

**LUIZA HARUNARI MATIDA**

**ANÁLISE DE SOBREVIVÊNCIA DAS CRIANÇAS COM AIDS NO BRASIL**

**Tese apresentada à Universidade  
Federal de São Paulo – Escola Paulista  
de Medicina, para obtenção do Título  
de Doutor em Ciências.**

**SÃO PAULO**

**2006**

**LUIZA HARUNARI MATIDA**

**ANÁLISE DE SOBREVIDA DAS CRIANÇAS COM AIDS NO BRASIL**

**Tese apresentada à Universidade  
Federal de São Paulo – Escola Paulista  
de Medicina, para obtenção do Título  
de Doutor em Ciências.**

**SÃO PAULO**

**2006**

**LUIZA HARUNARI MATIDA**

**ANÁLISE DE SOBREVIDA DAS CRIANÇAS COM AIDS NO BRASIL**

**Tese apresentada à Universidade  
Federal de São Paulo – Escola  
Paulista de Medicina, para obtenção  
do Título de Doutor em Ciências.**

**Orientadora: Profa. Dra. Regina Célia de Menezes Succi**

**SÃO PAULO**

**2006**

Matida, Luiza Harunari

**Análise de Sobrevida das Crianças com Aids no Brasil.** / Luiza Harunari Matida – São Paulo, 2006.

vii, 82f

Tese (Doutorado) – Universidade Federal de São Paulo.

Escola Paulista de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Infectologia Pediátrica.

Título em inglês: Survival Analysis among Brazilian Children.

1. Análise de Sobrevivência. 2. Síndrome de Imunodeficiência Adquirida 3. Criança 4. Transmissão Vertical de Doença 5. Brasil 6. Anti-Retroviral

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO  
ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA  
Departamento de Pediatria  
Disciplina de Infectologia Pediátrica**

**Chefe do Departamento**

Profa. Dra. Rosana Fiorini Puccini

**Coordenador do Curso de Pós-Graduação**

Prof. Dr. Mauro Baptista de Moraes

**Chefe da Disciplina de Infectologia Pediátrica**

Profa. Dra. Lily Yin Wecky

### **Agradecimentos Inevitáveis e Sinceros**

Ao Programa Nacional de DST/AIDS do Brasil, que, por intermédio da Unidade de Informação e Vigilância, aceitou e financiou este projeto, assim como concordou com a organização do Grupo Brasileiro de Estudo da Sobrevida em Crianças com AIDS, e que aprovou recentemente a continuidade deste estudo.

Ao Programa Estadual de DST/AIDS de São Paulo, por apoiar a realização deste projeto, não só permitindo a minha ausência em muitos momentos, mas também oferecendo condições para a sua execução.

À Prof. Dra. Regina Célia de Menezes Succi, minha orientadora, que pacientemente acreditou e apoiou esta indisciplinada pós-graduanda.

Ao Prof. Dr. Luiz Francisco Marcopito por acreditar na proposta de trabalhar com o tema da sobrevida, já em 1995; e, por ter tentado me introduzir neste, para mim, complicado mundo estatístico.

Ao inesquecível e ainda inaceitável perda: Prof. Dr. José Eduardo Cajado Moncau, conhecido por todos nós como “Peninha”, com quem tive o imenso prazer e agradável oportunidade de trabalhar os dados regionais deste projeto.

Ao Prof. Dr. Norman Hearst, pela sua sempre ágil e competente disponibilidade técnica e que me proporcionou a oportunidade de dedicar um tempo em San Francisco - EUA, para escrever, com o seu eficiente auxílio, um artigo - já publicado - sobre este projeto.

Ao jovem Dr. Alberto Novaes de Ramos Júnior, que, tive a grata satisfação de conhecer como colega do Comitê de Epidemiologia do Programa Nacional de DST/AIDS, e, que incentivou e ajudou esta senhora a concluir este trabalho.

Ao Comitê Técnico do Grupo Brasileiro de Estudo da Sobrevida em Crianças com AIDS e a todos os investigadores que participaram da coleta dos dados.

À equipe da Biblioteca do Programa Estadual de DST/AIDS de São Paulo, pela sua prontidão em atender a todas as minhas solicitações “para ontem”.

À minha família, amigos e colegas de trabalho, por compreenderem e aceitarem, ainda mais, minhas rabugices e ausências em vários e importantes momentos.

E, principalmente, às crianças que proporcionaram a oportunidade da execução deste estudo, contribuindo para o aprendizado e conhecimento do tema.

## SUMÁRIO

<b>1. FUNDAMENTAÇÃO CIENTÍFICA .....</b>	<b>1</b>
1.1 Tendências da Epidemia de Infecção pelo HIV/Aids.....	1
1.2 Terapia Anti-Retroviral e Sobrevida.....	9
<b>2. OBJETIVOS.....</b>	<b>17</b>
2.1 Objetivo Geral.....	17
2.2 Objetivos Específicos .....	17
<b>3. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>18</b>
<b>4. ARTIGOS PUBLICADOS.....</b>	<b>25</b>
<b>5. OUTROS TRABALHOS E ARTIGOS CIENTÍFICOS, APRESENTADOS E PUBLICADOS, RELACIONADOS À TESE DE DOUTORADO.....</b>	<b>41</b>
<b>6. ARTIGO CIENTÍFICO A SER ENVIADO PARA PUBLICAÇÃO .....</b>	<b>44</b>

## **1. FUNDAMENTAÇÃO CIENTÍFICA**

### **1.1 Tendências da Epidemia de Infecção pelo HIV/Aids**

#### ***AIDS NO MUNDO***

A dimensão alcançada pela Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (aids) no século XXI torna indiscutível a sua importância em todo o mundo. A Organização Mundial da Saúde (OMS) estimou para o final de 2005, 40,3 milhões (36,7-45,3 milhões) de pessoas vivendo com HIV/aids em todo o mundo, sendo que apenas no ano de 2005, 4,9 milhões (4,3-6,6 milhões) de pessoas foram infectadas pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) (UNAIDS, 2005). A África sub-Sahariana é a região do mundo mais afetada pela epidemia, com um número entre 23,8 e 28,9 milhões de pessoas vivendo com HIV/aids (UNAIDS, 2005). Uma pequena parcela destas pessoas recebe o tratamento anti-retroviral (TARV) e a maioria não dispõe sequer de medicamentos para tratar as doenças oportunistas (UNAIDS, 2005).

Apesar da visibilidade que a aids tem em todo mundo e dos avanços técnico-científicos acumulados durante aproximadamente 26 anos após o seu primeiro reconhecimento, estes não vêm sendo revertidos para a maioria das pessoas infectadas no mundo (Murray, 1999; Houweling, 2001; Wood, 2002). Como consequência, a insuficiência das ações de controle, tendo em vista a complexidade das condições de saúde e sociais relacionadas, mantém a pandemia em níveis consideráveis de crescimento e de morbimortalidade, apesar dos avanços (Shapiro, 2005).

Um dos exemplos mais evidentes desta insuficiência nas ações de controle da aids é o acesso à terapia anti-retroviral; alguns avanços vêm sendo conquistados, entretanto de forma bastante desigual (Poundstone, 2004). Observa-se, por exemplo, que, 90% das pessoas que precisam de tratamento anti-retroviral, a maior parte delas na África sub-Sahariana, não o recebem



(UNAIDS, 2004a; UNAIDS, 2005). Em resposta, a UNAIDS (The Joint United Nations Programme on HIV/AIDS) e a OMS lançaram um esforço para disponibilizar a terapia anti-retroviral a 3 milhões de pessoas que vivem em países em desenvolvimento até o final de 2005 – a iniciativa “3 em 5” (WHO, 2003; UNAIDS, 2004b; WHO, 2005).

Como reflexo das desigualdades anteriormente descritas, a UNAIDS estimou que, no mundo, 3,1 milhões (2,8-3,6 milhões) de pessoas morreram vítimas da aids durante o ano de 2005 (19% delas eram crianças); na África sub-Sahariana a estimativa dos óbitos ficou entre 2,1 e 2,7 milhões (UNAIDS, 2005).

O importante impacto da epidemia da aids na mortalidade infantil é evidente na África, onde a mortalidade entre crianças menores de 2-3 anos de idade infectadas pelo HIV é 7 a 18 vezes maior do que entre as crianças não infectadas; entre as crianças com cinco anos de idade esta relação chega a 21 vezes (Dabis, 2001; Ng'weshemi, 2003; Mbori-Ngacha, 2001).

### ***AIDS NO BRASIL***

A tendência de estabilização da epidemia de aids no Brasil nos últimos dois anos só foi possível graças à estratégia de integrar prevenção e assistência e pela participação direta da sociedade civil e do setor privado, em particular, das organizações de pessoas que vivem com HIV/aids. Esta combinação de interesse público, movimentos sociais e intervenção precoce resultaram em ganhos significativos em todos os níveis (Brasil, 2005).

O acesso universal ao tratamento anti-retroviral, permitiu a definição da política de medicamentos anti-retrovirais (ARV), orientada pela normatização das recomendações terapêuticas por meio da criação do comitê assessor em terapia anti-retroviral que propõe as recomendações para terapia e profilaxia em adultos, adolescentes, gestantes e crianças infectados pelo HIV (consenso

terapêutico nacional), representando um marco no contexto assistencial (Brasil, 1997).

No Brasil, o acesso à terapia anti-retroviral foi garantido por decreto lei em 1996 a todos os cidadãos infectados pelo HIV, que apresentam indicação clínica e laboratorial definida pelo Programa Nacional de DST/AIDS (Brasil, 2004a). A política de distribuição de medicamentos anti-retrovirais é viabilizada de maneira gratuita e universal, por meio do Sistema Único de Saúde (SUS), sendo um exemplo para todo o mundo (Brasil, 2005). As ações de prevenção da aids e o atendimento aos soropositivos, entretanto, são influenciados pelos problemas que afetam o sistema, assim como a insuficiência de profissionais de saúde capacitados em HIV/aids, a necessidade de maior número de leitos para internação e a humanização da assistência. Além disso, desigualdades sociais e de gênero, assim como dificuldades de acesso à educação e aos serviços de saúde são alguns dos fatores que favorecem a vulnerabilidade à infecção pelo vírus e o desenvolvimento de aids. Essa situação gera a possibilidade de cenários diferenciados de morbimortalidade no país.

Após a introdução da política de acesso universal ao tratamento anti-retroviral, que combina medicamentos com diferentes formas de ação, observou-se uma importante queda na mortalidade por aids no país. De um modo geral, esta mortalidade manteve-se estável em 6,4 óbitos por 100 mil habitantes desde 1999, caindo para 6,1 em 2004; sendo esta estabilização mais evidente em São Paulo e no Distrito Federal (Brasil, 2005a). O Brasil acumulou aproximadamente 172 mil óbitos devido à aids até dezembro de 2004, sendo os coeficientes de mortalidade crescentes até meados da década de 90, estabilizando em cerca de 11 mil óbitos anuais desde 1998.

Entre as mulheres, as mortes em decorrência da aids continuam crescendo. Nessa parcela específica da população, a taxa de mortalidade mais alta da história foi registrada em 1996, com 4,8 óbitos por 100 mil mulheres. Nos últimos anos, a queda foi pequena: chegou a 3,6 em 1999 e voltou a subir de forma persistente, embora não muito intensamente, chegando a 3,9 em 2004.

Ao contrário, nos homens, o coeficiente de mortalidade vem mantendo a tendência de queda, passando de 15,1 em 1996 para 8,4 em 2004 (Brasil, 2005a).

Nota-se também o crescimento persistente da proporção de óbitos por aids nas categorias de raça/cor “preta” e “parda”, em ambos os sexos, entre 1998 e 2004, expondo a iniquidade no acesso aos serviços de saúde para diagnóstico e tratamento precoces das populações menos favorecidas socioeconomicamente (Brasil, 2005a).

Em termos do número de casos de aids notificados, de 1980 a junho de 2005, foram registrados 371.827 casos no Brasil (Brasil, 2005a). A razão entre homens e mulheres continua caindo e hoje está em 1,5 caso em homens para 1 caso em mulheres; no início da epidemia, esta razão era de 16 casos em homens para 1 caso em mulheres. O coeficiente de incidência de aids mantém-se, ainda, em patamares elevados, considerando-se a associação das bases de dados do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) e do Sistema de Controle de Exames Laboratoriais (SISCEL) 17,2 casos por 100 mil habitantes em 2004 (Brasil, 2005a).

As características atuais da epidemia de aids no Brasil - heterossexualização, feminização, interiorização e pauperização - apontam para um novo desafio, tendo em vista alguns elementos: a) dificuldades em organizar uma rede de serviços para diagnóstico e assistência, que atenda à velocidade de crescimento da epidemia em nosso país e b) as dificuldades naturais que enfrentam as camadas socioeconômicas mais desfavorecidas no que se refere à informação e ao acesso aos serviços de diagnóstico e assistência em DST/HIV/Aids.

***Aumento de incidência em mulheres:*** Uma conseqüência do aumento dos casos de aids em homens, em razão da transmissão heterossexual é o aumento dos casos em mulheres. Desde o início da epidemia, a transmissão sexual vem sendo responsável por mais de 75% dos casos de aids em

mulheres, chegando, em 2004, a 95%. A expansão da epidemia na população feminina acarretou, por sua vez, o aumento dos casos de aids em crianças, adquiridos pela transmissão vertical do HIV (Brasil, 2005a).

**No caso das crianças abaixo de cinco anos:** em ambos os sexos, observa-se uma queda constante no número de casos notificados de aids a partir de 1998, um possível reflexo das ações de prevenção e de controle da transmissão vertical do HIV, que começaram a ser implementadas de forma mais efetiva a partir da segunda metade da década passada (Brasil, 2005a).

**A aids nas diferentes regiões do Brasil:** Em linhas gerais, a epidemia avança em todo o país, com exceção da região Sudeste, que apresenta uma queda significativa de 15,6% no coeficiente de incidência da aids entre 1998 e 2004 (Brasil, 2005a). A região Sul também apresenta redução, porém discreta, de 1,3% no mesmo período; a região Norte é a que mais vem preocupando: de 1998 a 2004, o crescimento foi de 94,7%; nas regiões Centro-Oeste e Nordeste, este coeficiente também aumentou - 48,8% e 38,1%, respectivamente e entre os dez estados nos quais a doença mais avançou, de 1998 a 2004, cinco tiveram crescimento superior a 100% - Maranhão, Pará, Acre, Piauí e Roraima, este último tendo registrado o maior aumento (247%) (Brasil, 2005a).

A expansão geográfica da aids tem sido descrita desde 1996, como uma epidemia concentrada nos grandes centros urbanos das metrópoles da região Sudeste, para logo seguir em direção às cidades da região Sul; posteriormente, a epidemia seguiu para o Centro-Norte, seguindo as grandes vias de comunicação. Atualmente, a aids ainda é uma doença predominantemente urbana, atingindo de forma mais evidente os municípios com mais de 200 mil habitantes, mas com crescimento persistente nos municípios menores. A região Sudeste, a mais atingida até meados da década de 90, já vem apresentando sinais de declínio, tendo sido ultrapassada pela região Sul, que ainda apresenta crescimento nas taxas de incidência; as regiões Norte e

Nordeste, embora com taxas de incidência bem menores, vêm mantendo crescimento constante.

A epidemia assume características dinâmicas próprias em cada uma dessas regiões, em conformidade com o comportamento de risco assumido por seus protagonistas e com o tempo de sua evolução (Bastos, 1995).

A tendência geral da mortalidade por aids acompanhou a tendência da incidência, com uma estabilização observada nas regiões Sudeste e Centro-Oeste, e com crescimento nas demais regiões, principalmente na região Sul (Brasil, 2005a).

São evidentes os problemas de cobertura e de qualidade da atenção às pessoas que vivem com HIV/aids nas regiões Norte e Nordeste do Brasil, onde se constata elevados coeficientes de mortalidade e dificuldades relacionadas ao acesso, ao diagnóstico e ao tratamento. A imagem da epidemia nestas regiões se assemelha à primeira fase vivenciada na década de 80: estigma, preconceito, falta de assistência, abandono e baixa mobilização social (Brasil, 2005).

***A implantação das ações de assistência na rede do SUS:*** As modalidades assistenciais ao paciente convivendo com HIV/aids foram inicialmente implantadas, a partir de 1994, de forma descentralizada, por meio de recursos repassados pelo Plano Operativo Anual (POA) e posteriormente PAM (Plano de Ações e Metas), pelo Ministério da Saúde (MS), às coordenações estaduais e municipais de DST e Aids (Brasil, 2005). Nesse processo, os gestores identificavam a necessidade de implantação de serviços, adquiriam e disponibilizavam equipamentos e veículos às instituições. Obedecendo a esta sistemática, estruturaram-se 951 Serviços Assistenciais nas modalidades de SAE (Serviço de Atendimento Especializado), HC (Hospital de Clínicas), HD (Hospital-Dia) e ADT (Atendimento Domiciliar Terapêutico), além de 156 Laboratórios de Monitoramento (70 de quantificação da Carga Viral do HIV, 82 de contagem de linfócitos T CD4+ e 15 de Genotipagem do HIV) em todo o

país, até a presente data (Brasil, 2005). A dispensação dos medicamentos ARV ocorre nas farmácias das unidades de saúde que prestam assistência aos pacientes doentes de aids, chamadas Unidades Dispensadoras de Medicamentos (UDM). As UDM estão distribuídas em todas as regiões do país e localizadas nos serviços que prestam atendimento aos pacientes doentes de aids, como SAE, Hospitais Universitários e HD entre outros (Brasil, 2005).

Geograficamente, uma heterogeneidade na distribuição e qualidade dos serviços é observada, com concentração no Sul e Sudeste e precariedade no Norte e Nordeste. Com relação às desigualdades no adoecer (necessidade em saúde) o Nordeste - região menos desenvolvida - apresenta, taxas mais altas de morbidade comparativamente ao Sudeste; estudos ecológicos brasileiros que estudaram a dinâmica da epidemia da aids no país observaram a disseminação do HIV principalmente em indivíduos pertencentes a estratos socioeconômicos menos favorecidos (Szwarcwald, 2000). Constata-se que as chances de adoecer diminuem com o aumento da renda, o inverso ocorrendo com o consumo de serviços de saúde, indicando que o sistema de saúde brasileiro permanece apresentando marcadas desigualdades sociais, caracterizadas pelo fato das pessoas que mais necessitam terem menor chance de receber atendimento.

### **A AIDS E A CRIANÇA**

No fim de 2005, segundo estimativas da UNAIDS, 2,5 milhões de crianças estavam vivendo com a infecção pelo HIV; somente no ano de 2005, cerca de 700.000 crianças estavam recém-infectadas com o HIV em âmbito global, e a maioria delas vivia em países menos desenvolvidos. Mais de 90% das crianças infectadas, adquiriram o HIV por transmissão da mãe para o filho durante a gravidez, ou no nascimento ou por meio do leite materno; dados obtidos antes de 1994 indicavam taxas de transmissão vertical que variavam de 12 a 42%; e as taxas mais altas de transmissão foram observadas entre a população que amamentava (UNAIDS, 2005).

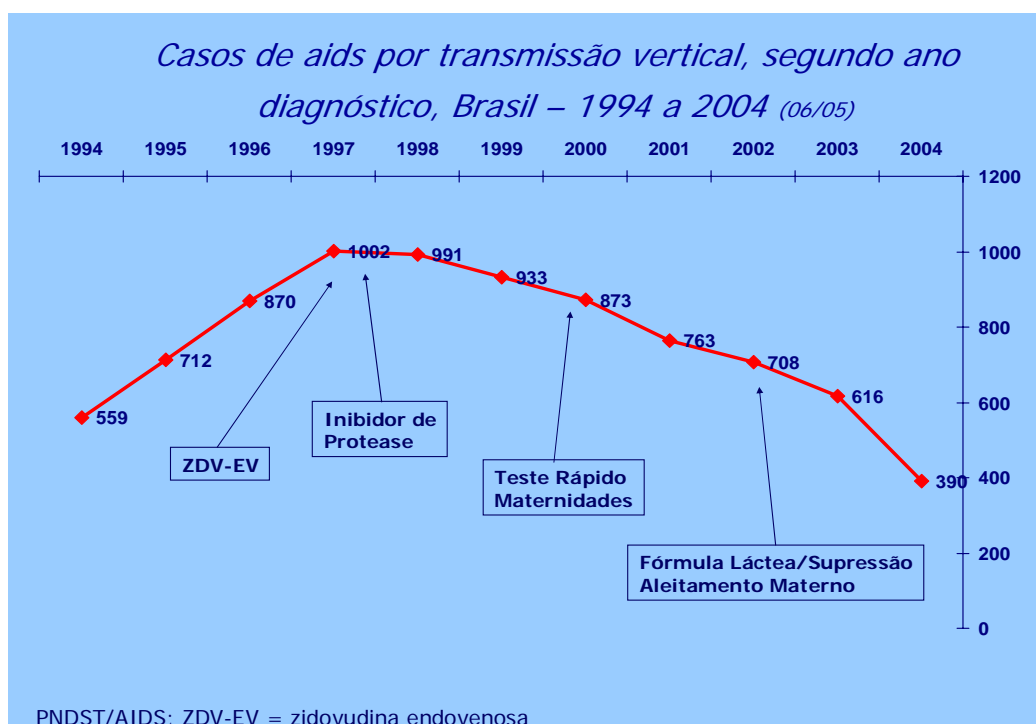
Em 1994, um teste clínico realizado nos Estados Unidos da América (EUA) e na França pelo Grupo de Experiências Clínicas sobre a AIDS Pediátrica (PACTG) 076 concluiu que a transmissão do HIV da mãe para o filho poderia ser reduzida significativamente (de 25,5% para 8,3%) mediante a administração da droga zidovudina (ZDV) à mãe durante a gravidez após o primeiro trimestre, intravenosamente durante o trabalho de parto e nascimento e à criança até as suas seis semanas de vida (Connor, 1994). O parto por cesárea eletiva, combinado com a profilaxia anti-retroviral combinada, foi associado com risco significativamente mais baixo de transmissão vertical do que a cesárea eletiva por si só (The European Mode of Delivery Collaboration, 1999), e que segundo Mofenson (2002), esta taxa pode chegar a valores de 1% a 2%.

