúmulo de gordura na região abdominal, presença de gibosidade dorsal, ginecomastia e aumento das mamas em mulheres); forma mista (associação de componentes das duas formas descritas) (Thiebaut, Daucourt et al. 2000).

A fisiopatologia da SLHIV ainda não foi totalmente elucidada. Dados da literatura demonstram algumas hipóteses através de diferentes mecanismos; a ação dos IPs e ITRNs na gênese desta síndrome. Postula-se que os ITRNs causem lesão mitocondrial em diferentes linhagens celulares, alterando desse modo, sua função. E dentre os eventos adversos secundários, a diminuição da função mitocondrial estão; acidose láctica, neuropatia periférica, miopatias, esteatose hepática, hipogonadismo, diabetes, anemia e lipoatrofia (Cossarizza and Moyle 2004). Alguns IPs prejudicam a diferenciação dos pré-adipócitos, levando a apoptose dos adipócitos subcutâneos, conforme demonstrado em biópsias musculares de indivíduos usuários de IP (Domingo, Matias-Guiu et al. 1999). *In vitro*, os IPs e ITRNs aumentam a expressão e a secreção de citocinas pró-inflamatórias (TNF α , IL-6 e L-1 β) envolvidas na

modificação da função dos adipócitos e na redução da adiponectina. Essas alterações na diferenciação dos adipócitos, resistência a insulina, apoptose e lipoatrofia provavelmente resultam na diminuição da secreção da adiponectina e no aumento dos ácidos graxos livres por resistência insulínica no tecido adiposo (Lagathu, Kim et al. 2005).

A prevalência da SLHIV em crianças infectadas pelo HIV varia entre 10 % a 53,3% (Werner, Pone et al.; Taylor, Worrell et al. 2004; Beregszaszi, Dollfus et al. 2005; Sarni, Souza et al. 2009).

Estudos têm demonstrado a ocorrência de várias anormalidades no metabolismo de lipídeos em crianças e adolescentes infectados com HIV após o início da TARVc (McComsey and Leonard 2004; Farley, Gona et al. 2005; Carter, Wiener et al. 2006). As alterações iniciais do perfil lipídico observadas em pacientes infectados pelo HIV são: reduções no nível de lipoproteína de densidade alta (HDL-c) e discreta elevação de triglicérides (Sposito, Caramelli et al. 1998). A progressão da dislipidemia encontrada nestes pacientes geralmente é do tipo mista, caracterizada por níveis de triglicérides notavelmente elevados, aumento de colesterol total e de lipoproteína de densidade baixa (LDL-c) plasmáticos e redução de HDL-c (Sprinz, Lazzaretti et al.; Dube and Sattler 1998).

Antes mesmo da introdução da TARVc, existiam relatos de altos níveis de triglicérides e colesterol entre pacientes soropositivos (Grunfeld, Kotler et al. 1989), entretanto após sua utilização, novas alterações no metabolismo lipídico passaram a ser observadas (Carr, Samaras et al. 1998; Periard, Telenti et al. 1999; Carr and Cooper 2000). A dislipidemia associada à infecção pelo HIV caracteriza-se por baixos níveis séricos de HDL-c e elevação de colesterol total, LDL-c e triglicérides, constituindo perfil lipídico sabidamente aterogênico (Montessori, Press et al. 2004). As alterações em questão apontam para o efeito da ativação imune crônica isolada sobre o metabolismo de lipídeos. Um mecanismo sugerido inclui o efeito das citocinas pró-inflamatórias (como uma reação à infecção viral crônica) sobre as vias lipídicas (tais como a ativação da lipoproteína lipase). Após a introdução dos

IPs ocorreu um aumento de 20% a 50% nos níveis lipídicos das crianças infectadas pelo HIV (Miller). As similaridades entre as proteínas das células hospedeiras e a protease do HIV-1 podem ser responsáveis pelos efeitos dos IPs sobre os níveis lipídicos. Outros fatores relacionados à hiperlipidemia incluem supressão viral bem-sucedida, melhores contagens de linfócitos T CD4 e fatores demográficos (Miller, Orav et al. 2008). Os estudos sugerem, pois que a etiologia da dislipidemia pode estar relacionada com a infecção pelo HIV e/ou com os ARVs (Giuliano Ide and Caramelli 2008; Miller, Orav et al. 2008; Aldrovandi, Lindsey et al. 2009).

Observa-se em alguns estudos com adultos e crianças que a TARVc com zidovudina, lamivudina, estavudina ou inibidores de transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos está associada com a ocorrência de dislipidemia (Mulligan, Grunfeld et al. 2000; Saves, Raffi et al. 2002; Chantry, Hughes et al. 2008). Contudo as anormalidades nos níveis plasmáticos de lipídeos parecem ser mais prevalentes na população pediátrica que recebe regime terapêutico baseado em IP (Brewinski, Megazzini et al.; Melvin, Lennon et al. 2001; Lainka, Oezbek et al. 2002; Temple, Koranyi et al. 2003; Tassiopoulos, Williams et al. 2008; Kim, Zaoutis et al. 2009).

