

MURILO JOSÉ MICHELS

**CORRELAÇÃO ENTRE A CARGA VIRAL DO HIV,
VALORES DE LINFÓCITOS T CD4+ E MANIFESTAÇÕES
CLÍNICAS EM
CRIANÇAS INFECTADAS PELO HIV.**

**Trabalho apresentado à Universidade
Federal de Santa Catarina, para a
conclusão do Curso de Graduação em
Medicina.**

FLORIANÓPOLIS - SANTA CATARINA

2000

MURILO JOSÉ MICHELS

**CORRELAÇÃO ENTRE A CARGA VIRAL DO HIV,
VALORES DE LINFÓCITOS T CD4+ E MANIFESTAÇÕES
CLÍNICAS EM
CRIANÇAS INFECTADAS PELO HIV.**

Trabalho apresentado à Universidade
Federal de Santa Catarina, para a
conclusão do Curso de Graduação em
Medicina.

Coordenador do Curso: Prof. Dr. Edson José Cardoso

Orientador: Prof. Aroldo Prohmann de Carvalho

FLORIANÓPOLIS - SANTA CATARINA

2000

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Aroldo Prohmann de Carvalho, pela dedicação na orientação deste trabalho.

Aos funcionários do Hospital Dia, pela cordialidade.

Aos amigos, pela ajuda e companheirismo.

À minha família, pelo estímulo.

A todos que de alguma forma contribuíram para a realização deste trabalho.

ÍNDICE

1. INTRODUÇÃO	1
2. OBJETIVO	6
3. MÉTODO.....	7
CASUÍSTICA.....	7
4. RESULTADOS.....	10
5. DISCUSSÃO	15
6. CONCLUSÕES.....	20
7. REFERÊNCIAS	21

1. INTRODUÇÃO

A Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS) é o resultado da progressão da infecção pelo HIV (*Human Immunodeficiency Virus*)¹. A síndrome foi reconhecida em meados de 1981, nos EUA, a partir da identificação de pacientes adultos do sexo masculino, que apresentavam sarcoma de Kaposi, pneumonia por *Pneumocystis carinii* e comprometimento do sistema imune.^{2,3} Em 1982 eram diagnosticados os primeiros casos da doença no Brasil.² Neste mesmo ano a síndrome foi descrita pela primeira vez em pacientes pediátricos.^{3,4}

Acredita-se que existam atualmente mais de meio milhão de crianças infectadas pelo HIV em todo o mundo.⁵ Desde o início da epidemia até 1999 foram notificados, no Brasil, cerca de 180.000 casos de AIDS⁶, dos quais aproximadamente 3% correspondem a casos em menores de 13 anos.^{2,5} Dos estados brasileiros, Santa Catarina, é o que apresenta a maior incidência relativa da doença e o maior índice de crianças infectadas do país.²

A transmissão perinatal ou vertical pode ocorrer durante a gestação, parto ou amamentação, e corresponde atualmente a mais de 90% dos casos de contaminação em crianças menores de 13 anos de idade. Estudos realizados em diversas partes do mundo revelaram que as taxas de transmissão perinatal variam de 7% a 39%, com as maiores taxas observadas em países em desenvolvimento.^{1,2} No Brasil, dados recentes apontam para uma taxa de 15%.^{2,7} O risco de transmissão do HIV, da mãe para o filho, pode ser reduzido em até 67% com o uso de AZT durante a gravidez e o parto, associado à administração

da mesma droga ao recém-nascido durante as seis primeiras semanas de vida.^{5,8} Um estudo recente (AIDS Clinical Trial Group 076 ou ACTG-076) demonstrou redução na transmissão vertical de 25,6% para 8,3% com o uso de AZT durante a gravidez.⁹ Outras formas de infecção descritas em crianças, porém com muito menor frequência, são as transfusões de sangue ou derivados contaminados, relações sexuais com indivíduos infectados ou uso de drogas injetáveis.^{1,2,4}

A principal consequência da infecção pelo HIV é o comprometimento do sistema imunológico. A função e o número dos linfócitos T CD4+ são diminuídos pela infecção com profundos efeitos na imunidade celular e humoral.^{1,10,11} A intensa depleção imune leva a ocorrência das manifestações clínicas definidoras da síndrome de imunodeficiência e infecção por microorganismos normalmente controlados, causando as chamadas doenças oportunistas.^{1,10} A diminuição na população de linfócitos T CD4+ tem sido associada a maiores níveis virais plasmáticos e pior prognóstico da doença^{3,11,12}

A monitorização das crianças doentes é efetuada através de marcadores clínicos da atividade da doença como condições definidoras da AIDS, atraso no desenvolvimento neuropsicomotor e retardo de crescimento; e com a quantificação de linfócitos T CD4+ e da carga viral regularmente. Outros marcadores laboratoriais, como β_2 imunoglobulina, α -interferon e neopterinina tem demonstrado valor preditivo para a progressão da doença, mas sua especificidade é limitada.^{3,13}

As interpretações clínicas da contagem de linfócitos T CD4+ devem ser consideradas como idade-variáveis.^{11,12,14} A contagem de linfócitos T CD4+ em crianças saudáveis, não infectadas pelo HIV e sua percentagem são consideradas maiores que aquelas referidas para adultos não infectados e seus valores declinam para os de adultos próximo aos 6 anos de idade.¹⁴ A quantificação dos linfócitos

T CD4+ é utilizada como critério de classificação em crianças com AIDS,¹⁵ e tem sido descrita como um indicador preditivo independente, da evolução da doença.^{11,12} Em crianças e adultos infectados, a contagem de linfócitos T CD4+ declina com a progressão da doença, e pacientes com taxas mais baixas têm pior prognóstico que aqueles com mais alta contagem.^{11,12,14} O número absoluto ou a percentagem de linfócitos T CD4+ é utilizada em conjunto com outras medidas como um guia para o início da terapia anti-retroviral e início da profilaxia contra o *Pneumocystis carinii*.^{16,17} Embora o número absoluto de linfócitos T CD4+ que identifica um nível específico de imunossupressão varie com a idade, a percentagem de linfócitos T CD4+ que define cada categoria imunológica não varia. Então, a mudança na percentagem de linfócitos T CD4+, e não do número, deve ser um melhor marcador para identificar a progressão da doença em crianças.^{11,14,16}

A replicação viral tem uma característica singular em crianças perinatalmente infectadas.^{18,19} Nos adultos, subsequentemente à infecção ocorre uma intensa elevação dos níveis virais plasmáticos (10^6 - 10^7 cópias/ml) com um decréscimo de dez a 1000 vezes em dois a três meses, alcançando valores que permanecem estáveis durante anos.¹⁹ Já em crianças a replicação viral continua elevada por muito tempo, resultando em níveis virais plasmáticos elevados persistentemente (10^5 - 10^7 cópias/ml), com declínio lento, somente alcançando valores semelhantes aos encontrados em adultos assintomáticos, quando elas alcançam a idade escolar¹⁸. A razão para a lenta redução na carga viral deve ser a imaturidade do sistema imune. O decréscimo gradual da concentração viral plasmática deve estar ligado à diminuição no número de linfócitos T CD4+, a qual ocorre durante a infância, levando a um decréscimo na replicação viral devido a uma menor disponibilidade de linfócitos T CD4+.^{14,18}