Em 2000, o desenvolvimento e a implementação de intervenções eficazes para reduzir a transmissão vertical do HIV reduziram acentuadamente o número de novas infecções pediátricas nos países que oferecem os anti-retrovirais. Além disso, o desenvolvimento de novas drogas anti-retrovirais, maior potência da combinação dos esquemas e melhor profilaxia para infecções oportunistas diminuíram a progressão de doenças relacionadas com o HIV, prolongando a sobrevivência de recém-nascidos, crianças e adolescentes infectados por este vírus (US Public Health Service, 2005; The British HIV Association, 2005).

No Brasil, desde 1995 a ZDV por via oral tem sido oferecida gratuitamente a mulheres grávidas infectadas pelo HIV e desde 1996 a ZDV intravenosa está disponível para administração durante o trabalho de parto; vários relatórios indicam que até 1999 as taxas de transmissão vertical diminuíram para 5 a 7% em diversas áreas do Brasil (Succi, 2005).

Foram registrados mais de 10 mil casos de aids em crianças por causa da transmissão vertical do HIV (Brasil, 2005a). O número de casos aumentou até meados da década de 90, com importante redução após a instituição de protocolos para diagnóstico e tratamento das gestantes soropositivas para o

HIV, que reduziram as taxas de transmissão vertical para 7% (Succi, 2005). Entretanto, estudos têm apontado que as taxas de transmissão vertical do HIV permanecem ainda maiores nas regiões Norte (15%) e Nordeste (11%). Na região Norte, em 2004, somente 40% das gestantes foram testadas e apenas 31% destas conheceram o resultado antes do parto. Apesar de mais de 95% das gestantes terem tido pelo menos uma consulta de pré-natal, em 2004, somente para 69% foi solicitado o teste anti-HIV e apenas 63% conheceram o resultado antes do parto (Brasil, 2005).



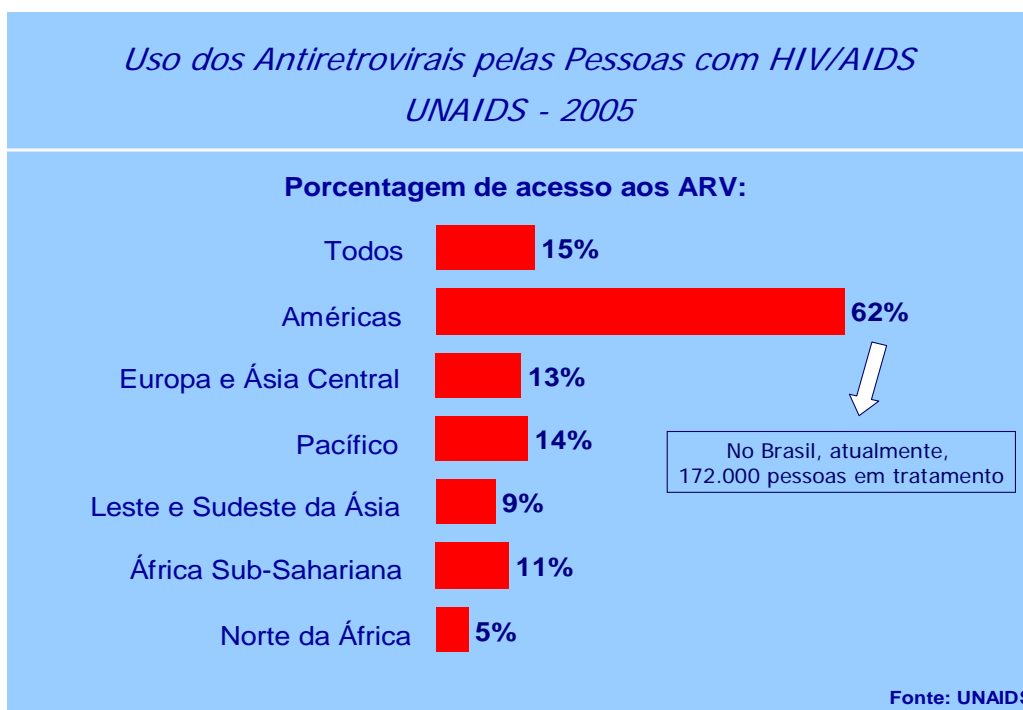
## 1.2 Terapia Anti-Retroviral e Sobrevida

A disponibilidade da terapia anti-retroviral altamente ativa (HAART) e sua introdução nos países desenvolvidos é considerada por muitos como sendo um dos maiores avanços da medicina moderna, apesar das preocupações relativas à toxicidade, à adesão e ao desenvolvimento de resistência viral. Estas preocupações não diminuem a importância das grandes reduções da morbimortalidade associada à infecção pelo HIV que resultaram da introdução difundida da terapia tripla combinada em meados dos anos 90, o que teve grande impacto em termos do tempo e da qualidade de sobrevida (Wood,



2002). A disponibilidade de TARV segura e efetiva para milhões de indivíduos em locais com graves limitações de recursos vem sendo igualmente relacionada à redução da morbi-mortalidade, ao aumento do tempo de sobrevida e à melhora da qualidade de vida (Farmer, 2001; Chequer, 2002; Curran, 2004; UNAIDS, 2004b; WHO, 2005).

A maioria dos indivíduos infectados pelo HIV vive em locais com graves limitações de recursos, onde a epidemia continua a crescer (Farmer, 2001; Mukherjee, 2003), com uma considerável falta de cobertura de tratamento específico. Os altos coeficientes de mortalidade específicos por aids na África sub-Sahariana (ainda os piores do mundo) contrastam nitidamente com o coeficiente de mortalidade decrescente relacionado à infecção pelo HIV em países com alta renda e naqueles que priorizaram politicamente a TARV (como o Brasil) onde os ARV estão extensamente disponíveis (Wood, 2002). Considerando-se que as mortes relacionadas à infecção pelo HIV ocorrem principalmente entre adultos jovens economicamente produtivos, a epidemia acaba afetando o desenvolvimento econômico e social de vários países (Dixon, 2001; Wheeler, 2001; Chequer, 2005).



Em relação aos países da América Latina e do Caribe, o Brasil e a Argentina foram os dois países que mais rapidamente asseguraram a disponibilidade dos medicamentos anti-retrovirais às pessoas infectadas pelo HIV/Aids (Chequer, 2002). No Brasil, a priorização política do controle da aids vem gerando resultados importantes no controle da epidemia (Brasil, 2005a).

De fato, em geral, existe hoje consenso de que a redução da resistência pode ser alcançada acelerando a introdução da terapia ARV em nível mundial de uma maneira racional (WHO, 2005). Esta convicção, associada às crescentes preocupações políticas, éticas e humanitárias, elevou a infecção pelo HIV para o topo das agendas de trabalho política e financeira de muitos governos nacionais e de organizações internacionais (Pogge, 2002; Laurent, 2002; Mukherjee, 2003; WHO, 2005).

### ***TERAPIA ANTI-RETROVIRAL EM CRIANÇAS E SOBREVIDA***

O advento da terapia anti-retroviral altamente ativa (HAART) modificou drasticamente o curso da infecção do HIV em adultos e crianças nos países em que a terapia anti-retroviral foi incorporada na prática clínica (UNAIDS, 2005). Por dificuldades no desenvolvimento de formulações próprias e na falta de dados farmacocinéticos específicos para os esquemas de dosagem pediátrica, a introdução dessa possibilidade terapêutica sempre está atrasada em relação aos adultos. Desde o fim da década de 1990, a HAART tem sido cada vez mais usada no tratamento de crianças infectadas nos países mais desenvolvidos (US Public Health Service, 2005; The British HIV Association, 2005).

Assim como observado em populações adultas infectadas, tratadas com HAART, reduções significativas nas hospitalizações e no uso de antibióticos, aumento da expectativa de vida e diminuição de infecções oportunistas foram observados em crianças tratadas com a HAART (Vianni, 2004).

Reduções na mortalidade na era da terapia dupla foram descritas (PENTA, 2001), e um declínio substancial atribuído à terapia com três ou quatro drogas (Tarwater, 2001) foi relatado em coortes pediátricas dos EUA (Gortmaker, 2001) e da Itália (de Martino, 2000), com um padrão similar ao verificado entre adultos (Cascade Collaboration, 2003). O aumento do uso de inibidores de protease, segundo Gortmaker (2001), foi acompanhado por uma impactante redução na mortalidade, indo de 5,3% em 1996 para 0,7% em 1999 ( $p < 0,001$ ).

Os novos esquemas com ARV provaram sua efetividade na diminuição da carga viral, no aumento da contagem de células CD4+ e têm alterado substancialmente a história natural da infecção pelo HIV (Vianni, 2004). No entanto, segundo a OMS, apenas um milhão de pessoas, a maior parte nos países ricos tem acesso a eles (UNAIDS, 2005).

Na América Latina estas mudanças na história natural da aids pediátrica foram observadas com o uso crescente da terapia anti-retroviral semelhante ao ocorrido nos EUA. Um estudo, proveniente de São Paulo, Brasil, de 1.066 crianças infectadas verticalmente avaliou o risco de morte aos 18 meses para crianças diagnosticadas nos períodos de 1988 a 1991 e de 1992 a 1994, em comparação com aquelas diagnosticadas em 1987 e antes desta data. O risco de morte aos 18 meses para crianças diagnosticadas de 1988 a 1991 foi de 0,59 (intervalo de confiança de 95% [IC] 0,37-0,96) e para as diagnosticadas de 1992 a 1994, período em que a terapia anti-retroviral começou a tornar-se disponível, foi de 0,45 (95% IC 0,28-0,72) (Matida, 1999).

Em Buenos Aires, Argentina, desde 1996, quando teve início a terapia de combinação anti-retroviral, vêm-se observando reduções significativas na mortalidade e progressão para a aids em crianças infectadas pelo HIV. No período de 1990 a 1995, a mortalidade geral de crianças infectadas foi de 30% em comparação com 18% de 1996 a 1999; a sobrevivência de cinco anos foi de 71% para 1990-1995 em comparação com 84% para 1996-1999 (Fallo, 1999).

A disponibilidade da terapia anti-retroviral universal no Brasil resultou na melhora da qualidade de vida dos pacientes, assim como no aumento da sobrevida e em grande redução nas hospitalizações (Brasil, 2004; Brasil, 2005). Dois estudos multicêntricos brasileiros, demonstraram que a sobrevida mediana dos pacientes com aids em 1995 que era de 18 meses após o diagnóstico, aumentou para 56 meses em adultos, e para 67 meses em menores de 13 anos de idade, com a introdução da terapia anti-retroviral e de sua distribuição gratuita para toda a rede do SUS a partir de 1996 (Marins, 2003; Matida, 2004).

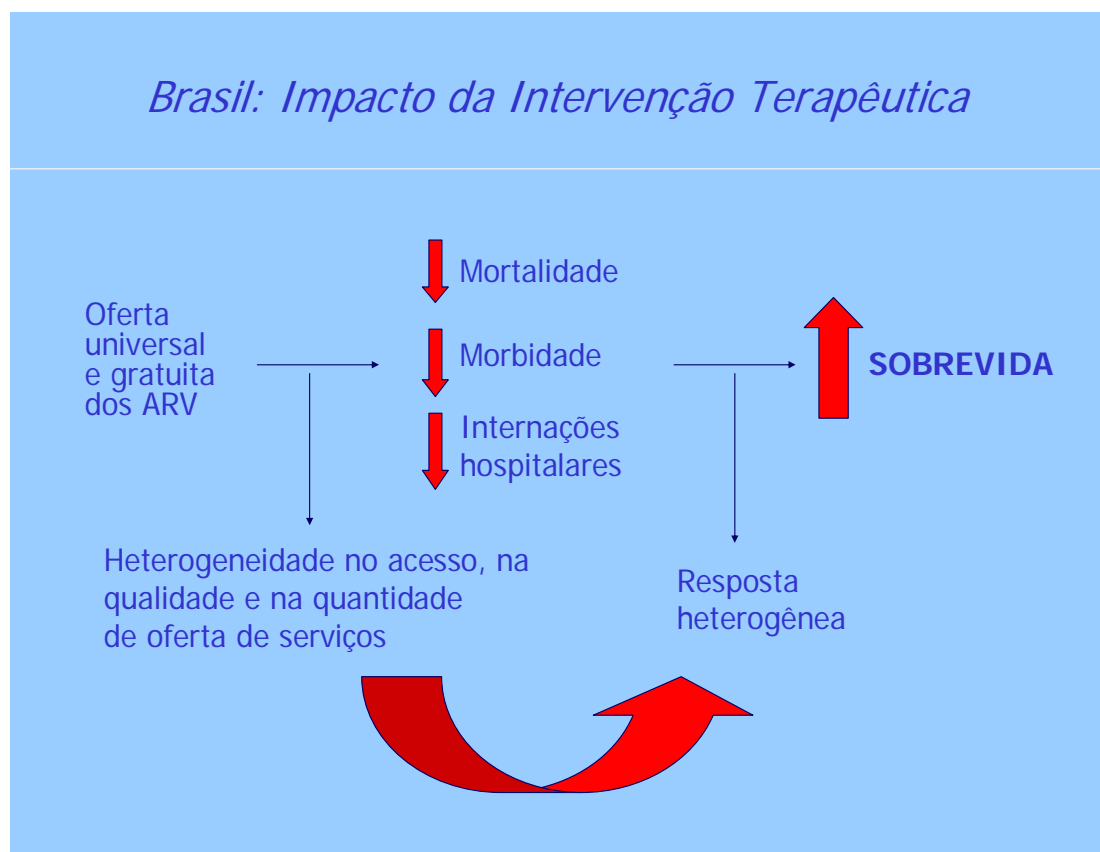
Com a introdução dos ARV (principalmente o inibidor da protease e o análogo não nucleosídeo), o prognóstico das crianças infectadas pelo HIV tem melhorado substancialmente; a implementação de drogas anti-retrovirais potentes tem diminuído profundamente a mortalidade e a progressão da doença nos pacientes infectados pelo HIV (Canani, 1999). As crianças vêm vivendo com um melhor controle viral, altas contagens de linfócitos T CD4+ e poucas infecções oportunistas (Mocroft, 2003). Entretanto, esta população assim como as outras, também é vulnerável aos efeitos adversos da terapia, e mais ainda, por serem organismos em crescimento e pela exposição prolongada aos TARV. Entre estas complicações: síndrome da lipodistrofia, toxicidade mitocondrial, falha no crescimento e mais recentemente osteopenia (Leonard, 2003; Vianni, 2004).

A diminuição na mortalidade associada ao HIV-1 foi recentemente documentada em crianças infectadas, em estudos observacionais de coorte (McConnell, 2005; Gortmaker, 2001; de Martino, 2000). Gortmaker *et al.* (2001) documentaram uma diminuição da mortalidade de 5,3% para 0,7% entre 1996 e 1999 entre crianças infectadas pelo HIV-1, correlacionada com o aumento de 7% para 73% no uso de inibidor da protease na terapia ARV. Vianni *et al.* (2004) demonstraram um decréscimo na taxa de mortalidade de 7,8% para 0% no período de 1994-2001; a idade mediana de morte foi 4,7 anos e a análise de Kaplan-Meier mostrou uma taxa de sobrevida aos 10,5 anos de idade de 88,6%, e, quando estratificada por tratamento, a taxa de sobrevida foi

significativamente maior entre os pacientes que receberam HAART (sobrevida aos 10,5 anos, 95,7%), comparado com crianças que nunca receberam HAART (aos 10,5 anos, 52,9%;  $p < 0,001$ ). E, ainda nesta coorte, sepse e pneumonia foram as principais causas de morte, seguidas por infecção por citomegalovirus, encefalopatia por HIV-1, e linfoma não-Hodgkin; em contraste com as causas de mortalidade na era pré-HAART, quando pneumonia por *Pneumocystis carinii*, encefalopatia por HIV, eram as principais causas de morte (Simpson, 2000).

Um recente estudo em uma clínica pediátrica de Madri-Espanha, no período 1987-2001 relata um aumento na sobrevida e uma diminuição na taxa de progressão de doença definidora de AIDS em crianças recebendo HAART, embora as causas de hospitalização ou mortalidade não estão referidas (Sanchez, 2003). Os dados sugerem que a mortalidade e a morbidade relacionadas com o HIV-1 diminuíram significativamente durante 1994-2001 entre as crianças infectadas por transmissão vertical. Esta diminuição está correlacionada com o aumento da porcentagem de células CD4 e a diminuição do nível de RNA do HIV-1 concomitante ao uso do HAART. Estudos longitudinais de longo prazo são fundamentais para a descrição dos benefícios da HAART nas crianças infectadas pelo HIV-1.

Por outro lado, estudos conduzidos na África mostram que a probabilidade da sobrevida das crianças infectadas pelo HIV-1 gira em torno de 0,7 a 0,8 no primeiro ano de vida, e entre 0,3 a 0,4 aos 5 anos; a mediana de sobrevida ficou entre 12,4 meses e 21 meses (van der Loeff, 2003; Walker 2002). Uma estimativa feita por Walker (2002) revelou que 8% da mortalidade nos menores de cinco anos na África sub-Sahariana é causada pelo HIV. A mortalidade das crianças infectadas pelo HIV-1 por transmissão vertical foi similar ao encontrado em outros estudos: a mediana de sobrevida foi de 2,5 anos, e a probabilidade de sobrevida aos cinco anos de idade foi 0,2 (van der Loeff, 2003).



A despeito da associação da diminuição da mortalidade com a terapia combinada de ARV, estudos destes regimes em adultos têm despertado questionamentos relativos aos efeitos cada vez menos duráveis do seqüenciamento destes esquemas em relação à eficácia dos esquemas iniciais (Pallela, 2002).

A ocorrência de resistência a drogas pode representar um fator prognóstico negativo para a sobrevida; é necessário estudar e acompanhar a transmissão de vírus que são resistentes aos medicamentos ou mais virulentos. Com as mudanças que vêm ocorrendo nos regimes ARV, as modificações efetivas na terapia ARV e a sustentabilidade do ganho de sobrevida precisam ser continuamente determinados. Sendo assim, estudos futuros devem apontar para estratégias terapêuticas mais efetivas e confiáveis.

É um desafio para o adequado tratamento e manejo das crianças e adolescentes infectados pelo HIV, a definição das melhores mudanças de esquemas terapêuticos para aqueles pacientes que não respondem ao

tratamento inicial e/ou às combinações terapêuticas. Assim como crianças e adolescentes sob terapia ARV caminham para mudanças hormonais e de crescimento associados com a puberdade, as complicações tardias e as toxicidades por exposição crônica às TARV necessitam de um monitoramento cuidadoso e de sua respectiva avaliação.

Dessa forma, a justificativa desse estudo se apóia na importância do conhecimento dos tempos de sobrevivência dos pacientes menores de 13 anos de idade, com aids, nas diferentes regiões do Brasil, pois, além de se prestar para o dimensionamento das necessidades na área médico-hospitalar, é também fundamental para a avaliação das estratégias de intervenção que visam ao prolongamento da vida destes indivíduos.

Em se obtendo informações complementares nos prontuários hospitalares/ambulatoriais, sobre os casos notificados de aids nos menores de 13 anos, há a possibilidade de se estabelecer o diagnóstico, as fontes de infecção e/ou os fatores de risco, os mecanismos de transmissão e as medidas de prevenção e controle, propiciando a identificação e a compreensão dos determinantes do seu comportamento epidemiológico para a proposição correta de ações e intervenções realmente efetivas, de acordo com as realidades locais.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo Geral**

- Verificar a sobrevida em crianças de 0 a 12 anos de idade diagnosticadas como casos de aids, segundo registros no Sistema de Vigilância Epidemiológica do Programa Nacional de DST e Aids do Brasil no período de 1 de Janeiro de 1983 (ano do primeiro caso notificado) a 31 de Junho de 1998 e seguidas ambulatorialmente até 2002.