A prevalência de hipertrigliceridemia em crianças infectadas pelo HIV em uso de TARVc varia entre 13 a 67% (Werner, Pone et al.; 2004; Beregszaszi, Dollfus et al. 2005; Carter, Wiener et al. 2006; Aldrovandi, Lindsey et al. 2009). Alguns estudos de coorte relatam que a prevalência de níveis elevados de colesterol varia entre 13% a 75% (Jaquet, Levine et al. 2000; Brambilla, Bricalli et al. 2001; Amaya, Kozinetz et al. 2002; Farley, Gona et al. 2005). Um estudo transversal na população brasileira que avaliou quarenta e três crianças infectadas com o HIV encontrou prevalência de dislipidemia de 88,3% (Werner, Pone et al.). Sarni et al. (Sarni, Souza et al. 2009) encontraram uma prevalência de 60% de dislipidemia em trinta crianças e adolescentes infectadas pelo HIV em uso de TARVc. Contri et al. (Contri, Berchielli et al.) avaliaram cinquenta e nove crianças durante seis meses de seguimento e observaram aumento significativo de triglicérides e LDL-c associado ao uso de IPs.

Cheseaux et al. (Cheseaux, Jotterand et al. 2002) concluíram que crianças infectadas pelo HIV tratadas com TARVc tem elevações em seus níveis de colesterol semelhantes aos observados em pacientes heterozigotos para hipercolesterolemia familiar e, portanto, têm risco semelhante de doença aterosclerótica prematura.

Antes do advento da TARVc, as manifestações cardiovasculares mais comuns incluíam cardiopatia dilatada, endocardites, miocardites, pericardites, insuficiência cardíaca congestiva direita causada por hipertensão pulmonar, alterações no sistema de condução do coração e neoplasias infiltrativas como linfoma de Karposi (Yunis and Stone 1998; Rerkpattanapipat, Wongpraparut et al. 2000). Desde a introdução da TARVc, observa-se um declínio das patologias citadas e o surgimento de artigos relatando a ocorrência de doença arterial coronariana em pacientes soropositivos jovens em uso de IP (Henry, Melroe et al. 1998; Rickerts, Brodt et al. 2000). Na era pré-TARVc, aproximadamente 10% a 25% das crianças infectadas pelo HIV apresentavam sintomas cardiovasculares (Luginbuhl, Orav et al. 1993), entretanto na era TARVc, anormalidades ecocardiográficas específicas associadas as terapias tem sido descritas (Zareba, Lavigne et al. 2004). Esses fenômenos ocorrem como resultado da inflamação crônica e da lesão do endotélio e, especificamente com relação ao HIV, resultam do estresse oxidativo devido a TARVc ou do efeito citopático direto do vírus (Verkauskiene, Dollfus et al. 2006). Além disso, a dislipidemia, a resistência à insulina e a inflamação crônica também contribuem para o dano endotelial, que por sua vez, leva a alterações ateroscleróticas.

A literatura evidencia (Werner, Pone et al.; Giuliano Ide, de Freitas et al. 2008; Miller, Orav et al. 2008) que crianças infectadas pelo HIV e em uso de TARVc desenvolvem anormalidades metabólicas que podem predispor-las a doença cardiovascular precoce como: alterações da composição corporal, alterações lipídicas, metabolismo anormal de glicose e anormalidades vasculares. Todos esses fatores levam ao risco aumentado da doença cardiovascular. Seus efeitos colaterais representam um desafio para o

manejo do tratamento, o qual é baseado em adequação da dieta, atividade física e controle de peso; eventualmente, podem ser utilizados medicamentos com estatinas, resinas, ezetimiba e fibratos (Giuliano Ide and Caramelli 2008).

Segundo a I Diretriz Brasileira para a Prevenção da Aterosclerose na Infância e Adolescência (Giuliano Ide, Caramelli et al. 2005), deve-se solicitar perfil lipídico para crianças de dois a dez anos de idade quando houver; pais e avós com história de aterosclerose precoce; parentes de primeiro grau com valores de colesterol total 240 mg/dL e de triglicérides 400 mg/dL; outros fatores de risco (diabetes melito, infecção pelo HIV, síndrome nefrótica, lúpus eritematoso sistêmico); história positiva de pancreatite aguda, xantomas eruptivos em tornozelos, arco corneano palpebral, face dorsal das mãos e joelhos; e história familiar desconhecida. Para a avaliação dos resultados do perfil lipídico, são considerados os valores de referência descritos no Quadro 1.

Quadro 1. Valores de referência para lipídeos em crianças e adolescentes

Lípides	Desejável (mg/dL)	Limítrofe (mg/dL)	Aumentado (mg/dL)
Colesterol Total	< 150	150 a 169	≥ 170
LDL-c	< 100	100 a 129	≥ 130
HDL-c	≥ 45	-	-
Triglicérides	< 100	100 a 129	≥ 130

Fonte: (Giuliano Ide, Caramelli et al. 2005).

O tratamento é baseado no risco individual e perfil lipídico, portanto todas as crianças com LDL-c ≥ 130 mg/dL devem ser acompanhadas. A primeira opção seria a dieta com baixos teores em gordura saturada e colesterol. As recomendações de uso de fármacos são reservadas, exclusivamente, para as crianças com idade ≥ que 10 anos que apresentam níveis de LDL-c persistentemente elevados, a despeito da orientação nutricional. Os valores de referência do LDL-c para a intervenção com hipolipemiantes dependem

dos fatores de risco presentes, da história familiar e da magnitude da elevação do LDL-c (Giuliano Ide, Caramelli et al. 2005).