Os níveis elevados de carga viral em crianças estão associados com o aumento da mortalidade a longo prazo.^{11,12,20-22} A elevação destes níveis nos primeiros meses de vida vem sendo associados a uma mais rápida e precoce progressão da doença.^{11,12,20} Por outro lado, decréscimos nos valores de carga viral mostram uma diminuição na taxa de progressão da doença, sugerindo benefícios de uma terapia antirretroviral que atue diminuindo os níveis de carga viral.²³⁻²⁵ O risco associado com os valores de carga viral é idade-independente, ou seja, é determinado pelos valores da carga viral e não pela idade da criança. Isto é consistente com o fato de que crianças jovens, onde a carga viral tem se mostrado mais elevada, apresentam uma taxa mais alta de progressão da doença.^{11,12,20}

Em adultos, valores de carga viral acima dos quais a progressão da doença seria mais importante, e nos quais o início da terapêutica antirretroviral deve ser estabelecida são bem definidos¹⁷. Em crianças porém, os valores determinados para adultos não são apontados como preditivos em função dos altos níveis virais persistentes, do sistema imune imaturo e da grande variação nos níveis de RNA viral entre rápida e não-rápida progressão.^{3,11,12,16,17}

Há uma relação inversa entre os níveis de carga viral e a percentagem de linfócitos CD4+, porém esta relação parece ser apenas modesta¹¹. Diversos estudos têm demonstrado que a percentagem de linfócitos T CD4+ tem um valor prognóstico superior^{11,12,14}. Porém ambos são independentemente preditivos e o uso dos dois marcadores em conjunto tem se mostrado na melhor maneira de se acompanhar a evolução da doença possibilitando um suporte para o início da terapia antirretroviral^{3,11,12}

As observações clínicas dos profissionais que acompanham as crianças portadoras do HIV, quer seja pelas características próprias da infecção na

infância, ou pela pouca experiência acumulada na utilização da carga viral na monitorização da progressão da enfermidade ou na resposta ao tratamento, tem apontado para uma superioridade na avaliação da percentagem de linfócitos T CD4+ em relação a carga viral. Algumas observações têm demonstrado que nem sempre existe uma relação entre os níveis de linfócitos T CD4+ e a carga viral. Muitas vezes crianças portadoras de AIDS apresentam-se com quadro clínico estável mesmo em baixas percentagens de linfócitos T CD4+ e carga viral bastante elevada. Outras vezes observam-se crianças com sintomatologia exuberante apesar da pequena depleção imune e da carga viral baixa. Sendo assim, o presente estudo tem por objetivo verificar se existe correlação entre os níveis de linfócitos T CD4+ e a carga viral e destes com a gravidade das manifestações clínicas nas crianças infectadas pelo HIV.

2. OBJETIVO

Verificar se existe correlação entre os níveis de linfócitos T CD4+ e a carga viral e destes com a gravidade das manifestações clínicas nas crianças infectadas pelo HIV.

3. MÉTODO

Realizou-se um estudo descritivo, transversal e caso controle com crianças atendidas no Serviço de Assistência Especializada para crianças portadoras do HIV (SAE) do Serviço de Infectologia pediátrica e Hospital Dia (HD) do Hospital Infantil Joana de Gusmão (HIJG), em Florianópolis, Santa Catarina, no período de agosto de 1987 a dezembro de 1999.

CASUÍSTICA

Foram incluídas no estudo crianças com infecção comprovada pelo HIV, com pelo menos uma determinação simultânea de linfócitos T CD4+ e carga viral, sem terapia antirretroviral ou na vigência de terapia antirretroviral por pelo menos três meses. A exigência de terapia antirretroviral por este período teve por objetivo evitar que esta influenciasse na avaliação dos parâmetros estudados, pois a partir deste período espera-se uma estabilização de seus valores.

As crianças excluídas do estudo apresentavam determinações incompletas de linfócitos T CD4+ ou não cumpriam os critérios definidos anteriormente.

A comprovação da infecção foi realizada segundo critérios do Ministério da Saúde.²⁵

Os parâmetros avaliados foram idade, sexo, quantificação de linfócitos T CD4+, carga viral, classificação clínica e imunológica.

A contagem de linfócitos T CD4⁺ foi realizada pelo Laboratório Central do Estado de Santa Catarina (LACEM), localizado em Florianópolis, através da metodologia da citometria de fluxo, utilizando-se os anticorpos monoclonais (murino líquido, da marca coulter, tipo cyto-stat / Coulter clone), marcados com fluoresceína vermelha para os linfócitos T CD4⁺ e verde para os linfócitos T CD8⁺. Os valores normais na criança foram baseados nos dados do CDC.¹⁵

A avaliação da carga viral foi realizada pelo mesmo laboratório, utilizando-se o método NASBA (Nucleic Acid Amplification Reagents; NucliSens; Organon Tecnica), que utiliza 3 enzimas (transcriptase reversa, RNase H, e T7 RNA polimerase) numa reação isotérmica para amplificar a fita de RNA, onde o ácido nucléico viral é separado, isolado, e co-amplificado. A quantificação do RNA amplificado é feita por eletroquimiluminescência (ECL). Esta técnica era inicialmente capaz de determinar valores de carga viral maiores ou iguais a 400 cópias/ml, e posteriormente, nas últimas verificações incluídas no estudo determinando valores menores, com limite de 80 cópias / ml.

Os pacientes foram classificados em categorias imunológicas 1, 2, 3 baseado nos critérios de classificação propostos pelo CDC- 1987 (Classification System For Human Immunodeficiency Virus in children Under 13 Years of Age) , revisados em 1994 (1994 Revised Classification System for Human Immunodeficiency Virus in Children Less Than 31 Years of Age).¹⁵

A classificação clínica nas categorias N, A, B, C foi também efetuada de acordo com critérios da classificação da AIDS pediátrica de 1987 e revisão de 1994, do CDC.¹⁵

Os pacientes foram divididos em faixas etárias, em menores de doze meses, de um a cinco anos e maiores de seis anos para a classificação nas

categorias imunológicas e em menores ou maiores de 30 meses com o objetivo de avaliação da carga viral.

Os dados foram arquivados em uma ficha elaborada pelo programa EPED do software EPI-INFO versão 6.04 A (apêndice).

A análise estatística constou de estudos de variabilidade como médias aritmética e geométrica, desvio-padrão e comparação de proporções. Os níveis de significância estatística foram de 5%.

4. RESULTADOS

Entre as 572 crianças expostas ao HIV atendidas no SAE/HD do serviço de Infectologia e Imunologia pediátrica do HIJG, de agosto de 1997 a dezembro de 1999, selecionou-se 205 com infecção comprovada que apresentavam determinação de carga viral e de linfócitos T CD4+ em algum momento da monitorização de sua infecção. Limitou-se a casuística a 128 pacientes nos quais a aferição destes parâmetros foi efetuada no mesmo momento, e destes 86 cumpriram todos os critérios de inclusão no estudo. Os 86 pacientes foram submetidos a um total de 130 determinações de carga viral e linfócitos T CD4+, considerando-se então a casuística como se fossem 130 determinações transversais.

Não houve diferença significativa entre o sexo feminino (44 crianças ou 51,2%) e masculino (42 crianças ou 48,8%).

A média aritmética do número de cópias/ml do HIV foi de 746.890 (DP=1.818.031, variação de 79 a 9.600.000 cópias/ml) entre as determinações realizadas em crianças menores de 30 meses e de 151.220 (DP = 523.538, variação de 79 a 4.200.000 cópias/ml) entre aquelas com idade maior ou igual a 30 meses. A média geométrica para os valores logarítmicos foi de 4,62 log (DP = 1,17, variação de 0,00 a 6,98 log) para o primeiro grupo e de 4,33 (DP = 0,84, variação de 0,00 a 6,62 log) para o segundo ($p < 0,05$). (FIG 1)

Entre as determinações de carga viral em menores de 30 meses, 22 (46,8%) tiveram valores menores ou iguais a 100.000 cópias/ml e 25 (53,2%)

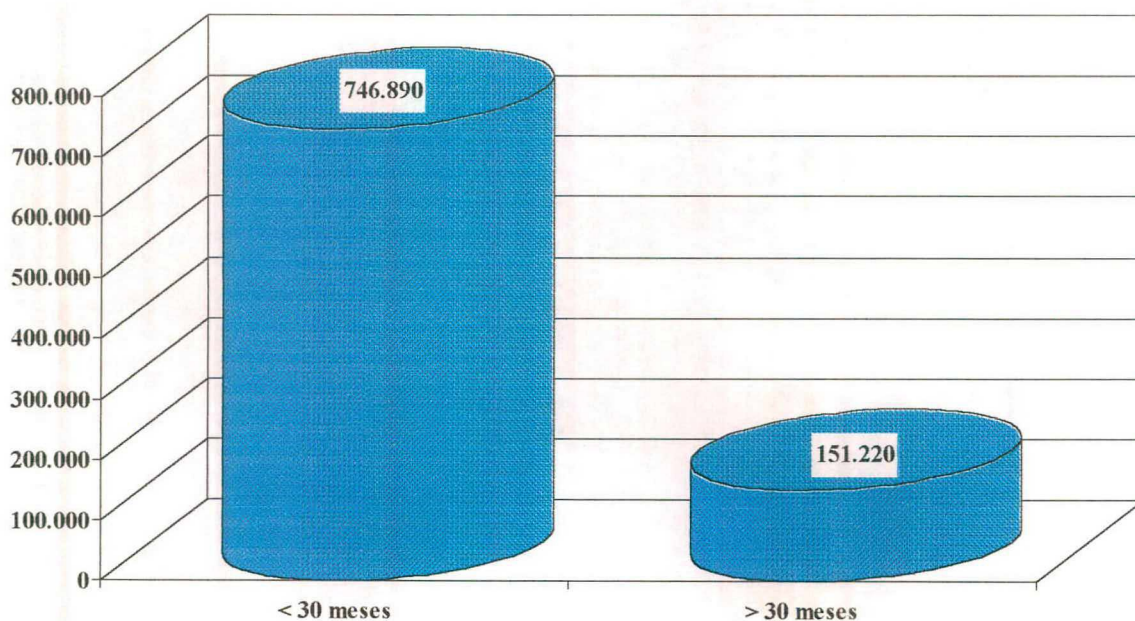


FIGURA 1 - Médias de carga viral (cópias/ml) em crianças menores e maiores de 30 meses.

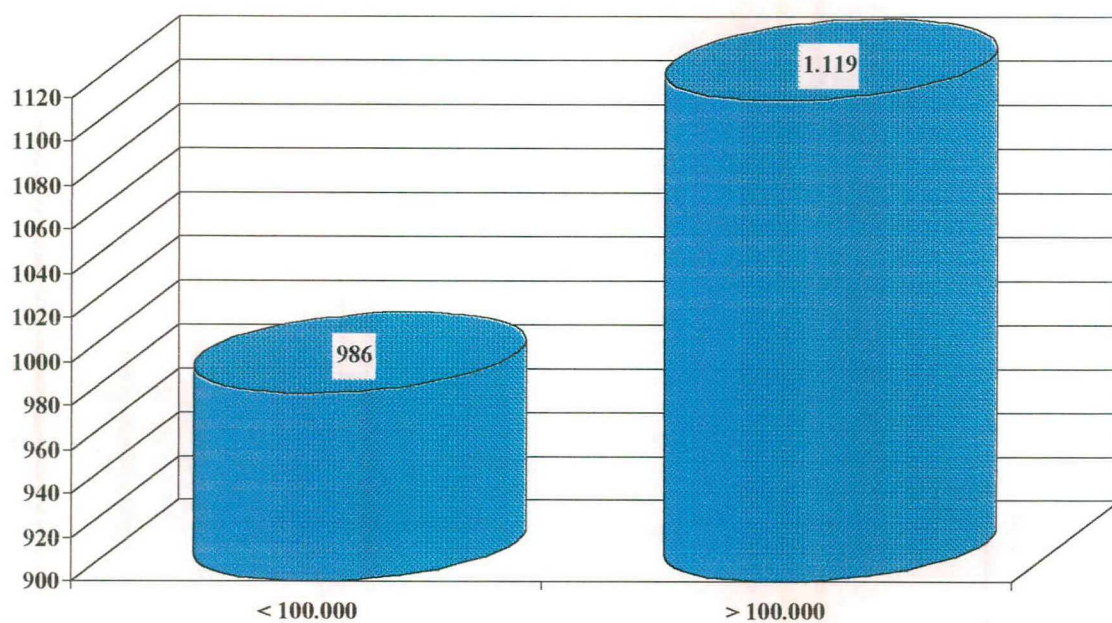


FIGURA 2 - Médias da contagem de linfócitos T CD4+ em crianças com determinações de carga viral menores e maiores de 100.000 cópias/ml.

maiores de 100.000 cópias/ml. Naquelas obtidas em idade maior ou igual a 30 meses, 62 (74,7%) foram menores ou iguais a 100.000 cópias/ml e 21 (25,3%) tiveram contagens maiores que 100.000 cópias/ml.

Nas determinações com carga viral menor ou igual a 100.000 cópias/ml a média da contagem de linfócitos T CD4+ foi de 986 mm^3 (DP = 680, variação de 207,8 a $3072/\text{mm}^3$ e 27,6% (DP = 10,0, variação de 5,9 a 75,5 %) e naquelas com valores de carga viral maiores que 100.000 cópias/ml a média da contagem de linfócitos T CD4+ foi de 1.119 mm^3 (DP = 869,7, variação de 109 a $3752/\text{mm}^3$ e 23,2% (DP = 10,5, variação de 4,7 a 49,5%) ($p > 0,05$). (FIG 2)

A média dos valores absolutos e relativos da determinação de linfócitos T CD4+ foi de $1.476/\text{mm}^3$ (DP = 1.032, variação de 109 a $3.752/\text{mm}^3$ e 25,9% (DP = 13,1, variação de 4,7 a 51,6%) entre as determinações obtidas em menores de 12 meses; $1.096/\text{mm}^3$ (DP = 676,9, variação de 188 a $3.072/\text{mm}^3$) e 26,0% (DP = 8,4, variação de 5,2 a 48,8%) para aquelas obtidas entre 12 meses e cinco anos e $555/\text{mm}^3$ (DP = 256, variação de 250 a $1324/\text{mm}^3$ e 26,5% (DP = 12,4, variação de 7,6 a 75,5%) para os maiores de seis anos ($p < 0,05$). (FIG 3)

A média do número de cópias/ml e log, de acordo com a categoria clínica¹⁵ foi de 31.525 (DP = 32.759, variação de 1200 a 82.000 cópias/ml) e 4,00 (DP=0,68, variação de 3,1 a 4,9 log) para a categoria N; 194.597 (DP = 833.841, variação de 79 a 5.800.000 cópias/ml) e 4,25 (DP = 0,85, variação de 3,00 a 7,00 log) para a categoria A; 441.445 (DP = 124.985, variação de 550 a 5.700.000 cópias/ml) e 5,00 (DP = 1,03, variação de 2,80 a 3,80 log) para a categoria B e 548.118 (DP = 1.514.177, variação de 79 a 9.600.000 cópias/ml) e 4,60 (DP = 1,10, variação de 2,10 a 7,00 log) para a categoria C ($p < 0,05$). (FIG 4)

Com relação às categorias imunológicas¹⁵ as crianças apresentaram médias do número de cópias/ml de 401.240 (DP = 1.178.057, variação de 550 a

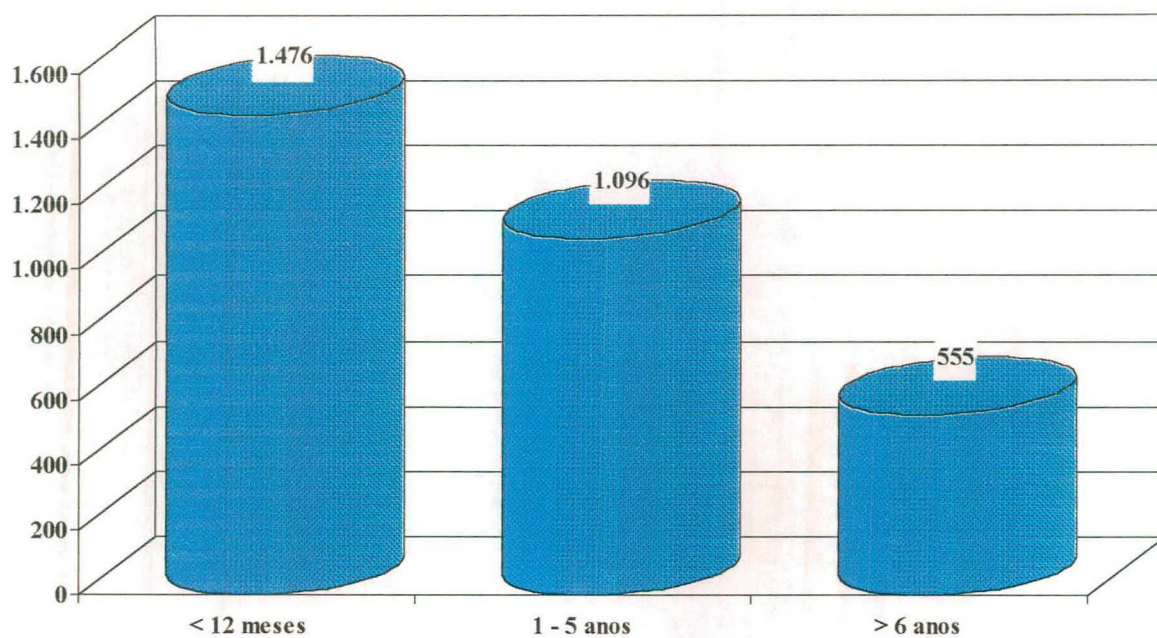


FIGURA 3 - Médias da contagem de linfócitos T CD4+ em crianças menores de 12 meses, de 1 a 5 anos e maiores de 6 anos.

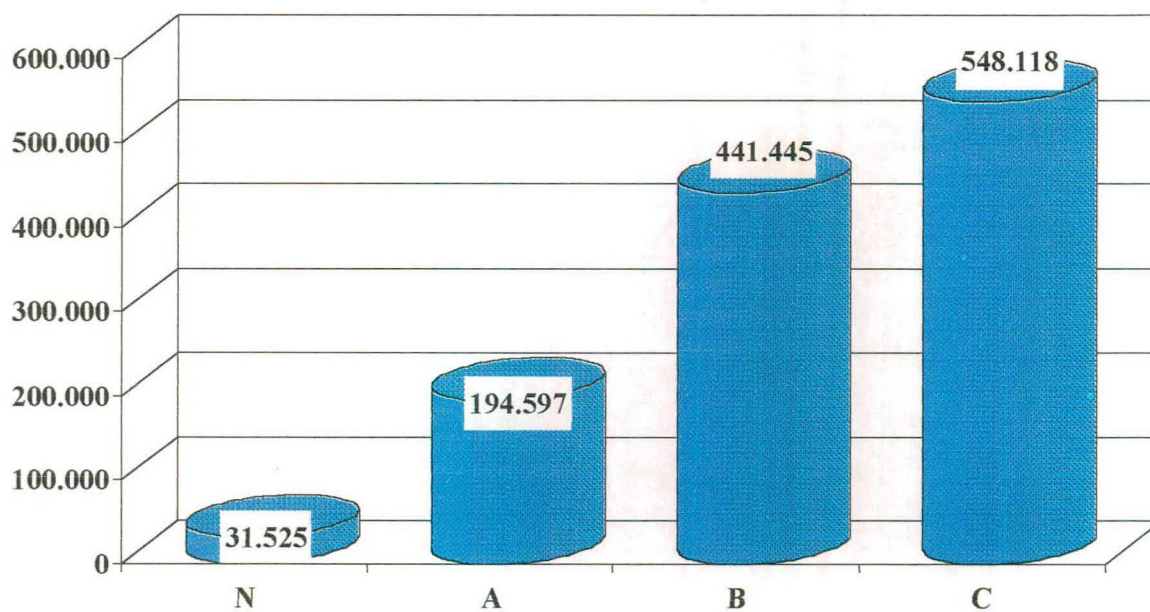


FIGURA 4 - Médias de carga viral (cópias/ml) em crianças das categorias clínicas N, A, B e C.

5.800.000 cópias/ml) na categoria 1; 259.443 (DP = 810.024,7, variação de 79 a 5.700.000 cópias/ml) na categoria 2 e 489.965 (DP = 1.652128, variação de 79 a 9.600.000 cópias/ml) na categoria 3. Para os valores logarítmicos as médias foram 4,23 (DP = 1,00, variação de 3,00 a 6,76 log; 4,54 (DP = 0,89, variação de 3,00 a 6,75 log) e 5,00 (DP = 1,00, variação de 2,10 a 7,00 log), respectivamente ($p < 0,05$). (FIG 5)

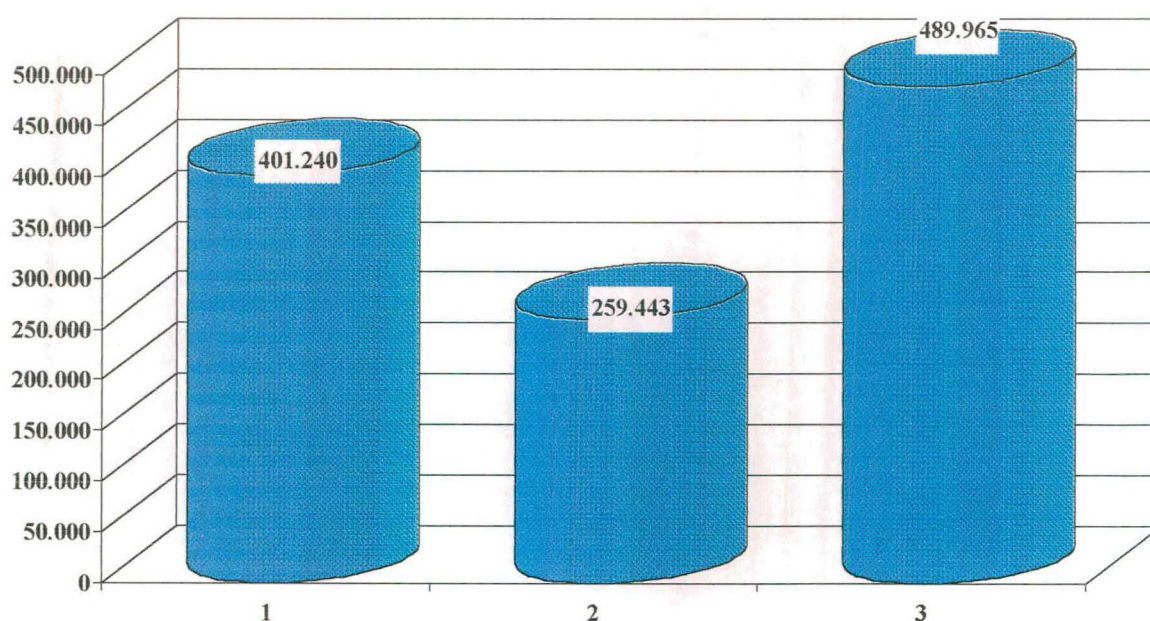


FIGURA 5 - Médias de carga viral (cópias/ml) em crianças classificadas nas categorias imunológicas 1, 2 e 3.

Entre as determinações de carga viral menores ou iguais a 100.000 cópias/ml e percentagem de linfócitos T CD4+ menor que 15% a maior parte das crianças estava na categoria A. Entre os valores de 15 a 24 % o maior número de crianças estava categoria C. Na percentagem de linfócitos T CD4+ maior ou igual a 25 % a categoria com maior número de crianças foi a A. Para as determinações de carga viral maiores que 100.000 cópias/ml e percentagem de linfócitos T CD4+ menor que 15%, encontrou-se a maioria das crianças na categoria C. Na

percentagem de linfócitos T CD4+ maior ou igual a 25 % a maior parte das crianças estavam na categoria C. (TAB I)

TABELA I - Relação entre a percentagem de linfócitos T CD4+ e a categoria clínica, de acordo com a carga viral em crianças infectadas pelo HIV.

Carga viral (cópias/ml)	Linfócitos T CD4+	N	(%)	Classificação clínica	N	(%)	
≤100.000	<15%	8	9,4	A	4	50,0 (p>0,05)	
				B	1	12,5	
				C	3	37,5	
	15 - 24%	25	29,4	A	8	32,0 (p>0,05)	
				B	6	24,0	
				C	11	44,0	
	≥25%	52	61,2	N	7	13,5 (p<0,05)	
				A	25	48,1	
				B	6	11,5	
	>100.000	<15%	9	20,0	C	8	88,9
					A	1	11,1 (p<0,05)
					B	0	-
15 - 24%		7	15,6	N	1	14,3 (p<0,05)	
				A	2	28,6	
				B	0	-	
≥ 25%		29	64,4	C	4	57,1	
				A	9	31,0 (p>0,05)	
				B	8	27,6	
					C	12	41,4

Fonte: SAE/HD - HIJG

Evidenciou-se maior chance para a categoria C nos pacientes que apresentavam uma percentagem de linfócitos T CD4+ menor que 15% (OR=3,26 com IC de 95% de 1,01 - 10,48). (TAB II)

TABELA II - Relação entre uma percentagem de linfócitos T CD4+ e a gravidade das manifestações clínicas em crianças infectadas pelo HIV.

Linfócitos T CD4+ (%)	Categoria clínica C	
	sim	não
≥ 15%	41	72
< 15%	11	6

Fonte: SAE/HD - HIJG

Com relação à carga viral, aquelas crianças com níveis virais maiores que 100.000 apresentaram também maior chance de encontrarem-se na categoria clínica C (OR=2,37 com IC 95% de 1,09 - 5,31). (TAB III)

TABELA III - Relação entre um valor de carga viral e a gravidade das manifestações clínicas em crianças infectadas pelo HIV.

Carga viral (cópias/ml)	Categoria clínica C	
	sim	não
≤ 100.000	28	57
> 100.000	24	21

Fonte: SAE/HD - HIJG

5. DISCUSSÃO

Os níveis de carga viral em crianças infectadas pelo HIV variam enormemente na dependência de vários fatores. Diversos estudos demonstraram esta variação.^{12,18,20} O mesmo foi observado no presente estudo, onde foi verificada uma ampla variação em menores e maiores de 30 meses (79 a 9.600.000 e 79 a 4.200.000 cópias/ml, respectivamente).

A média dos valores de carga viral foi significativamente mais elevada em crianças infectadas menores de 30 meses do que a observada em crianças de idade maior ou igual a 30 meses.

Palumbo et al. (1998)¹² relataram médias de carga viral 10 vezes maior nas crianças menores de 30 meses em relação às crianças de maior idade.

As determinações de carga viral em crianças menores de 30 meses foram superiores ou iguais a 100.000 cópias/ml em um número de vezes significativamente maior que aquelas com idade de realização maior ou igual a 30 meses (53,25% contra 25,3%). O contrário foi observado entre as determinações menores que 100.000 cópias/ml, que predominaram em maiores de 30 meses. Este resultado mostrou que as crianças mais jovens têm níveis de carga viral mais elevados, o que também foi demonstrado em vários estudos que avaliaram a carga viral em crianças infectadas pelo HIV.^{11,12,18}

A média da contagem absoluta de linfócitos T CD4⁺ em crianças HIV positivas foi decrescente com o aumento da idade sendo que os maiores valores foram encontrados entre os menores de 12 meses.

Os níveis normais de linfócitos T CD4+ são maiores em crianças que em adultos e declinam nos primeiros anos de vida. Os valores que determinam a existência de imunossupressão são tanto maiores quanto mais jovem for a criança, mostrando que a contagem de linfócitos T CD4+ sempre deve ser avaliada levando-se em consideração a idade e não isoladamente o valor absoluto.^{14,15}

Os valores percentuais de linfócitos T CD4+ não demonstraram a mesma tendência da contagem absoluta. Este fato provavelmente está relacionado a uma menor variação na percentagem, a qual é menos influenciada qualquer que seja o fator avaliado. Por isso, variações na percentagem de linfócitos T CD4+ devem ser mais valorizadas, uma vez que não estão sujeitas a alterações tão freqüentes, refletindo melhor a depressão ou recuperação da condição imunológica do paciente.^{3,11,15}

A média da contagem de linfócitos T CD4+ foi menor quando as determinações de carga viral apresentaram valores menores ou iguais a 100.000 cópias/ml. Este valor deve estar refletindo uma característica da amostra deste estudo, onde as crianças com carga viral menor ou igual a 100.000 cópias/ml estão em sua maioria no grupo dos maiores de 30 meses, onde os valores de linfócitos T CD4+ são menores^{14,15}, não necessariamente indicando níveis mais importantes de imunossupressão.

O valor da média da carga viral foi crescente de acordo com a maior gravidade das manifestações clínicas, com os maiores valores encontrados na categoria C e os menores na categoria N. O aumento da média da carga viral e consequente piora clínica sugere uma relação direta entre a progressão da doença e os valores de carga viral.

Ballota et al. (1997)²¹ mostraram em seu estudo uma correlação das médias

crecentes dos valores de carga viral com a piora da categoria clínica. Outros estudos também têm mostrado uma relação direta da progressão da doença com o aumento dos níveis de carga viral.^{11,12,20}

Em relação à categoria imunológica, a média de carga viral foi maior na categoria 3 em relação às categorias 1 e 2, demonstrando uma possível relação causal dos níveis de carga viral elevados em uma mais intensa imunossupressão.

Ballota et al. (1997)²¹ referem que as crianças em categorias imunológicas mais avançadas apresentam níveis de carga viral significativamente mais elevados que aquelas em estágios mais precoces.

Entre as crianças infectadas pelo HIV com determinações de carga viral menor ou igual a 100.000 cópias/ml a maior parte (52 determinações ou 61,2%) apresentou contagem de linfócitos T CD4+ maior ou igual a 25%, o que indica uma imunossupressão menos intensa nessas crianças.

Nas crianças com carga viral maior que 100.000 cópias/ml a contagem de linfócitos T CD4+ também foi maior ou igual a 25% em sua maioria, revelando níveis menores de imunossupressão, porém estes dados provavelmente refletem uma característica desta amostra, onde um maior número de crianças neste mesmo nível de carga viral são menores de 30 meses, os quais apresentam fisiologicamente níveis mais elevados de linfócitos T CD4+.^{14,16} Dados relatados em diversos estudos referem uma menor progressão da doença, e portanto uma menos intensa depleção imune, entre as crianças mais jovens, principalmente as menores de 12 meses.^{11,12,14}

Mofenson et al.(1997)¹¹ relacionaram a carga viral menor ou igual a 100.000 cópias/ml e a percentagem de linfócitos T CD4+ maior ou igual a 15% com uma menor mortalidade, relatando que menores níveis de carga viral e maiores contagens de linfócitos T CD4+ estão associadas com menores taxas de

mortalidade e a uma melhor progressão da doença.

Nas crianças com determinações de carga viral menores ou iguais a 100.000 cópias/ml e contagens de linfócitos T CD4+ menores que 25% (menor que 15% e entre 15% e 24%) foi encontrada maior percentagem de crianças nas categorias B e C, porém a relação não foi estatisticamente significativa ($p > 0,05$), não permitindo conclusões definitivas, uma vez que a amostra destes extratos é pequena. Naquelas crianças do mesmo grupo mas com contagem de linfócitos T CD4+ maior ou igual a 25% houve maior número de crianças nas categorias N e A (32 determinações ou 61,6%) em relação às classes B e C (20 determinações ou 38,4%) demonstrando que valores menores de carga viral se relacionam a maiores contagens de linfócitos T CD4+ e sugerindo que crianças com maiores contagens de linfócitos T CD4+ e menores valores de carga viral apresentam uma melhor evolução da doença.

As crianças infectadas pelo HIV com determinações de carga viral maiores que 100.000 cópias/ml e contagens de linfócitos T CD4+ menores que 15% estavam em sua maioria na categoria clínica C, refletindo provavelmente a existência de uma relação entre a carga viral elevada e a imunossupressão severa com uma pior progressão da doença.

Mofenson et al.(1997)¹¹ relataram em seu estudo que crianças com carga viral maior que 100.000 cópias/ml e percentagem de linfócitos T CD4+ menor que 15% têm a pior progressão da doença e o maior índice de mortalidade.

As crianças com carga viral maior que 100.000 cópias/ml e percentagem de linfócitos T CD4+ entre 15% e 24% também estavam em maior proporção na categoria clínica C. Aquelas com contagem de linfócitos T CD4+ maior ou igual a 25% apresentaram-se em maior número nas categorias A e B em relação à categoria C, porém o valor encontrado não foi estatisticamente significativo

($p > 0,05$). Novamente observa-se relação entre a carga viral e a contagem de linfócitos T CD4+, desta vez onde menor carga viral e maior contagem de linfócitos T CD4+ parecem correlacionar-se com melhor prognóstico da doença.

Mofenson et al.(1997)¹¹ referem que o melhor prognóstico da doença e o menor índice de mortalidade ocorreram nas crianças com carga viral menor que 100.000 cópias/ml e contagem de linfócitos T CD4+ maior ou igual a 25%.

A chance para pior evolução da doença foi 3,26 vezes maior em crianças infectadas pelo HIV com contagem de linfócitos T CD4+ menor que 15% em relação àquelas com contagem maior que 15%, mostrando o valor preditivo para a evolução da doença da baixa contagem de linfócitos T CD4+ em crianças.

Para as crianças com carga viral maior que 100.000 cópias/ml a chance de pior evolução da doença foi 2,37 vezes maior do que aquela para crianças com carga viral menor ou igual a 100.000 cópias/ml, também refletindo a importância da carga viral elevada na progressão da doença.

Os níveis de linfócitos T CD4+ preditivos da evolução da AIDS em crianças parecem estar bem estabelecidos. No entanto, os estudos sobre a determinação de carga viral do HIV em crianças ainda devem progredir muito para responder aos questionamentos existentes nessa área. Não há até o momento uma definição clara a respeito de quais seriam os valores de corte que implicariam em um melhor ou pior prognóstico. O estabelecimento destes critérios seria de grande importância para que as intervenções terapêuticas possam vir a ser realizadas com base em observações mais concretas.

6. CONCLUSÕES

A análise do presente estudo permitiu as seguintes conclusões:

As crianças na faixa etária menor ou igual a 30 meses apresentaram valores de carga viral mais elevados em relação às maiores de 30 meses.

A média da contagem de linfócitos T CD4⁺ foi maior nas crianças com carga viral maior que 100.000 cópias/ml.

À categoria imunológica 3 corresponderam os valores mais elevados de carga viral.

Os maiores valores de carga viral foram relacionados às categorias clínicas mais severas.

Os valores mais elevados de carga viral (> 100.000 cópias/ml) associados aos mais baixos níveis de linfócitos T CD4⁺ ($<15\%$) corresponderam a um maior número de crianças classificadas na categoria clínica C. Ao passo que os menores valores de carga viral (≤ 100.000 cópias/ml) e maiores contagens de linfócitos T CD4⁺ ($\geq 25\%$) foram associados a maior parte das crianças nas categorias N, A ou B.

Evidenciou-se maior chance para a categoria C nos pacientes que apresentaram uma percentagem de linfócitos T CD4⁺ menor que 15% e níveis virais plasmáticos maiores que 100.000 cópias/ml.

7. REFERÊNCIAS

1. Elisabeth JM. Human immunodeficiency virus (HIV) infection. In: Hay W, editors. Currents pediatric diagnosis and treatment. 14th ed. EUA:Hange;1999. p995-1005.
2. Coordenação Nacional de DST/AIDS. Brasília : Ministério da Saúde. Simpósio Satélite : A epidemia da aids no Brasil: situação e tendências 1997.311 p
3. Palumbo P, Burchet S. Diagnosis of HIV Infection and markers of disease progression in infants and children. In Pizzo PA, Wilfert CM, editors. Pediatric AIDS - The challenge of HIV infection in infants, children, and adolescents, 3rd ed. Baltimore: Williams and Wilkins, 1998, p.67-87.
4. Ammann AJ. Human Immunodeficiency Virus Infection/AIDS in children: the next decade. Pediatrics 1994; 93(6): 930-5.
5. Sharland M, Gibb D, Tudor-Williams G, Walters S, Novelli V. Paediatric HIV infection. Arch Dis Child 1997; 76(4):293-6.
6. Brasil. Ministério da Saúde. Coordenação Nacional de DST e Aids; Boletim Epidemiológico. Ano 11, nº 3, semana epidemiológica 22 a 34 , jun. a ago. 1998.

7. Vermelho LL, Silva LP, Costa AL. Epidemiologia da transmissão vertical do HIV no Brasil. AIDS – Boletim Epidemiológico – Ano XII Nº 3. 1999.
8. American Academy of Pediatrics-Comitee of Pediatric AIDS: Evaluation and medical treatment of the HIV-exposed pediatric infant. Pediatrics. 1997; 99(6):909-17
9. Connor EM; Sperling RS; Gelber R; Kiselev P; Scott G; OSullivan MJ, et al. Reduction of Maternal-Infant Transmission of Human Immunodeficiency Virus Tipe 1 with zidovudine treatment: Pediatric AIDS Clinical Trial Groups Protocol 076 study Group. N Engl J Med. 1994; 331:1173-180.
10. AMATO, V.N. AIDS na prática médica. Ed São Paulo, Sarvier, 1996. 135p.
11. Mofenson LM, Korelitz J, Meyer III WA, Bethel J, Rich K, Pahwa S, et al. The relationship between serum human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) RNA level, CD4 lymphocyte percent, and long-term mortality risk in HIV-1 infected children. J Infect Dis 1997;175:1029 –38.
12. Palumbo PE; Raskino C; Fiscus S, Pahwa S, Fowler M, Spector S, et al. Disease progression in HIV-infected infants and children: predictive value of quantitative plasma HIV RNA and CD4 lymphocyte count. JAMA 1998, 279 (10):756-61.

13. Zaknun D, Orav J, Kornegay J, Al-Atar I, Fuchs D, Zaknun J, et al. Correlation of ribonucleic acid polymerase chain reaction, acid dissociated p24 antigen, and neopterin with progression of disease: A retrospective, longitudinal study of vertically acquired human immunodeficiency virus type 1 infection in children. *J Pediatr* 1997; 130(6):898-905
14. Waecker Jr NJ, Ascher DP, Robb ML, Moriarty R, Krober M, Rickman WJ, et al. Age adjusted CD4 lymphocyte parameters in healthy children at risk for infection with the human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 1993; 17:123-5.
15. Centers for Diseases Control. 1994 revised classification system for human immunodeficiency virus infection in children less than 13 years of age. *MMWR* 1994; 43:1-10.
16. Centers for Diseases Control. Guidelines for the use of antiretroviral agents in pediatric HIV infection. *MMWR* 1998; 47:1-43.
17. Working group on antirretroviral therapy and medical management of HIV-infected children. Guidelines for the use of antirretroviral agents in pediatric HIV infection. 2000; 1-59.
18. McIntosh K, Shevitz A, Zaknun D, Kornegay J, Chatis P, Karthas N, et al. Age-and time related changes in extracellular viral load in children vertically infected by human immunodeficiency virus. *Pediatr infect Dis J* 1996; 15:1087-91.

19. Piatak J, Saag MS, Yang LC, Clark SJ, Kappes JC, Luk KC, et al. High levels of HIV 1 in plasma during all stages of infection determined by competitive PCR. *Science*. 1993; 259: 1749-54.
20. Shearer WT, QuinnTC, LaRussa P, Lew JF, Mofenson L, Almy S, et al. Viral load and disease progression in infants infected with human immunodeficiency virus type 1. *N Engl J med* 1997; 336 (19):1337-42.
21. Ballota C, Colombo C, Colucci G, Viganò A, Riva C, Papagno L, et al. Plasma viremia and virus phenotype are correlates of disease progression in vertically human immunodeficiency virus type 1-infected children. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16:205-11.
22. Mueller B, Sei S, Anderson B, Luzuriaga K, Farley M, Venzon DJ, et al. Comparison of virus burden in blood and sequential lymph node biopsy specimens from children infected with human immunodeficiency virus. *J Pediatr* 1996; 129(3):410-8.
23. Sölder B, Wintergerst U, Notheis G, Eberle J, Gürtler L and Belohradsky B. Effect of antirretroviral combination therapy (zidovudine/didanosine or zidovudine/lamivudine) on quantitative plasma human immunodeficiency virus-ribonucleic acid in children and adolescents infected with human immunodeficiency virus. *J Pediatr* 1996; 130(2): 293-9.

24. Purswani M, Johann-Liang R, Cervia J and Noel G. Effect of changing antirretroviral therapy on human immunodeficiency virus viral load: experience with fifty four perinatally infected children. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18(6):512-6.

25. Ministério da Saúde. Secretaria de Projetos Especiais de Saúde. Coordenação Nacional de DST e Aids. Consenso sobre terapia anti-retroviral para crianças infectadas pelo HIV, 1999.

RESUMO

A monitorização das crianças infectadas pelo HIV tem se baseado em critérios clínicos e laboratoriais, como valores de linfócitos T CD4 + e carga viral. As normas para utilização da carga viral para pacientes pediátricos ainda não estão bem definidas. Objetivou-se verificar a correlação entre os níveis de linfócitos T CD4+ e a carga viral, e destes com a gravidade das manifestações clínicas. Realizou-se um estudo descritivo transversal em crianças infectadas pelo HIV e com determinações simultâneas de carga viral e linfócitos T CD4+, sem terapia anti-retroviral ou na vigência desta por pelo menos três meses. Foram analisadas 130 avaliações laboratoriais simultâneas, obtidas de 86 pacientes. As variáveis estudadas foram: idade, quantificação de linfócitos T CD4+, carga viral, classificação clínica e imunológica. As maiores médias de carga viral foram observadas na categoria clínica A ($p < 0,05$) e na categoria imunológica 3 ($p < 0,05$). A maior parte das crianças com valores de carga viral ≤ 100.000 cópias/ml e percentagens de linfócitos T CD4+ ≥ 25 % estava na categoria clínica A. Dentre as crianças com valores de carga viral >100.000 cópias/ml e percentagem de linfócitos T CD4+ $<15\%$, a maioria estava na categoria clínica C. Os valores de carga viral mais elevados foram relacionados às categorias clínicas mais severas. À categoria imunológica mais severa corresponderam os maiores valores de carga viral.

SUMMARY

Clinical and laboratorial criteria, such as CD4+ lymphocyte counts and viral load, have been used to follow HIV-positive children. At present, there are no agreed standards for viral load in paediatric patients. The aim of this investigation was to establish a correlation between CD4+ lymphocyte counts and viral load, and both with severity of clinical manifestations. An observational cross-sectional study was carried out with 86 HIV-positive patients, including children naive from any anti-retroviral therapy and children submitted to therapy for at least 3 months. Viral load and CD4+ lymphocyte counts were obtained from 130 patients' samples. The following parameters were evaluated: age, CD4+ counts, viral load, clinical and immunological categories. A higher viral load was found in clinical category A ($p < 0,05$) and immunological category 3 ($p < 0.05$). Most children with viral load ≤ 100.000 copies and CD4+ lymphocyte counts ≥ 25 % were included in clinical category A ($p < 0,05$). Patients with viral load > 100.000 copies/ml and CD4+ lymphocyte counts < 15 % were mostly in clinical category C. Higher viral loads were correlated to more advanced clinical categories. The most severe immunological categories matched with the higher viral loads.

APÊNDICE

IDENTIFICACAO

DATA: _____ NOME: _____ SEXO(M,F): _____
 REG.: _____ DATA NASC.: _____ IDADE(MESES): _____ COR(B,P): _____

EXAMES DIAGNOSTICOS

E=ELISA, I=IFI, W=W-BLOT, P=PCR (P=POS., N=NEG., I=INDET.,D=DATA)

E1: _____	DE1: _____	I1: _____	DI1: _____	W1: _____	DW1: _____
E2: _____	DE2: _____	I2: _____	DI2: _____	W2: _____	DW2: _____
E3: _____	DE3: _____	I3: _____	DI3: _____	W3: _____	DW3: _____
E4: _____	DE4: _____	I4: _____	DI4: _____	W4: _____	DW4: _____
E5: _____	DE5: _____	I5: _____	DI5: _____	W5: _____	DW5: _____
E6: _____	DE6: _____	I6: _____	DI6: _____	W6: _____	DW6: _____
P1: _____	DP1: _____	P2: _____	DP2: _____	P3: _____	DP3: _____
P4: _____	DP4: _____	P5: _____	DP5: _____	P6: _____	DP6: _____

CARGA VIRAL

CV1(c/ml)= _____	log1= _____	DCV1: _____	Id1(meses): _____
CV2(c/ml)= _____	log2= _____	DCV2: _____	Id2(meses): _____
CV3(c/ml)= _____	log3= _____	DCV3: _____	Id3(meses): _____
CV4(c/ml)= _____	log4= _____	DCV4: _____	Id4(meses): _____
CV5(c/ml)= _____	log5= _____	DCV5: _____	Id5(meses): _____
CV6(c/ml)= _____	log6= _____	DCV6: _____	Id6(meses): _____
CV7(c/ml)= _____	log7= _____	DCV7: _____	Id7(meses): _____
CV8(c/ml)= _____	log8= _____	DCV8: _____	Id8(meses): _____
CV9(c/ml)= _____	log9= _____	DCV9: _____	Id9(meses): _____
CV10(c/ml)= _____	log10= _____	DCV10: _____	Id10(meses): _____
CV11(c/ml)= _____	log11= _____	DCV11: _____	Id11(meses): _____
CV12(c/ml)= _____	log12= _____	DCV12: _____	Id12(meses): _____

AVALIACAO IMUNOLOGICA

(C4=CD4, PC4=%, C8=CD8, PC8=%, C4/C8=CD4/CD8, G=IGG, M=IGM, A=IGA)

C4-1: _____	PC4-1: _____	C8-1: _____	PC8-1: _____	C4/C81: _____	D1: _____	I1: _____
C4-2: _____	PC4-2: _____	C8-2: _____	PC8-2: _____	C4/C82: _____	D2: _____	I2: _____
C4-3: _____	PC4-3: _____	C8-3: _____	PC8-3: _____	C4/C83: _____	D3: _____	I3: _____
C4-4: _____	PC4-4: _____	C8-4: _____	PC8-4: _____	C4/C84: _____	D4: _____	I4: _____
C4-5: _____	PC4-5: _____	C8-5: _____	PC8-5: _____	C4/C85: _____	D5: _____	I5: _____
C4-6: _____	PC4-6: _____	C8-6: _____	PC8-6: _____	C4/C86: _____	D6: _____	I6: _____
C4-7: _____	PC4-7: _____	C8-7: _____	PC8-7: _____	C4/C87: _____	D7: _____	I7: _____
C4-8: _____	PC4-8: _____	C8-8: _____	PC8-8: _____	C4/C88: _____	D8: _____	I8: _____
C4-9: _____	PC4-9: _____	C8-9: _____	PC8-9: _____	C4/C89: _____	D9: _____	I9: _____
C410: _____	PC410: _____	C810: _____	PC810: _____	C4/C810: _____	D10: _____	I10: _____
C411: _____	PC411: _____	C811: _____	PC811: _____	C4/C811: _____	D11: _____	I11: _____
C412: _____	PC412: _____	C812: _____	PC812: _____	C4/C812: _____	D12: _____	I12: _____
C413: _____	PC413: _____	C813: _____	PC813: _____	C4/C813: _____	D13: _____	I13: _____
C414: _____	PC414: _____	C814: _____	PC814: _____	C4/C814: _____	D14: _____	I14: _____
C415: _____	PC415: _____	C815: _____	PC815: _____	C4/C815: _____	D15: _____	I15: _____

(CLAS)SIFICACAO (IMU)NOLOGICA (1,2,3): _____

CLASSIFI32: 2	AZT	+	INICIO	:	
TERMINO	:		INTERRUP	:	DDI
INICIO01	:		TERMINO01	:	
INTERRUP01	N3TC	:	INICIO02	:	
TERMINO02	:		INTERRUP02	:	D4T
INICIO03	:		TERMINO03	:	
INTERRUP03	NFV	:	INICIO04	:	
TERMINO04	:		INTERRUP04	:	RTV
INICIO05	:		TERMINO05	:	
INTERRUP05	NVP	:	INICIO06	:	
TERMINO06	:		INTERRUP06	:	EFA
INICIO07	:		TERMINO07	:	
INTERRUP07	OUT	:		:	OUT1
INICIO08	:		TERMINO08	:	
INTERRUP08	:			:	

NORMAS ADOTADAS

Foi adotada a normatização para os trabalhos de conclusão do curso de graduação em Medicina, de acordo com a resolução N° 001/99 do Colegiado do Curso de Graduação em Medicina da Universidade Federal de Santa Catarina.

**TCC
UFSC
PE
0405**

Ex.1

N.Cham. TCC UFSC PE 0405

Autor: Michels, Murilo Jo

Título: Correlação entre a carga viral d



972803035

Ac. 254001

Ex.1 UFSC BSCCSM