### **2.2 Objetivos Específicos**

- Verificar o tempo de sobrevida em crianças com aids no Brasil em diferentes coortes;
- Verificar o tempo de sobrevida em crianças com aids no Brasil nas diferentes regiões do país;
- Verificar o impacto potencial dos esquemas de intervenção terapêutica e profilática na sobrevida.



### 3 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Bastos FI, Barcellos C. Geografia social da AIDS no Brasil. Revista de Saúde Pública 1995;29(1):52-62.

Brasil 1997. Ministério da Saúde. Secretaria Executiva - Coordenação Nacional de DST e AIDS. Consenso sobre Terapia Anti-Retroviral para Adultos e Adolescentes. Brasília, 1997, 8 pp. Disponível em: [www.aids.gov.br/assistencia/conspo2.htm](http://www.aids.gov.br/assistencia/conspo2.htm). Acessado em 25 de Abril de 2006.

Brasil 2004. Ministério da Saúde. Secretaria Executiva - Coordenação Nacional de DST e AIDS. Recomendações para Profilaxia da Transmissão Vertical do HIV e Terapia Anti-Retroviral em Gestantes. Brasília, 2004, 76 pp. Disponível em: [www.aids.gov.br/final/biblioteca/gestante\\_2004/consenso.doc](http://www.aids.gov.br/final/biblioteca/gestante_2004/consenso.doc) Acessado em 03 de Março de 2006.

Brasil 2004a. Ministério da Saúde, Programa Nacional de DST e Aids, 2004. Critérios de definição de casos de aids em adultos e crianças – 2004. Brasília: Programa Nacional de DST e Aids. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/data/Pages/LUMISFB7D5720PTBRIE.htm>. Acessado em 03 de Março de 2006.

Brasil 2005. Plano Estratégico - Programa Nacional de DST/AIDS – 2005. Disponível em: [http://dtr2001.saude.gov.br/bvs/aids/pdf/plano\\_estrategico\\_2005.pdf](http://dtr2001.saude.gov.br/bvs/aids/pdf/plano_estrategico_2005.pdf). Acessado em 03 de Março de 2006.

Brasil 2005a. Ministério da Saúde. Boletim Epidemiológico - Aids e DST. Ano II - nº 1 - 01ª a 26ª Semana Epidemiológica de 2005; janeiro a junho de 2005. Disponível em: <http://www.aids.gov.br>. Acessado em 03 de Março de 2006.

Canani RB, Spagnuolo M, Cirillo P, Guarino A. Decreased needs for hospital care and antibiotics in children with advanced HIV-1 disease after protease inhibitor-containing combination therapy. AIDS 1999;13:1005-1006.

- Cascade Collaboration. Determinants of survival following HIV-1 seroconversion after the introduction of HAART. *Lancet* 2003;362:1267-1274.
- Chequer P; Cuchi P; Mazin R; Calleja JMG. Access to antiretroviral treatment in Latin American countries and the Caribbean. *AIDS* 2002, 16 (Suppl 3):S50-S57.
- Chequer P; Marins JRP; Possas C, Valero JDA; Bastos FI; Castilho E; Hearst N. Introduction: AIDS research in Brazil. *AIDS* 2005, 19 (Suppl 4):S1-S3.
- Connor EM, Sperling RS, Gerber R, Kiselev P, Scott G, O'Sullivan MI, VanDyke R, Bey M, et al. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group. *N Engl J Med* 1994 ;331:1173-80.
- Curran J. (Editor). *Scaling Up Treatment for the Global SIDA Pandemic: Challenges and Opportunities*. Washington, DC, USA: National Academies Press, 2004. Disponível em: <http://site.ebrary.com/lib/SIDA/Doc?id=10072138&ppg=39>. Acessado em 5 de Setembro de 2005.
- Dabis F, Elenga N, Meda N, Leroy V, Viho I, Manigart O, Dequae LM, Msellati P et al. 18-Month mortality and perinatal exposure to zidovudine in West África. *AIDS* 2001;15:771-779.
- de Martino M, Tovo PA, Balducci M, Galli L, Gabiano C, Rezza G, Pezzotti P, for the Italian Register for HIV Infection in Children and the Italian National AIDS Registry. Reduction in mortality with availability of anti-retroviraisanti-retroviral therapy for children with perinatal HIV-1 infection. *JAMA* 2000;284:190-197.
- Dixon S, McDonald S, Roberts J. AIDS and economic growth in Africa: a panel data analysis. *J Intern Develop* 2001;13:411-426.
- Fallo A, Dobrazanski W, Torrado L. Longitudinal study of HIV infected children in Buenos Aires, Argentina. Segunda Conferência sobre Estratégias Globais para Prevenir a Transmissão do HIV de Mãe para Filho. Montreal, Canadá, 1-6 de setembro de 1999. Extrato 203.

Farmer P, Leandre F, Mukherjee JS, Claude M, Nevel P, Smith MCF, Koenig SP, Castro A, et al. Community based approaches to HIV treatment in resource-poor settings. *Lancet* 2001;358:404-409.

Gortmaker SL, Hughes M, Cervia J, Brady M, Johnson GM, Seage JR 3rd, Song LY, Dankner WM, et al. Effect of combination therapy including protease inhibitors on mortality among children and adolescents infected with HIV-1. *N Engl J Med* 2001;345:1522-8.

Houweling TA, Kunst AE, Malkenbach JP. World Health Report 2000: Inequality index and socioeconomic inequalities in mortality. *Lancet* 2001, 357:1671-1672.

Laurent C, Diakhate N, Gueye NF, Mame AT, Papa SS, Mame AF, Mandoumbe G, Isabelle G, et al. The Senegalese government's highly active antiretroviral therapy initiative: An 18 month follow-up study. *AIDS* 2002;16:1363-1370.

Leonard DG, McConsey GA. Metabolic complications of anti-retroviral anti-retroviral therapy in children. *Pediatr Infect Dis J*, 2003;22:77-84.

Marins JRP; Jamal LF; Sanny YC; Barros M Hudes et al. Dramatic improvement in survival among adult Brazilian AIDS patients. *AIDS* 2003;17:1675-1682.

Matida LH. Aids de transmissão materno-infantil: análise de sobrevivência dos casos notificados ao sistema oficial do estado de São Paulo de 1987 a 1994. *Revista Paulista de Pediatria, Brasil*, 1999;17:37-43.

Matida LH, Marcopito LF, Succi RCM, Marques HHS, Della Negra M, Grangeiro A, Hearst N. Improving survival among Brazilian children with perinatally acquired AIDS. *Braz J Infect Dis* 2004;8(6):419-23.

Mbori-Ngacha D, Nduati R, John G, Reilly M, Richardson B, Mwatha A, Ndinya AJ, Bwayo J et al. Morbidity and mortality in breastfed and formula-fed infants of HIV-1-infected women: A randomized clinical trial. *JAMA* 2001;286:2413-20.

- McConnell MS, Byers RH, Frederick T, Peters VC, Dominguez KL, Sukalac T, Greenbert AI, Hsu H-W, Rakusan TA, Ortiz IR, Melville SK, Fowler MG. Trends in anti-retroviral therapy use and survival rates for a large cohort of HIV-infected children and adolescents in the United States, 1989-2001. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2005;38:488-494.
- Mocroft A, Ledergerber B, Katlama C, Kirk O, Reiss P, D'Arminio MA, Knysz B, Dietrich M, et al. Decline in the AIDS and death rates in the EuroSIDA study: an observational study. *Lancet* 2003;362:22-9.
- Mofenson LM, Munderi P. Safety of anti-retroviral prophylaxis of perinatal transmission for HIV-infected pregnant women and their infants. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2002;30:200-215.
- Mukherjee J, Colas M, Farmer P, Léandre F, Lambert W, Raymonville M, Koenig S, Walton D, et al. Access to antiretroviral treatment and care: The experience of the HIV equity initiative. Cange, Haiti: WHO, 2003. Disponível em: [http://www.pih.org/model/WHOHaiti\\_inhouse.pdf](http://www.pih.org/model/WHOHaiti_inhouse.pdf) . Acessado em 25 de Abril de 2006.
- Murray CJ, Lopez AD. Mortality by cause for eight regions of the world: Global burden of disease study. *Lancet* 1999, 349:1269-1276.
- Ng'weshemi J, Urassa M, Isingo R, Mwaluko G, Ngalula J, Boerma T, Marston M, Zaba B. HIV impact on mother and child mortality in rural Tanzania. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003;33:393-404.
- Pallela FJ, Chmiel JS, Moorman AC, et al. Durability and predictors of success of highly active anti-retroviral therapy (HAART) for ambulatory HIV-infected patients. *AIDS* 2002;16:1617-1626.
- PENTA - Paediatric European Network for Treatment of AIDS. Five-year follow-up of vertically HIV-infected children in a randomised double blind controlled trial of immediate versus deferred zidovudine: the PENTA 1 trial. *Arch Dis Child* 2001; 84: 230-236
- Pogge T. 2002. World poverty and human rights: Cosmopolitan responsibilities and reforms. Cambridge, UK: Polity Press.
- Poundstone KE, Strathdee SA, Celentano DD. The social epidemiology of Human Immunodeficiency Virus/Acquired Immunodeficiency Syndrome. *Epidemiologic Reviews* 2004;26:22-35.

Sanchez JM, Ramos Amador JT, Fernandez de Miguel S, Gonzalez MIT, Rojo PC, Ferrnado PV, Clemente JV, Ruiz JC, Nogales AI. Impact of highly active anti-retroviral therapy on the morbidity and mortality in Spanish human immunodeficiency vírus-infected children. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:863-7.

Shapiro K; Benatar SR. HIV prevention research and global inequality: steps towards improved standards of care. *Journal of Medical Ethics* 2005;31(1):39-47.

Simpson BJ, Shapiro ED, Andiman WA. Prospective cohort study of children Born to human immunodeficiency vírus-infected mothers, 1985 through 1997: trends in the risk of vertical transmission, mortality and acquired immunodeficiency syndrome indicator diseases in the era before highly active anti-retroviral therapy. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:618-24.

Succi RCM; Pediatria GESB. Transmissão Vertical do HIV no Brasil em 2003-2004. Resultado preliminar de um estudo colaborativo multicêntrico. In: XIV Congresso Brasileiro de Infectologia Pediátrica e III Jornada Paranaense de Infectologia Pediátrica, 2005, Foz do Iguaçu. *Jornal Paranaense de Pediatria*, 2005; 6(Supl). 13.

Szwarcwald CL, Bastos FI, Esteves MAP, Andrade CLT. The spread of the AIDS epidemic in Brazil from 1987 to 1996: a spatial analysis. *Cad. Saúde Pública* 2000;16(Sup. 1):7-19.

Tarwater PM, Mellors J, Gore ME, Margolick JB, Phair J, Detels R, et al. Methods to assess population effectiveness of therapies in human immunodeficiency vírus incident and prevalent cohorts. *Am J Epidemiol* 2001;154:675-81.

The British HIV Association. Guidelines for the management of HIV infection in pregnant women and the prevention of mother-to-child transmission of HIV. 31 March 2005. Disponível em: <http://www.bhiva.org/guidelines/2005/pregnancy/Pregnancy2005.doc>  
Acessado em 03 de Março de 2006.

The European Mode of Delivery Collaboration. Elective cesarean-section versus vaginal delivery in prevention of vertical HIV-1 transmission: a randomized clinical trial. *Lancet* 1999;353:1035-9.

- UNAIDS. 2004 report on the global HIV/AIDS epidemic: 4th global report. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS) and World Health Organization: Geneva - UNAIDS/04.16E. 2004a.
- UNAIDS. AIDS Epidemic Update, December 2004. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS) and World Health Organization: Geneva - UNAIDS/04.45E. 2004b.
- UNAIDS. Report on the global HIV/AIDS epidemic. Geneva: UNAIDS; 2005. Disponível em: [http://www.unaids.org/epi/2005/doc/EPIupdate2005\\_pdf\\_en/epiupdate2005\\_en.pdf](http://www.unaids.org/epi/2005/doc/EPIupdate2005_pdf_en/epiupdate2005_en.pdf) Acessado em 28 de Fevereiro, 2006.
- US Public Health Service. Public Health Service Task Force recommendations for the use of anti-retroviral drugs in pregnant HIV-1-infected women for maternal health and interventions to reduce perinatal HIV-1 transmission in the United States. 2005. Disponível em: <http://aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/PerinatalGL.pdf> Acessado em 27 de Fevereiro de 2006.
- van der Loeff MFS, Hansmann A, Awasana AA, Ota MO, O'Donovan D, Sarge-Njie R, Ariyoshi K, Milligan P, Whittle H. Survival of HIV-1 and HIV-2 perinatally infected children in the Gâmbia. *AIDS* 2003;17:2389-2394.
- Vianni RM, Araneta MRG, Deville JG, Spector SA. Decrease in hospitalization and mortality rates among children with perinatally acquired HIV type 1 infection receiving highly active anti-retroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2004;39:725-731.
- Walker N, Schwartlaender B, Bryce J. Meeting international goals in child survival and HIV/AIDS. *Lancet* 2002;360:284-289.
- Wheeler D, Arathoon E, Pitts M, Cedillos RA, Bu E, Porras GD, Herrera G, Sosa NR. Availability of HIV care in Central America. *JAMA* 2001;286:853-860.
- WHO. World Health Organization. Treating 3 Million by 2005. Making it happen. The WHO strategy. Geneva: WHO, 2003. Disponível em: <http://www.who.int/3by5/en/>. Acessado em 20 de Outubro, 2005.
- WHO. World Health Organization. The 3 by 5 Initiative: Treat three million people living with HIV/AIDS by 2005. Geneva: WHO, 2005. Disponível em: <http://www.who.int/3by5/en/>). Acessado em 22 de Outubro, 2005.

Wood E, Montaner JS, Chan K, Tyndall MV, Schechter MT, Bangsberg D, O'Shaughnessy MV, Hogg RS. Socioeconomic status, access to triple therapy, and survival from HIV-disease since 1996. *AIDS* 2002,16:2065-2072.

#### 4. ARTIGOS PUBLICADOS

MATIDA, LH; Marcopito, LF; Succi, RCM; Marques, HHS; Negra, MD; Grangeiro, A; Hearst, N. Improving survival among Brazilian children with perinatally-acquired AIDS. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*, 8(6): 419-423, 2004.

419

### Improving Survival Among Brazilian Children With Perinatally-Acquired AIDS

Luiza Harunari Matida<sup>1</sup>, Luiz Francisco Marcopito<sup>2</sup>,  
Regina Celia de Menezes Succi<sup>3</sup>, Heloisa Helena  
de Souza Marques<sup>3</sup>, Marinella Della Negra<sup>4</sup>,  
Alexandre Grangeiro<sup>5</sup> and Norman Hearst<sup>6</sup>

São Paulo State STD/AIDS Program<sup>1</sup>; Federal University  
of São Paulo (UNIFESP)<sup>2</sup>; University of São Paulo  
(USP)<sup>3</sup>; Infectious Disease Institute "Emílio Ribas"<sup>4</sup>,  
São Paulo/SP; National STD/AIDS Program<sup>5</sup>, Brasília/  
DF, Brazil; University of California<sup>6</sup>, San Francisco, US

Brazil was the first developing country to provide free, universal access to antiretroviral treatment for AIDS patients. The Brazilian experience thus provides the first evidence regarding the impact of such treatment on the survival of perinatally acquired AIDS cases in the developing world. **Material and Methods:** This retrospective cohort study used medical record reviews to examine characteristics and trends in the survival of a representative sample of 914 perinatally acquired AIDS cases in 10 Brazilian cities diagnosed between 1983 and 1998. **Results:** Survival time increased steadily and substantially. Whereas half of the children died within 20 months of diagnosis at the beginning of the epidemic, 75% of children diagnosed in 1997 and 1998 were still alive after four years of follow-up. **Conclusions:** Advances in management and treatment have made a great difference in the survival of Brazilian children with AIDS. These results argue strongly for making such treatment available to children in the entire developing world.

**Key Words:** Acquired immunodeficiency syndrome, Brazil, human immunodeficiency virus, pediatric, perinatal transmission, survival.

Monitoring trends in survival for AIDS patients is important for several reasons. In addition to providing prognostic information and a basis for health services planning, survival time is a key indicator of the impact of medical care. Enhanced overall survival is the litmus test of effectiveness for new treatment approaches.

Many recent studies have demonstrated substantial improvement in survival among both adult and pediatric patients with HIV infection in developed countries, where antiretroviral treatment is generally available [1-3]. However survival time has remained poor in developing countries that do not provide such

Received on 17 June 2004; revised 05 November 2004.

Address for correspondence: Dr. Norman Hearst, University of California Box 0900, 500 Parnassus Avenue MU3E, San Francisco, California 94143, US. Phone: (415) 476-6364. Fax: (415) 476-6051. E-mail: nhearst@itsa.ucsf.edu

*The Brazilian Journal of Infectious Diseases* 2004;8(6):419-423  
© 2004 by The Brazilian Journal of Infectious Diseases and  
Contexto Publishing. All rights reserved.

treatment. Brazil was the first developing country to provide free, universal access to antiretroviral treatment (ART) through its national health care system. *Pneumocystis carinii* prophylaxis became available in 1992 and monotherapy with AZT began in 1994. This was followed by double antiretroviral treatment in 1997 and triple therapy, including protease inhibitors, in 1998. Since then, new treatments and laboratory tests for HIV infection have become available in Brazil at about the same time as in developed countries.

While some have questioned whether ART can be effective in a developing country that lacks the health infrastructure of richer countries [4], survival time has increased substantially among adult Brazilian AIDS patients [5]. No previous study has examined the impact of universal access to ART on survival among pediatric AIDS patients in Brazil or any other developing country. We conducted a study of perinatally-acquired AIDS cases in 10 Brazilian cities to examine trends in survival.



### Materials and Methods

We examined AIDS cases in persons less than 13 years old listed in the Brazilian national AIDS registry as of December 31, 2000, with reported dates of diagnosis between 1983 (the year that the first case was diagnosed) and December 31, 1998. The first stage of sampling involved the purposive selection of 10 Brazilian cities: São Paulo, Rio de Janeiro, Porto Alegre, Ribeirão Preto, Recife, Santos, Campinas, Brasília, Belém, and São José do Rio Preto. The sample included the two largest cities in both population and number of pediatric AIDS cases, São Paulo and Rio de Janeiro, both in the southeastern region of the country. It also included the city with the largest number of reported cases from each of Brazil's other four macroregions (Belém, Recife, Brasília, and Porto Alegre) plus three medium-sized cities with high rates of AIDS (Santos, Campinas, and Riberão Preto). Overall, these 10 cities accounted for approximately 60% of all reported pediatric AIDS cases in Brazil during the period of study.

Of the 3,031 reported cases in these cities, we excluded 206 attributed to transfusion, 136 in hemophiliacs, and 9 attributed to sexual transmission or injected drug use. The remaining 2,680 had been reported as perinatal transmission or as unknown transmission. Based on sample size estimates for adequate statistical power, we randomly selected 1,268 of the 2,680 for medical record reviews. Of these, 1,065 records were located and contained sufficient information for review. Additional exclusions included 60 cases that on review did not meet the official Brazilian pediatric AIDS diagnostic criteria in effect at the time [6-8] or did not do so until after December 31, 1998, 26 duplicate cases, and 20 with uncertain dates. Of 121 cases originally reported as "unknown," 76 were reclassified as perinatal transmission based on review and were included in the study; the remaining 45 were excluded. This left 914 cases for analysis.

Medical records were reviewed by abstracters who received standardized training in study procedures. Record reviews took place between May 2000 and January 2002. Date of diagnosis was reassessed based

on the AIDS diagnostic criteria in effect at the time of diagnosis. Date of death was established by medical record review and/or by local mortality data, when available. For patients not known to have died, the date of censor was their last recorded clinic visit. Data were entered using Excel 97 [9] and analyzed using STATA version 7.0 [10]. Curves of survival from date of AIDS diagnosis based on all-cause mortality were produced using the Kaplan-Meier method. Comparisons of survival time used the log-rank test. This study received clearance from the ethical review board of the Sao Paulo State STD/AIDS Program following standards of the National Committee on Research Ethics.

### Results

Slightly over half of the 914 cases were female (Table 1). The number of cases diagnosed each year was fairly steady after 1988, with only 16 cases diagnosed in 1987 or earlier. The most common diagnoses were bacterial infections and *Pneumocystis carinii* pneumonia. About 75% received some form of ART. This proportion was higher among the recent cases, with almost all diagnosed in 1997 and 1998 receiving combination therapy.