Tendo em vista o aumento do acesso ao tratamento antirretroviral e que a sobrevivência das crianças e adolescentes infectadas com HIV tende a aumentar, seria necessário o conhecimento das possíveis alterações no perfil lipídico neste grupo etário, almejando evitar potenciais complicações de longo prazo, como doenças cardiovasculares.

3 OBJETIVOS

Geral

Avaliar longitudinalmente o crescimento e os níveis séricos de triglicérides e colesterol de crianças e adolescentes infectados pelo Vírus da Imunodeficiência Humana, em uso de terapia antirretroviral atendidos em Centro de Referência em Belo Horizonte.

Específicos

1. Identificar fatores demográficos e clínicos associados às alterações longitudinais dos escores-z peso-idade, altura-idade e IMC-idade de crianças e adolescentes infectados pelo Vírus da Imunodeficiência Humana em uso de terapia antirretroviral atendidos em Centro de Referência em Belo Horizonte.
2. Identificar fatores demográficos, clínicos e antropométricos associados às alterações longitudinais dos níveis séricos de triglicérides e colesterol de crianças e adolescentes infectados pelo Vírus da Imunodeficiência Humana em uso de terapia antirretroviral atendidos em Centro de Referência em Belo Horizonte.

4 POPULAÇÃO E MÉTODOS

O presente trabalho encontra-se inserido em um projeto de pesquisa do grupo de AIDS Materno-Infantil da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG). Criado em 1983, o Centro de Treinamento e Referência em Doenças Infecto-Parasitárias (CTR/DIP) é referência municipal e estadual para o tratamento de HIV/AIDS e outras doenças infecto-parasitárias. A equipe de saúde CTR/DIP é multidisciplinar e atualmente é composta por médicos, incluindo infectologistas clínicos e pediátricos, ginecologistas e dermatologistas, odontólogos, enfermeiras, nutricionista (inserção em 2010), assistentes sociais, psicólogas, psicopedagoga e auxiliares de enfermagem. A Unidade Pediátrica do CTR/DIP desde a sua implantação (1989), atendeu aproximadamente 2.745 crianças e adolescentes até 2008, com histórico de exposição ao HIV. Entre fevereiro de 1989 até maio de 2008, 475 crianças infectadas pelo HIV haviam sido atendidas no CTR, sendo que 334 ainda estavam em acompanhamento (perda de seguimento de 52 crianças; 31 transferidas a outro serviço e 58 óbitos). Atualmente são admitidas cerca de dez crianças por mês para acompanhamento clínico e ambulatorial devido à exposição vertical ao HIV, encaminhadas da região metropolitana de Belo Horizonte e de outras cidades do estado de Minas Gerais. As avaliações clínicas e laboratoriais do CTR/DIP são realizadas mensalmente no primeiro semestre de vida e trimestralmente após o tempo referido, ou a intervalos menores a critério médico, dependendo da evolução do paciente.

4.1 Delineamento e População do estudo

O estudo longitudinal em questão foi realizado com as crianças e adolescentes admitidos no período de 1989 a 2008, de zero até menores de dezenove anos de idade infectados pelo HIV-1, acompanhados no Ambulatório de AIDS Pediátrica do CTR/DIP da Faculdade de Medicina da UFMG.

4.1.1 Critérios de definição da infecção pelo HIV em crianças e adolescentes

As crianças menores de dezoito meses são consideradas infectadas pelo HIV quando apresentam resultado positivo em duas amostras de sangue testadas pelos seguintes métodos: quantificação de RNA viral plasmático (PCR-RNA ou carga viral) ou detecção do DNA pró-viral. Pacientes com idade maior que dezoito meses são considerados infectados quando o diagnóstico é confirmado por meio da realização de um teste de triagem para detecção de anti-HIV1 e anti-HIV2 (ELISA, MEIA, ensaio imunoenzimático por quimiluminescência) em duas amostras de sangue colhidas em momentos diferentes, e pelo menos um teste confirmatório positivo (imunofluorescência indireta, imunoblot, Western Blot, teste de amplificação de ácidos nucléicos/carga viral) e/ou pelos métodos citados anteriormente, conforme rotina do Ministério da Saúde (Ministério... 2009).

4.1.2 Avaliação longitudinal do crescimento das crianças e adolescentes infectados pelo HIV

Até o final de 2008, 475 crianças e adolescentes infectados pelo HIV foram acompanhados no Ambulatório de AIDS Pediátrica do CTR/DIP da Faculdade de Medicina da UFMG. Para essa avaliação foram incluídas as crianças e adolescentes nascidas a termo; 380 e que se infectaram por transmissão vertical; 354. Foram excluídas aquelas com idade gestacional desconhecida; 55. Prematuros; quarenta e todos aqueles com transmissão do HIV por hemoderivados; treze. Por via sexual; dois ou por causa desconhecida; onze. Foram estudadas apenas crianças virgens de tratamento que iniciaram TARVc no período de 1998 a 2008, pois o tratamento prévio com monoterapia ou terapia dupla pode influenciar na resposta à TARVc. Os esquemas terapêuticos foram classificados em TARVc baseado em ITRNN e TARVc com IP, prescritos para 68 e 104 crianças respectivamente. Pacientes que efetuaram troca da medicação antirretroviral para um segundo regime terapêutico foram retirados da análise. O tempo mediano de exposição à TARVc das 172 crianças e adolescentes foi de vinte e seis meses (mín-

máx:0-120,3). As crianças e adolescentes contribuíram com 2.811 medidas de peso e de altura.

4.1.3 Avaliação longitudinal dos níveis séricos de triglicérides e colesterol das crianças e adolescentes infectados pelo HIV.

Das quatrocentas e setenta e cinco crianças e adolescentes infectadas pelo HIV atendidas no Ambulatório de AIDS Pediátrica do CTR/DIP da Faculdade de Medicina da UFMG foram identificados 170 indivíduos que iniciaram seu primeiro esquema TARVc entre 1998 e 2007 e apresentavam medidas basais de triglicérides e colesterol. As crianças que efetuaram troca da medicação antirretroviral para um segundo regime terapêutico, aquelas que foram perdidas de seguimento, os casos de óbito e as com doenças associadas às dislipidemias foram excluídas das análises. Como a exposição prévia com monoterapia ou terapia dupla pode influenciar na resposta à terapia antirretroviral e nos níveis plasmáticos dos lipídeos, optou-se por estudar apenas crianças sem tratamento antirretroviral prévio. Todos os parâmetros avaliados foram medidos no momento basal. O início da TARVc foi definido como o momento em que três ou mais drogas antirretrovirais foram prescritas para o paciente, pertencendo a pelo menos duas classes terapêuticas. Os esquemas terapêuticos foram classificados em TARVc com IP e TARVc baseado em ITRNN, prescritos para 16 e 11 crianças, respectivamente. O número de medidas basais, ou seja, antes do início da TARVc, de TG e CT para as 27 crianças infectadas foram 44 e 39, respectivamente. O número total de medidas de TG e CT no grupo de TARVc/IP foi de 186 e 161, respectivamente. O número total de medidas de TG e CT no grupo de TARVc/ITRNN foi de 167 e 167, respectivamente.

4.2 Coleta dos dados

As informações socioeconômicas são coletadas na primeira consulta médica. As avaliações clínicas e laboratoriais são padronizadas conforme a rotina do serviço com consultas mensais no primeiro trimestre de vida e trimestrais

após este período, dependendo da evolução do paciente ou a critério médico. Os exames laboratoriais: hemograma, bioquímica (glicose, triglicérides, colesterol total, lipoproteína de baixa densidade/LDL-c e lipoproteína de alta densidade/HDL-c) contagem de linfócitos T CD4 e carga viral são realizados no laboratório de referência da Faculdade de Medicina da UFMG.

As informações clínicas e laboratoriais dessa coorte são codificadas e digitadas periodicamente no software Epidata 2.1 (EpiData 2001). Antes da digitação das informações, os registros médicos são revisados por pediatras. O arquivo contendo as fichas de transcrição das informações do prontuário clínico dessa coorte é mantido trancado no Setor de Doenças Infecciosas e Parasitárias da UFMG, sob a responsabilidade do pesquisador que iniciou a coorte. De modo a garantir o sigilo e a confidencialidade das informações, o banco de dados não contém identificação nominal.

4.2.1 Dados Antropométricos

As medidas antropométricas de peso e de altura, existentes nos prontuários, foram obtidas em cada visita pelo pediatra responsável pelo atendimento, seguindo procedimentos padronizados (WHO 1995). As crianças e adolescentes foram pesadas em balanças analíticas calibradas periodicamente e com o mínimo de vestimentas e sem sapatos. As crianças foram pesadas em balança Filizola[®] Pediátrica (até vinte e três meses) e Filizola[®] Antropométrica com capacidade para 150Kg e precisão de 100 gramas. O comprimento (até vinte e três meses) e a estatura (vinte quatro meses ou mais) foram medidos utilizando-se antropômetro de madeira do tipo horizontal e antropômetro vertical de 100 a 200 cm, acoplado à balança, respectivamente.

Os escores-z peso-idade, altura-idade e IMC-idade foram calculados utilizando o programa de cálculos antropométricos contido no WHO AnthroPlus (WHO 2009). Este programa utiliza as curvas de crescimento desenvolvidas e adotadas pela Organização Mundial de Saúde (WHO 2006).

O critério utilizado para definir desnutrição foi o ponto de corte para o escore-z peso-idade, altura-idade e IMC-idade menor do que menos dois desvios-padrão (WHO 1995).

4.2.2 Dados Laboratoriais

Os parâmetros bioquímicos determinados neste estudo, dosados a partir do soro no sangue que foi coletado das crianças e adolescentes, foram: colesterol total (CT), LDL-colesterol (LDL-c), HDL-colesterol (HDL-c) e triglicérides (TG).

As medidas de CT, LDL-c, HDL-c e TG foram realizadas de acordo com a rotina do laboratório da UFMG. Os níveis de CT, LDL-c, HDL-c e TG foram medidos utilizando o equipamento automatizado de análises bioquímicas VITROS 5600/5.1FS (Johnson e Johnson Ortho-Clinical Diagnostics, Inc., Rochester, NY, USA).

Os exames bioquímicos foram realizados semestralmente durante o estudo e/ou após qualquer modificação nos esquemas da terapia antirretroviral. Para a coleta do sangue de crianças menores de cinco anos de idade não houve a obrigatoriedade do jejum.