Survival increased progressively among the more recently diagnosed cases ( $p < 0.001$ , Figure 1). Median survival for cases diagnosed before 1988 was 20 months. This increased to 24 months for cases diagnosed between 1988 and 1992 and to 50 months for cases diagnosed from 1993 to 1994. Median survival could not be calculated for the more recently diagnosed cases, because more than half were still living by the end of follow-up, but continuing improvement in survival has been evident. Over 75% of cases were still alive four years after diagnosis among cases diagnosed in 1997 and 1998, the most recent group studied.

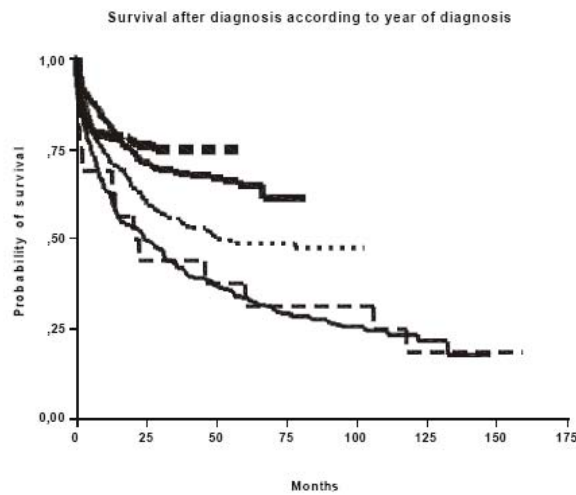
We examined trends in age at AIDS diagnosis. Median age gradually increased from 14 months for cases diagnosed before 1988 to 19 months for cases diagnosed in 1997-1998.

**Table 1.** Characteristics of 914 cases of perinatally transmitted AIDS in Brazil

Sex	
Female	461
Male	453
Year of diagnosis	
1983 – 1987	16
1988 – 1992	265
1993 – 1994	196
1995 – 1996	221
1997 – 1998	216
Most common presenting diagnoses*	
Multiple bacterial infections	519
Pneumocystis carinii pneumonia	193
Bacterial meningitis or sepsis	143
Interstitial lymphocytic pneumonia	107
Received antiretroviral treatment	
Yes	682
No	207
Unknown	25

\*Multiple presenting diagnoses possible.

**Figure 1.** Survival after AIDS diagnosis among 914 cases of perinatally transmitted HIV in Brazil by year of AIDS diagnosis.



www.bjid.com.br

## Discussion

There was substantial improvement in survival among Brazilian children with perinatally transmitted AIDS. Other studies have shown similar increases in survival, but the degree of improvement and recent levels of survival achieved are difficult to compare. Most reports of survival time among perinatally-acquired AIDS cases are based on cohorts of HIV-infected children who were identified at birth or soon thereafter. Survival time is usually calculated from birth or date of HIV diagnosis rather than from date of meeting AIDS diagnostic criteria, leading to longer reported survival. For example, survival to age five of Canadian children infected perinatally increased from 72% for those born in 1992-1995 to 92% for those born in 1996 [11]. In the United States, survival to age five increased from 72% to 83% when comparing children born before and after 1994 [12].

Our study was based on national AIDS reporting data and thus has the advantage of being representative of the general Brazilian population. But because cases were not reported until after AIDS was diagnosed, we are only able to provide unbiased estimates of survival starting from this point. Although adding median age of AIDS diagnosis to median survival after diagnosis gives a rough estimate of median survival from birth, this remains biased to the extent that infected children who have gone undiagnosed or who have not yet met AIDS diagnostic criteria are not included in the denominator. This may change in the future because screening to prevent and detect perinatal transmission of HIV has now become the norm, and Brazil is implementing a registry of all HIV-infected children. Comparable national data on survival from date of AIDS diagnosis in perinatally acquired cases have been reported from the United States. Among cases diagnosed in 1998, survival to 36 months was 87% [13]. Our data indicate survival approaching similar levels in the most recently diagnosed group of Brazilian children.

Our study has many potential limitations. While the 10 cities selected for this study are geographically representative and account for the majority of reported pediatric AIDS cases in Brazil, it is possible that

underreporting of cases may be higher and that both absolute survival and the recent improvement in survival may be lower outside of these major epicenters. Underreporting of AIDS cases is estimated to be relatively low in Brazil [14], but unreported cases may have shorter survival, as might the 16% of cases in our original sample for which we were unable to obtain information. While these factors could cause an overestimate of survival, they would not explain the secular increase in survival that was observed, unless the magnitude of any such bias increased substantially over time.

One factor that might affect observed survival time is earlier diagnosis if patients were diagnosed earlier rather than living longer. The case definition for AIDS in Brazil was changed in 1994 to become more sensitive, and CD<sub>4</sub> testing became generally available in 1997. On the other hand, improved early treatment and prophylaxis for mother and child would be expected to delay progression to AIDS. Our data indicate that the net effect of these changes has been a slight increase in average age at diagnosis of AIDS. This would not have caused the longer survival after AIDS diagnosis that we observed; on the contrary, it indicates that improvement in survival from birth has been even greater.

The Brazilian experience is encouraging in many ways. It demonstrates that it is possible for a developing country to establish an effective system for providing free, universal access to ART. It also demonstrates that such care, even in a country that lacks an ideal health infrastructure, can make a substantial difference in survival. Since the years covered by this study, Brazil has made great progress in reducing perinatal transmission of HIV, and the number of new cases of perinatally-acquired AIDS is falling [15]. There is good reason to believe that remaining cases will experience further improvements in survival. We also hope that children elsewhere in the developing world will gain access to the benefits of life-sustaining treatment.

## Acknowledgements

This study was funded by the Brazilian National STD/AIDS Program (CN-DST/AIDS).

We thank the many participants in the Grupo Brasileiro de Estudo da Sobrevida em Crianças com AIDS, without whom this study would not have been possible; the National STD/AIDS Program and the Sao Paulo State STD/AIDS Program gave technical support; the Faculdade de Medicina da Santa Casa de Sao Paulo provided administrative support, and Aristides A.Barbosa, Draurio Barreira, Pedro Chequer, Jose Ricardo P. Marins, and Paulo R. Teixeira made helpful comments.

### References

1. De Martino M., Tovo P., Balducci M.D., et al. Reduction in Mortality With Availability of Antiretroviral Therapy for Children With Perinatal HIV-1 Infection. *JAMA* **2000**;284:190-7.
2. Gortmaker S.L., Hughes M., Cervia J., et al. Effect of Combination Therapy Including Protease Inhibitors on Mortality among Children and Adolescents Infected with HIV-1. *N Eng J Med* **2001**;345:1522-8.
3. CASCADE Collaboration. Determinants of survival following HIV-1 seroconversion after the introduction of HAART: results from CASCADE. *Lancet* **2003**;362(9392):1267-74.
4. Harries A.D., Nyangulu D.S., Hargreaves N.J., et al. Preventing antiretroviral anarchy in sub-Saharan Africa. *Lancet* **2001**;358:410-4.
5. Marins J.R.P., Jamal L.F., Chen S.Y., et al. Dramatic improvement in survival among adult Brazilian AIDS patients. *AIDS* **2003**;17:1675-82.
6. Brazil, Ministry of Health, National Program of STD/AIDS. National pediatric AIDS case definition. Brasilia, Ministry of Health: **1988**.
7. Brazil, Ministry of Health, National Program of STD/AIDS. Revision of national pediatric AIDS case definition. Brasilia, Ministry of Health: **1994**.
8. Brazil, Ministry of Health, National Program of STD/AIDS. Revision of national pediatric AIDS case definition. Brasilia, Ministry of Health: **1998**.
9. Excel 97. Microsoft® Corporation, One Microsoft Way, Redmond, WA 98052, USA.
10. Stata™ version 7.0. Stata Corporation, 4905 Lakeway Drive, College Station, Texas 77845, USA.
11. King S.M., Forbes J., Singer J., et al. Survival of perinatally HIV-infected children in Canada using electronic monitoring [ThOrC1447]. Presented at: XIV International AIDS Conference, Barcelona, July **2002**.
12. Hill D.W., Sullivan B., Olson C., et al. Population-based survival in perinatal HIV infection before and after PACTG 076 [abstract TuPeC4771]. Presented at: XIV International AIDS Conference, Barcelona, July **2002**.
13. Centers for Disease Control and Prevention. HIV/AIDS Surveillance Report. **2002**;14:24. Available at: <http://www.cdc.gov/hiv/stats/hasr1402/table13.htm>.
14. Brazil, Ministry of Health. AIDS Epidemiological Bulletin. **2001**;XIV:issue 2. Available at: <http://aids.gov.br>.
15. Brazil, Ministry of Health. AIDS Epidemiological Bulletin. **2003**;XVI:issue 1. Available at: <http://aids.gov.br>.

MATIDA Luiza Harunari; Marcopito, Luiz Francisco. Aumento do tempo de sobrevida das crianças com aids - Brasil. Boletim Epidemiológico Aids, Brasil, v. XV, n. 1, p. 49-56, 2002.

### **Aumento do tempo de sobrevida das crianças com aids - Brasil**

Luiza Harunari Matida(1) Luiz Francisco Marcopito(2)  
Grupo Brasileiro de Estudo da Sobrevida em Crianças com aids(\*)

(1)Coordenação Estadual de DST/AIDS de São Paulo

(2)UNIFESP-Departamento de Medicina Preventiva

(\*)Participantes do Grupo no final do documento

Correspondência: Luiza H. Matida - E-mail: [imatida@uol.com.br](mailto:imatida@uol.com.br)

### **Introdução**

É de grande importância o conhecimento do tempo de sobrevivência dos pacientes com aids. Além de se prestar para o dimensionamento das necessidades, no que se refere à assistência e ao estabelecimento de políticas públicas, essa informação é fundamental para a avaliação das estratégias de intervenção que visam ao prolongamento da vida desses pacientes.

O tempo entre o diagnóstico e a morte possui uma distribuição de probabilidades que mudam dinamicamente. Vários fatores podem explicar essa mudança nas curvas de probabilidade de morte, a partir da data de diagnóstico e parte do decréscimo de risco é devido ao desenvolvimento de novas terapias no tratamento da aids, que causam mudanças na curva de sobrevivência.

Comparada com a aids do adulto, a criança geralmente apresenta uma progressão mais rápida da doença. Em relação à sobrevida, esta vem aumentando nos países desenvolvidos, devido, principalmente, ao aprimoramento de serviços e de meios diagnósticos e terapêuticos.

No Brasil, o programa de acesso universal à terapia anti-retroviral (ARV), somado a outras iniciativas, tais como: o avanço diagnóstico, o uso mais difundido de quimioprofilaxia para as principais infecções oportunistas e a disponibilização de modalidades alternativas de assistência, possibilita a redução das necessidades e dos custos das internações hospitalares e a redução de infecções oportunistas.

O tratamento ARV combinado, além de proporcionar ao indivíduo infectado pelo HIV uma maior sobrevida, proporciona também um aumento na sua qualidade de vida relacionado diretamente com uma melhor condição física e emocional.

Em relação à redução das mortes observou-se, nos últimos anos, uma redução expressiva na mortalidade ocasionada por aids. Em 1995, a taxa de mortalidade por aids atingiu 12,2 em cada grupo de 100 mil pessoas; em 1999, a taxa havia recuado para 6,3/100 mil, o que representa uma queda no coeficiente de mortalidade de aproximadamente 48,4%. Em grandes centros urbanos como São Paulo e Rio de Janeiro (cidades onde se concentram mais de 33% dos casos conhecidos de aids no país), a redução na mortalidade foi ainda mais expressiva, sendo de aproximadamente 70% (SP - 54% e RJ - 73%), no período 1995-2000.

O tempo entre o diagnóstico e a morte costuma ser mais longo nas crianças infectadas em idades mais avançadas. Esse período é bastante variado e depende da gravidade das infecções que aparecem no início da evolução clínica. Habitualmente, esse período tem extremos de 2 a 3 meses e alguns anos (Pizzo et al., 1995).

Após o diagnóstico de aids, a idade e a presença ou ausência de doenças relacionadas com a aids são fatores preditores de sobrevivência. Alguns trabalhos apontam para uma mortalidade de 25 a 50% no primeiro ano de vida e 85 a 95%, até os 5 anos de idade (Grosse, 1993; Bernstein, 1992). Dados recentes da história natural da infecção perinatal do HIV indicam que a sobrevida média tem aumentado para 6 a 9 anos de idade (Grubman et al., 1995).

A letalidade de crianças com aids nas pesquisas européias e norte-americanas foi de aproximadamente 5% até os 15 meses de idade. Entretanto, em Kinshasa, Brazavile e Kigali, a letalidade até 1 ano de idade foi de 12-39%, dependendo do nível socioeconômico e do estágio da doença da mãe. As principais causas do óbito dessas crianças foram prematuridade, diarreia, pneumonia, aids (de acordo com a definição da doença pela OMS) e meningite.

Para o Brasil como um todo, Chequer et al. (1992) registraram o tempo mediano de sobrevida de 5,1 meses, entre 2.135 casos notificados no período de 1982 a 1989. Para o Estado de São Paulo, que notifica 47% do total de casos de aids no País, Grangeiro et al. (1995) obtiveram um tempo médio de sobrevida, de 1985 a 1991, de 232 dias, com variação de 201 dias (transmissão materno infantil) a 259 dias (hemofílicos) em 7.480 casos notificados.

Na cidade de Nova Iorque, os óbitos por aids, entre os adultos, apresentaram uma redução de 72% entre os anos de 1994 e 1998 (Fordyce EJ et al, 2002).

Um estudo publicado pelo Italian Register for HIV Infection in Children apresenta 1142 crianças infectadas pelo HIV por transmissão vertical, nascidas entre novembro de 1980 e dezembro de 1997 e acompanhadas até junho de 1999, e descreve que 421 (36,9%) foram a óbito com a mediana de 3,3 anos (39,6 meses) de idade (de Martino M et al., 2000).

Em 2001, foi publicado o estudo de uma coorte de 1028 crianças e adolescentes infectados pelo HIV, acompanhados desde o nascimento até 20 anos de idade, em clínicas de atendimento dos Estados Unidos, abrangendo casos desde o início da epidemia e seguidos prospectivamente até dezembro de 1999. Em função do início do uso do inibidor da protease na terapia combinada, houve a redução de 67% no risco de morte (Gortmaker SL et al., 2001).

**Estudo**

Por solicitação da Coordenação Nacional de DST/AIDS do Ministério da Saúde, planejou-se um estudo de coorte não concorrente (coorte retrospectiva) para análise de sobrevida de aids em menores de 13 anos, no Brasil, no período de 01/01/1983 a 31/12/1998 e com seguimento até 31/12/2001.

O período cobre desde a data do primeiro caso diagnosticado em criança no Brasil e o seguimento estende-se até 30/06/2001, passando, portanto, por várias fases de condutas diagnósticas, terapêuticas e profiláticas que ocorreram ao longo desses anos em todo o território nacional.

1983	1992	1993	1994	1995	1996	1997	1988	2000	2001
1. Caso notificado	profilaxia PCP	ARV	prot 076 Mud. Ref. Caso	ARV lab.: PCR profilaxias	TARV (HAART)	IP	TARV (HAART); Diag. Lab.	Mud. Def. Caso	genotipagem

Uma amostra total de tamanho 1000, com  $Q1 = 0,30$  e  $(g) = 0,15$ , apresentará um poder estatístico  $> 0,90$ , com significância no nível de 5%. Esta amostra tem por base o banco de dados do Sistema Nacional de Agravos de Notificação (SINAN-Aids).

Os dados do Estado de São Paulo revelam que, de 1987 a 1994, a proporção de crianças falecidas dentro da primeira semana após o diagnóstico foi de 0,20 (Matida LH, 1997). Admitindo um cenário nacional pior do que o paulista, pode-se estimar esta cifra em 0,30. Assim sendo, um acréscimo de 30% nos 1000 já calculados permitirá uma análise de sensibilidade, com inclusão e exclusão dos óbitos dentro da primeira semana após o diagnóstico.

Na seleção das localidades, foi dada preferência para os casos registrados nas capitais das UF, pois estas concentram quase 70% dos registros de casos notificados. Por questão de operacionalidade, nem todas as capitais foram incluídas, sendo selecionadas aquelas com maior número de casos dentro de cada uma das grandes regiões do País. Assim, foram escolhidas as cidades de Belém (N), Recife (NE), Brasília (CO) e Porto Alegre (S).

A exceção à essa regra foi a Região Sudeste. No Estado de São Paulo, quatro municípios com facilidade de trânsito contribuem com 18,0% dos casos em crianças do Estado e 8,9% do País, a saber: Santos, Campinas, Ribeirão Preto e Sorocaba. Esses e a Capital somam 79,9% dos registros do Estado e 39,2% do País, e foram então incluídos. Ainda na Região Sudeste, foi incluído o município do Rio de Janeiro, pela sua importância epidemiológica, pois se apresenta como o segundo município em incidência por aids em crianças.

Este estudo se propôs, entre outros, a avaliar a sobrevida de acordo com o impacto dos esquemas de intervenções: diagnósticas, terapêuticas e profiláticas.

No trabalho de campo houve o contato com as unidades de serviço, localização e levantamento de prontuários, transcrição das informações disponíveis para a ficha específica do estudo e preparação do banco de dados.

Foram selecionados 1.154 casos (Tabela 1), nas 6 Unidades Federadas que representam as principais regiões do país e que correspondem aos Estados que apresentam o maior número de casos notificados (69,9%).

**Tabela 1 - Composição obtida e planejada na amostra do estudo sobre aids-doença em crianças de 0-12 anos de idade até 31/12/1998, de acordo o município participante.**

<b>Município, UF</b>	<b>Amostra final</b>
Belém, PA	19
Recife, PE	51
Rio de Janeiro, RJ	213
Campinas, SP	40
Ribeirão Preto, SP	57
Santos, SP	47
São José do Rio Preto, SP	14
São Paulo, SP	505
Porto Alegre, RS	173
Brasília, DF	35
<b>Total</b>	<b>1154</b>

**Tabela 2 - Categorias de transmissão identificadas na amostra de 1154 casos no estudo sobre aids-doença em crianças de 0-12 anos de idade até 31/12/1998.**

<b>Categoria</b>	<b>Número</b>	<b>% do Total</b>
Sexual	7	0,6
Drogas injetáveis	2	0,2
Hemofilia	68	5,9
Transfusão sangue/derivados	118	10,2
Transmissão Vertical	914	79,2
Ignorada	45	3,9
<b>Total</b>	<b>1154</b>	<b>100</b>



Para finalidade de análise estatística, a categoria de transmissão sexual (com 7 casos) foi excluída - restando três categorias para comparações, que aparecem agrupadas na Tabela 3.

**Tabela 3 - Categorias agrupadas de transmissão identificadas em 1147 casos da amostra do estudo sobre aids-doença em crianças de 0-12 anos de idade até 31/12/1998.**

<b>Categorias Agrupadas</b>	<b>Número</b>	<b>% do total</b>
Drogas + hemofilia + transfusão	188	16,4
Transmissão vertical	914	79,7
Ignorada	45	3,9
<b>Total</b>	<b>1147</b>	<b>100</b>

Quanto ao ano do diagnóstico, esses 1147 casos ficaram distribuídos como se mostra na Tabela 4.

**Tabela 4 - Distribuição quanto ao ano de diagnóstico em 1147 casos da amostra do estudo sobre aids-doença em crianças de 0-12 anos de idade até 31/12/1998.**

<b>Ano do Diagnóstico</b>	<b>Número</b>	<b>% do Total</b>
Antes de 1988	66	5,8
De 1988 a 1992	377	32,9
De 1993 a 1994	230	20,1
De 1995 a 1996	244	21,3
De 1997 a 1998	230	20,1
<b>Total</b>	<b>1147</b>	<b>100</b>

A Tabela 5 revela que os óbitos relativos ao período de 1988 a 1992 correspondiam a 73,5% dos casos diagnosticados neste período, já no período de 1997 a 1998, esta porcentagem cai para 24,8%.

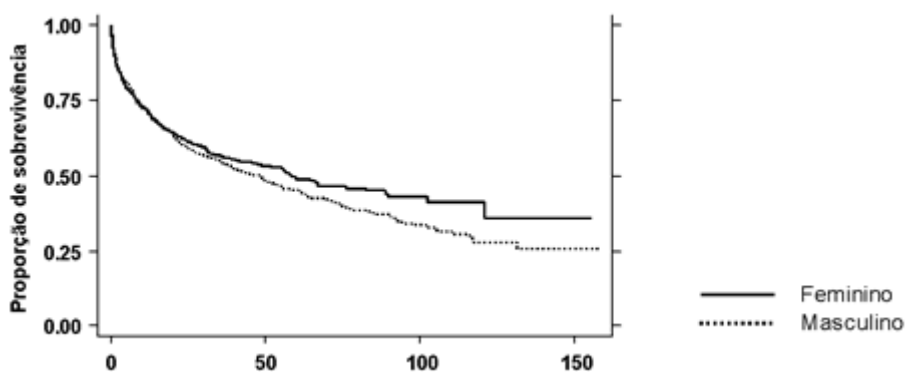
Tabela 5 - Número de óbitos ocorridos, de acordo com o ano do diagnóstico, em 1147 casos da amostra do estudo sobre aids-doença em crianças de 0-12 anos de idade até 31/12/1998.