A contagem de LT CD4 foi realizada pelo método de citometria de fluxo. A quantificação do RNA viral (carga viral) foi realizada em amostras de plasma pelo método HIV-1 RNA 3.0 Assay (bDNA 3.0) com limite de detecção de cinquenta cópias/mL.

4.3 Análise Estatística

A fase exploratória de dados foi realizada por meio da obtenção de medidas-resumo e análise gráfica. Para as variáveis contínuas foram calculadas as médias e medianas. O teste de normalidade por meio do teste da curtose e assimetria foi realizado para cada variável resposta, permitindo a escolha do

procedimento estatístico mais adequado. Para comparar médias foi utilizado o teste t de Student e Análise de Variância (ANOVA) e para as medianas, o teste de Wilcoxon (Mann-Whitney) e Kruskal-Wallis. Para comparar proporções foi utilizado o teste do Qui-quadrado e Qui-quadrado de tendência. Para a análise dos dados foi utilizado o pacote estatístico Stata, versão 9.0 (Statacorp 2005) e nível de significância de 5%.

Os indivíduos foram classificados do ponto de vista clínico e imunológico de acordo com os critérios do *Center for Disease Control and Prevention/CDC* 1994 (CDC 1994) (Anexo 1).

Os indivíduos expostos à TARVc foram compostos por pacientes que utilizaram, durante o período do estudo, esquema antirretroviral contendo três ou mais medicamentos, sendo dois inibidores da transcriptase reversa análogos de nucleosídeos (ITRN) associados a um inibidor de protease (IP) (TARVc/IP) ou a um inibidor da transcriptase reversa não análogos de nucleosídeo (ITRNN) ou a combinação de três ITRNs (TARVc/ITRNN). A indicação ficou a cargo do médico assistente para o uso de terapia antirretroviral.

A tendência temporal dos dados e o comportamento longitudinal das variáveis investigadas (antropométricas e níveis séricos de triglicérides e colesterol) das crianças e adolescentes infectados com HIV-1 foram avaliados por meio de tabelas e análise gráfica. As curvas de crescimento e do perfil lipídico foram suavizadas usando o método Lowess (Royston 1991).

Os modelos de escores-z peso-idade e altura-idade, triglicérides e colesterol foram obtidos por regressão linear de efeitos mistos, ajustados por máxima verossimilhança restrita. Foi usada a função xtmixed do Stata *software* para obter as estimativas. A escolha das variáveis a serem incluídas inicialmente nos modelos foi baseada na análise univariada dos dados ($p < 0,25$) e na plausibilidade biológica.

A avaliação dos modelos foi baseada no teste da razão da verossimilhança e no critério de informação Bayesiano (BIC). Após a definição do melhor modelo foi realizada a inclusão de outros efeitos aleatórios que foram avaliados pelo teste de razão de verossimilhança restrita. Após a obtenção do modelo final com efeitos aleatórios foram avaliados os termos de interação. A construção dos modelos de escores-z peso-idade e altura-idade (detalhes da análise estatística) das crianças e adolescentes infectadas da coorte de Belo Horizonte está apresentada no Apêndice 1.

As covariáveis incluídas nas análises foram: tempo de exposição à TARVc (meses), polinomial do tempo de exposição (meses²), escore-z basal do peso-idade e altura-idade, idade categorizada (0=<3anos, 1=3 a <8 anos, 2= \geq 8anos), sexo (0=meninos, 1=meninas), tipo de esquema antirretroviral 1 (0=TARVc/ITRNN e 1=TARVc/IP), tipo de esquema antirretroviral 2 (0=nenhum, 1=TARVc/ITRNN, 2=TARVc/IP), classificação imunológica (0= \geq 25%, 1=15 a 24%, 2=<15%), contagem de LT CD4 (%), carga viral valor \log_{10} (0=<5, 1= \geq 5).

O comportamento longitudinal dos escores-z peso-idade, altura-idade, triglicérides e colesterol não são lineares. Por esse motivo na análise de regressão foi avaliada a inclusão do termo quadrático na variável tempo de exposição. E ainda para os modelos de escores-z peso-idade e altura-idade o tempo de exposição foi centrado na média, 32, para evitar a multicolinearidade.

4.4 Aspectos Éticos

O estudo foi conduzido de acordo com as normas do código de ética para pesquisa em humanos, Conselho Nacional de Saúde, Resolução nº 196/1996. Foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Federal de Minas Gerais e da Prefeitura de Belo Horizonte (ETIC 0026.0.203.000-10) (Anexo 2).

5 RESULTADOS

CAPITULO 1 - Avaliação longitudinal do crescimento da coorte de crianças e adolescentes infectados pelo HIV em Minas Gerais, Brasil

5.1 Distribuição das crianças

A Tabela 1 apresenta as principais características das crianças e adolescentes HIV-infectadas acompanhadas no CTR/DIP, Minas Gerais, da coorte geral e da coorte deste estudo. Das 475 crianças e adolescentes da coorte geral, 91,1% se infectaram por transmissão vertical, 3,6% por hemoderivados, 1,1% por via sexual e 4,2% por causa desconhecida. O nascimento a termo foi observado em 80,0% das crianças e adolescentes; 8,4% nasceram prematuros e 11,6% tinham idade gestacional desconhecida. A maioria dos pacientes (n=375) não possuía indicação para iniciar o tratamento ARV na admissão, monoterapia foi prescrita para vinte e terapia dupla para vinte e sete crianças.