Ano do diagnóstico	Não	Sim	Ignorado	Total
Antes de 1988	6	56	4	66
1988 a 1992	65	277	35	377
1993 a 1994	88	116	26	230
1995 a 1996	147	79	18	244
1997 a 1998	158	57	15	230
<b>Total</b>	<b>464</b>	<b>585</b>	<b>98</b>	<b>1147</b>

Após a data do diagnóstico, a mediana de sobrevida geral dos 1154 casos foi de 52,8 meses (IC 95%: 41,9 - 60,8).

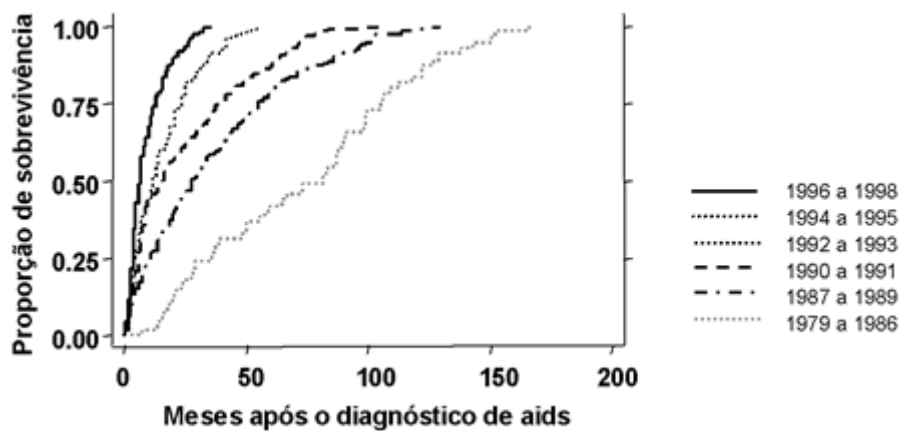
A Figura 1 mostra-se que, embora o tempo mediano de sobrevida após o diagnóstico tivesse sido maior no sexo feminino, a diferença não atingiu significância estatística.

Figura 1 - Tempo de sobrevida (em meses) após o diagnóstico, de acordo com o sexo da criança, em 1147 casos da amostra do estudo sobre aids-doença em crianças de 0-12 anos de idade até 31/12/1998.



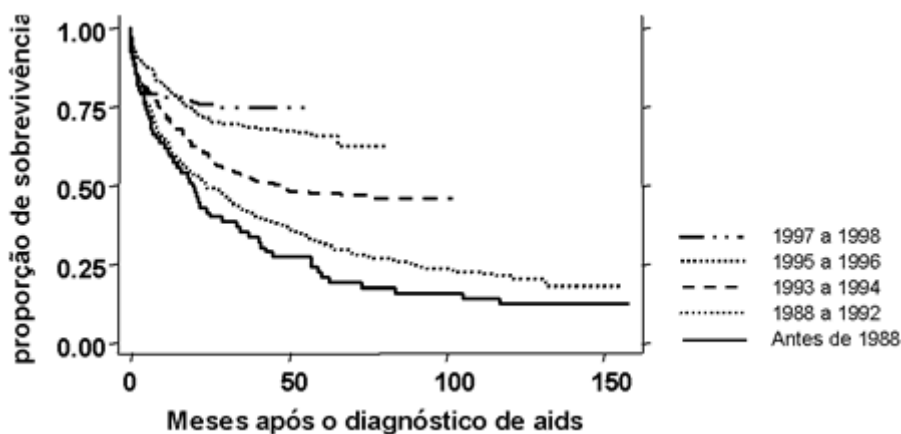
Entre os casos de transmissão vertical, considerando o tempo entre o nascimento e o diagnóstico, observa-se na Figura 2 o avanço inegável no manejo precoce e adequado dessas crianças.

Figura 2 - Aids - transmissão vertical: tempo (em meses) do nascimento ao diagnóstico, de acordo com o ano do nascimento, na amostra do estudo sobre aids-doença em crianças de 0-12 anos de idade até 31/12/1998.



A Figura 3 demonstra o aumento de sobrevida entre os casos de transmissão vertical, segundo o ano de diagnóstico. Esse aumento de sobrevida é uma resposta às diferentes intervenções diagnósticas e terapêuticas que o país vem implantando para o controle desta epidemia.

Figura 3 - Tempo de sobrevida (em meses) após o diagnóstico, de acordo com o ano do diagnóstico, em 1147 casos da amostra do estudo sobre aids-doença em crianças de 0-12 anos de idade até 31/12/1998.



### Comentários:

Em se tratando de uma epidemia relativamente recente, é essencial identificar e compreender os determinantes do seu comportamento epidemiológico para a proposição correta de ações e intervenções realmente efetivas.

Na coleta de dados para este estudo, houve a possibilidade da detecção de pontos a serem considerados:

- necessidade de se dinamizar as atividades da vigilância epidemiológica, tendo como premissa básica que os dados corretos e atualizados são essenciais para o planejamento, implementação e avaliação das práticas de saúde pública, visando à prevenção e ao controle da epidemia;
- o fluxo do sistema de vigilância epidemiológico deve ser agilizado, para que o impacto das medidas de intervenção seja detectado mais precocemente;
- em relação aos óbitos, a investigação possibilitou demonstrar que a investigação no Sistema de Informação sobre Mortalidade é indispensável para uma correta vigilância.

Em se obtendo informações complementares sobre os casos notificados de aids nos menores de 13 anos, há a possibilidade de se estabelecer o diagnóstico definitivo, as fontes de infecção e/ou os fatores de risco, os mecanismos de transmissão e as medidas de prevenção e controle, propiciando a identificação e a compreensão dos determinantes do seu comportamento epidemiológico.

Com o desenvolvimento de estratégias terapêuticas houve melhora da qualidade e da duração da vida das crianças com infecção sintomática e, para otimizar esses avanços, a terapia anti-retroviral deve ser associada a cuidados multidisciplinares. Um seguimento clínico atento é necessário, para a identificação precoce dos diferentes agentes microbianos e principalmente para a profilaxia de alguns organismos oportunistas.

Em todo esse período, houve uma mudança de comportamento da população que procura os serviços de saúde para testes durante o período assintomático, e esse fato corroborou a necessidade de um aumento da eficiência do sistema de saúde no diagnóstico e no acompanhamento do portador de HIV/aids nos diferentes estágios da doença.

Deve ser lembrada a importância da mudança de definição de caso de aids nos tempos de sobrevida. No Brasil, em relação às crianças, houve uma primeira mudança no ano de 1994, quando a definição se baseava exclusivamente no quadro clínico e em 2000, quando além da clínica a definição abrange aspectos laboratoriais. Portanto, além das intervenções diagnósticas, profiláticas, terapêuticas, entre outras, essas mudanças na definição de caso também contribuíram para o aumento no tempo da sobrevida da aids em crianças.

### **Conclusões:**

De uma maneira geral, os resultados encontrados mostram tanto diferenças em relação aos tempos de sobrevida, como algumas semelhanças com resultados de estudos realizados em outros países. Quando o resultado desse estudo é observado ao longo do período considerado, há um aumento constante do tempo de sobrevida.

As semelhanças citadas acima, consideradas como fatores preditores da sobrevivência, são influenciadas por várias situações, entre elas:

- acesso ao diagnóstico e ao acompanhamento clínico-laboratorial;
- acesso à terapêutica (anti-retroviral, específica para diferentes situações, profilática);
- acesso a cuidados multidisciplinares.

Há necessidade de se avaliar a eficiência do atendimento especializado e do não especializado, no sentido de se detectar mais precocemente as crianças diagnosticadas e possibilitar diferentes intervenções globais.

A importância do diagnóstico precoce da aids na criança justifica-se também porque a síndrome tem evolução mais rápida do que a aids no adulto, bem como pela intervenção terapêutica que hoje é possível. A utilização dos recursos disponíveis tem demonstrado melhora na qualidade de vida permitindo retardo na progressão da doença o que pode ser inferido com os resultados deste estudo. E o conhecimento dos tempos de sobrevida pode subsidiar os indicadores que medem as ações voltadas para o controle da epidemia.

#### **Grupo Brasileiro de Estudo da Sobrevida em Crianças com AIDS:**

Comitê Técnico:

Luiza H. Matida (Coordenadora-Investigadora Principal/Coordenação Estadual de DST/AIDS de São Paulo); Luiz Francisco Marcopito (UNIFESP-Dep.Medicina Preventiva); Aristides Barbosa Júnior (Coordenação Nacional de DST/AIDS-Unidade de Epidemiologia); Heloísa H.S.Marques (USP-Instituto da Criança); Marinella della Negra (Instituto de Infectologia “Emílio Ribas”-SP); Regina Célia M. Succi (UNIFESP-Departamento de Infectologia Pediátrica-SP).

Colaboradores e Serviços Participantes:

Monitores/Investigadores:

Helena K.Sato (USP-Instituto da Criança); Ione A Guibu (Coordenação Estadual de DST/AIDS de São Paulo); Maria Angela S.Landroni (Centro de Referência do Programa Municipal de DST/AIDS de São Paulo); Naila J.S.Santos (Coordenação Estadual de DST/AIDS de São Paulo); Sirlene Caminada (Coordenação Estadual de DST/AIDS de São Paulo).

Serviços Participantes:

Coordenações Estaduais de DST/AIDS; Programas Municipais de DST/AIDS; IMIP-PE (Edvaldo S.Souza e José Carlos A Jr.); Hospital de Clínicas de Porto Alegre/RS (Carmem Lúcia O da Silva); Centro Municipal de Atendimento de DST/AIDS de Porto Alegre/RS; Hospital Conceição-Porto Alegre/RS; Hospital São Lucas-Porto Alegre/RS; HSE-PUC/Porto Alegre-RS; HMIB-Distrito Federal (Bruno Vaz da Costa); Centro de Saúde I de Brasília-DF; Ambulatório de Especialidades de Belém-PA (Paulo Guzzo); Programa Municipal de DST/AIDS do Rio de Janeiro (Ana Maria Monteiro de Castro); Casa do Hemofílico do RJ; Hospital Menino Jesus-RJ; Hospital Cardoso Fontes-RJ; Hospital da Lagoa-RJ; Hospital Salles Netto-RJ; Hospital Naval

Marcílio Dias-RJ; Hospital Rocha Faria-RJ; Hospital do Servidor Estadual do Rio de Janeiro; HUGG-RJ; IFF-RJ; IPPMG-RJ; HCFMRP-USP-Ribeirão Preto (Maria Célia Cervi); UNIFESP-CEADIPe (Daisy Maria Machado); Instituto de Infectologia “Emílio Ribas” (Mariana Melillo Sauer); FMUSP-Instituto da Criança (Daniela Vinhas Bertolini); HC-UNICAMP; Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo; Hospital do Servidor Público Municipal de São Paulo; Complexo Hospitalar do Mandaqui-SP; Centros de Referência Cidade Líder-SP; CR Jardim Mitsutani-SP; CR Fidelis Ribeiro-SP; CR Jabaquara-SP; CR Sapopemba-SP; CR Vila Guarani-SP; CS Escola da OSEC-SP; Fundação Antonio Prudente-SP; Hospital Guilherme Alvaro-Santos/SP; Hospital Infantil Candido Fontoura-SP; Hospital N.Sra.de Lourdes; Hospital de Base de S.J.do Rio Preto-SP; Hospital e Maternidade São Camilo; Hospital Evaldo Foz; Hospital Sírio Libanês; SeNIC–Santos-SP; Hospital Perola Byington-SP; Santa Casa de São Paulo-SP; UBS Jd.Guanabara; Centro de Referência e Treinamento da Coordenação Estadual de DST/AIDS de São Paulo.

Financiamento:

Coordenação Nacional de DST/AIDS

### **Referências Bibliográficas**

Bernstein R. 1992. Indicator for measuring the impact of HIV/AIDS on the survival of children and adults. Unpublished manuscript, US Agency for International Development, Washington, DC.

CDC - Centers for Disease Control and Prevention. 1994. Revised classification system for human immunodeficiency virus infection in children less than 13 years of age; Official authorized addenda-human immunodeficiency virus infection codes and official guidelines for coding and reporting ICD-9-CM. MMWR 1994;43(No.RR-12).

Chequer P, Hearst N, Hudes ES, Castilho E, Rutherford G, Loures L, Rodrigues L and The Brazilian State AIDS Program Co-ordinators. Determinants of survival in adult Brazilian AIDS patients, 1982-1989. AIDS 1992;6:483-7.

de Martino M; Tovo P; Balducci M D; Galli L; Gabiano C; Rezza G; Pezzotti PD for the Italian Register for HIV Infection in Children and the Italian National AIDS Registry. Reduction in Mortality With Availability of Antiretroviral Therapy for Children With Perinatal HIV-1 Infection. JAMA.2000;284:190-197.

Fordyce EJ, Singh TP, Nash D, Gallagher B, Forlenza S. Survival Rates in NYC in the Era of Combination ART. JAIDS, Vol.30, No.1, May1, 2002;111-118.

Gortmaker SL, Hughes M, Cervia J, Brady M, Johnson GM, Seage GR, Song LY, Dankner W, Oleske JM. Effect of Combination Therapy Including Protease Inhibitors on Mortality among Children and Adolescents Infected with HIV-1. N Eng J Med 2001;345:1522-8.

Grangeiro A, Jamal LF, Munhoz R, Laurindo JS, Teixeira PR, Domingues CB. Avaliação de sobrevida em pacientes com AIDS no Estado de São Paulo. II Congresso Brasileiro de Epidemiologia. Salvador-Bahia-Brasil. 24 a 28 de Abril de 1995.

Grosse S. 1993. Modeling the effect of breastfeeding and HIV-1 on child survival in Rwanda. Unpublished paper. School of Public Health, University of Michigan.

Grubman S, Gross E, Lerner-Weiss N, Hernandez M, Mcsherry GD, Hoyt LG, Boland M, Oleske JM. Older children and adolescents living with perinatally acquired human immunodeficiency virus infection. *Pediatrics* 1995;95:657-63.

Matida LH - AIDS de transmissão materno-infantil: análise de sobrevivência dos casos notificados ao sistema oficial do Estado de São Paulo de 1987 a 1994. Tese [Mestrado em Epidemiologia], EPM/UNIFESP, São Paulo, 1997. 130p.

MS - Ministério da Saúde do Brasil. 2001. Programa Nacional de Doenças Sexualmente Transmissíveis/AIDS. *AIDS Bol Epidem* 2001; Ano XV, no.1.

Pizzo PA et al. Markers and determinants of disease progression in children with HIV infection. *Journal of AIDS and Human Retrovirology* 1995;8(1):30-44.

Pizzo PA, Wilfert CM, eds. *Pediatric AIDS: the challenge of HIV infection in infants, children, and adolescents*. 2nd ed. Baltimore, MD: Williams & Wilkins 1994:179-203.

**5. OUTROS TRABALHOS E ARTIGOS CIENTÍFICOS, APRESENTADOS E PUBLICADOS, RELACIONADOS À TESE DE DOUTORADO.**

**Artigos Publicados em Periódicos (Completo)**

MATIDA LH. AIDS: Estudo da Sobrevida em Menores de 13 Anos de Idade. – Brasil. Jornal Brasileiro de AIDS, Vol. 3, Nº 3, Ago/Set, 2002:43-45.

MATIDA LH. Aids de transmissão materno-infantil: análise de sobrevivência dos casos notificados ao sistema oficial do Estado de São Paulo de 1987 a 1994. Revista Paulista de Pediatria, Brasil, v. 17, 1999. p. 37-43.

**Artigos Publicados em Periódicos (Resumo)**

MATIDA LH; Moncau JE; Succi RCM; Kalichman AO; Barreira D ; Marcopito LF. Impact of early diagnosis and free access to HAART for perinatally acquired Aids, Sao Paulo, Brazil. In: Selected Abstracts on Pediatric HIV/AIDS – from the XV International AIDS Conference, 2004, Bangkok, Thailand. Page 2.

**Trabalhos em eventos (Apresentação Oral)**

MATIDA LH, Ramos ANJ, Moncau JEC, Marcopito LF, Marques HHS, Succi RCM, Della Negra M, Hearst N. Impact of free and universal access to antiretroviral treatment on the survival among Brazilian children with AIDS. XVI International AIDS Conference, Toronto-Canadá, Agosto de 2006.

MATIDA LH; Marcopito LF. Sobrevida de crianças com Infecção pelo HIV. XIII Congresso Brasileiro de Infectologia Pediátrica, Salvador, Novembro de 2002.

MATIDA LH, Marcopito LF. O Inegável Aumento da Sobrevida das Crianças com HIV. IX Congresso Paulista de Pediatria, São Paulo, Março de 2001.



**Trabalhos em eventos (Resumo)**

MATIDA LH; Marcopito LF; Succi, RCM; Marques HHS; Della Negra M; Grangeiro A; Hearst N. Improving survival among Brazilian Children with perinatal acquired AIDS. In: The XV International AIDS Conference, 2004, Bangkok, Thailand. Annals of The XV International AIDS Conference, 2004 - ThPeC7297. Bangkok, Thailand, 2004.

MATIDA LH; Moncau JE; Succi RCM; Kalichman AO; Barreira D ; Marcopito LF. Impact of early diagnosis and free access to HAART for perinatally acquired Aids, Sao Paulo, Brazil. In: The XV International AIDS Conference, 2004, Bangkok, Thailand. Annals of The XV International AIDS Conference, 2004 - ThPeC7310. Bangkok, Thailand, 2004.

MATIDA LH, Marcopito LF. Survival Analysis of Pediatric AIDS in Brazil. XIV International AIDS Conference, Barcelona – Espanha, 7 – 12 July 2002.

MATIDA LH, Marcopito LF. O Inegável Aumento do Tempo de Sobrevida entre os casos de AIDS em menores de 13 anos – Brasil. XIII Congresso Brasileiro de Infectologia Pediátrica, Salvador, Novembro de 2002.

MATIDA LH; Marcopito LF. O Inegável Aumento de Sobrevida das Crianças com HIV. VII Congresso Paulista de Saúde Pública, Santos, Outubro de 2001.

MATIDA LH; Marcopito LF. The evaluation of different interventions by survival analysis from pediatric cases of AIDS in Brazil. XIII International AIDS Conference, 9-14 July, 2000, Durban – South Africa.

MATIDA LH. The increase in survival of the cases of HIV transmission from mothers to infants. The Second Conference on Global Strategies for the Prevention of HIV Transmission from Mothers to Infants, 1-6, September 1999, Montreal – Canada, organizado pela Harvard AIDS Institute.

**Fonte de informação para a construção de indicadores do Monitoraids**

Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância de Saúde. Programa Nacional de DST e Aids. Centers for Diseases Control and Prevention. MonitorAIDS: Sistema de Monitoramento de Indicadores do Programa Nacional de DST e Aids (Versão 1.0) / Secretaria de Vigilância em Saúde, Programa Nacional de DST e Aids. Centers for Diseases Control and Prevention – Brasília: Ministério da Saúde, 2004. <http://157.86.8.37/fontes.htm>

**Projeto de Pesquisa em Andamento**

Estudo de Sobrevida da AIDS Pediátrica no Brasil – 1999 a 2002 (Estudo em andamento) - Financiamento: Programa Nacional de DST e Aids / Ministério da Saúde.

## 6. ARTIGO CIENTÍFICO A SER ENVIADO PARA PUBLICAÇÃO

AIDS por Transmissão Vertical: Análise de Sobrevivência dos Casos Acompanhados entre 1983 e 2002 nas Diferentes Regiões do Brasil

*AIDS by Mother-to-Child Transmission: Survival Analysis of Cases Followed between 1983 and 2002 in Different Regions of Brazil*

Luiza Harunari Matida

Alberto Novaes Ramos Júnior

José Eduardo Cajado Moncau (*In memoriam*)

Luiz Francisco Marcopito

Heloísa Helena de Souza Marques

Regina Célia Menezes Succi

Marinella Della Negra

Norman Hearst

Grupo Brasileiro de Estudo da Sobrevida em Crianças com AIDS

---

***Luiza Harunari Matida***

Secretaria de Estado da Saúde de São Paulo, Coordenadoria dos Institutos de Pesquisa, Centro de Referência e Treinamento em DST e Aids  
Rua Santa Cruz, 81 - Vila Mariana  
São Paulo, SP  
CEP: 04221-000, Brasil.  
[Imatida@uol.com.br](mailto:Imatida@uol.com.br)

**AIDS por Transmissão Vertical: Análise de Sobrevivência dos Casos Acompanhados entre 1983 e 2002 nas Diferentes Regiões do Brasil**

*AIDS by Mother-to-Child Transmission: Survival Analysis of Cases Followed between 1983 and 2002 in Different Regions of Brazil.*

Luiza Harunari Matida <sup>I</sup>  
Alberto Novaes Ramos Júnior <sup>II</sup>  
José Eduardo Cajado Moncau <sup>III</sup>  
Luiz Francisco Marcopito <sup>IV</sup>  
Heloísa Helena de Souza Marques <sup>V</sup>  
Regina Célia Menezes Succi <sup>VI</sup>  
Marinella Della Negra <sup>VII</sup>  
Norman Hearst <sup>VIII</sup>  
Grupo Brasileiro de Estudo da Sobrevida em Crianças com AIDS <sup>IX</sup>

I – Coordenação Estadual de DST/AIDS de São Paulo - Secretaria Estadual da Saúde

II – Departamento de Saúde Comunitária - Universidade Federal do Ceará

III – *In memoriam* – Disciplina de Epidemiologia da Universidade Federal de São Paulo

IV – Disciplina de Epidemiologia da Universidade Federal de São Paulo

V – Instituto da Criança - Universidade Estadual de São Paulo

VI – Disciplina de Infectologia Pediátrica da Universidade Federal de São Paulo

VII – Instituto de Infectologia Emílio Ribas - São Paulo

VIII – University of California, San Francisco, US

IX - \*

\*Comitê Técnico (2006):

Luiza Harunari Matida (Coordenadora - Investigadora Principal/Coordenação Estadual de DST/AIDS de São Paulo); Alberto Novaes Ramos Júnior (Departamento de Saúde Comunitária-UFC); Maria Goretti Pereira Fonseca (Programa Nacional de DST e Aids-Unidade de Informação e Vigilância); Heloísa Helena Souza Marques (Instituto da Criança-USP); Marinella Della Negra (Instituto de Infectologia “Emílio Ribas”); Regina Célia Menezes Succi (UniFeSP - Disciplina de Infectologia Pediátrica); Eliseu Waldman (Faculdade

de Saúde Pública – USP); Norman Hearst (Universidade da Califórnia, São Francisco, EUA).

Comitê Técnico (2002):

Luiza H. Matida (Coordenadora - Investigadora Principal/Coordenação Estadual de DST/AIDS de São Paulo); Luiz Francisco Marcopito (UniFeSP-Disciplina de Medicina Preventiva); Aristides Barbosa Júnior (Coordenação Nacional de DST/AIDS-Unidade de Epidemiologia); Heloísa H. S. Marques (USP-Instituto da Criança); Marinella Della Negra (Instituto de Infectologia “Emílio Ribas”); Regina Célia M. Succi (UniFeSP-Disciplina de Infectologia Pediátrica).

Colaboradores e Serviços Participantes (2002):

Monitores/Investigadores: Helena K.Sato (USP-Instituto da Criança); Ione A Guibu (Coordenação Estadual de DST/AIDS de São Paulo); Maria Angela S. Landroni (Centro de Referência do Programa Municipal de DST/AIDS de São Paulo); Naila J. S. Santos (Coordenação Estadual de DST/AIDS de São Paulo); Sirlene Caminada (Coordenação Estadual de DST/AIDS de São Paulo).

Serviços Participantes (2002):

Coordenações Estaduais de DST/AIDS; Programas Municipais de DST/AIDS; IMIP-PE (Edvaldo S.Souza e José Carlos A Jr.); Hospital de Clínicas de Porto Alegre/RS (Carmem Lúcia O da Silva); Centro Municipal de Atendimento de DST/AIDS de Porto Alegre/RS; Hospital Conceição-Porto Alegre/RS; Hospital São Lucas-Porto Alegre/RS; HSE-PUC/Porto Alegre-RS; HMIB-Distrito Federal (Bruno Vaz da Costa); Centro de Saúde I de Brasília-DF; Ambulatório de Especialidades de Belém-PA (Paulo Guzzo); Programa Municipal de DST/AIDS do Rio de Janeiro (Ana Maria Monteiro de Castro); Casa do Hemofílico do RJ;

Hospital Menino Jesus-RJ; Hospital Cardoso Fontes-RJ; Hospital da Lagoa-RJ; Hospital Salles Netto-RJ; Hospital Naval Marcílio Dias-RJ; Hospital Rocha Faria-RJ; Hospital do Servidor Estadual do Rio de Janeiro; HUGG-RJ; IFF-RJ; IPPMG-RJ; HCFMRP-USP-Ribeirão Preto (Maria Célia Cervi); UNIFESP-CEADIPe (Daisy Maria Machado); Instituto de Infectologia “Emílio Ribas” (Mariana Melillo Sauer); FMUSP-Instituto da Criança (Daniela Vinhas Bertolini); HC-UNICAMP; Hospital do Servidor Público Estadual de São Paulo; Hospital do Servidor Público Municipal de São Paulo; Complexo Hospitalar do Mandaqui-SP; Centros de Referência Cidade Líder-SP; CR Jardim Mitsutani-SP; CR Fidelis Ribeiro-SP; CR Jabaquara-SP; CR Sapopemba-SP; CR Vila Guarani-SP; CS Escola da OSEC-SP; Fundação Antonio Prudente-SP; Hospital Guilherme Alvaro-Santos/SP; Hospital Infantil Candido Fontoura-SP; Hospital N. Sra. de Lourdes; Hospital de Base de S. J. do Rio Preto-SP; Hospital e Maternidade São Camilo; Hospital Evaldo Foz; Hospital Sírio Libanês; SeNIC-Santos-SP; Hospital Perola Byington-SP; Santa Casa de São Paulo-SP; UBS Jd.Guanabara; Centro de Referência e Treinamento da Coordenação Estadual de DST/AIDS de São Paulo.

#### Colaboradores

Este estudo foi financiado pelo Programa Nacional de DST e Aids do Brasil, Secretaria de Vigilância em Saúde, Ministério da Saúde.

Os autores agradecem a todos os membros do Grupo Brasileiro de Estudo da Sobrevida em Crianças com Aids, sem os quais este estudo não teria sido possível; ao Programa Nacional de DST e Aids e ao Programa Estadual de DST/Aids de São Paulo que forneceu suporte técnico; à Faculdade de Medicina da Santa Casa de São Paulo que disponibilizou suporte administrativo.

## **RESUMO**

A terapia anti-retroviral (TARV) contribui para a diminuição da morbidade e da mortalidade, com conseqüente aumento da sobrevida. No Brasil, há diferenças regionais relativas à dinâmica da epidemia do HIV e ao seu enfrentamento no grupo das gestantes e das crianças com HIV/AIDS.

Este estudo verifica o tempo de sobrevida após o diagnóstico de aids em 914 crianças infectadas por transmissão vertical, entre os anos de 1983 e 1998 e acompanhadas até 2002, nas cinco regiões brasileiras.

O tempo decorrido do nascimento ao diagnóstico de infecção pelo HIV, ao longo dos anos, apresenta uma diminuição, principalmente nos estados das regiões Sul e Sudeste. Houve melhora significativa da sobrevivência, mais de 75% dos casos ainda estavam vivendo quatro anos após o diagnóstico, no grupo de 1997 e 1998.

Esta análise brasileira mostra ser possível para um país em desenvolvimento, estabelecer um sistema efetivo de acesso gratuito e universal à TARV, mesmo com dificuldades regionais para a organização de uma infra-estrutura ideal de saúde, tendo como resultado um aumento significativo na sobrevivência.

Palavras chave: Análise de Sobrevivência - Síndrome de Imunodeficiência Adquirida - Criança - Iniquidade na Saúde - Brasil

**ABSTRACT**

Antiretroviral therapy contributes to decreasing morbidity and mortality, and consequently increasing survival. In Brazil, there are regional differences about HIV epidemic dynamics and in confront among pregnant women and children with HIV/AIDS.

This study verifies survival time after AIDS diagnosis in 914 children infected by mother-to-child transmission, between 1983 and 1998 and followed until 2002, in the five Brazilian regions.

Time between birth and HIV diagnosis, along the years, decreased mainly in the states of South and South-East regions. There was a significant improvement in survival; more than 75% of cases still living four years after diagnosis in the 1997-1998 group.

This Brazilian study demonstrates that even with regional inequalities for organizing an ideal structure of health care it is possible for a developing country to establish an effective system of universal and free access to HAART and having a significant increase in survival.

Key words: Survival Analysis - Acquired Immunodeficiency Syndrome - Child - Health Inequity - Brazil



## Introdução

Desde a segunda metade da década de 1990, avanços no manejo de crianças e adultos infectados pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) em todo o mundo levaram a mudanças significativas na progressão clínica da infecção, caracterizada por menor morbidade de condições oportunistas e menor mortalidade específica por síndrome da imunodeficiência adquirida (aids) <sup>1</sup>.

A maior compreensão sobre a dinâmica viral e celular na infecção pelo HIV bem como o desenvolvimento e aplicação de novas classes de medicamentos anti-retrovirais (ARV) propiciaram a introdução e a potencialização do tratamento, alcançando melhor eficácia, efetividade e eficiência <sup>2,3</sup>. Além disso, com a ampliação e a melhor definição da profilaxia de doenças/agravos oportunistas, com as estratégias para a redução da transmissão vertical do HIV e com a busca de ações mais amplas, voltadas para as políticas de suporte social às pessoas vivendo com o HIV/aids, ampliaram-se os efeitos benéficos dos medicamentos ARV <sup>1</sup>.

Apesar dos avanços técnicos e científicos acumulados durante os últimos 25 anos, estes não vêm sendo revertidos e aplicados para a maioria das pessoas infectadas pelo HIV no mundo <sup>4-6</sup>. Como consequência, a insuficiência das ações de controle, considerando a complexidade das condições de saúde e sociais relacionadas, a pandemia se mantém em níveis consideráveis de crescimento <sup>7</sup>.

Diferentes contextos políticos, sociais e econômicos nas regiões do mundo influenciam esta epidemia, de forma diferenciada. Um dos exemplos mais evidentes é o acesso à terapia ARV (TARV); alguns avanços vêm sendo conquistados, mas de forma bastante desigual <sup>8</sup>. Observa-se, por exemplo, que 90% das pessoas que precisam de tratamento ARV, a maior parte delas na África sub-Sahariana, não o recebem <sup>1,9</sup>.

Diferentes estudos tornam evidente essa desigualdade: o coeficiente de letalidade de crianças com aids nos estudos europeus e norte-americanos foi de aproximadamente 5% até os 15 meses de idade <sup>10,11</sup>. Já em Kinshasa, Brazavile e Kigali, o coeficiente de letalidade de crianças de até 1 ano de idade foi de 12% a 39%, dependendo do nível socioeconômico e do estágio da doença da mãe. As principais causas do óbito destas crianças foram prematuridade, diarreia, pneumonia, aids (de acordo com a definição da doença pela Organização Mundial da Saúde [OMS]) e meningite <sup>12,13</sup>.

No Brasil, segundo os dados de 2005 do Programa Nacional de DST e Aids, a epidemia de aids continua seu processo de crescimento entre as populações mais vulneráveis do ponto de vista socioeconômico <sup>14</sup>. Apesar da padronização das recomendações para profilaxia da transmissão vertical do HIV e da terapia anti-retroviral em gestantes <sup>15</sup>, importantes diferenças nos resultados de sua aplicação são observadas entre as regiões do país <sup>16</sup>.

No caso da transmissão vertical do HIV, embora as intervenções necessárias para a sua redução estejam disponíveis para toda a população de gestantes infectadas pelo HIV e seus filhos, as dificuldades da rede de atenção à saúde em prover diagnóstico laboratorial da infecção pelo HIV, a cobertura insuficiente da testagem no pré-natal, principalmente nas populações mais vulneráveis ao HIV, e a qualidade da atenção pré-natal, ainda aquém do desejável, resultam na baixa aplicação das medidas. No entanto, apesar de todas essas dificuldades, nos últimos anos, a incidência média de casos de aids em crianças vem decrescendo progressivamente no Brasil, mas também de forma desigual <sup>14</sup>.

Já a mortalidade específica por aids (registrada no Sistema de Informação de Mortalidade do Brasil) mantém-se estabilizada em aproximadamente 11 mil óbitos anuais desde 1998, com um coeficiente médio de 6,4 óbitos por 100 mil habitantes, embora se observe, ainda, o crescimento nas regiões Norte e Sul, com destaque para o estado do Rio Grande do Sul e, notadamente, a redução

dos coeficientes em São Paulo e no Distrito Federal. Mantém-se, também, o crescimento da mortalidade entre as mulheres <sup>14</sup>.

Com as mudanças que vêm ocorrendo no manejo da infecção pelo HIV, a sustentabilidade do ganho de sobrevida precisa ser continuamente determinada. Um dos indicadores importantes da desigualdade do acesso e da aplicação das medidas de prevenção e assistência é a determinação do tempo de sobrevivência.

Apesar da importância, estudos sistematizados de sobrevivência na população de crianças são escassos na literatura, principalmente de países emergentes. No Brasil, o Programa Nacional de DST e Aids vem financiando sistematicamente estudos de sobrevivência representativos da população brasileira em adultos e crianças para avaliação da resposta nacional à epidemia.

O presente estudo tem como objetivo geral verificar o tempo de sobrevivência após o diagnóstico de aids em crianças com idade entre 0 a 12 anos nas cinco regiões brasileiras, entre os anos de 1983 e 1998 e acompanhadas ambulatorialmente até o ano de 2002.

## **Método**

Trata-se de uma coorte histórica, onde foram incluídos casos de aids em crianças menores de 13 anos de idade que faziam parte da base de dados de aids do Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) do Ministério da Saúde do Brasil, com datas de diagnóstico compreendidas entre 01 de Janeiro de 1983 (ano do primeiro caso notificado de aids em crianças) e 31 de Dezembro de 1998.

O processo de amostragem envolveu a seleção de 10 municípios brasileiros: São Paulo, Rio de Janeiro, Porto Alegre, Ribeirão Preto, Recife, Santos, Campinas, Brasília, Belém, e São José do Rio Preto. A justificativa para seleção desses municípios foi: inclusão dos dois maiores municípios tanto em número de população como em número de casos de aids pediátrica - São Paulo e Rio de Janeiro, ambas na região do Sudeste do país; inclusão do município com o maior número de casos de aids em crianças relatados nas outras regiões do Brasil (Norte - Belém; Nordeste - Recife; Centro-Oeste - Brasília; e Sul - Porto Alegre); quatro municípios de médio porte com grande registro de casos de aids em crianças (Sudeste - Santos, Campinas e São José do Rio Preto e Ribeirão Preto).

No momento do início do estudo, os dez municípios incluídos responderam por 59% do total de 5.138 casos notificados até 31 de Dezembro de 1998. Dos 3.031 casos notificados nesses municípios durante todo o período do estudo, foram excluídos, após análise do banco de dados: 206 casos em virtude da transmissão por transfusão de hemocomponentes; 136 casos notificados em hemofílicos; e nove casos atribuídos à transmissão sexual ou ao uso de drogas injetáveis. Os 2.680 restantes foram notificados como tendo transmissão vertical ou transmissão desconhecida (ignorada) e foram mantidos no estudo, servindo de base para o cálculo amostral.

Tomando como referência a obtenção de estimativas de tamanho de amostra com poder estatístico de 90%, foram selecionadas de forma aleatória 1.268 das 2.680 crianças elegíveis para o estudo para a realização de revisão de prontuários e de outros registros médicos. Essa fase foi constituída por contato com os serviços, localização e levantamento de prontuários, transcrição das informações disponíveis para o instrumento específico do estudo e preparação do banco de dados. Dentre as 1.268 crianças identificadas, 1.154 registros foram localizados e continham informações suficientes para a realização do estudo.

Outros motivos para exclusões de casos foram crianças que durante a revisão dos prontuários não preenchiam os critérios de definição de caso de aids em crianças menores de treze anos de idade vigentes no Brasil em efeito no momento da avaliação ou não preenchiam os critérios até 31 de dezembro de 1998 (60); casos registrados em duplicata (26) ou com datas indefinidas (20). Dos 121 casos originalmente notificados como tendo modalidade de exposição ao HIV “ignorada”, 76 (62,8%) foram reclassificados como sendo de transmissão vertical a partir da revisão dos prontuários e foram incluídos no estudo; os 45 restantes foram excluídos. Finalmente, foi definido o total de 914 casos de aids por transmissão vertical, para análise nesse estudo.

Os prontuários e registros médicos foram revisados por profissionais de saúde qualificados que receberam treinamento padronizado sobre os procedimentos do estudo. O processo de revisão ocorreu entre maio de 2000 e janeiro de 2002. A análise de sobrevivência dessa amostra buscou analisar a ocorrência de morte por aids como desfecho em relação a um período de tempo que tinha como evento inicial a data de definição de caso de aids. Dessa forma, a data de diagnóstico foi reavaliada tomando-se como base os critérios de diagnóstico de aids no momento do diagnóstico. Já a data de óbito foi estabelecida por meio da avaliação do prontuário médico e/ou dos dados de mortalidade do local, quando disponível. Para as crianças cuja informação sobre o óbito não era conhecida, a data de censura foi definida como sendo a data da sua última visita à clínica registrada.

Construiu-se uma base de dados que foi analisada utilizando-se o software SPSS 12.0 para Windows<sup>17</sup>. Realizou-se uma análise descritiva das variáveis com o objetivo de caracterizar a amostra do estudo. As curvas de sobrevivência desde a data de diagnóstico de aids para todas as causas de mortalidade foram construídas utilizando o método Kaplan-Meier<sup>18-20</sup>, o qual permitiu estimar a probabilidade de sobrevivência. As comparações das curvas de sobrevivência segundo as regiões, sexo e ano do diagnóstico foram realizadas por meio do teste log-rank ou teste de Breslow<sup>20-21</sup>. Em toda análise estatística foi adotado nível de significância de 0,05, ou seja, foram

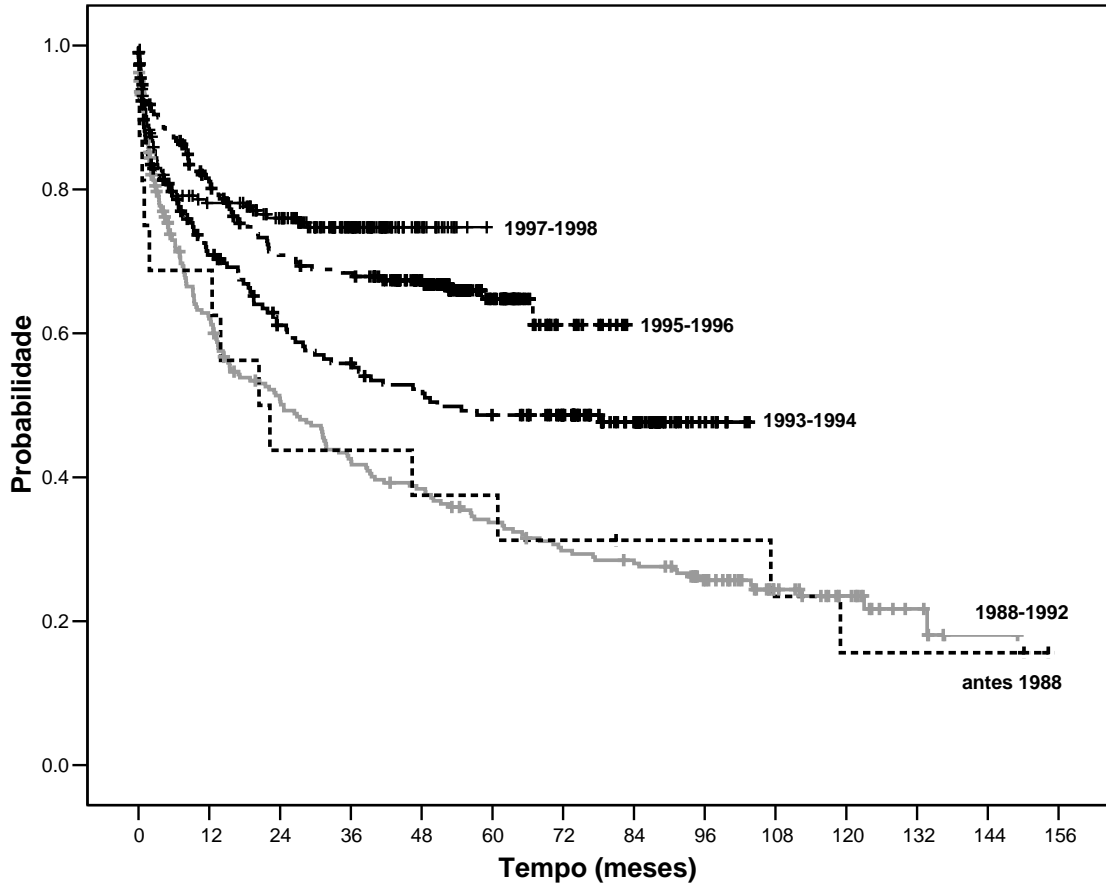
considerados significantes resultados que apresentaram valor de p inferior a 0,05.

Este estudo recebeu parecer favorável do Comitê de Ética em Pesquisa do Programa de DST/AIDS do Estado de São Paulo e da Escola Paulista de Medicina - UniFeSP, seguindo os padrões estabelecidos pela Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde.

### **Resultados:**

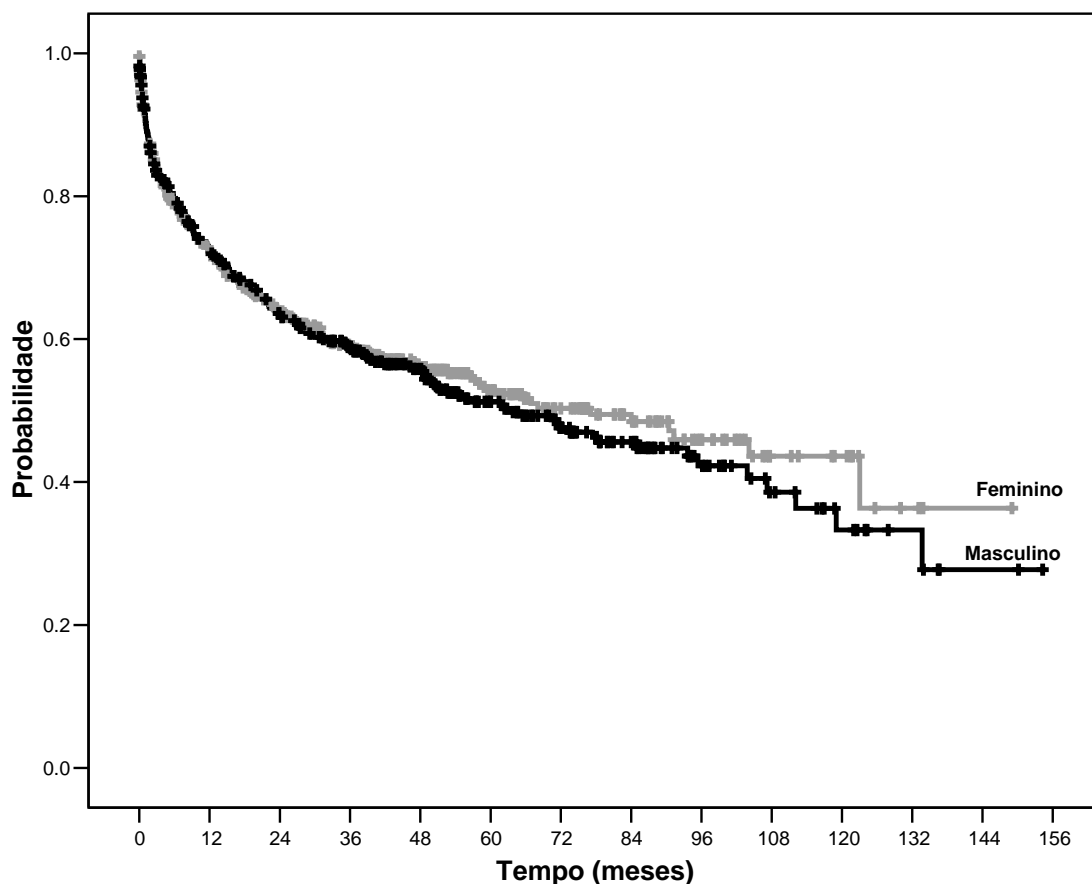
Os 914 casos selecionados (Tabela 1) nas seis unidades federadas que representam as cinco regiões do país, correspondem aos Estados que apresentam o maior número de casos notificados (69,9%). Ao longo do período analisado, houve melhora significativa da sobrevivência entre as crianças brasileiras com aids, infectadas por transmissão vertical (Figura 1). A sobrevida mediana nos casos diagnosticados antes de 1988 foi de 20 meses; e aumentou para 24 meses nos casos diagnosticados entre 1988 e 1992 e para 50 meses nos casos diagnosticados de 1993 a 1994. A sobrevida mediana não pôde ser calculada nos casos mais recentemente diagnosticados, uma vez que mais de 50% ainda estavam vivendo ao final do período de estudo e mais de 75% dos casos ainda estavam vivendo quatro anos depois do diagnóstico entre os casos diagnosticados em 1997 e em 1998.

Figura 1: Sobrevida após o diagnóstico de AIDS em 914 casos de transmissão vertical, segundo ano de diagnóstico - Brasil.



A Figura 2 mostra que, embora a sobrevida após o diagnóstico tivesse sido maior no sexo feminino, a diferença não atingiu significância estatística.

Figura 2: Sobrevida após o diagnóstico de AIDS, em 914 casos de transmissão vertical, no período de 1983 a 1998 e acompanhados até 2002, segundo sexo - Brasil.



Teste de Breslow para comparação entre as 2 curvas –  $p=0,881$

Aos 60 meses a probabilidade da criança estar viva é de 52,1% (IC a 95% [48,4%; 55,7%]); sendo que esta probabilidade para a criança do sexo masculino (47,5% dos casos) é de 51,2% (IC a 95% [46,1% ; 56,3%]), e para a criança do sexo feminino (44,5% dos casos) é de 52,8% (IC a 95% [47,7% ; 57,9%]).

Na Tabela 1 observa-se, na amostra e período selecionados, que o estado de São Paulo é o que apresenta o diagnóstico dos primeiros casos e também o estado que apresenta diminuição no número de casos notificados, considerando o último período analisado. Os dados relativos ao tempo em



meses, do nascimento ao diagnóstico de infecção pelo HIV, sugerem que todas as unidades federadas envolvidas no estudo apresentam, ao longo dos anos, diminuição importante neste tempo, podendo indicar melhor acesso ao diagnóstico e assistência, principalmente nos estados das regiões Sul e Sudeste.

Tabela 1: Algumas características de 914 casos de transmissão vertical, diagnosticados no período de 1983 a 1998 – Brasil.

	Pará (n=19)	Pernambuco (n=39)	Distrito Federal (n=34)	São Paulo (n=533)	Rio de Janeiro (n=130)	Rio Gde do Sul (n=159)	p-valor
<b>Sexo</b>							0,123
Masculino	12 (63,2%)	17 (43,6%)	17 (50,0%)	284 (53,3%)	54 (41,5%)	74 (46,5%)	
Feminino	7 (36,8%)	22 (56,4%)	17 (50,0%)	249 (46,7%)	76 (58,5%)	85 (53,5%)	
<b>Ano Diagnóstico</b>							<0,001
Antes 1988	-	-	-	14 (2,6%)	-	2 (1,3%)	
1988-1992	1 (5,3%)	9 (23,1%)	10 (29,4%)	184 (34,5%)	31 (23,8%)	30 (18,9%)	
1993-1994	3 (15,8%)	6 (15,4%)	4 (11,8%)	124 (23,3%)	20 (15,4%)	39 (24,5%)	
1995-1996	4 (21,1%)	10 (25,6%)	7 (20,6%)	134 (25,1%)	29 (22,3%)	37 (23,3%)	
1997-1998	11 (57,9%)	14 (35,9%)	13 (38,2%)	77 (14,4%)	50 (38,5%)	51 (32,1%)	
<b>Tempo mediano (meses) nascimento ao diagnóstico de HIV</b>							
1979-1986	-	111,8 (n=3)	-	52,6 (n=34)	111,3 (n=10)	79,2 (n=8)	
1987-1989	100,9 (n=1)	35,5 (n=8)	42,4 (n=4)	23,3 (n=119)	43,9 (n=22)	33,6 (n=11)	
1990-1991	32,7 (n=2)	35,7 (n=7)	7,9 (n=8)	11,4 (n=115)	31,4 (n=31)	17,8 (n=26)	
1992-1993	48,1 (n=8)	26,7 (n=3)	36,8 (n=9)	13,6 (n=104)	32,8 (n=19)	7,1 (n=32)	
1994-1995	25,3 (n=6)	13,4 (n=9)	18,8 (n=7)	7,8 (n=102)	24,5 (n=22)	9,4 (n=41)	
1996-1998	17,6 (n=2)	18,3 (n=9)	18,5 (n=6)	4,7 (n=59)	7,2 (n=26)	7,0 (n=41)	

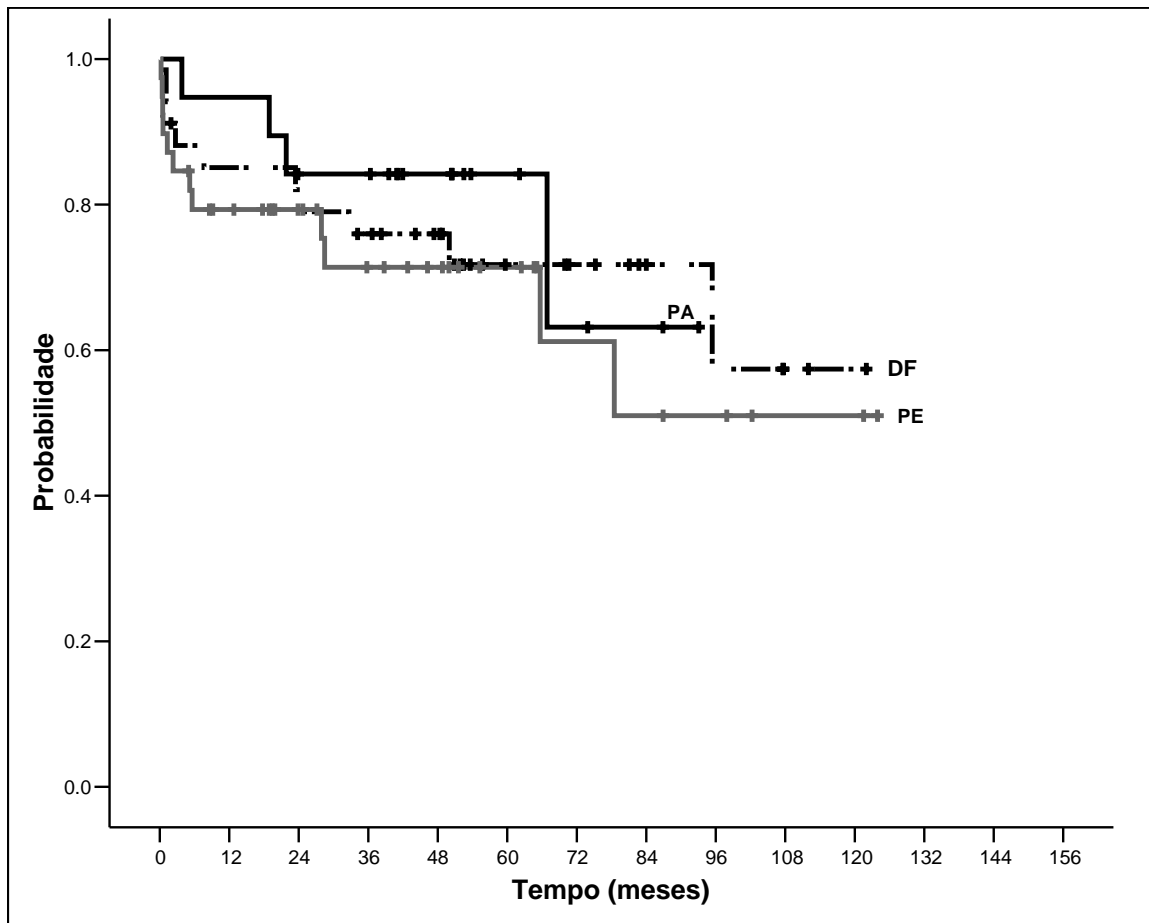
Em relação às amostras finais dos estados do Pará e de Pernambuco e do Distrito Federal, por se tratarem de amostras pequenas, os resultados da análise devem ser encarados, basicamente, pelos seus aspectos descritivos.

Na Figura 3, foram analisadas as curvas de sobrevivência das unidades federadas do Pará, de Pernambuco e do Distrito Federal, por apresentarem em comum, um pequeno número de casos e ainda entre estes, a maioria foi diagnosticada no último período analisado.

Após a data do diagnóstico de AIDS, a mediana de sobrevida geral dos casos amostrados no Pará e no Distrito Federal não foi atingida, ou seja, até 31/12/2001 a probabilidade de sobrevida após o diagnóstico foi maior do que 50% nessas coortes.

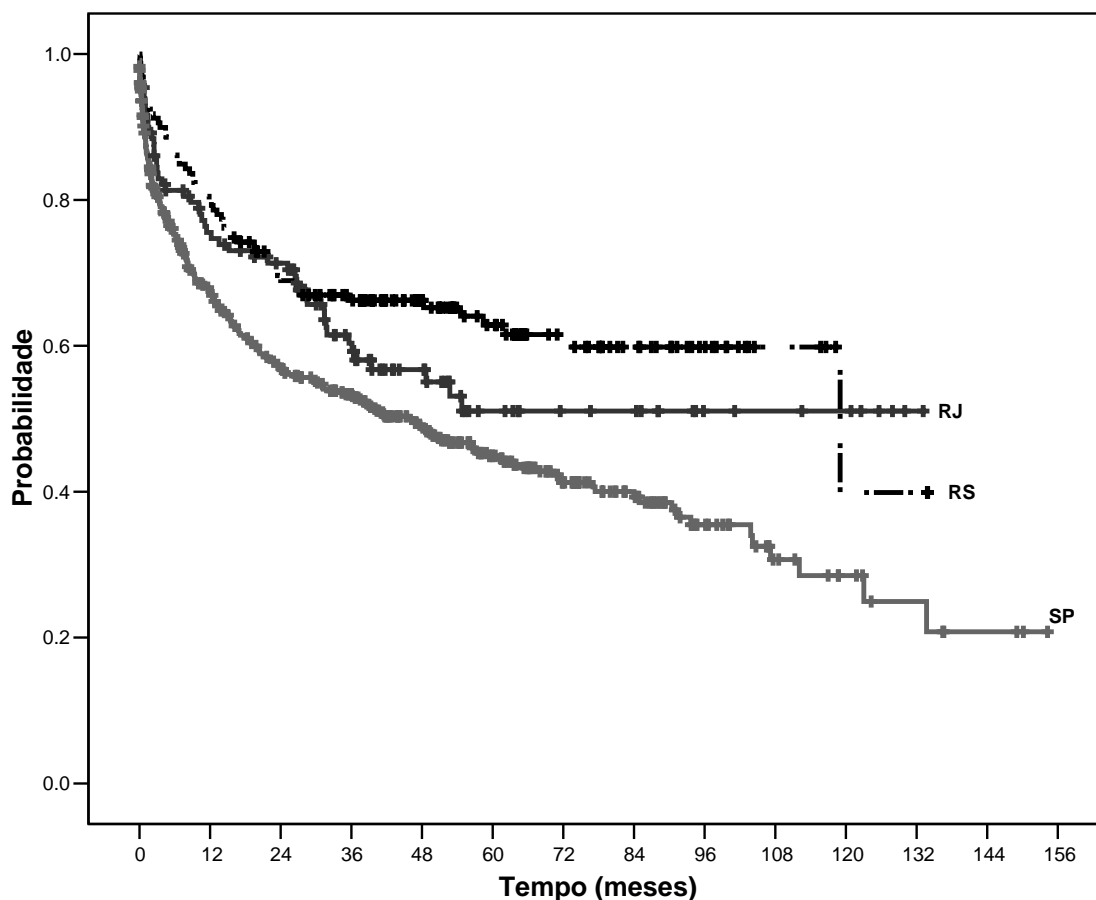
Independente da dificuldade para a adequada observação da sobrevivência nas diferentes unidades federadas, as Figuras 3 e 4 mostram diferenças importantes em relação ao maior tempo de sobrevida nos casos amostrados nos 5 estados e no Distrito Federal, ou seja: 93 meses no estado do Pará; 122 meses no Distrito Federal; 124 meses no estado de Pernambuco; 133 meses no estado do Rio de Janeiro; 134 meses no estado do Rio Grande do Sul e 154 meses no estado de São Paulo.

Figura 3: Sobrevida após o diagnóstico de AIDS, em casos de transmissão vertical selecionados nos estados do Pará, Pernambuco e no Distrito Federal, no período de 1983 a 1998 e acompanhados até 2002 - Brasil.



Teste de Breslow para comparação entre as 3 curvas –  $p=0,510$

Figura 4: Sobrevida após o diagnóstico de AIDS, em casos de transmissão vertical selecionados nos estados do Rio de Janeiro, Rio Grande do Sul e São Paulo, no período de 1983 a 1998 e acompanhados até 2002 - Brasil.



Teste de Breslow para comparação entre as 3 curvas –  $p=0,003$

Na Figura 4, houve diferença estatisticamente significativa nas 3 curvas avaliadas ( $p=0,003$ ) e detectou-se que o Rio de Janeiro e São Paulo não apresentaram diferença estatisticamente significativa nas curvas apresentadas ( $p=0,266$ ).

### Discussão

O Brasil foi um dos primeiros países a adotar ações e políticas de saúde significativas para a melhoria do acesso e da qualidade do atendimento dos

portadores do HIV. Essas estratégias são traduzidas principalmente pela Lei de Propriedade Industrial nº 9279 e pela Lei nº 9313 que dispõem sobre a obrigação do Estado em distribuir de forma universal e gratuita os medicamentos para o tratamento dos portadores do HIV e doentes de aids a partir de 1996. Gradativamente foram incluídos novos medicamentos recomendados pelos Comitês Assesores em Terapia Anti-Retroviral <sup>15,22,23</sup>.

Como resultado dessa política de saúde, o país vem apresentando uma redução média significativa da mortalidade e do número de internações por doenças oportunistas <sup>14</sup>. Entretanto, geograficamente, observa-se heterogeneidade na distribuição e na qualidade dos serviços, com concentração no Sul e Sudeste e precariedade no Norte e Nordeste. Os estudos de sobrevivência se agregam a essas análises para configurar de forma mais precisa o cenário epidemiológico e operacional em termos das ações de diagnóstico e assistência no país <sup>16</sup>.

O tempo de sobrevivência, além de ser uma medida importante para o dimensionamento das políticas públicas, é fundamental para o monitoramento e para a avaliação das estratégias de intervenção adotadas que visam ao prolongamento da vida das pessoas infectadas pelo HIV. A sobrevivência é fortemente influenciada pela disponibilidade de uma rede de serviços de saúde de diferentes maneiras.

O acesso aos serviços de assistência e prevenção, os programas de rastreamento/triagem (*screening*), a disponibilidade de métodos diagnósticos complementares e de tratamento específico interferem claramente na história natural da doença, resultando em variações da sobrevivência, que podem aumentar ou diminuir de acordo com o nível e com a qualidade da aplicação destas intervenções. Com a evolução dos conhecimentos técnicos e científicos, a avaliação sistemática do tempo decorrido entre o diagnóstico de aids e a morte mostra uma distribuição de probabilidades que muda dinamicamente com o tempo, em associação direta com a melhora dos resultados observados.

Este estudo aponta, nos seus resultados, algumas destas diferenças entre as unidades federadas analisadas.

No Canadá, King (2002) relata que a sobrevivência em crianças infectadas por via vertical, considerando até a idade de cinco anos, aumentou de 72% entre as nascidas no período de 1992-1995 para 92% entre as nascidas em 1996<sup>24</sup>. E, nos EUA, a sobrevivência até a idade de cinco anos aumentou de 72% para 83% quando se comparou crianças nascidas antes e depois de 1994<sup>25</sup>.

Chequer *et al.*(1992) registraram o tempo mediano de sobrevida de 5,1 meses entre 2.135 casos notificados no período de 1982 a 1989 <sup>26</sup>. No Estado de São Paulo, que notifica 47% do total de casos de aids no país, Grangeiro *et al.*(1995) observaram um tempo médio de sobrevivência, entre 1985 e 1991, de 232 dias, com variação de 201 dias (transmissão vertical) a 259 dias (hemofilia) em 7.480 casos notificados <sup>27</sup>. Um outro estudo, também do Estado de São Paulo, com 1.066 crianças infectadas por transmissão vertical e diagnosticadas nos períodos de 1988 a 1991 e de 1992 a 1994, o risco relativo de morte no período entre 1988 e 1991 foi de 0,59 (intervalo de confiança [IC] de 95%, 0,37-0,96) e para o período entre 1992 e 1994, em que a terapia anti-retroviral começou a tornar-se disponível, foi de 0,45 (IC de 95%, 0,28-0,72) <sup>28</sup>. Na cidade de Nova Iorque, os óbitos por aids, entre os adultos, apresentaram redução de 72% entre os anos de 1994 e 1998 <sup>11</sup>.

O tratamento anti-retroviral de alta potência tem contribuído de forma substancial para o declínio da incidência de infecções oportunistas entre os pacientes infectados pelo HIV com uma resultante diminuição da morbidade e da mortalidade<sup>29</sup>. Os novos esquemas com ARV provaram sua efetividade na diminuição da carga viral, no aumento da contagem de linfócitos T CD4+ e têm alterado substancialmente a história natural da infecção pelo HIV<sup>2,3</sup>.

As toxicidades associadas com o uso a longo prazo dos ARV têm que ser consideradas quando do início, por vezes precoce, do tratamento em

indivíduos clinicamente estáveis com relativa preservação do sistema imunológico<sup>30</sup>. Além disso, o aparecimento de variantes do HIV resistentes à TARV e os problemas de adesão à terapia vem representando uma das maiores causas da falha de tratamento<sup>31</sup>. Nessa perspectiva, os estudos futuros devem apontar para estratégias terapêuticas mais efetivas e confiáveis, com conseqüente aumento do tempo de sobrevida.

A partir da segunda metade dos anos 1990, há uma redução significativa da transmissão vertical do HIV nos EUA<sup>32</sup>, e no Brasil a partir de 1998<sup>14</sup>, assim como um aumento da sobrevida para o período de adolescência e de vida adulta nesta população de crianças. A maioria destas crianças e adolescentes tem recebido terapia ARV a longo prazo<sup>33</sup>.

Entre as crianças infectadas por transmissão vertical do HIV, a mortalidade diminuiu 67% entre 1997 e 2002, paralelamente com o crescimento do uso de três ou quatro medicamentos ARV; a progressão para a aids e a taxa de internação hospitalar também diminuíram substancialmente<sup>34</sup>. A despeito dos 80% de decréscimo da taxa de internação hospitalar, o número absoluto de internações diminuiu somente 25%; o número crescente de crianças infectadas pelo HIV que necessitam de atendimento das suas complicações, principalmente nas regiões Norte, Nordeste e Sul, requer uma melhor avaliação das necessidades quanto à profilaxia e ao tratamento<sup>34</sup>.

A análise da sobrevida das crianças infectadas pelo HIV tem sido avaliada em diferentes coortes no mundo<sup>10,35,36</sup>, com a demonstração do impacto da TARV sobre o tempo e sobre a qualidade da sobrevida, ressaltando a importância do acesso a estas medicações pelos vários estratos socioeconômicos<sup>6,37</sup>.

No Brasil pode-se também constatar um significativo aumento da sobrevida das crianças com aids<sup>16</sup>. Neste estudo, ao longo do período analisado, houve uma melhora significativa da sobrevivência entre as crianças brasileiras com aids, infectadas por transmissão vertical; mais de 75% dos casos ainda estavam



vivendo quatro anos depois do diagnóstico entre os casos diagnosticados em 1997 e em 1998.

Os resultados nacionais<sup>16,28</sup> assemelham-se à sobrevivência desde a data de diagnóstico de aids em casos de transmissão vertical com os relatados nos EUA, onde, nos casos diagnosticados em 1998, a sobrevivência até 36 meses foi de 87%<sup>38</sup>.

Outros estudos mostraram aumentos semelhantes da sobrevivência, entretanto, o grau de melhora e os níveis atuais de sobrevivência alcançados são difíceis de comparar. A maioria dos relatos de tempo de sobrevivência entre os casos de aids infectados por transmissão vertical é baseada em coortes de crianças infectadas pelo HIV que foram identificadas no nascimento ou logo depois. O tempo de sobrevivência é normalmente calculado a partir do nascimento ou da data de diagnóstico da infecção pelo HIV ao invés da data de preenchimento de critérios para definição de caso de aids, tornando o tempo de sobrevivência divulgado. Por exemplo, a sobrevivência até a idade de cinco anos em crianças canadenses infectadas por via vertical aumentou de 72% para aqueles nascidos no período entre 1992 e 1995 para 92% para aqueles nascidos em 1996<sup>24</sup>. Nos Estados Unidos da América, a sobrevivência até a idade de cinco anos aumentou de 72% até 83% quando se comparou com as crianças nascidas antes e depois de 1994<sup>39</sup>.

O presente estudo foi baseado nos dados nacionais de aids notificados e deste modo tem a vantagem de ser representativo da população desta faixa etária e infectada por este modo de transmissão. Em virtude dos casos não serem notificados até que os critérios para aids sejam definidos, somente é possível construir estimativas não enviesadas da sobrevivência a partir deste ponto. Embora a inclusão da mediana de idade do diagnóstico de aids até a sobrevivência mediana depois do diagnóstico forneça uma estimativa da sobrevivência mediana desde o nascimento, esta se mantém com viés uma vez que as crianças infectadas que não foram diagnosticadas ou que ainda não

preencheram os critérios de diagnóstico de caso de aids não serão incluídas no denominador.

Essa situação pode mudar no futuro, no Brasil, porque as estratégias para a redução da transmissão vertical do HIV vêm se tornando norma no Brasil incluindo a implementação, desde 2000, no SINAN (Sistema Nacional de Agravos de Notificação) do registro de todas as gestantes infectadas pelo HIV e de todas as crianças expostas ao HIV.

Apesar de os dez municípios selecionados serem representativos do ponto de vista geográfico e responderem pela maioria dos casos de aids em crianças, notificados no Brasil, é possível que a subnotificação possa ser mais alta e que tanto a sobrevivência absoluta como a melhoria recente na sobrevivência possam ser mais baixas em outras áreas que não os municípios selecionados. Estima-se que a subnotificação de casos de aids seja relativamente baixa no Brasil <sup>40</sup>, mas os casos não relatados podem ter menor tempo de sobrevivência, como poderia ocorrer nos 16% de casos da amostra original deste estudo para os quais não havia informações disponíveis. Mesmo que esses fatores possam gerar uma super-estimativa da sobrevivência, eles não explicariam o aumento que foi observado, a menos que a magnitude de qualquer viés tenha aumentado substancialmente com o passar do tempo.

Um fator que pode ter influenciado o tempo de sobrevivência é o diagnóstico precoce. A definição de caso para aids no Brasil foi revisada em 1994 tornando-se mais sensível, apesar de a contagem de linfócitos T CD4+ ter se tornado disponível de forma mais ampliada somente em 1997 <sup>41</sup>. Por outro lado, a melhoria do tratamento inicial auxilia no retardo da progressão da doença, contribuindo conseqüentemente para o aumento da sobrevivência.

É freqüente a notificação de caso de aids ocorrer em momento muito próximo ao óbito, ou até mesmo após a ocorrência do mesmo; isto cria um problema sério à investigação, na medida em que a inclusão de tais pacientes produziria

um viés na interpretação dos achados por reduzir sistematicamente os períodos de sobrevivência, distorcendo os resultados. Mesmo assim, tal procedimento tem sido utilizado em alguns estudos, inclusive neste, produzindo, em consequência, reduções artificialmente geradas nos tempos de sobrevivência <sup>42</sup>.

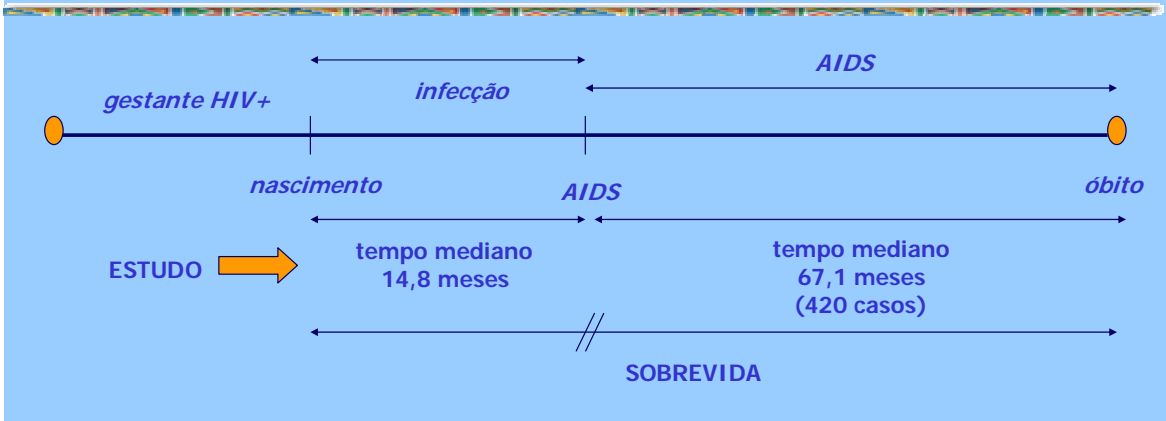
Os problemas metodológicos mais relevantes envolvidos e não controláveis dentro dos estudos de sobrevida passam por fatores inerentes à validade dos dados obtidos, incluindo questões como: definição de caso e evolução clínica da doença ao longo do tempo; cobertura (sensibilidade) e qualidade (especificidade) dos registros dos casos; qualidade do manejo clínico; definição da data de diagnóstico de aids e acesso aos serviços de assistência em saúde. Mas, a influência principalmente dos últimos fatores citados, pode ser observada nos resultados deste estudo, considerando que as regiões Sudeste e Sul apresentam, na medida do possível, melhores condições de atendimento ao portador deste agravo.

### **Considerações Finais**

Apesar da redução da transmissão vertical do HIV no Brasil e do Sistema Único de Saúde (SUS) oferecer gratuitamente a assistência pré-natal, o teste para detecção do HIV e o tratamento da aids, bem como as intervenções com a zidovudina no momento do parto para as gestantes infectadas e para as crianças expostas, observam-se ainda oportunidades perdidas de detecção da infecção pelo HIV no pré-natal. Esse cenário dificulta o controle da aids adquirida por transmissão vertical, pondo em risco tanto a parturiente quanto seu recém nascido, como detectado por Succi e colaboradores (2005) em relação à taxa de infecção da transmissão vertical do HIV nas diferentes regiões do Brasil <sup>43</sup>.

Apesar das limitações, o presente estudo abordou diferentes fases da epidemia, diferentes definições de caso, e diferentes opções de esquemas terapêuticos para o tratamento e profilaxia de infecções oportunistas. O estudo sugere a diminuição do coeficiente de mortalidade durante e após o período que correspondeu à introdução da TARV e ao desenvolvimento do monitoramento clínico no Brasil. Entretanto, as desigualdades expressas pela avaliação da sobrevivência traduziram o real contexto epidemiológico e operacional do país.

**Linha do tempo: 914 casos de AIDS por transmissão vertical, diagnosticados de 1983 a 1998 e acompanhados até 2002 e, as estratégias adotadas no Brasil .**



**Brasil:**



O advento de novas opções terapêuticas para o HIV, o comportamento viral e a resposta do organismo infectado apontam para a necessidade de avaliações contínuas das mudanças dos diferentes esquemas terapêuticos e de sua duração.

Em função do aumento da sobrevida das crianças, os relacionamentos, as trocas de informações com os serviços de atendimento dos adultos com HIV/Aids são importantes, apontando para necessidades médicas, sociais e psicológicas das crianças que estão iniciando sua fase de adolescência e de vida adulta. Assim como crianças e adolescentes sob terapia ARV caminham para mudanças hormonais e de crescimento associados com a puberdade, as complicações tardias e as toxicidades por exposição crônica às TARV necessitam de um monitoramento cuidadoso e de sua respectiva avaliação.

A análise da experiência brasileira é importante, pois demonstra que é possível para um país em desenvolvimento, com tal dimensão geográfica, estabelecer um sistema efetivo para disponibilizar acesso gratuito e universal à TARV. Também demonstra que tal cuidado, até em um país que apresenta dificuldades regionais para a organização de uma infra-estrutura ideal de saúde, pode ter como resultado uma diferença significativa na sobrevivência.

## **Referências**

1. The Joint United Programme on HIV/AIDS. AIDS Epidemic Update, December 2005. Geneva: Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS) and World Health Organization; 2005. Disponível em: [http://www.unaids.org/epi/2005/doc/EPIupdate2005\\_pdf\\_en/epi-update2005\\_en.pdf](http://www.unaids.org/epi/2005/doc/EPIupdate2005_pdf_en/epi-update2005_en.pdf) . Acessado em 25 de Abril de 2006.
2. Mocroft A, Ledergerber B, Katlama C, Kirk O, Reiss P, D'Arminio MA, et al. Decline in the AIDS and death rates in the EuroSIDA study: an observational study. *Lancet* 2003; 362:22-9.
3. Resino S, Bellón JM, Resino R, Navarro ML, Ramos JT, José MI, et al. Extensive implementation of highly active antiretroviral therapy shows great effect on survival and surrogate markers in vertically HIV-infected children. *Clin Infect Dis* 2004; 38:1605-12.
4. Murray CJ, Lopez AD. Mortality by cause for eight regions of the world: global burden of disease study. *Lancet* 1999; 349:1269-76.
5. Houweling TA, Kunst AE, Malkenbach JP. World Health Report 2000: Inequality index and socioeconomic inequalities in mortality. *Lancet* 2001; 357:1671-2.
6. Wood E, Montaner JS, Chan K, Tyndall MW, Schechter MT, Bangsberg D, et al. Socioeconomic status, access to triple therapy, and survival from HIV-disease since 1996. *AIDS* 2002; 16:2065-72.
7. Shapiro K; Benatar SR. HIV prevention research and global inequality: steps towards improved standards of care. *J Med Ethics* 2005; 31:39-47.
8. Poundstone KE, Strathdee SA, Celentano DD. The social epidemiology of human immunodeficiency virus/acquired immunodeficiency syndrome. *Epidemiol Rev* 2004; 26:22-35.
9. The Joint United Programme on HIV/AIDS. AIDS Epidemic Update, December 2004. Geneva: Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS) and World Health Organization; 2004. Disponível em:

<http://www.unaids.org/bangkok2004/report.html>. Acessado em 25 de Abril de 2006.

10. Gortmaker SL, Hughes M, Cervia J, Brady M, Johnson GM, Seage GR et al. Effect of combination therapy including protease inhibitors on mortality among children and adolescents infected with HIV-1. *N Eng J Med* 2001;345:1522-8.
11. Fordyce EJ, Singh TP, Nash D, Gallagher B, Forlenza S. Survival rates in NYC in the era of combination ART. *JAIDS* 2002;30(1):111-118.
12. Popp D, Fisher JD. First, do no harm: a call for emphasizing adherence and HIV prevention interventions in active anti-retroviral therapy programs in the developing world. *AIDS* 2002; 16:676-8.
13. United Nations Children's Fund. Progress for Children, Volume 1; 2004. <http://www.unicef.org/progressforchildren/2004v1> (acessado em 03/Março/2006).
14. Ministério da Saúde do Brasil. Apresentação. Boletim Epidemiológico AIDS. Brasília: Ministério da Saúde. Ano II; nº1; 01ª a 26ª semanas epidemiológicas. Janeiro a Junho de 2005.
15. Ministério da Saúde do Brasil. Recomendações para Profilaxia da Transmissão Vertical do HIV e Terapia Anti-Retroviral em Gestantes. Brasília: Programa Nacional de DST/AIDS. 107 pp.:2004.
16. Matida LH, Marcopito LF, Succi RCM, Marques HHS, Della Negra M, Grangeiro A, et al. Improving survival among Brazilian children with perinatal-acquired AIDS. *Brazilian J Infect Dis* 2005; 8: 419-23.
17. SPSS® - SPSS 12.0 for Windows, The Apache Software Foundation, 2000.
18. Kaplan EL, Meier P. Non parametric estimation from incomplete observation. *J Am Statistical Association* 1958; 53:457-81.
19. Lee LM, Karon JM, Selik R, Neal JJ, Fleming PL. Survival after AIDS diagnosis in adolescents and adults during the treatment era, United States, 1984-1997, *JAMA* 2001; 285:1308-15.
20. Kleinbaum DG. Survival Analysis: A Self-Learning Text. New York: Springer; 1995.

21. Cox DR, Oakes D, 1984. Analysis of Survival Data. London: Chapman & Hall.
22. Ministério da Saúde. Recomendações para Terapia Anti-Retroviral em Crianças Infectadas pelo HIV. Brasília: Programa Nacional de DST/AIDS. 116 pp.: 2004.
23. Ministério da Saúde. Recomendações para Terapia Anti-Retroviral em Adultos e Adolescentes. Brasília: Programa Nacional de DST/AIDS. 138 pp.: 2004.
24. King SM, Forbes J, Singer J, Lapointe N, Samson L, Embree J et al. Survival of perinatally HIV-infected children in Canada using electronic monitorin [ThOrC1447]. Apresentado no XIV International AIDS Conference, Barcelona, Julho, 2002.
25. Hill DW, Sullivan B, Olson C, Ruiz J, Maldonado YA. Population-based survival in perinatal HIV infection befote and after PACTG 076 [TuPeC4771]. Apresentado no XIV International AIDS Conference, Barcelona, Julho, 2002.
26. Chequer P, Hearst N, Hudes ES, Castilho E, Rutherford G, Loures L, et al. Determinants of survival in adult Brazilian AIDS patients, 1982-1989. AIDS 1992; 6:483-7.
27. Grangeiro A, Jamal LF, Munhoz R, Laurindo JS, Teixeira PR, Domingues CB. Avaliação de sobrevida em pacientes com AIDS no Estado de São Paulo. II Congresso Brasileiro de Epidemiologia. Salvador-Bahia-Brasil. 24 a 28 de Abril de 1995.
28. Matida LH. Aids de transmissão materno-infantil: análise de sobrevivência dos casos notificados ao sistema oficial do estado de São Paulo de 1987 a 1994. Revista Paulista de Pediatria, Brasil, 1999;17:37-43.
29. Saulsbury FT. Resolution of organ-specific complications of human immunodeficiency virus infection in children with use of highly active antiretroviral therapy. Clin Infect Dis 2001; 32:464-8.
30. Cooper CL, Parbhakar MA, Angel JB. Hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy containing dual versus single protease inhibitors in



- individuals coinfecting with hepatitis C virus and human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 2002;34:1259-63.
31. Richman DD, Morton SC, Wrin T, Hellman N, Berry S, Shapiro MF, et al. The prevalence of antiretroviral drug resistance in the United States. *AIDS* 2004; 18:1393-401.
32. Lindegren ML, Byers Jr RH, Thomas P, Davis SF, Caldwell B, Rogers M, et al. Trends in perinatal HIV/AIDS in the United States. *JAMA* 1999; 282:531-8.
33. Abrams E, Weedon J, Bertolli J, Bornschlegel K, Cervia J, Mendez H, et al. Aging cohort of perinatally human immunodeficiency virus-infected children in New York City. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20:511-17.
34. Brasil 2005. Plano Estratégico - Programa Nacional de DST/AIDS – 2005. Disponível em: [http://dtr2001.saude.gov.br/bvs/aids/pdf/plano\\_estrategico\\_2005.pdf](http://dtr2001.saude.gov.br/bvs/aids/pdf/plano_estrategico_2005.pdf). Acessado em 03 de Março de 2006.
35. de Martino M, Tovo P, Balducci MD, Galli L, Gabiano C, Rezza G, et al. Reduction in Mortality With Availability of Anti-retroviral Therapy for Children With Perinatal HIV-1 Infection. *JAMA* 2000; 284:190-7.
36. Dunn D. Short-term risk for disease progression in HIV-1 infected children receiving no anti-retroviral therapy or zidovudine monotherapy: a meta-analysis. *Lancet* 2003, 362:1605-1611.
37. Rapiti E, Porta D, Forastiere F, Fusco D, Perucci C. For the Lazio AIDS Surveillance Collaborative Group. Socioeconomic status and survival of person with AIDS before and after the introduction of highly active antiretroviral therapy. *Epidemiology* 2000; 11:496-501.
38. Centers for Disease Control and Prevention. HIV/AIDS Surveillance Report 2002;14:24.
39. Barnhart HX, Caldwell MB, Thomas P, Mascola L, Ortiz I, Hsu WH, et al. Natural history of human immunodeficiency virus disease in perinatally infected children: an analysis from the Pediatric Spectrum of Disease Project. *Pediatrics* 1996; 97:710-6.

40. Ministério da Saúde. Sobre a correção do atraso de notificação dos casos de aids no Brasil. Boletim Epidemiológico AIDS. Brasília: Ministério da Saúde. Ano XIV; nº2; 14ª a 26ª semanas epidemiológicas. Abril a Junho de 2001.
41. Ministério da Saúde. Perspectiva Histórica das Definições de Caso de AIDS no Brasil. Boletim Epidemiológico AIDS. Brasília: Ministério da Saúde. Ano XVII; nº1; 01ª a 52ª semanas epidemiológicas. Janeiro a Dezembro de 2003.
42. Menesia EO, Costa Passos AD, Monteiro, ME, Dal-Fabbro AL, Laprega MR. Survival of AIDS patients in a city in southeastern Brazil. Rev Panam Salud Publica, 2001; 10:29-36.
43. Succi RCM; GESBP. Transmissão Vertical do HIV no Brasil em 2003-2004. Resultado Preliminar de um Estudo Colaborativo Multicêntrico. In: XIV Congresso Brasileiro de Infectologia Pediátrica e III Jornada Paranaense de Infectologia Pediátrica, 2005, Foz do Iguaçu. J Paranaense Pediatr 2005; 6:13