Para este estudo da avaliação longitudinal do crescimento foram incluídas as crianças nascidas a termo e que se infectaram por transmissão vertical. Foram incluídas apenas aquelas que iniciaram seu primeiro esquema TARVc a partir de 1998 e permaneceram sob o mesmo esquema durante o estudo. E destas foram selecionadas apenas aquelas que não efetuaram troca da medicação ARV para um segundo regime terapêutico (Figura 1).

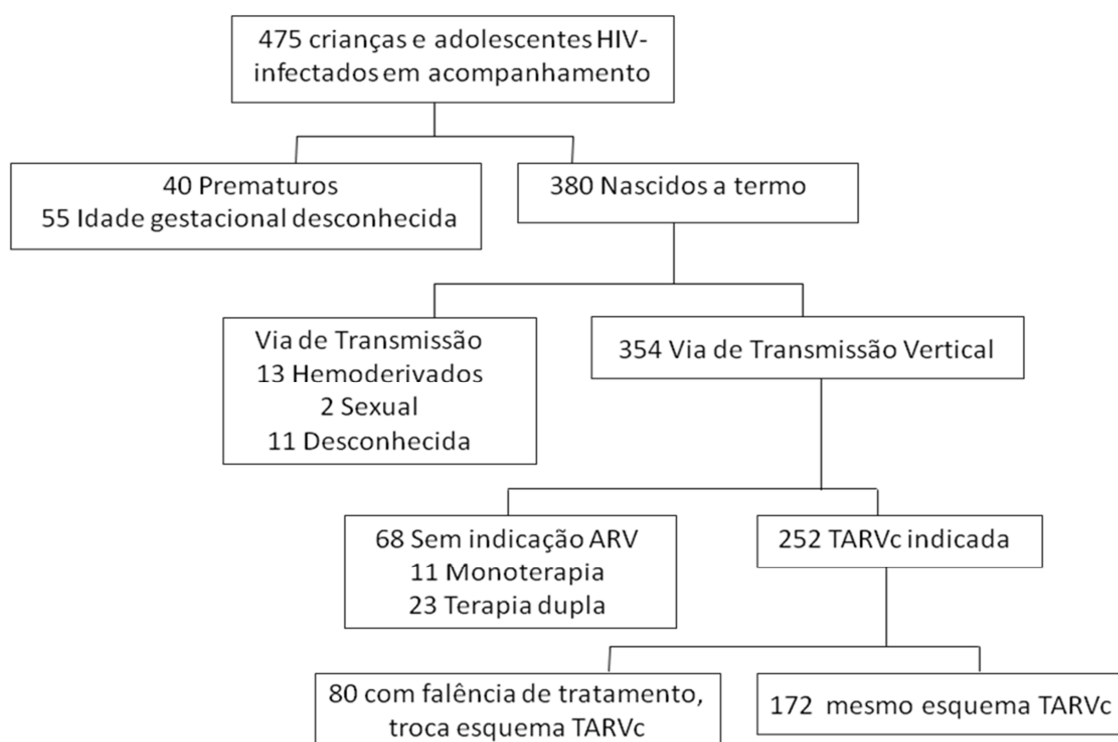


Figura 1. Fluxograma da seleção dos participantes do estudo da coorte aberta de crianças e adolescentes HIV-infectados acompanhados no CTR/DIP, Minas Gerais

Das 475 crianças da coorte geral foram incluídas 172 para a avaliação longitudinal do crescimento. Os esquemas terapêuticos foram classificados em TARVc baseado em ITRNN e TARVc com IP, prescritos para 68 e 104 crianças, respectivamente. O tempo mediano de exposição à TARVc foi 47 meses (mín-máx:0-120,3). A mediana em meses de exposição à TARV com ITRNN e com IP foi 46,7 (mín-máx:0-105,6) e 48,9 (mín-máx:0-120,3), respectivamente ($p=0,6307$).

Ao final da análise, 172 (94,2%) das crianças ainda estavam em acompanhamento no serviço, cinco (2,9%) não retornaram as consultas, duas (1,2%) foram transferidas para outros serviços e três (1,7%) foram a óbito. Dos óbitos observados todos os casos estiveram associados com causas infecciosas como pneumonia, sepse e toxoplasmose cerebral. A mediana em meses do tempo de exposição à TARVc e idade dos óbitos foi 1,6 (mín-máx:0-2,1) e 17 (mín-máx:9,9-136,0), respectivamente.

A progressão para categoria C da infecção e/ou óbito, após o início da TARVc foi observada em apenas sete crianças (4,1%). Destas; três e quatro delas estavam em uso de TARVc com ITRNN e com IP, respectivamente e quatro crianças eram do sexo masculino. As crianças que progrediram para categoria C da infecção e/ou óbito tinham uma mediana de 70,8 (mín-máx:30,7-139,8) meses de idade e estavam expostas à TARVc durante 27,2 (mín-máx:0,6-61,1) meses.

A média dos escores-z peso-idade e altura-idade das crianças da coorte geral se mostrou menor quando comparadas com as crianças da coorte deste estudo. O comprometimento dos escores-z peso-idade e altura-idade (< -2 desvios-padrão) das crianças e adolescentes da coorte deste estudo foi observado em 30,4% e 58,1%, respectivamente, no início da TARVc.

Tabela 1. Características das crianças e adolescentes HIV-infectados acompanhados no CTR/DIP, Minas Gerais, à admissão e após início da TARVc, da coorte geral e da coorte deste estudo, respectivamente

Características	Coorte Geral (1989-2008)	Coorte Estudo (1998-2008)	p
Número de pacientes	475	172	
Sexo (%)			
Masculino	241 (50,7)	95 (55,2)	
Feminino	234 (49,3)	77 (44,8)	0,14
Idade à admissão (meses)			
Média ± DP	40,7 ± 43,7	44,1 ± 37,7	
Mediana (mín-máx)	25,3 (0,03-215,3)	33,0 (0,03-157,4)	0,02
Tempo de seguimento/exposição (meses)			
Média ± DP	71,5 ± 50,4	49,1 ± 32,8	
Mediana (mín-máx)	71,1 (0-199,8)	47,0 (0-120,3)	<0,00001
Evolução Clínica (%)			
Em seguimento	334 (70,3)	162 (94,2)	
Óbito	58 (12,3)	3 (1,7)	
Perda de seguimento	52 (10,9)	5 (2,9)	
Transferência	31 (6,5)	2 (1,2)	<0,00001
Classificação Clínica do HIV (CDC) (%)			
N	109 (22,9)	11 (6,4)	
A/B	225 (47,2)	87 (50,6)	
C	141 (29,7)	74 (43,0)	<0,00001
CD₄ %			
Média ± DP	21,4 ± 11,5	19,3 ± 11,8	
Mediana (mín-máx)	20,2 (0,4-69,0)	18,0 (1,0-58,6)	0,67
Carga Viral (log)			
Média ± DP	4,7 ± 1,4	4,2 ± 1,9	
Mediana (mín-máx)	5,0 (0-7,0)	4,8 (0-7,0)	<0,00001
Escore-z peso-idade			
Média ± DP	-1,6 ± 1,7	-1,4 ± 1,5	
Mediana (mín-máx)	-1,5 (-6,8-2,4)	-1,2 (-5,8-2,9)	0,05
Escore-z altura-idade			
Média ± DP	-1,9 ± 1,7	-1,7 ± 1,5	
Mediana (mín-máx)	-1,8 (-8,1-2,1)	-1,8 (-7,1-1,9)	0,05
TARV (%)			
TARVc / ITRNN	9 (9,0)	68 (39,5)	
TARVc / IP	44 (44,0)	104 (60,5)	0,002

A Tabela 2 mostra as médias dos escores-z peso-idade e altura-idade, respectivamente. Por sexo, tipo TARVc, categoria de CD₄ e carga viral no início da TARVc. A média dos escores-z peso-idade e altura-idade das crianças do sexo feminino que iniciaram TARVc com IP e aquelas com log da carga viral ≥ 5 no início da TARVc foi significativamente menor quando comparadas com as crianças do sexo masculino que iniciaram TARVc com ITRNN e com log < 5 . As crianças que apresentavam imunossupressão grave tinham uma média dos escores-z peso-idade e altura-idade menor quando comparadas com as mesmas do mesmo grupo, no entanto, a diferença não foi significativa.

Tabela 2. Características antropométricas das crianças e adolescentes HIV-infectados, por sexo, tipo TARVc, categoria imunológica e carga viral, no início da TARVc, Minas Gerais, 1998 a 2008

Características	Peso/Idade		Altura/Idade	
	Média \pm DP	p	Média \pm DP	p
Sexo				
Masculino	-1,05 \pm 1,29		-1,41 \pm 1,23	
Feminino	-1,77 \pm 1,69	0,003	-2,05 \pm 1,71	0,005
Terapia Antirretroviral				
TARVc / ITRNN	-1,02 \pm 1,36		-1,25 \pm 1,27	
TARVc / IP	-1,58 \pm 1,58	0,02	-1,99 \pm 1,55	0,001
Categoria Imunológica do HIV				
< 15%	-1,41 \pm 1,47		-1,84 \pm 1,41	
15 a 24%	-1,34 \pm 1,44		-1,57 \pm 1,66	
$\geq 25\%$	-1,20 \pm 1,53	0,911	-1,56 \pm 1,32	0,203
Carga Viral (log)				
< 5	-1,05 \pm 1,36		-1,41 \pm 1,49	
≥ 5	-1,69 \pm 1,63	0,008	-1,98 \pm 1,45	0,01

5.2 Análise gráfica e estatística das variáveis antropométricas

A Figura 2 apresenta o efeito do tempo de exposição da TARVc nos escores-z peso-idade e altura-idade. Os escores-z peso-idade e altura-idade apresentam nos primeiros meses comportamento não linear e tendência temporal constante. Observou-se um incremento médio nos primeiros trinta meses de exposição à TARVc para ambos os escores-z.

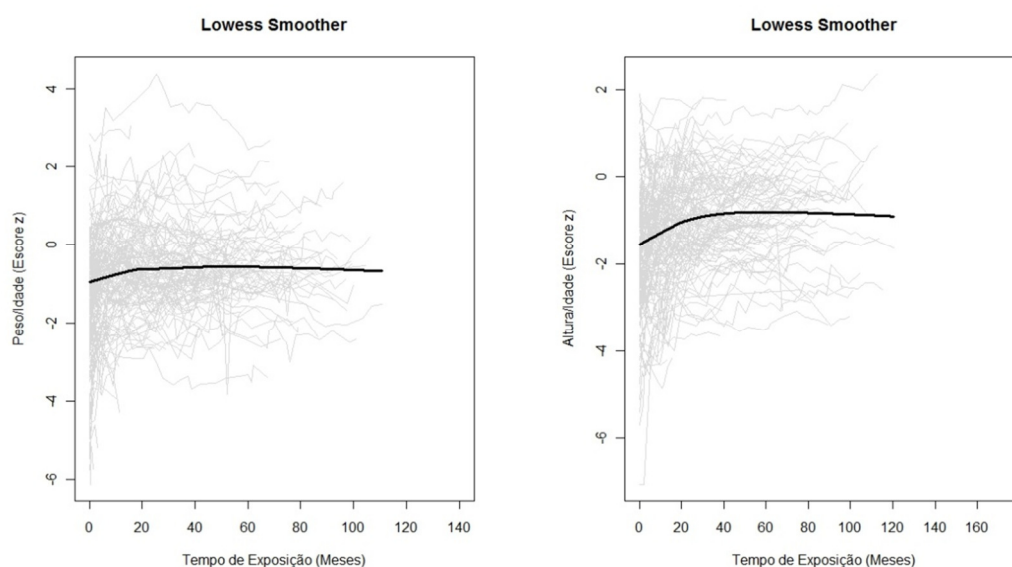


Figura 2. Curvas médias suavizadas de crescimento dos escores-z peso-idade e altura-idade das crianças e adolescentes HIV-infectados, Minas Gerais, 1998 a 2008

A curva dos escores-z por sexo (Figura 3) mostra que até aproximadamente os 20 meses de exposição à TARVc, houve um aumento acentuado na média do escore-z peso-idade das meninas e após este período, apresentou tendência temporal de leve aumento desse indicador antropométrico. O escore z peso-idade dos meninos apresentou leve aumento no início da exposição à TARVc e tendência temporal de leve declínio durante o restante do tempo. O escore-z altura-idade das meninas apresentou um incremento médio acentuado até aproximadamente os trinta meses de exposição aos ARVs e, após este período, apresentou tendência temporal de leve aumento desse indicador antropométrico. Por sua vez, o escore-z altura-idade dos

meninos apresentou um leve aumento até os trinta meses de exposição e em seguida foi observado tendência temporal de leve declínio.

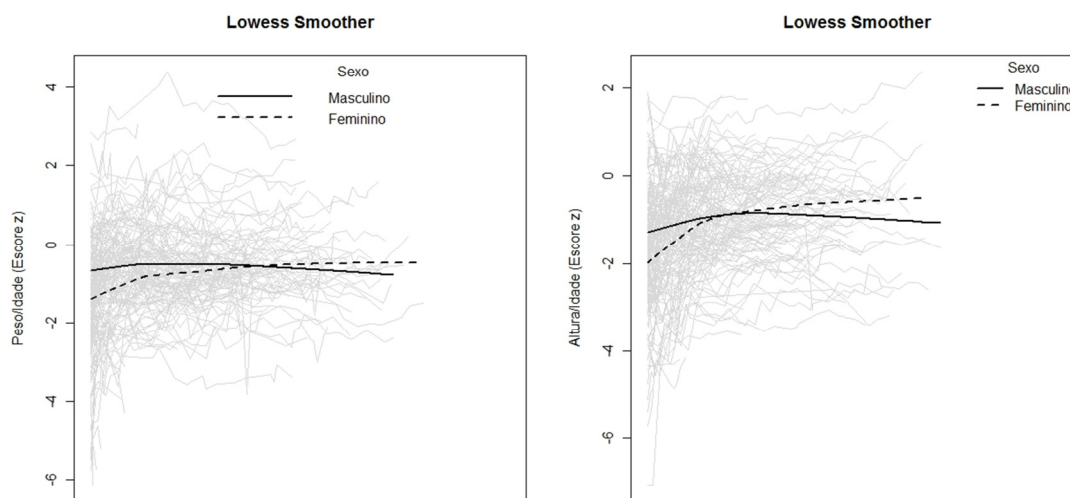


Figura 3. Curvas médias suavizadas de crescimento dos escores-z peso-idade e altura-idade das crianças e adolescentes HIV-infectados, por sexo, Minas Gerais, 1998 a 2008

A Figura 4 mostra as curvas médias suavizadas de crescimento dos escores-z peso-idade e altura-idade por tipo de TARVc. O escore-z peso-idade das crianças expostas à TARVc com ITRNN apresentou tendência temporal de leve declínio. Por outro lado, o escore-z peso-idade das crianças expostas à TARVc com IP apresentou um incremento médio nos vinte primeiros meses de exposição e, após esse período, se manteve constante. O escore-z altura-idade das crianças expostas à TARVc com ITRNN apresentou tendência temporal de aumento até aproximadamente os trinta meses de exposição e após esse período, a tendência temporal se manteve constante. Para as crianças expostas à TARVc com IP, o escore-z altura-idade apresentou tendência temporal de aumento até sessenta meses de exposição e, após esse período, apresentou tendência temporal constante.

ERROR: dictfull
OFFENDING COMMAND: image

STACK: