

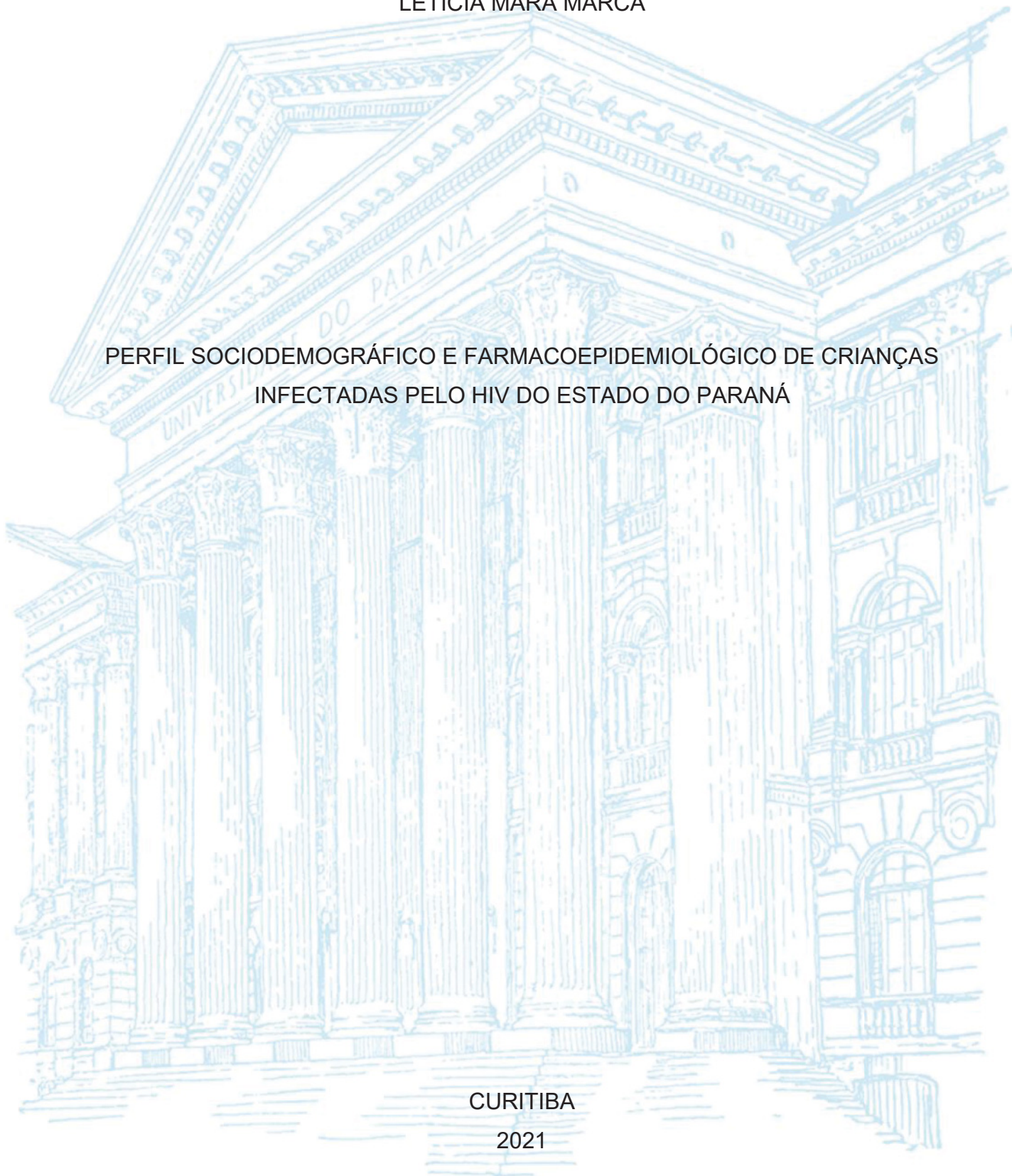
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

LETICIA MARA MARCA

PERFIL SOCIODEMOGRÁFICO E FARMACOEPIDEMIOLÓGICO DE CRIANÇAS
INFECTADAS PELO HIV DO ESTADO DO PARANÁ

CURITIBA

2021



LETICIA MARA MARCA

PERFIL SOCIODEMOGRÁFICO E FARMACOEPIDEMIOLÓGICO DE CRIANÇAS
INFECTADAS PELO HIV DO ESTADO DO PARANÁ

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Saúde Coletiva.

Orientadora: Profa. Dra. Yanna Dantas Rattmann

CURITIBA

2021

M313 Marca, Leticia Mara

Perfil sociodemográfico e farmacoepidemiológico de crianças infectadas pelo HIV do estado do Paraná [recurso eletrônico] / Leticia Mara Marca. -- Curitiba, 2021.

Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva. Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná.

Orientadora: Profa. Dra. Yanna Dantas Rattmann

1. HIV. 2. Crianças. 3. Carga viral. 4. Terapia antirretroviral de alta atividade. I. Rattmann, Yanna Dantas. II. Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva. Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná. III. Título.

NLM: QW 168.5.H6



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
SETOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO SAÚDE COLETIVA -
40001016103P7

TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em SAÚDE COLETIVA da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da dissertação de Mestrado de LETICIA MARA MARCA intitulada: **PERFIL SOCIODEMOGRÁFICO E FARMACOEPIDEMIOLÓGICO DE CRIANÇAS INFECTADAS PELO HIV DO ESTADO DO PARANÁ**, sob orientação da Profa. Dra. YANNA DANTAS RATTMANN, que após terem inquirido a aluna e realizada a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua **APROVAÇÃO** no rito de defesa.

A outorga do título de mestra está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

CURITIBA, 26 de Agosto de 2021.

Assinatura Eletrônica

30/08/2021 08:49:06.0

YANNA DANTAS RATTMANN

Presidente da Banca Examinadora

Assinatura Eletrônica

27/08/2021 10:44:13.0

CRISTIANE DA SILVA PAULA DE OLIVEIRA

Avaliador Externo (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

Assinatura Eletrônica

01/09/2021 14:46:53.0

CAMILA KLOCKER COSTA

Avaliador Externo (UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ)

AGRADECIMENTOS

Primeiramente agradeço aos meus pais por sempre terem incentivado meus estudos e me permitido seguir o caminho que escolhi.

Agradeço também a minha tia e irmã por sempre me aconselharem e estarem presentes em minha vida.

Agradeço aos meus amigos por sempre estarem ao meu lado nos momentos que precisei e por deixarem a minha vida mais especial.

Agradeço a todos os meus antepassados que me possibilitaram chegar aonde estou hoje.

Agradeço a minha professora orientadora por ter me dado a chance de conhecer a área da epidemiologia e pela oportunidade de trabalharmos juntas.

Agradeço ao Frederico Alves por sua dedicação e ajuda no fornecimento de dados que possibilitaram essa pesquisa, assim como ao CEMEPAR.

Agradeço a CAPES pela bolsa concedida durante o mestrado.

RESUMO

A principal forma de infecção pelo HIV em crianças é pela transmissão vertical. Uma vez infectada, a população pediátrica enfrenta diversas dificuldades para conter a replicação viral, como a limitação de opções farmacológicas disponíveis, a necessidade de ter um cuidador e o sabor não palatável dos medicamentos. Além disso, apesar de não representarem a maior parcela de infectados por HIV, este grupo apresenta uma taxa de mortalidade elevada caso não faça uso correto de antirretrovirais. Assim, buscou-se realizar um estudo observacional descritivo, com dados provenientes de fonte secundária fornecidos pelo Centro de Medicamentos do Paraná. Foram investigados o perfil, a prevalência e o tratamento das crianças menores de 12 anos infectadas pelo HIV residentes no estado do Paraná e em suas regionais de saúde no ano de 2020. Foram identificadas 148 crianças HIV positivas no estado, predominando as do sexo feminino, com idade entre 5 e 8 anos, brancas. A taxa de prevalência no estado foi de 8,1/100.000, e as regionais de saúde com a maior prevalência foram as de Toledo, Cascavel, Umuarama e Paranaguá. Todas as crianças diagnosticadas com HIV haviam iniciado o tratamento antirretroviral. Entretanto, 17,6% das crianças do estado encontravam-se em abandono de terapia antirretroviral, igualmente distribuídas entre os sexos, predominando a faixa etária entre 5 a 8 anos, brancas. O tempo de abandono mais frequente era até um ano e a maior taxa de prevalência ocorreu na regional de saúde de Ivaiporã. Entre todas as crianças em tratamento, apenas 9,8% não atingiram a supressão viral (carga viral inferior ou igual a 50 cópias/ml de sangue). Neste grupo prevaleceram as crianças do sexo feminino, com idades entre 5 e 8 anos, brancas, com carga viral superior a 1.000 cópias/ml e resistência a pelo menos uma classe farmacológica. No que se refere ao tratamento antirretroviral utilizado, houve um predomínio de esquemas prescritos após falhas terapêuticas. Esta pesquisa indicou que o Paraná apresenta bons resultados de início na terapia antirretroviral e de supressão viral. Entretanto, o abandono de terapia precisa de atenção, uma vez que os resultados não se apresentaram adequados. Sugere-se uma melhor vinculação das crianças aos serviços de saúde, de forma a evitar o abandono de terapia antirretroviral, conseqüente evolução para AIDS e mortalidade precoce.

Palavras-chave: HIV. Crianças. Carga Viral. Terapia antirretroviral.

ABSTRACT

The main form of HIV transmission in children is due to the mother to child transmission. This group face a lot of challenges in order to stop the HIV infection, like the dependence of caregivers to administrate the medication and pick up the drugs at the pharmacy and the few pediatric formulations available. Besides this group does not represents the majority of HIV cases, children have a high mortality rate if they do not use the antiretrovirals properly. Because of this factors this study had the goal to identify children from 0 to 12 years old who was tested positive for HIV and lived at Paraná state in 2020. The data came from the Centro de Medicamentos do Paraná. In order to achieve this we conducted an observational and descriptive study. We identified 148 children, and the majority were female, were between 5 and 8 years old and were white. The prevalence of HIV children in the state was 8,1 for 100.000 children and the health districts that had the higher index were Toledo, Cascavel, Umuarama and Paranaguá. We did not identify any children who had the HIV diagnostic but have not started they treatment. On the other hand, we find out that 17,6% were in a lost to follow up situation, due to the fact that they did not take away their drugs at the centers of medical dispensation for more than one hundred days. The majority of this youths were between 5 and 8 years old, white and did not presented any differences among their sex. Most of them were in this situation for at less than a year and were located in the Ivaiporã health district. 90,2% of all children achieved viral suppression (less than 50 RNA copies/ml). Among those who did not, most of them were female, age between 5 and 12 years old, white, with a viral load higher than 1.000 copies and with at least one drug resistance. The vast majority of the treatments dispensed for this group were classified as prescribed after a treatment failure. This research indicated that Paraná presents good results of initiation in the antiretroviral therapy and of viral suppression. However, abandoning therapy needs attention, since the results were not adequate. It is suggested that children should be better linked to health services, in order to avoid abandoning antiretroviral therapy, with a consequent evolution to AIDS and early mortality.

Keywords: HIV. Children. Viral Load. Antiretroviral therapy.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURA 1 - REPRESENTAÇÃO DOS ESQUEMAS DE TRATAMENTO ANTIRRETROVIRAL DISPENSADOS AO LONGO DO ANO DE 2020 PARA AS CRIANÇAS MENORES DE 12 ANOS QUE VIVEM COM HIV NO ESTADO DO PARANÁ.	54
FIGURA 2 - PRINCIPAIS RESULTADOS ENCONTRADOS DENTRO DE CADA OBJETIVO ESPECÍFICO DA PESQUISA.	64
FIGURA 3 – ASSOCIAÇÃO DOS RESULTADOS ENCONTRADOS COM A META 90-90-90 PROPOSTA PELA UNAIDS.	65

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 -	CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS DAS CRIANÇAS MENORES DE 12 ANOS VIVENDO COM HIV NO ESTADO DO PARANÁ NO ANO DE 2020.	48
TABELA 2 -	CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS, TEMPO SEM USO DE ANTIRRETROVIRAIS E LOCALIZAÇÃO DAS UNIDADES DISPENSADORAS DE MEDICAMENTOS (UDM) DE REFERÊNCIA PARA AS CRIANÇAS MENORES DE 12 ANOS QUE SE ENCONTRAVAM EM SITUAÇÃO DE ABANDONO DA TERAPIA. ...	49
TABELA 3 -	CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS E PARÂMETROS LABORATORIAIS DAS CRIANÇAS MENORES DE 12 ANOS DE IDADE QUE NÃO ALCANÇARAM A SUPRESSÃO VIRAL NO ESTADO DO PARANÁ, NO ANO DE 2020.	51
TABELA 4 -	PREVALÊNCIA DE CRIANÇAS MENORES DE 12 ANOS QUE VIVEM COM HIV NO ESTADO DO PARANÁ E EM SUAS REGIONAIS DE SAÚDE NO ANO DE 2020, DISTRIBUIÇÃO DESTA POPULAÇÃO CONFORME ABANDONO DA TERAPIA ANTIRRETROVIRAL E CARGA VIRAL.	52

LISTA DE ABREVIATURAS OU SIGLAS

3TC	- Lamivudina
ABC	- Abacavir
AIDS	- <i>Acquired Immunodeficiency Syndrome</i> (Síndrome da Imunodeficiência Adquirida)
ARV	- Antirretroviral
ATV	- Atazanavir
AZT	- Zidovudina
CDC	- <i>Centers for Disease Control and Prevention</i> (Centro de Controle e Prevenção de Doenças dos Estados Unidos)
CEMEPAR	- Centro de Medicamentos do Paraná
COVID-19	- doença do Coronavírus
CV	- Carga viral
DRV	- Darunavir
DTG	- Dolutegravir
EFZ	- Efavirenz
ETR	- Etravirina
GRID	- <i>Gay-related Immune Deficiency</i>
HIV	- <i>Human Immunodeficiency Virus</i> (Vírus da imunodeficiência humana)
IBGE	- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
INI	- Inibidor de Integrase
IP	- Inibidor de Protease
IPARDES	- Instituto Paranaense de Desenvolvimento Econômico e Social
ITRN	- Inibidor da transcriptase reversa análogo de nucleosídeo
ITRNN	- Inibidor da transcriptase reversa não análogo de nucleosídeo
LPV	- Lopinavir
LPV/r	- Lopinavir com reforço de ritonavir
LT CD4 ⁺	- Linfócitos auxiliares CD4 ⁺
NVP	- Nevirapina
ONU	- Organização das Nações Unidas
OMS	- Organização Mundial da Saúde
ODS	- Objetivos do Desenvolvimento Sustentável
PEPFAR	- <i>U.S. President's Emergency Plan for AIDS Relief</i>

RAL	- Raltegravir
Renageno	- Rede Nacional de Genotipagem
RTV	- Ritonavir
SUS	- Sistema Único de Saúde
SICLOM	- Sistema de Controle Logístico de Medicamentos
SINAN	- Sistema de Informação de Agravos de Notificação
SISCEL	- Sistema de Informação de Exames Laboratoriais
SISGENO	- Sistema de Controle de Exames e Genotipagem
TARV	- Terapia antirretroviral
TDF	- Tenofovir
UDM	- Unidade de Dispensação de Medicamentos
UNICEF	- <i>United Nations Children's Fund</i>
UNAIDS	- Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/AIDS

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	14
1.2 OBJETIVOS	16
1.2.1 Objetivo geral	16
1.2.2 Objetivos específicos.....	16
2 REVISÃO DE LITERATURA	17
2.1 BREVE HISTÓRICO DO HIV E DA AIDS NO BRASIL E NO MUNDO	17
2.2 HIV EM CRIANÇAS	22
2.2.1 Diagnóstico e acompanhamento de crianças HIV positivas	23
2.2.2 Informações epidemiológicas de crianças HIV positivas no Brasil e no mundo	24
2.2.3 Combate ao HIV e AIDS em crianças	25
2.3 TERAPIA ANTIRRETROVIRAL UTILIZADA EM PACIENTES PEDIÁTRICOS ..	27
2.3.1 Resistência a antirretrovirais em crianças HIV positivas	31
2.4 GAP DE TRATAMENTO	32
2.5 ABANDONO DE TERAPIA ANTIRRETROVIRAL EM PACIENTES PEDIÁTRICOS	33
3 MATERIAL E MÉTODOS	36
3.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO	36
3.2 POPULAÇÃO DO ESTUDO	36
3.3 CARACTERIZAÇÃO DO LOCAL DE PESQUISA	36
3.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.....	37
3.5 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	37
3.6 VARIÁVEIS INVESTIGADAS	38
3.7 TRATAMENTO DOS DADOS E ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	39
3.8 ASPECTOS ÉTICOS.....	39
4 RESULTADOS E DISCUSSÃO	41
4.1 ARTIGO – Formatado para submissão à Revista Panamericana de Salud Pública	41
5 CONCLUSÃO DA DISSERTAÇÃO	64
5.1 RECOMENDAÇÕES PARA TRABALHOS FUTUROS	65
REFERÊNCIAS	67

1 INTRODUÇÃO

O vírus da imunodeficiência humana (HIV) é um retrovírus responsável pelo desenvolvimento da Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS) (MELO et al., 2016) e sua ação está relacionada ao ataque aos linfócitos auxiliares CD4⁺ (LT CD4⁺) da célula hospedeira (GOLUCCI et al., 2019). Este vírus pode ser transmitido sexualmente, através de injeções, transfusão sanguínea ou verticalmente, da mãe para o bebê (JONES; SULLIVAN; CURRAN, 2019).

Em 2019 existiam no mundo 38 milhões de pessoas vivendo com o HIV. O número de novas infecções foi igual a 1,7 milhões e o número de mortes relacionadas à AIDS totalizou 690 mil (UNAIDS, 2020a). Visando combater as infecções causadas pelo HIV e sua evolução clínica para a AIDS, muitas estratégias de saúde foram elaboradas ao longo do tempo.

De acordo com o Boletim Epidemiológico de HIV/AIDS do Ministério da Saúde (BRASIL, 2020), entre 2009 e 2019 a taxa de detecção de gestantes infectadas no Brasil pelo HIV aumentou 21,7%, enquanto a taxa de detecção de AIDS em menores de cinco anos reduziu expressivamente. Na Região Sul esta queda foi de 69,7%, representando a maior redução de detecção de AIDS em crianças de até cinco anos entre 2009 e 2019 no país (BRASIL, 2020). O fato de ter ocorrido um aumento na detecção do HIV em gestantes e uma redução em crianças, pode estar diretamente associado ao fato de que quanto antes as gestantes forem diagnosticadas, mais cedo elas poderão iniciar o tratamento antirretroviral, reduzindo o risco de o bebê ser infectado (UNAIDS, 2016). Sendo assim, pode-se associar a melhora destes indicadores a um progresso nas ações relacionadas ao combate à transmissão vertical do HIV no Brasil (BRASIL, 2020). Além disso, de acordo com dados do Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/AIDS (UNAIDS) (UNAIDS, 2017), houve um aumento no acesso à terapia antirretroviral (TARV) no Brasil pelas gestantes HIV positivas, passando de 56% em 2010 para 89% em 2016.

De 2007 a junho de 2020 foram notificados no Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN) 1.428 casos de HIV em indivíduos com idade de 0 a 9 anos, com o predomínio de casos em crianças com menos de cinco anos (BRASIL, 2020). Em crianças infectadas durante o período perinatal, o avanço da infecção acontece de forma muito mais rápida do que em indivíduos adultos, e caso elas não

façam uso de antirretrovirais (ARV) 50% irão a óbito antes de completar dois anos de vida, e o pico de mortalidade ocorre entre dois e três meses de idade (UNAIDS, 2018). Desta forma, o acesso e o uso correto dos ARV pelas crianças infectadas com HIV possibilitam a supressão viral (CHOURAYA *et al.*, 2019) e permitem que sobrevivam, alcancem e ultrapassem a adolescência (CIPHER *et al.*, 2018).

A população pediátrica apresenta muitas peculiaridades, pois seu sistema imunológico em fase de desenvolvimento permite elevada taxa de replicação viral do HIV, o que resulta em uma alta carga viral, destruição elevada de células LTCD4+, acúmulo de mutações virais e uma progressão rápida da doença para a AIDS (SHIFERAW *et al.*, 2019). Além disso, crianças HIV positivas podem apresentar resistência farmacológica antes mesmo de iniciar seu tratamento em decorrência da exposição prévia a antirretrovirais usados para combate de transmissão vertical (BOERMA *et al.*, 2016). Estes fatores comprometem a supressão viral em crianças, que comumente ocorre em taxas inferiores às da população adulta (BOERMA *et al.*, 2016). Somam-se a estas dificuldades o fato de a população pediátrica contar com menos opções de fármacos, os quais podem apresentar sabor desagradável, tamanho desfavorável para deglutição, necessidades específicas de armazenamento e outros fatores que comprometem a adesão deste grupo (SCHLATTER; DEATHE; VREEMAN, 2016).

Vale ressaltar ainda que ao longo das últimas décadas crianças com HIV se beneficiaram menos com pesquisas do que os adultos na mesma condição (BOERMA *et al.*, 2016), reforçando a necessidade de investigações voltadas para esta população.

No período de 2009 a 2019 a Região Sul do Brasil foi a que apresentou as maiores taxas de detecção de HIV em gestantes. Em 2019, o estado do Paraná apresentou uma taxa de detecção de HIV em gestantes superior à média nacional (BRASIL, 2020). Ao menos em parte, os programas Rede Mãe Curitibana Vale a Vida (1999) e a Rede Mãe Paranaense (2012) contribuíram com esta maior detecção, pois ambos têm como finalidades garantir o acesso a um pré-natal e puerpério adequados, bem como o acompanhamento da criança ao longo de seu desenvolvimento (PARANÁ, 2017). Entre os testes previstos para as gestantes, encontra-se o de detecção do HIV (PARANÁ, 2017).

Diante do que foi exposto, o presente estudo tem por finalidade identificar o perfil sociodemográfico e farmacoepidemiológico de crianças com idades entre 0 e 12 anos incompletos que residem no estado do Paraná no ano de 2020.

A necessidade de cuidador, poucas opções farmacológicas e dificuldades na administração dos antirretrovirais são alguns dos desafios enfrentados pela população pediátrica. Estes fatores podem acarretar uma interrupção da terapia antirretroviral e, por consequência, aumentar a taxa de mortalidade destes indivíduos. Assim, conhecer a prevalência, o perfil sociodemográfico e farmacoepidemiológico desta população é essencial para se elaborarem políticas públicas voltadas para esta faixa etária.

1.1 OBJETIVOS

1.1.1 Objetivo geral

Identificar o perfil sociodemográfico e farmacoepidemiológico de crianças menores de 12 anos vivendo com HIV no estado do Paraná no ano de 2020.

1.1.2 Objetivos específicos

- Investigar o perfil sociodemográfico das crianças com HIV no Paraná;
- Identificar a prevalência de crianças infectadas pelo HIV no estado e nas regionais de saúde;
- Obter o número de crianças diagnosticadas com HIV, mas que ainda não iniciaram a terapia (GAP de tratamento);
- Investigar a ocorrência de abandono de terapia antirretroviral e o perfil sociodemográfico destas crianças;
- Determinar o sucesso virológico das crianças em uso dos antirretrovirais.
- Verificar as resistências virais presentes em crianças que estão em uso de antirretrovirais, mas não atingiram a supressão viral.
- Investigar o tratamento antirretroviral em uso pelas crianças com HIV no estado do Paraná.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 BREVE HISTÓRICO DO HIV E DA AIDS NO BRASIL E NO MUNDO

Em junho de 1981 o Centro de Controle e Prevenção de Doenças dos Estados Unidos (CDC) publicou um relato sobre cinco jovens, previamente saudáveis, homossexuais, que além de terem adquirido uma infecção pulmonar rara possuíam outras infecções, indicando que seus sistemas imunes não atuavam da forma como deveriam. Ao final de 1981 foram reportados um total de 270 casos de imunodeficiências graves entre homens homossexuais, dos quais 121 haviam falecido. Uma vez que os primeiros relatos da doença ocorreram entre os homossexuais, existia uma visão de que este problema de saúde estava relacionado unicamente a este grupo (PEPFAR, [201-]).

Estas ocorrências foram os primeiros casos de AIDS, entretanto as primeiras notícias se referiam à doença como “peste gay” (BARROS; VIEIRA-DA-SILVA, 2016), sendo que alguns pesquisadores a chamavam de GRID (*Gay-related Immune Deficiency*) (PEPFAR, [201-]). O termo AIDS só foi utilizado em 1982, quando foi lançada a primeira definição desta pelo CDC, a qual considerava a presença de doenças oportunistas diagnosticadas por testes de alta especificidade (RAMOS et al., 2011). Em crianças, o primeiro caso de AIDS data de 1982, e ocorreu através de transfusão sanguínea (PEPFAR, [201-]).

No Brasil, os primeiros casos de AIDS ocorreram entre 1982 e 1983 e estavam centralizados em São Paulo (BARROS; VIEIRA-DA-SILVA, 2016). No início da doença pouco se sabia sobre a AIDS e não havia tratamentos eficazes contra a mesma (BARROS; VIEIRA-DA-SILVA, 2016), o que gerava uma reação de medo e discriminação com os indivíduos acometidos (GRECO, 2016).

Em 1985 foi criado o Programa Nacional de DST/AIDS através da portaria nº 236 do Ministério da Saúde (BRASIL, 1985) e em 1986 foi promulgada uma lei que tornava compulsória a notificação de casos de AIDS, bem como o primeiro documento que definia a doença no Brasil (RAMOS et al., 2011). O documento incluía informações sobre os testes laboratoriais para identificar a infecção pelo HIV, bem como a presença de doenças relacionadas à imunodeficiência, para as quais se utilizavam métodos de alta especificidade (RAMOS et al., 2011).

No ano de 1987 foi comprovado que o fármaco Zidovudina (AZT) reduzia a mortalidade dos portadores de HIV (GRECO, 2016). Em 1991, o Brasil passou a distribuir este medicamento pelo SUS (Sistema Único de Saúde), e em 1993 ele passou a ser fabricado em território nacional (GRECO, 2013). Em 1996, pesquisas divulgadas em uma conferência no Canadá mostraram uma maior eficácia no uso de mais de um antirretroviral no combate a infecções causadas pelo HIV (GRECO, 2013). Entretanto, devido ao elevado número de comprimidos a serem administrados, o custo do tratamento se tornou elevado, comprometendo o uso em países em desenvolvimento (GRECO, 2013).

Apesar disto, foi promulgada no Brasil a lei 9.313/1996 a qual afirma em seu Artigo 1º: “Os portadores do HIV (vírus da imunodeficiência humana) e doentes de AIDS (Síndrome da Imunodeficiência Adquirida) receberão, gratuitamente, do Sistema Único de Saúde, toda a medicação necessária a seu tratamento” (BRASIL, 1996).

Com esta lei, o Brasil foi o primeiro país de renda média a oferecer terapia antirretroviral de forma gratuita para todos os infectados pelo HIV, e em 2013 ele foi o terceiro país a proporcionar ARV para todos independentemente da carga de LT CD4⁺ (BENZAKEN et al., 2019). Esta última ação foi recomendada pela Organização Mundial de Saúde (OMS) apenas em 2015 (BENZAKEN et al., 2019). Em 2014 a oferta de antirretrovirais, independente da contagem de células LT CD4⁺, também foi recomendada no Brasil, para todas as crianças com menos de um ano de idade infectadas pelo HIV (ANDRADE, 2017).

Em 1996 o Programa Nacional de DST/AIDS criou o primeiro protocolo nacional de terapia antirretroviral no Brasil, o qual auxiliou na orientação dos tratamentos, na elaboração de um sistema de descrição dos tipos circulantes de HIV e na disponibilização de laboratórios que tinham como propósito determinar as cargas virais e de LT CD4⁺ (GRECO, 2013). Neste primeiro guia, as opções farmacêuticas estavam reduzidas a apenas quatro antirretrovirais: Zidovudina, Didanosina, Lamivudina (3TC) e Zalcitabina, sendo que este último possuía uso limitado pelo público infantil (RAMOS et al., 2011). Com o passar dos anos, o Brasil foi incorporando novos antirretrovirais para as crianças, e os protocolos brasileiros passaram a apresentar mais opções farmacológicas para este público, quando comparado a outros países de média e baixa renda (RAMOS et al., 2011).

Os medicamentos antirretrovirais são disponibilizados à população nas Unidades Dispensadoras de Medicamentos Antirretrovirais (UDM). Existem no Brasil 953 UDM, nas quais ocorrem os registros da movimentação destes medicamentos por meio do Sistema de Controle Logístico de Medicamentos (SICLOM) (BENZAKEN *et al.*, 2019). Este sistema está interligado ao Sistema de Controle de Exames Laboratoriais (SISCEL), que contém informações referentes à carga viral (CV) e contagem de células LT CD4⁺, necessárias para o monitoramento das infecções por HIV (RAMOS *et al.*, 2011).

Ainda no ano de 1996 também foi criado pela Organização das Nações Unidas (ONU) o Programa Conjunto das Nações Unidas sobre HIV/AIDS (UNAIDS), a qual tem como objetivo elaborar ações a nível global e realizar o monitoramento da epidemia de HIV/AIDS (PEPFAR, 2021). Desde então vários programas foram desenvolvidos visando diminuir e erradicar os casos de HIV e Aids no mundo.

Em oito de março de 1999 foi criado o programa Mãe Curitibana, na cidade de Curitiba, Paraná (BURGER *et al.*, 2011). Este, em atividade até os dias de hoje, consiste em um programa de pré-natal que oferece testes de HIV para todas as gestantes em todas as Unidades Básicas de Saúde (UBS), bem como o acompanhamento da mãe e do recém-nascido no momento do parto e após o mesmo (BURGER *et al.*, 2011). A partir desse programa muitos resultados promissores foram atingidos, dentre eles a redução de 5,1% (1999) para 2,5% (2009) na taxa de transmissão vertical do HIV (BURGER *et al.*, 2011). Em 2017 a cidade de Curitiba recebeu o Certificado de Eliminação da Transmissão Vertical do HIV pelo Ministério da Saúde e em 2019 o município conseguiu renovar a certificação (CURITIBA, 2020). De 2008 a 2019, 995 crianças foram expostas ao HIV na cidade de Curitiba, porém apenas 23 foram infectadas pelo HIV (CURITIBA, 2020). O estado do Paraná também desenvolveu um programa chamado programa Rede Mãe Paranaense que busca atingir resultados positivos no atendimento materno infantil (PARANÁ, 2017).

Visando combater as discriminações contra os indivíduos HIV positivos, o estado do Paraná elaborou em 2004 a Lei estadual nº14.362 (PARANÁ, 2004), a qual trazia em seu Art. 2º:

Para efeito dessa lei, considera-se discriminação aos portadores do vírus HIV ou as pessoas com AIDS:

- I – solicitar exames para detecção do vírus HIV ou AIDS para inscrição em concurso ou seleção para ingresso no serviço público;
- II – segregar os portadores do vírus HIV ou das pessoas com AIDS no ambiente de trabalho;

III – divulgar, por quaisquer meios, informações ou boatos que degradem a imagem social do portador do vírus HIV ou de pessoas com AIDS, sua família, grupo étnico ou social a que pertença;

IV – impedir o ingresso ou a permanência no serviço público de suspeito ou confirmado portador do vírus HIV ou pessoa com AIDS, em razão dessa condição;

V – impedir a permanência do portador do vírus HIV no local de trabalho, por esse motivo;

VI – recusar ou retardar o atendimento, a realização de exames ou qualquer procedimento médico ao portador do vírus HIV ou pessoa com AIDS, a informar sobre a sua condição a funcionários hierarquicamente superiores (PARANÁ, 2004).

Além disso, em seu Art. 5º:

É proibido impedir o ingresso, a matrícula ou a inserção de portador do vírus HIV ou pessoa com AIDS em creches, escolas, centros esportivos ou culturais, programas, cursos e demais equipamentos de uso coletivo, sejam eles públicos ou privados, em razão desta condição (PARANÁ, 2014).

Em nível federal, no ano de 2014 foi aprovada no Brasil a Lei nº12.984 (BRASIL, 2014), a qual também buscou combater casos de discriminação, porém em nível nacional. Esta traz em seu Art. 1º:

Constitui crime punível com reclusão, de 1 (um) a 4 (quatro) anos, e multa, as seguintes condutas discriminatórias contra o portador do HIV e o doente de aids, em razão da sua condição de portador ou de doente:

I - recusar, procrastinar, cancelar ou segregar a inscrição ou impedir que permaneça como aluno em creche ou estabelecimento de ensino de qualquer curso ou grau, público ou privado;

II - negar emprego ou trabalho;

III - exonerar ou demitir de seu cargo ou emprego;

IV - segregar no ambiente de trabalho ou escolar;

V - divulgar a condição do portador do HIV ou de doente de aids, com intuito de ofender-lhe a dignidade;

VI - recusar ou retardar atendimento de saúde (BRASIL, 2014).

Assim, apesar de existir o medo por parte dos pais e responsáveis das crianças virem a sofrer com discriminações caso estas conheçam sua condição de saúde (SANJEEVA et al., 2016), já existem leis que visam combater este fato.

Em 2009 o Ministério da Saúde determinou que deveriam ser realizados testes de resistência em todas as crianças que estivessem iniciando seu tratamento antirretroviral ou que tivessem apresentado falha terapêutica durante o uso da TARV (ABREU, 2017). No ano de 2010, a OMS recomendou que todas as crianças menores de dois anos filhas de mães HIV positivas deveriam começar a administração de antirretrovirais o mais breve possível. Em 2013 esta recomendação passou a abranger todas as crianças menores de cinco anos (DESMONDE, 2016). Além disso, em 2013 foi recomendado pela OMS que o monitoramento da eficácia dos tratamentos fosse

feito a partir da carga viral e não apenas pelo monitoramento clínico e contagem de TCD4 (OMS,2013). Em 2015, a OMS revisou o protocolo e determinou que o início da TARV deveria acontecer independentemente da idade e dos resultados clínicos e imunológicos (DESMONDE et al., 2018).

Em 2014 foi aprovada no Brasil a Lei nº12.984 (BRASIL, 2014), a qual também buscou combater casos de discriminação, porém em nível nacional. Esta traz em seu Art. 1º:

Constitui crime punível com reclusão, de 1 (um) a 4 (quatro) anos, e multa, as seguintes condutas discriminatórias contra o portador do HIV e o doente de aids, em razão da sua condição de portador ou de doente:

I - recusar, procrastinar, cancelar ou segregar a inscrição ou impedir que permaneça como aluno em creche ou estabelecimento de ensino de qualquer curso ou grau, público ou privado;

II - negar emprego ou trabalho;

III - exonerar ou demitir de seu cargo ou emprego;

IV - segregar no ambiente de trabalho ou escolar;

V - divulgar a condição do portador do HIV ou de doente de aids, com intuito de ofender-lhe a dignidade;

VI - recusar ou retardar atendimento de saúde (BRASIL, 2014).

No ano de 2015 foi estabelecida a meta 90-90-90, proposta pela UNAIDS, a qual buscava alcançar três objetivos: 90% das pessoas HIV positivas deveriam estar diagnosticadas, 90% destas deveriam estar em TARV e destas 90% deveriam atingir a supressão viral até o ano de 2020 (UNAIDS, 2015). No mundo, os valores alcançados para cada objetivo até 2019 foram 81%, 82% e 88%, respectivamente (UNAIDS, 2020b). No que se refere à região da América Latina, os números alcançados até 2019 foram 77%, 78% e 88% para cada uma das metas, respectivamente (UNAIDS, 2020b).

No que se refere à primeira meta (90% das pessoas infectadas com HIV serem diagnosticadas), os únicos países da América Latina que atingiram no mínimo 90% foram o Chile e a Nicarágua, enquanto o Brasil chegou perto de atingi-la (88%) (UNAIDS, 2020b). A segunda meta, referente a pessoas que sabem ser HIV positivas e estão em uso de TARV, não foi alcançada por nenhum dos 17 países da América Latina. Porém os que mais se aproximaram foram Guatemala com 86% e Peru com 87%, sendo que no Brasil a meta chegou em 78% (UNAIDS, 2020b). Em relação às crianças e adolescentes, ambos os grupos normalmente se apresentam mais distante

de atingir as duas primeiras metas, quando comparados aos adultos (COLLINS et al., 2019). A terceira meta (90% daqueles que fazem uso de ARV atingirem a supressão viral) foi alcançada pelo Brasil juntamente com mais dois países do território (Chile e Guatemala), três ficaram acima de 80% (Uruguai, México e Honduras), dois ficaram entre 70-80% e nove não haviam apresentado dados (UNAIDS, 2020b).

A eliminação da AIDS também está contemplada na agenda 2030 para um desenvolvimento sustentável, a qual foi elaborada e adotada por 193 estados membros da ONU no ano de 2015 (MICAH et al, 2020). Ela conta com 17 objetivos de desenvolvimento sustentável (ODS), 169 metas e mais de 230 indicadores, tudo isto buscando atingir um futuro sustentável de forma universal e integrada (BENNICH; WEITZ; CARLSEN, 2020). Um de seus ODS está relacionado à saúde e bem-estar (ODS 3), sendo que sua meta 3.3 tem por finalidade eliminar a epidemia de AIDS (ROYSTON; PAKENHAM-WALSH; ZIELINSKI, 2020).

Além da meta 3.3, vale citar a meta 3.8, a qual busca atingir coberturas universais de saúde, através do acesso a serviços de saúde essenciais e a oferta de medicamentos e vacinas eficientes e seguros para toda a população (ROYSTON; PAKENHAM-WALSH; ZIELINSKI, 2020). No que diz respeito a esta, pode-se dizer que o Brasil já a contemplou, uma vez que desde a Lei Nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, o país conta com um Sistema Único de Saúde (SUS). Esta afirma em seu Art. 2º, § 1º:

O dever do Estado de garantir a saúde consiste na formulação e execução de políticas econômicas e sociais que visem à redução de riscos de doenças e de outros agravos e no estabelecimento de condições que assegurem acesso universal e igualitário às ações e aos serviços para a sua promoção, proteção e recuperação (BRASIL, 1990b).

2.2 HIV EM CRIANÇAS

A taxa de detecção de AIDS no Brasil, utilizado como uma ferramenta de vigilância da transmissão vertical do HIV, apresentou uma queda de 3,6 casos/100 mil habitantes para 1,9/100 mil habitantes no período de 2009 a 2019 (BRASIL, 2020). Na transmissão vertical, o vírus é transmitido para o bebê através da placenta, em especial nas últimas semanas de gestação, durante o parto (maior parte dos casos) ou no momento do aleitamento materno (GOLUCCI et al., 2019).

De forma complementar aos dados encontrados pelo estudo citado anteriormente, o relatório do UNAIDS (2016) mostra que no período de 2000 a 2015

ocorreu uma queda total de mortes decorrentes de AIDS em crianças de 0 a 14 anos no mundo. Isto está relacionado com o diagnóstico e tratamento precoces, possibilitando que um maior número de crianças atinja a adolescência e a vida adulta. Apesar desta redução de mortalidade, as crianças de 0 a 4 anos de idade sempre apresentaram o maior percentual de mortes (UNAIDS, 2016). Este grupo apresentou 85%, 67% e 60% dos casos de morte relacionadas a AIDS em indivíduos de 0 a 19 anos, nos anos 2000, 2010 e 2019, respectivamente (UNICEF, 2020).

No que diz respeito à transmissão vertical do HIV, o número de gestantes com acesso a antirretrovirais aumentou de 44% em 2010 para 82% em 2018 no mundo (UNICEF, 2019). Isso fez com que o número de crianças infectadas durante a gestação, parto ou amamentação tivesse uma redução em mais da metade em menos de duas décadas (UNAIDS, 2020b). Quando se compara o número de novas infecções no mundo em indivíduos de 0 a 14 anos entre os anos de 2010 e 2019 pode-se observar uma queda bem acentuada, passando de 310.000 para 150.000, respectivamente (UNAIDS, 2020b).

2.2.1 Diagnóstico e acompanhamento de crianças HIV positivas

De acordo com o Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em crianças e adolescentes (2018), o diagnóstico em crianças menores de 18 meses nascidas de mães HIV positivas deve ocorrer através da mensuração da carga viral e não pela detecção de anticorpos anti-HIV. Isso porque, durante a gestação os anticorpos IgG anti-HIV maternos passam para o bebê e podem permanecer com a criança até os 18 meses de idade (BRASIL, 2018b).

Para determinar se a criança está ou não infectada, o exame de CV deverá ser feito duas semanas após o término da profilaxia, e, caso o resultado seja superior a 5.000 cópias/ml de sangue, o exame deverá ser realizado novamente o mais rápido possível (BRASIL, 2018b). Se o valor superior a 5.000 cópias/ml permanecer a criança será considerada infectada, caso contrário, o exame deverá ser repetido após seis semanas do fim do tratamento profilático. Se as taxas permanecerem elevadas a criança será considerada infectada (BRASIL, 2018b). Caso o primeiro teste de CV dê um resultado menor de 5.000 cópias/ml, o exame deverá ser refeito após seis semanas (BRASIL, 2018b). Se o valor permanecer abaixo disto a criança não terá

indício de infecção e, caso se apresente superior, ela deverá repetir o exame para determinar se está ou não infectada (BRASIL, 2018b). Caso esteja, deverá iniciar a TARV o mais cedo possível (BRASIL, 2018b). Isso porque crianças que iniciam o uso de antirretrovirais em fases mais avançadas da infecção apresentam prejuízos imunológicos, de crescimento e de neurodesenvolvimento (ADEDIMEJI et al., 2017).

De acordo com o PCDT, todos os recém-nascidos expostos ao HIV devem receber tratamento profilático com antirretrovirais. Caso não desenvolvam uma infecção pelo HIV, eles poderão realizar o seu acompanhamento na atenção básica e anualmente ter consulta com um especialista, até que atinjam a adolescência. Se houver a infecção pelo HIV mesmo com medidas profiláticas, a criança deverá ter consultas mensais nos primeiros seis meses de vida e bimestralmente a partir de um ano de idade (BRASIL, 2018b).

Quando a infecção pelo HIV é negligenciada, ocorre o desenvolvimento da AIDS, que seria a forma mais grave da infecção pelo HIV. Na maioria das vezes, os indivíduos com AIDS apresentam uma contagem de células LT CD4⁺ abaixo de 200 células/mm³ de sangue, além de infecções oportunistas e neoplasias (BRASIL, 2018a).

2.2.2 Informações epidemiológicas de crianças HIV positivas no Brasil e no mundo

De acordo com a *United Nations Children's Fund* (UNICEF), em 2017 a estimativa de crianças entre 0 e 4 anos com HIV no mundo era de 580.000 e entre 5 e 9 anos a estimativa era de 640.000 crianças (UNICEF, 2018). Do total destas 1.220.000 crianças entre 0 e 9 anos, 91.000 vieram a óbito, representando 71% de todas as mortes de indivíduos entre 0 e 19 anos com HIV no ano de 2017. A maior parte (59%) destas crianças era da faixa etária compreendida entre 0 e 4 anos de idade (UNICEF, 2018). Já no ano de 2019 (UNICEF, 2020), foi estimado que o número de crianças com idade entre 0 e 9 anos no mundo vivendo com HIV era igual a 1.100.000, sendo que este grupo teve 150.000 novos casos de infecção em 2019 e um total de 79.000 mortes por AIDS. Esses dados mostram que com o passar do tempo o número de indivíduos com idade entre 0 e 9 anos vivendo com HIV no mundo diminuiu, bem como o número de novas infecções e de mortes em decorrência da AIDS.

No Brasil, de acordo com o Boletim Epidemiológico de HIV/AIDS do Ministério da Saúde (BRASIL, 2020) no período entre 2007 e 2020 o número de notificações de HIV no SINAN em menores de cinco anos foi igual a 1.099 e em crianças de 5 a 9 anos de idade foram contabilizados 329 casos no mesmo período. Se analisados os números de notificações de HIV em crianças com idade entre 0 e 9 anos em 2020, percebe-se que foi o menor durante os últimos onze anos, totalizando 22 casos para os menores de cinco anos e 6 para aquelas entre cinco e nove anos de idade (BRASIL, 2020). Fazendo uma média de notificações por faixa etária durante o período de 2007 a 2019, os valores encontrados foram: 90 notificações para menores de cinco anos e 27 casos para crianças com idade entre cinco e nove anos (BRASIL, 2020). Isso mostra que no ano de 2020 o número de notificações de crianças de 0 a 9 anos com HIV no Brasil reduziu drasticamente, o que pode estar associado ao acesso reduzido aos serviços de saúde em razão da pandemia que o país enfrentou no ano.

Em 2020, a pandemia decorrente da doença COVID-19 (coronavírus) causou uma sobrecarga nos sistemas de saúde e fez necessária adoção de medidas que impedissem e/ou limitavam a circulação e movimentação da população (UNAIDS, 2020b). Isto afetou negativamente programas e ações voltados a portadores do HIV, como realização de testes e distribuição de antirretrovirais (UNAIDS, 2020b). Ações de lockdown, toques de recolher e o medo de contrair o coronavírus, fizeram com que o número de pessoas que buscavam atendimento para o HIV diminuísse em muitos países, principalmente no público de gestantes e crianças (UNICEF, 2020).

2.2.3 Combate ao HIV e AIDS em crianças

Existem estratégias criadas com o foco em reduzir os casos de HIV e AIDS em crianças e adolescentes. Pode-se citar como exemplo a campanha *Start Free, Stay Free, AIDS Free*, criada pela UNAIDS em parceria com a PEPFAR (U.S. President's Emergency Plan for AIDS Relief) a qual tinha como finalidade eliminar a AIDS entre crianças, adolescentes e mulheres jovens até o ano de 2020, sendo que cada eixo apresenta seu próprio objetivo e meta (UNAIDS, 2016).

O *Start Free* busca evitar casos de transmissão vertical do HIV, prevenindo o contágio de crianças e assegurando o direito destas de iniciar suas vidas livres de HIV (UNAIDS, 2020c). Para alcançar isso, foram elaboradas duas metas:

- Reduzir o número de crianças (0 a 14 anos) infectadas por ano para menos de 20.000 até 2020 (UNICEF, 2018). Em 2019, o número de crianças infectadas no ano no mundo foi igual a 150.000 (UNAIDS, 2020b), o que mostra que a meta proposta está longe de ser atingida.

- Atingir e manter, até 2018, uma cobertura de antirretrovirais para 95% das gestantes portadoras do HIV durante toda a vida das mesmas (UNICEF, 2018). Em 2019, 85% das gestantes HIV positivas do mundo teriam conseguido atingir essa meta (UNAIDS, 2020c). Mesmo não tendo atingido a meta esperada, ao longo do tempo o número de cobertura materna de TARV vem aumentando no decorrer dos anos, passando de 17% em 2010 para 75% em 2015 e 85% em 2019 (UNICEF, 2020). Apesar desse crescimento, nos últimos anos a ampliação da cobertura se deu de forma mais branda, já que passou de 81%, para 84% e 85% nos anos 2017, 2018 e 2019, respectivamente (UNICEF, 2020).

O eixo *Stay Free*, por sua vez, tem como objetivo evitar que meninas adolescentes e jovens mulheres se contaminassem com HIV, assegurando que o início da vida livre da infecção pelo vírus permaneça enquanto atingem a adolescência e a vida adulta (UNAIDS, 2020c). As metas deste eram:

- Reduzir o número de novas infecções anuais em indivíduos de 10 a 24 anos para menos de 100.000 até 2020 (UNICEF, 2018). Em 2019 o número de novas infecções foi igual a 280.000, enquanto em 2015 o número de novos casos foi de 350.000 (UNAIDS, 2020c). Assim, apesar de ainda se encontrar distante de atingir a meta proposta, pode-se perceber que houve uma redução significativa no número de novas infecções em indivíduos de 10 a 24 anos no período de 2015 a 2019. Vale ressaltar que anualmente o número de novas infecções em indivíduos de 10 a 19 anos se mostra mais elevado no sexo feminino (UNICEF, 2020).

- Ofertar circuncisão médica voluntária para meninos, com foco entre indivíduos de 10 a 29 anos, visando prevenir 25 milhões de infecções em homens até 2020 (UNICEF, 2018).

Já o fundamento *AIDS Free* tem como alvo a oferta de testes, tratamento e cuidado para todas as crianças e adolescentes que vivem com HIV, garantindo que todos tenham acesso a TARV, visando impedir a evolução da doença para casos de AIDS e reduzir os riscos de transmissão do vírus (UNAIDS, 2020c). Globalmente, apenas 53% das crianças infectadas pelo HIV teve acesso a ARV em 2019. Esse

número aumentou apenas 15% desde 2015 (UNICEF, 2020). Além disso, a cobertura de ARV em pacientes pediátricos vem se mostrando bem inferior à cobertura materna. Em 2019 a cobertura foi de 53% para as crianças e 85% para as mães (UNICEF, 2020). Para atingir o objetivo *AIDS Free*, foram elaboradas as seguintes metas:

- Ofertar TARV para 1,4 milhões de crianças (0 a 14 anos) (UNICEF, 2018). Em 2015 o número de crianças recebendo TARV no mundo era igual a 860.000, passando para 950.000 em 2019 (UNAIDS, 2020c).
- Disponibilizar TARV para 1 milhão de adolescentes (15 a 19 anos) (UNICEF, 2018).

2.3 TERAPIA ANTIRRETROVIRAL UTILIZADA EM PACIENTES PEDIÁTRICOS

A introdução da TARV no começo dos anos 90 contribuiu para melhorar a saúde das crianças e aumentou a expectativa de vida destas (RICCI et al., 2016), possibilitando que atingissem a adolescência (ZANON; PAULA; PADOIN, 2016). O início precoce da TARV reduz a mortalidade em crianças pequenas em até 76% e, caso não haja a administração de antirretrovirais, 15%, 50% e 80% das crianças com até 6 meses, 2 anos e 5 anos de idade tem grande probabilidade de vir a óbito, respectivamente (AGUILAR et al., 2018).

De acordo com a OMS, todas as crianças expostas ao HIV devem receber tratamento profilático com antirretrovirais (SCHLATTER; DEATHE; VREEMAN, 2016). No Brasil, este tratamento é feito com zidovudina e nevirapina (NVP), os quais deverão ser administrados dentro das primeiras 4 e 48 horas de vida, respectivamente (BRASIL, 2018b). Vale lembrar que crianças e adolescentes apresentam características exclusivas, como o sistema imunológico em amadurecimento, necessidade de adaptações a dosagens corretas de medicamentos e dependência de cuidadores (ANTUNES; PADOIN; PAULA, 2018).

Em curto prazo o uso de ARV em crianças é responsável por melhorar o sistema imune e aumentar a chance de sobrevivência destas. Diante disto, a proporção de crianças que atingem supressão viral após um ano de TARV varia entre 70% e 95% (COLLINS et al., 2019). Entretanto, para atingir a supressão viral, impedir a progressão da doença e a resistência viral é necessário que o paciente, de qualquer idade, apresente uma aderência terapêutica de no mínimo 95% (RICCI et al., 2016).

No Brasil, o tratamento de pessoas infectadas pelo HIV é feito de forma gratuita (BRASIL, 1996). Dentre os medicamentos antirretrovirais disponíveis e recomendados para crianças estão os Inibidores de Transcriptase Reversa análogos de Nucleosídeo (ITRN), os quais podem ser: Abacavir (ABC), Zidovudina (AZT), Lamivudina (3TC) e Tenofovir (TDF). Esta classe pode ser encontrada na forma de comprimidos revestidos (ABC, 3TC, TDF), solução oral (ABC, 3TC), cápsula (AZT), xarope (AZT) ou em solução injetável (AZT). Além disso, existe um comprimido composto da associação do AZT com o 3TC (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021).

Nos tratamentos, recomenda-se que haja dois ITRN e mais um fármaco que pode pertencer às seguintes classes (BRASIL, 2018b):

- **Inibidores de Protease (IP):** os quais apresentam bons resultados clínicos e virológicos (BRASIL, 2018b). O Atazanavir (ATV), Darunavir (DRV) e Lopinavir (LPV) são alguns dos fármacos prescritos para crianças, sendo que podem ser encontrados na forma de comprimido revestido (LPV e DRV), solução oral (LPV) ou ainda na forma de cápsula gelatinosa dura (ATV) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021). Recomenda-se o uso do IP Ritonavir (RTV) como potencializador (BRASIL, 2018b), o qual pode ser encontrado tanto na forma de solução líquida quanto na de comprimido revestido (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021). O esquema lopinavir com reforço de ritonavir (LPV/r) é recomendado como esquema preferencial de início para crianças de até dois anos de idade (BRASIL, 2018b). Ambos os fármacos do esquema LPV/r podem ser encontrados na forma líquida e associados no mesmo medicamento (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021). Estas características do esquema LPV/r facilitam a administração do mesmo para o público pediátrico (SCHLATTER; DEATHE; VREEMAN, 2016). Entretanto, esta combinação apresenta condições de armazenamento específicas (necessidade de ser guardado a frio), gosto não palatável, potencial toxicológico a longo prazo, interação com medicamentos de tuberculose e é de alto custo (DESMONDE et al., 2016). Os IP podem causar quadros de dislipidemia e lipodistrofia (BRASIL, 2018b).

- **Inibidores de Integrase (INI):** são superiores em tolerância e efeito. Para crianças a partir de dois anos é recomendado o raltegravir (RAL), e a partir de doze anos, o dolutegravir (DTG) (BRASIL, 2018b). No caso do RAL ele apresenta duas formas farmacêuticas: comprimido mastigável ou comprimido revestido (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021). Apesar de não ser indicado para crianças no Brasil,

o DTG já é recomendado como tratamento de primeira linha desde 2018 pela OMS para crianças maiores de 6 anos e com mais de 15 Kg (MOORE et al., 2021). Nos Estados Unidos seu uso foi autorizado no ano de 2020 para o grupo pediátrico para crianças maiores de 4 semanas pesando no mínimo 3Kg (FDA, 2020). Assim, pode-se inferir que em breve este medicamento será incorporado as recomendações de tratamento contra o HIV em crianças. Esta inclusão será de fundamental importância, já que ele é utilizado em dose única, é considerado seguro, apresenta pouca variação farmacocinética, pouca interação com outros medicamentos, apresenta uma resposta rápida ao combate do vírus e uma alta barreira genética (MOORE et al., 2021).

- **Inibidores de transcriptase reversa não análogos de nucleosídeos (ITRNN):** esta classe de medicamentos é uma alternativa às duas citadas previamente, pois basta uma única mutação para o paciente desenvolver resistência à mesma (BRASIL, 2018b). Caso esta seja utilizada, a Nepiravina (NVP) é recomendada para crianças com 14 dias de nascida até três anos de idade e, posteriormente, recomenda-se o uso de efavirenz (EFZ) (BRASIL, 2018b). A NVP pode ser encontrada na forma de solução oral e de comprimido simples, enquanto o EFZ se apresenta na forma de solução oral, cápsula gelatinosa dura ou comprimido revestido (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021). Além dos fármacos citados previamente, a Etravirina (ETR) também pode ser um ITRNN recomendado para crianças (BRASIL, 2018b) e é disponibilizado na forma de comprimido revestido (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021).

Até 2010, a OMS recomendava como fármacos de primeira linha os ITRNN. Contudo, o estudo desenvolvido por Collins e colaboradores (2019), realizado em quase todas as regiões do mundo, mostrou que as crianças que iniciavam seu tratamento com ITRNN tinham uma maior incidência de troca de esquema terapêutico quando comparadas com as que utilizaram IP. Assim, estes foram substituídos pelos da classe IP para todas as crianças com menos de 24 meses de idade (CROWELL et al., 2017). Isto porque dados sugeriram que crianças em uso de NVP tinham maiores taxas de falha terapêutica quando comparadas àquelas que utilizavam inibidores de protease (CROWELL et al., 2017). Em 2013, a OMS passou a recomendar como tratamento de primeira linha os fármacos da classe IP para todos os menores de 36 meses (CROWELL et al., 2017).

A combinação de medicamentos antirretrovirais gera uma redução na carga viral e leva a uma recuperação de células LT CD4⁺ (GUILLÉN et al., 2019). Além disso, o tratamento faz com que o paciente atinja a supressão viral (KADIMA et al., 2018), ou seja, que sua carga viral esteja abaixo de 50 cópias/ml de sangue (BRASIL, 2018b). A falha terapêutica pode ocorrer pela não recuperação das células LT CD4⁺, por não atingir a supressão viral ou por ambos, e pode estar relacionada a problemas de adesão ao tratamento, intolerância da criança aos medicamentos, farmacocinética e resistência viral aos fármacos (BRASIL, 2018b). A troca prematura de medicamentos sem confirmação de falha virológica, aumenta os custos do tratamento e reduz as opções farmacológicas, mostrando a importância da mensuração de CV para determinar quais ações deverão ser tomadas na TARV de crianças (KADIMA et al., 2018).

No estudo de Collins e colaboradores (2019) foi observado que pacientes que monitoravam sua carga viral eram duas vezes mais propícios à troca de esquemas terapêuticos se comparados com crianças que realizavam apenas monitoramentos clínicos e/ou de células LT CD4⁺. Isto porque existe a possibilidade de apresentar melhoras clínicas e imunológicas sem atingir a supressão viral. O oposto também é passível de ocorrer (BRASIL, 2018b).

No Brasil, a troca de esquema terapêutico devido à falha ocorre na terceira classe de fármaco, ou seja, se mantém os 2 ITRN e o terceiro é substituído por um diferente do que a criança vinha utilizando (BRASIL, 2018b). Esta troca deverá levar em conta a idade da criança, a TARV utilizada previamente e o teste de genotipagem viral, o qual deverá ser realizado sempre que houver suspeita de falha terapêutica (BRASIL, 2018b).

Um dos problemas terapêuticos enfrentados pelos pacientes pediátricos HIV positivos é a limitação de fármacos disponíveis e as poucas opções de esquemas alternativos (KADIMA et al., 2018). Isto ocorre por alguns fatores, dentre eles a expectativa de eliminar a transmissão vertical e, por consequência, não haver mais necessidade de uma TARV pediátrica e pelo baixo incentivo a produzir novos medicamentos para este grupo, uma vez que este representa apenas 7% dos casos mundiais (SCHLATTER; DEATHE; VREEMAN, 2016).

Além disso, o uso de antirretrovirais pode acarretar efeitos adversos. Dentre eles pode-se citar: sintomas neuropsiquiátricos, os quais aparecem na literatura com

uma frequência de 9% de casos de convulsões em menores de 36 semanas que faziam uso de EFV; dislipidemia, a qual tem sua frequência associada à TARV utilizada, porém entre 40 e 75% das crianças e adolescentes que fazem uso de TARV por longos períodos desenvolvem alterações lipídicas; anemia, a qual se manifesta de 2 a 3 vezes mais em crianças que fazem uso de AZT (BRASIL, 2018b). Vale ressaltar que a absorção, distribuição, metabolização e excreção de medicamentos em crianças são afetadas pelo processo de crescimento, o que dificulta a definição correta da dose dos medicamentos para o público pediátrico (WAALEWIJN et al., 2019).

2.3.1 Resistência a antirretrovirais em crianças HIV positivas

Os antirretrovirais têm por objetivo diminuir o número de cópias virais do HIV no sangue, fazendo com que estas atinjam níveis muito baixos (BECK et al., 2017). Entretanto, alguns indivíduos podem apresentar falha terapêutica, a qual pode estar associada à resistência viral e pode ser detectada por testes de genotipagem (LIMA et al., 2020).

Em um estudo realizado por Sylla e colaboradores (2019) no Mali, foram analisadas crianças menores de 18 anos que utilizavam esquema terapêutico de segunda linha por no mínimo seis meses. Dos 216 indivíduos analisados, 15,3% apresentaram falha virológica. Destas 81,8% tinham pelo menos uma mutação que conferiu resistência a uma das classes farmacológicas utilizadas: ITRN, IP e ITRNN (SYLLA et al., 2019). Estas resistências a antirretrovirais são um dos principais obstáculos para a eficácia dos tratamentos (SYLLA et al., 2019).

O uso prolongado dos antirretrovirais pode resultar em resistências farmacológicas devido ao surgimento de mutações virais (AULICINO et al., 2018), as quais podem estar relacionadas a adesão inadequada a terapia (FOFANA et al., 2018). Em casos em que ocorrem problemas na frequência de administração dos antirretrovirais, o efeito dos fármacos sobre o HIV diminui, o que oportuniza o desenvolvimento de mutações que conferem resistência ao vírus (BECK et al., 2017).

A resistência a certos medicamentos pode estar presente nas crianças antes mesmo destas iniciarem sua TARV, a qual pode ter sido desenvolvida durante a exposição a antirretrovirais como medida para evitar a transmissão vertical ou ainda pela transmissão de cepas resistentes (AULICINO et al., 2018). Devido a este fator o

teste de genotipagem deve ser realizado antes do início da TARV para todos aqueles com menos de 18 anos de idade, bem como para todos os que tiverem suspeita ou confirmação de falha terapêutica (BRASIL, 2018b).

O prolongamento de tratamentos que não surtiram o efeito desejado pode levar a uma alta carga viral, resistência farmacológica e aumento de chance de falha em esquemas futuros (KADIMA et al., 2018). Isto porque a resistência a medicamentos poderá ser a antirretrovirais que ainda não foram prescritos à criança, uma vez que há possibilidade de acumular mutações que conferem resistência a outros fármacos antirretrovirais (SYLLA et al., 2019). A importância da realização dos testes de genotipagem se deve ao fato destes auxiliarem na prescrição de esquemas alternativos ao que estava em uso pelo indivíduo, buscando uma terapia efetiva que atinja os resultados esperados (BRASIL, 2018b).

No Brasil, existe a Rede Nacional de Genotipagem (Renageno), a qual é responsável pela execução dos exames de genotipagem. Além desta, existe o Sistema de Informação para Rede de Genotipagem (SIGGENO), o qual opera desde 2007 (ANDRADE et al., 2017) e possibilita o acesso a exames, bem como a análise e o parecer dos médicos referência em genotipagem (BRASIL, 2019).

Os exames de indivíduos que apresentam uma carga viral elevada e ausência de resistência viral sugerem problemas de adesão ou abandono de TARV ou ainda problemas relacionados à dose, má absorção ou interação medicamentosa (BRASIL, 2018b). A troca de esquemas terapêuticos deve ocorrer nos casos em que exista uma alta carga viral e resistência ao esquema atual de antirretrovirais e a nova prescrição deve levar em conta os exames de LT CD4⁺, carga viral, genotipagem, medicamentos antirretrovirais já utilizados, disponibilidade de antirretrovirais e toxicidade (BRASIL, 2018b).

2.4 GAP DE TRATAMENTO

Uma questão importante de ser considerada no que diz respeito à terapia antirretroviral é o GAP de tratamento, ou seja, todas as pessoas que apresentam um diagnóstico positivo para HIV, mas que ainda não iniciaram a terapia (LOCH et al., 2020). A identificação destes indivíduos se dá pelo cruzamento de informações

contidas em dois sistemas: o SISCEL, que contém as cargas virais, e o SICLOM, que armazena as informações de quem está se tratando (LOCH *et al.*, 2020).

Reduzir o GAP de tratamento é um dos propósitos da meta 90-90-90 elaborada pela UNAIDS, que estabelece como um dos objetivos o tratamento de 90% das pessoas diagnosticadas com HIV (KADIMA *et al.*, 2018). O Brasil, até o ano de 2019, apresentava 78% das pessoas HIV positivas em uso de TARV. Esta é a menor proporção entre os parâmetros da meta no país uma vez que a primeira (diagnóstico) se encontra perto de ser atingida e a última (supressão da carga viral) já foi alcançada (UNAIDS, 2020b). Se a meta 90-90-90 fosse atingida as epidemias de AIDS seriam cessadas até o ano de 2030 (LOCH *et al.*, 2020), o que possibilitaria alcançar uma das metas propostas no terceiro ODS (MICAH *et al.*, 2020).

Em 2019 a cobertura de medicamentos antirretrovirais para crianças HIV positivas no mundo foi de apenas 53%, o que corresponde a cerca de 840.000 crianças infectadas que ainda não iniciaram seu tratamento. Destas, 560.000 tinham idade entre 5 e 14 anos (UNAIDS, 2020b). Apesar disto, vale ressaltar que entre 2000 e 2019 houve um aumento no número de indivíduos com idade entre 0 e 14 anos com acesso à terapia antirretroviral (UNAIDS, 2020b).

Vale lembrar que os antirretrovirais são responsáveis por diminuir a carga viral e melhorar os níveis de células LT CD4⁺ e condições clínicas (GUILLÉN *et al.*, 2019). Assim, quanto maior for o tempo de GAP em que a criança se encontrar, maiores serão as chances de ela desenvolver Aids e ter problemas de saúde que culminem em óbito.

2.5 ABANDONO DE TERAPIA ANTIRRETROVIRAL EM PACIENTES PEDIÁTRICOS

A introdução de terapias antirretrovirais é responsável por melhorar as condições clínicas de crianças HIV positivas. Entretanto, para isto ocorrer é necessária uma adesão à TARV de no mínimo 95% (ABREU *et al.*, 2017). Esta é afetada por inúmeros fatores, como os biomédicos e psicológicos, o tratamento antirretroviral em si e as características dos responsáveis pelas crianças (RICCI *et al.*, 2016).

Em um estudo de Rakhmanina e colaboradores (2016), realizado com crianças e adolescentes, foi observado que a causa mais comum para a falha do

tratamento foi a não adesão ao mesmo e as consequências foram aumento da carga viral e redução do número de células LT CD4⁺.

Os principais obstáculos no tratamento de crianças que levam a problemas de adesão são (SCHLATTER; DEATHE; VREEMAN, 2016):

- **Palatabilidade:** os antirretrovirais utilizados no tratamento das crianças não apresentam um sabor agradável, o que compromete a adesão destas ao tratamento farmacológico (SCHLATTER; DEATHE; VREEMAN, 2016).

- **Complexidade dos tratamentos:** se o medicamento a ser administrado para as crianças for líquido, o responsável deverá medir precisamente a quantidade, o que pode interferir na adesão ao tratamento (SCHLATTER; DEATHE; VREEMAN, 2016). Além disso, tratamentos que apresentam maiores intervalos de tempo entre as administrações dos fármacos (uma dose do medicamento por dia) e que combinam todos os medicamentos que a criança deverá tomar no dia em uma única fórmula mostram melhores resultados de adesão em crianças mais velhas, uma vez que elas precisariam administrar apenas uma dose do medicamento ao dia (SCHLATTER; DEATHE; VREEMAN, 2016). Outro fator que influencia na complexidade dos tratamentos é a necessidade de constantes ajustes de dosagem de acordo com o peso da criança (RICCI et al., 2016).

- **Deglutição:** quando ministrados na forma de comprimidos, estes são grandes, dificultando a deglutição por crianças (SCHLATTER; DEATHE; VREEMAN, 2016). Para vencer este obstáculo, os cuidadores costumam abrir as cápsulas dos medicamentos e/ou quebram os comprimidos (SCHLATTER; DEATHE; VREEMAN, 2016). Porém, ao fazer isto, podem alterar a biodisponibilidade dos fármacos, já que há possibilidade de nem todo o medicamento ter sido administrado ou absorvido no local ideal (SCHLATTER; DEATHE; VREEMAN, 2016).

- **Armazenamento e transporte:** alguns antirretrovirais, como as fórmulas líquidas de IP, requerem armazenamento sob refrigeração, o que pode ser uma dificuldade para algumas famílias (SCHLATTER; DEATHE; VREEMAN, 2016). Além disso, o medo de estigma associado ao HIV faz com que os responsáveis busquem esconder os medicamentos durante o transporte, o que se torna inviável quando estes são de forma líquida, já que a quantidade de frascos para um mês de tratamento é elevada (SCHLATTER; DEATHE; VREEMAN, 2016). Este fator pode fazer com que o responsável prefira medicamentos na forma de comprimido

(SCHLATTER; DEATHE; VREEMAN, 2016), o que pode trazer problemas relacionados à deglutição, abordados previamente.

No que diz respeito às características relacionadas aos responsáveis pelas crianças, pode-se citar algumas que interferem na adesão ao tratamento: (a) inaptidão dos pais para cuidar de seus filhos, seja devido à culpa por parte das mães de terem transmitido o HIV ao seu filho, seja devido à presença de problemas de saúde ou morte dos pais; (b) o nível educacional dos responsáveis pela criança, uma vez que estes precisam compreender as prescrições; (c) a indisponibilidade de alimento, pois recomenda-se que os fármacos sejam administrados com comida ou após a refeição; e (d) recursos financeiros para ir até o local de aquisição dos medicamentos (RICCI et al., 2016).

A revelação do diagnóstico para crianças é uma ação que auxilia estas a compreender seu quadro clínico e melhorar a sua adesão à TARV (SANJEEVA et al., 2016). Este momento deverá ser individualizado e pode ser feito através de diálogos e/ou recursos lúdicos (ZANON; PAULA; PADOIN, 2016). Durante a exposição da condição de saúde da criança é importante falar sobre todos os aspectos do HIV, incluindo as formas de transmissão e as especificidades da doença (SANJEEVA et al., 2016). O principal obstáculo durante este processo são as crenças e preocupações por parte dos pais, os quais normalmente acreditam que seus filhos não possuem maturidade emocional e são muito jovens para compreender sobre a sua saúde (SANJEEVA et al., 2016).

Como forma de melhorar a adesão das crianças existem algumas estratégias que podem ser adotadas, como: prescrição de esquemas antirretrovirais simples, que não contenham muitos comprimidos e/ou uma elevada frequência de administração; utilização de medicamentos mais palatáveis e, quando não possível, orientação sobre como disfarçar o sabor; fornecimento de informações sobre a saúde e tratamento da criança para o seu responsável; utilização de lembretes, como alarmes; uso de reforços positivos para a administração da terapia e formação de grupos de apoio e adesão (BRASIL, 2018b).

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO

Trata-se de um estudo do tipo observacional descritivo transversal, realizado com dados secundários referentes às crianças com HIV no estado do Paraná. O período do estudo considerou as informações de janeiro a dezembro de 2020.

Os dados foram provenientes de quatro sistemas informatizados: o Sistema de Controle Logístico de Medicamentos (SICLOM), Sistema de Controle de Exames Laboratoriais (SISCEL), Sistema de Monitoramento Clínico das Pessoas vivendo com HIV/AIDS (SIMC) e Sistema de Controle de Exames e Genotipagem (SIGGENO), todos provenientes do Centro de Medicamentos do Paraná (CEMEPAR-SESA-PR). Os dados foram coletados e fornecidos por um funcionário do CEMEPAR-SESA-PR, integrante do grupo de pesquisa.

3.2 POPULAÇÃO DO ESTUDO

Crianças HIV positivas, com idade entre 0 e 12 anos incompletos, residentes no estado do Paraná no ano de 2020, independentemente se estão em uso de terapia antirretroviral ou não.

3.3 CARACTERIZAÇÃO DO LOCAL DE PESQUISA

O Paraná está localizado na região sul do Brasil e é composto por 399 municípios, cuja capital é Curitiba (IBGE, 2020a). Em 2010 o estado apresentou o quinto melhor IDH do país (0,749) (IBGE, 2021) e em 2020 apresentou o sexto melhor rendimento mensal domiciliar per capita (R\$ 1.508,00) (IBGE, 2020b). Outro indicador importante do estado é a sua taxa de mortalidade infantil, que vem caindo ao longo dos anos. Em 2017 foi o terceiro estado a apresentar a menor taxa (10,36), atrás dos estados do Rio Grande do Sul (10,07) e de Santa Catarina (9,93) (IBGE, 2020c).

Seguindo os princípios e diretrizes do SUS referentes à descentralização político-administrativa (BRASIL, 1990b), o estado do Paraná apresenta quatro macrorregionais e vinte e duas regionais de saúde (PARANÁ, 2016). Estas regionais

apresentam serviços que vão desde a atenção primária, urgência e emergência, além de ações relacionadas à vigilância em saúde (BRASIL, 2011).

Os medicamentos antirretrovirais são disponibilizados aos pacientes através das Unidades Dispensadoras de Medicamentos (UDM). No Paraná existem 39 UDMs, sendo a maior parte delas localizadas na regional metropolitana (14 UDMS), seguida pela de Londrina (4 UDMS) e pela de Cascavel (2 UDMS). As demais regionais de saúde apresentam uma Unidade de Dispensação de Medicamentos cada (PARANÁ, [201?]). As UDMs ofertam antirretrovirais e outros medicamentos relacionados a doenças oportunistas e/ou efeitos colaterais desenvolvidos em decorrência do uso de antirretrovirais (BRASIL, 2013).

3.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

De acordo com o Estatuto da Criança e do Adolescente, em seu Título I, Art 2º “considera-se criança, para efeitos desta Lei, a pessoa até doze anos de idade incompletos (...)” (BRASIL, 1990a). Assim, o presente estudo incluiu todas as crianças HIV positivas de até 12 anos de idade que residem no estado do Paraná no ano de 2020.

Além do que é posto na legislação, na seleção da faixa etária também foi considerado o protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em crianças e adolescentes (2018). Neste, os esquemas antirretrovirais prescritos para crianças de até 12 anos de idade é diferente do recomendado para adultos. A partir dos 12 anos o esquema de início se mostra igual ao esquema preferencial de tratamento em adultos (BRASIL, 2018a).

3.5 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Para a análise de supressão viral foram excluídas todas as crianças que estavam em abandono de terapia.

3.6 VARIÁVEIS INVESTIGADAS

Para a caracterização sociodemográfica das crianças HIV positivas do Paraná, foram obtidos o número de indivíduos em uso de antirretrovirais em cada regional de saúde, idade, sexo (feminino ou masculino) e cor da pele (amarela, branca, indígena, preta ou parda).

A taxa de prevalência no Paraná e nas suas 22 regionais de saúde foi calculada por meio da razão entre o número de crianças HIV positivas pelo total de crianças de até 12 anos na localidade. Para obter o número de crianças de até 12 anos no estado e nas regionais foram utilizados os cadernos municipais do IPARDES (Instituto Paranaense de Desenvolvimento Econômico e Social) (IPARDES,2020).

O número de crianças diagnosticadas com HIV que ainda não haviam iniciado seu tratamento foi calculado por meio do cruzamento das informações registradas em dois sistemas: o SISCEL, sobre as crianças com diagnóstico do HIV, e o SICLOM, sobre as crianças que haviam iniciado o tratamento antirretroviral, aderentes ou não à terapia. A diferença entre estes valores fornece o número de crianças em GAP de tratamento.

Também foi investigado o perfil de abandono da TARV pelas crianças, sendo que por abandono se adotou a ausência da retirada da terapia antirretroviral na UDM a mais de 100 dias. Para isto foram coletadas informações referentes a idade, sexo, cor ou raça, número de dias de atraso (diferença entre a data de retorno e o último dia de 2020) e regional de saúde.

Para avaliar o sucesso virológico das crianças de até 12 anos HIV positivas em TARV no Paraná, foi analisada a proporção de crianças com carga viral suprimida. Para este critério foi considerada a definição do protocolo brasileiro cujo parâmetro é uma carga viral igual ou inferior a 50 cópias de RNA viral/ml de sangue, após seis meses de tratamento (BRASIL, 2018b). Entre as crianças que não alcançaram a supressão, foi possível identificar as variáveis referentes à regional de saúde de vinculação, sexo, idade, cor ou raça, contagem de cópias virais e resistências farmacológicas.

No que se refere à terapia antirretroviral utilizada pelas crianças, as variáveis utilizadas foram a identificação dos fármacos e os esquemas de medicamentos dispensados a esta população. Os esquemas identificados foram divididos em

esquemas iniciais e esquemas após falha terapêutica. Os critérios de inclusão em cada categoria foram elaborados com base no Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em crianças e adolescentes (BRASIL, 2018b). Os esquemas de início de tratamento para crianças contam com 2 ITRN somado a um terceiro fármaco de classe diferente, podendo ser um IP, INI ou ITRNN (Brasil, 2018b), porém existem combinações preferenciais e alternativas para o início da TARV. Os esquemas que se enquadravam dentro dos previstos pelo protocolo como início preferencial ou alternativo foram enquadrados dentro do grupo de esquemas iniciais. Dentre os incluídos no grupo após falha terapêutica, foram considerados todos os esquemas que contavam com mais ou menos do que três ARV, apresentavam IP sem reforço de Ritonavir (RTV) e os que apresentavam 3 ARV, mas com combinações diferentes das propostas como início de tratamento pelo protocolo.

Todos os dados foram coletados através de relatórios enviados mensalmente pelo CEMEPAR-SESA-PR. Nos referentes a abandono de terapia antirretroviral, GAP de tratamento e Carga Viral as informações eram referentes à toda a população HIV positiva do estado do Paraná. Assim, para estes três relatórios havia uma busca ativa dos indivíduos que apresentavam idade inferior a 12 anos de idade.

3.7 TRATAMENTO DOS DADOS E ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados obtidos foram agrupados em banco eletrônico do Microsoft Excel. Neste, foram identificadas as frequências absolutas e relativas, médias, prevalências e valores mínimos e máximos.

Para as comparações foi utilizado o software Stata versão 14, no qual foram realizadas regressões logísticas para investigar os valores de Odds Ratio, p e intervalo de confiança de 95% para os desfechos de abandono de terapia e falha na supressão viral.

3.8 ASPECTOS ÉTICOS

A presente pesquisa (CAAE 82936318.3.3001.5225) foi aprovada pelo comitê de ética do Setor de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Paraná, sob

parecer nº 2.620.673, e pelo comitê de ética do Hospital do Trabalhador da Secretaria de Estado da Saúde do Paraná, sob parecer nº 2.674.606.

4 RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1 ARTIGO – Formatado para submissão à Revista Panamericana de Salud Pública

PERFIL SOCIODEMOGRÁFICO E FARMACOEPIDEMIOLÓGICO DE CRIANÇAS INFECTADAS PELO HIV NO ESTADO DO PARANÁ, BRASIL

Leticia Mara Marca¹

Frederico Alves Dias²

Doroteia Aparecida Höfelmann¹

Yanna Dantas Rattmann¹

1. Universidade Federal do Paraná, Departamento de Saúde Coletiva, Laboratório de Saúde Pública e Ambiental do Curso de Farmácia.

2. Secretaria de Estado da Saúde do Paraná (SESA-PR), Centro de Medicamentos do Paraná (CEMEPAR)

RESUMO

Objetivos: Investigar a prevalência de crianças menores de 12 anos infectadas pelo HIV e parâmetros relacionados à terapia antirretroviral. **Métodos:** Estudo observacional descritivo, realizado por meio de dados secundários do estado do Paraná, Brasil, referentes ao ano de 2020. Foram identificados o perfil, distribuição regional, esquemas terapêuticos em uso, abandono da terapia, resistência e supressão viral. **Resultados:** Foram identificadas 148 crianças HIV positivas no estado. Predominaram as crianças do sexo feminino, entre 5 e 8 anos, brancas. A taxa de prevalência no estado foi de 8,1, destacando-se as regionais de saúde de Toledo, Cascavel, Umuarama e Paranaguá. Todas as crianças diagnosticadas com

HIV haviam iniciado o seu tratamento. Entretanto, 17,2% encontravam-se em abandono de terapia antirretroviral, igualmente distribuídas entre os sexos, predominando a faixa etária entre 5 e 8 anos, brancas. O tempo de abandono mais frequente foi de até um ano e a maior taxa de prevalência ocorreu na regional de saúde de Ivaiporã. Entre todas as crianças em tratamento, apenas 9,8% não atingiram a supressão viral e suas cargas virais comumente ultrapassavam 1.000 cópias/ml. No que se refere ao tratamento antirretroviral utilizado, houve um predomínio de esquemas prescritos após falhas terapêuticas. **Conclusão:** O Paraná apresenta bons resultados, sobretudo quanto ao início da terapia e à supressão viral das crianças. Entretanto, existe um número considerável de falhas terapêuticas e abandonos de terapia, indicando a necessidade de reforçar a vinculação desta população aos serviços de saúde.

DESCRITORES: HIV, Terapia Antirretroviral, Crianças, Supressão viral sustentada.

INTRODUÇÃO

A principal forma de infecção pelo HIV em crianças é a transmissão vertical, a qual ocorre durante a gestação, parto ou amamentação (1). Por terem um sistema imunológico ainda em desenvolvimento, as crianças apresentam uma elevada taxa de replicação viral, com conseqüente depleção das células TCD4+, acúmulo de mutações virais de resistência e uma rápida evolução clínica para AIDS (2). Na ausência do tratamento antirretroviral, 50% das crianças falecem antes dos 2 anos de idade, sendo o pico da mortalidade entre dois e três meses de vida (3). Para conter a progressão da infecção pelo HIV e atingir a supressão viral é necessário garantir o acesso aos antirretrovirais, alcançar uma adesão de no mínimo 95% à terapia (4) e

vincular as pessoas diagnosticadas aos serviços de saúde para o acompanhamento longitudinal da terapia (5).

No Brasil, o acesso aos medicamentos antirretrovirais é gratuito e garantido pela Lei 9.313 de 1996 (6). O país se tornou o primeiro de renda média a disponibilizar os antirretrovirais sem custo a todas as pessoas infectadas pelo HIV (7).

Neste contexto, o Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em crianças e adolescentes (PCDT) do Ministério da Saúde (5) preconiza o esquema inicial de antirretrovirais composto por três fármacos de diferentes classes terapêuticas: dois Inibidores de Transcriptase Reversa análogos de nucleosídeo (ITRN) e um que pode pertencer à classe dos Inibidores de Protease (IP), Inibidores de Integrase (INI) ou Inibidores de Transcriptase Reversa não análogos de nucleosídeo (ITRNN) (5). Todas estas classes farmacológicas são contempladas no elenco de medicamentos antirretrovirais do Sistema Único de Saúde do Brasil (5).

Apesar do acesso aos antirretrovirais, as crianças enfrentam diversos obstáculos para conter o progresso da doença. Dentre estes destacam-se a menor disponibilidade de fármacos antirretrovirais com segurança avaliada para esta população, poucas formulações desenvolvidas para uso na infância, com palatabilidade e tamanho de comprimidos que facilitem a deglutição, além das especificidades de armazenamento de alguns antirretrovirais (8). Estes fatores dificultam o tratamento e contribuem para o abandono da terapia antirretroviral, ocasionando a morbidade e mortalidade precoces das crianças (9).

Em 2015 foi proposta uma meta mundial para contribuir com o fim da epidemia da AIDS, a meta 90-90-90 (10). Esta visa diagnosticar 90% das pessoas que vivem com HIV, tratar 90% das pessoas infectadas, e suprimir a carga viral de 90% das pessoas em uso da terapia antirretroviral (3). Esta meta inclui também as crianças

com HIV, porém existem esforços paralelos específicos para esta população, a exemplo da intensificação da oferta, aceitação e retenção no tratamento antirretroviral, além do estímulo ao desenvolvimento de formulações de medicamentos mais eficazes e adequados à idade (11).

Assim, esta pesquisa teve como propósito caracterizar o perfil sociodemográfico das crianças HIV positivas do estado do Paraná e obter informações sobre parâmetros relacionados à terapia antirretroviral desta população, tratamento farmacológico, supressão viral, resistência e abandono da terapia.

MÉTODOS

A população do estudo foi constituída por todas as crianças de 0 a 12 anos de idade incompletos diagnosticadas com HIV no estado do Paraná. Conforme o Estatuto da Criança e do Adolescente (12), no Brasil são consideradas crianças os indivíduos com idades entre 0 e 12 anos incompletos. A escolha desta faixa etária para o estudo também foi motivada pela necessidade do uso de esquemas antirretrovirais específicos para crianças até os 12 anos. A partir desta idade, conforme o PCDT do Ministério da Saúde do Brasil, são prescritos os mesmos esquemas de medicamentos antirretrovirais dos adultos (13).

Trata-se de um estudo observacional descritivo transversal, realizado no estado do Paraná, com informações referentes ao período de janeiro a dezembro de 2020. Os dados secundários foram coletados a partir de relatórios provenientes de quatro sistemas informatizados de acompanhamento de pessoas vivendo com HIV/AIDS: Sistema de Controle Logístico de Medicamentos (SICLOM), Sistema de Controle de Exames Laboratoriais (SISCEL), Sistema de Monitoramento Clínico das Pessoas vivendo com HIV/AIDS (SIMC) e Sistema de Controle de Exames e Genotipagem

(SISGENO), todos acessados e disponibilizados pelo Centro de Medicamentos do Paraná (CEMEPAR) da Secretaria de Estado da Saúde do Paraná (SESA-PR).

O Paraná é um dos três estados localizados na região Sul do Brasil, tem 10,4 milhões de habitantes, IDH igual a 0,749 e divide-se administrativamente em 22 Regionais de Saúde (14). Essas regionais são identificadas como: 1ª RS – Paranaguá, 2ª RS – Metropolitana de Curitiba, 3ª RS – Ponta Grossa, 4ª RS – Irati, 5ª RS – Guarapuava, 6ª RS – União da Vitória, 7ª RS – Pato Branco, 8ª RS – Francisco Beltrão, 9ª RS – Foz do Iguaçu, 10ª RS – Cascavel, 11ª RS – Campo Mourão, 12ª RS – Umuarama, 13ª RS – Cianorte, 14ª RS – Paranavaí, 15ª RS – Maringá, 16ª RS – Apucarana, 17ª RS – Londrina, 18ª RS – Cornélio Procopio, 19ª RS – Jacarezinho, 20ª RS – Toledo, 21ª RS – Telêmaco Borba e 22ª RS – Ivaiporã. No Paraná existem 39 Unidades Dispensadoras de Medicamentos (UDM) (15), que são locais de referência para a obtenção dos medicamentos antirretrovirais para todas as pessoas infectadas pelo HIV no estado (13). Além da oferta de antirretrovirais, as UDMs também dispensam medicamentos indicados para o tratamento de infecções oportunistas e efeitos colaterais manifestados com o uso de antirretrovirais, bem como produtos que visam a prevenção de DST/AIDS (16).

Dos relatórios foram coletados dados sociodemográficos (sexo, idade, cor/raça, regional de saúde), número de crianças com HIV que não haviam iniciado seu tratamento (GAP de tratamento), carga viral, resistência aos antirretrovirais, medicamentos antirretrovirais em uso e ocorrência de abandono da terapia.

As taxas de prevalência foram calculadas por meio da divisão do número de crianças HIV positivas pelo número total de crianças no local. Os números absolutos de crianças com até 12 anos foram adquiridos nos cadernos municipais do Instituto

Paranaense de Desenvolvimento Econômico e Social (17). As taxas foram calculadas para o estado e também para as 22 Regionais de Saúde do Paraná.

Para a avaliação do abandono da terapia antirretroviral, foram consideradas as crianças para as quais não havia registro de dispensação de medicamentos há mais de 100 dias pelas UDM, serviços que centralizam a dispensação destes medicamentos no Brasil. Foram analisadas variáveis sociodemográficas, tempo de abandono de terapia antirretroviral e local da UDM.

Também foram analisados dados referentes à supressão viral. Entende-se por supressão viral o valor de carga viral (CV) inferior ou igual a 50 cópias de RNA viral/mL de sangue, tal como proposto no PCDT do Ministério da Saúde do Brasil (5). Para as crianças que não alcançaram a supressão viral, foram investigadas suas características sociodemográficas e ocorrência de resistência aos antirretrovirais, com identificação das classes terapêuticas.

Os esquemas terapêuticos em uso pelas crianças foram identificados e distribuídos em dois grupos principais: esquemas iniciais ou esquemas após falha terapêutica. Esta divisão foi elaborada com base no PCDT (5). Os esquemas que apresentavam a combinação de medicamentos proposta pelo protocolo como início de tratamento (tanto preferenciais quanto alternativos) foram enquadrados em esquemas iniciais. Estes esquemas são as combinações constituídas pelos seguintes fármacos: zidovudina (AZT) + lamivudina (3TC) + lopinavir com reforço de ritonavir (LPV/r); AZT + 3TC + nevirapina (NVP); abacavir (ABC) + 3TC + LPV/r; ABC + 3TC + raltegravir (RAL); tenofovir (TDF) + 3TC + efavirenz (EFZ). Os esquemas de início de tratamento variam de acordo com a idade da criança (5). As combinações de fármacos que diferiram destas, foram categorizadas como esquemas após falha terapêutica.

O processamento dos dados ocorreu com o auxílio do software Excel® 2016. Foram utilizadas ferramentas da estatística descritiva, como frequências absolutas, relativas, médias, valores mínimo e máximo.

As comparações foram realizadas pelo software Stata® versão 14. Realizou-se uma regressão logística para investigar a relação entre as variáveis de sexo, faixa etária e cor de pele com o abandono de terapia antirretroviral e carga viral superior a 50 cópias de RNA viral/mL de sangue. Foram calculados o Odds Ratio, o valor de p e o Intervalo de confiança de 95% para cada uma das variáveis.

O estudo foi aprovado no Comitê de Ética da Universidade Federal do Paraná (parecer nº 2.620.673) e do Hospital do Trabalhador da Secretaria de Estado da Saúde do Paraná (parecer nº 2.674.606) sob o número CAAE: 82936318.3.3001.5225.

RESULTADOS

Em 2020 foram identificadas 148 crianças com até 12 anos de idade no estado do Paraná. Prevaleram as crianças do sexo feminino (58,8%), na razão de 1,4 meninas para cada menino, e faixa etária entre 5 e 8 anos (média 6,7 anos e desvio padrão igual a 3,2) (Tabela 1).

TABELA 1 - Características sociodemográficas das crianças menores de 12 anos vivendo com HIV no estado do Paraná no ano de 2020.

Variável	N	%	IC 95%
Sexo			
Feminino	87	58,8	50,6 - 66,5
Masculino	61	41,2	33,5 - 49,4
Faixa etária			
0 a 4 anos	41	27,7	21,0 - 35,5
5 a 8 anos	55	37,2	29,7 - 45,3
9 a 12 anos	52	35,1	27,8 - 43,2
Cor			
Branca	110	75,3	67,6 - 81,7
Não branca	36	24,7	18,3 - 32,4
Não informado	2	1,4	0,3 - 5,3

Todas as crianças diagnosticadas com HIV já haviam iniciado o tratamento antirretroviral. Entretanto, dentre as 148 crianças, 26 encontravam-se em abandono da terapia antirretroviral (17,6%). Entre estas predominavam as brancas (65,4%), entre 5 e 8 anos (média 6,8 anos e desvio padrão igual a 3,1), com idade mínima de 2 e máxima de 11 anos, igualmente distribuídas entre os sexos (50%).

Ao investigar a proporção de meninas e de meninos em abandono da terapia em relação ao total de crianças HIV positivas no Paraná, observa-se uma maior proporção do sexo masculino (21,3%) quando comparado ao sexo feminino (14,9%), além do predomínio das crianças com pele não branca (25,0%) (Tabela 2). A maioria destas crianças (73,1%) residiam em cidades sem UDM e tinham seus antirretrovirais dispensados em outros municípios.

Identificou-se um maior risco de abandono da terapia antirretroviral pelas crianças do sexo masculino (OR = 1,54), com idades entre 5 e 8 anos (OR = 1,21) e não brancas (OR = 1,82). Apesar disto, nenhuma das variáveis apresentou significância estatística (Tabela 2).

O tempo decorrido desde o abandono da terapia antirretroviral variou de 100 a 2.770 dias. Predominaram as crianças com até um ano de abandono de terapia (média de 253,7 dias, com desvio padrão igual a 80), correspondendo a 38,5% da amostra (Tabela 2).

TABELA 2 - Características sociodemográficas, tempo sem uso de antirretrovirais e localização das Unidades Dispensadoras de Medicamentos (UDM) de referência para as crianças menores de 12 anos que se encontravam em situação de abandono da terapia.

Variável	N	%	%p	OR	p	IC (95%)
Sexo					0,32	0,66 - 3,61
Feminino	13	50	14,9	1		
Masculino	13	50	21,3	1,54		
Faixa etária					0,8	0,55 - 1,59
0 a 4 anos	7	26,9	17,1	1		
5 a 8 anos	11	42,3	20	1,21	0,71	0,43 - 3,46
9 a 12 anos	8	30,8	15,4	0,88	0,83	0,29 - 2,68
Cor					0,2	0,73 - 4,55
Branca	17	65,4	15,5	1		
Não branca	9	34,6	25,0	1,82		
Tempo em abandono						
Até 1 ano	10	38,5				
De 1 a 2 anos	9	34,6				
Mais de 2 anos	7	26,9				
Mesma cidade da UDM						
Sim	7	26,9				
Não	19	73,1				

*%p foi calculado com base no valor total de crianças identificadas dentro de cada característica.

No estado do Paraná, 90,2% de todas as crianças em tratamento antirretroviral alcançaram a supressão viral. Dentre as que não atingiram, predominaram crianças com idades entre 5 e 8 anos (média de 7 anos e desvio padrão de 2,9), do sexo

feminino (58,3%). Mas quando considerada a população total do estudo, o sexo masculino apresentou um leve predomínio (Tabela 3). Os fatores de risco identificados para não atingir a supressão viral foram ser do sexo masculino (OR = 1,02), ter idade entre 5 e 8 anos (OR = 1,55) e cor não branca (OR = 1,59), mas nenhum apresentou significância estatística.

Entre as crianças que não alcançaram a supressão viral, 50% tinham carga viral superior a 1.000 cópias de RNA viral/mL de sangue, todas apresentaram vírus com mutações e 58,3% apresentaram resistência a até três classes farmacológicas de antirretrovirais (Tabela 3). As classes que apresentaram a maior número de crianças com resistência foram a ITRN e ITRNN (Tabela 3).

TABELA 3 - Características sociodemográficas e parâmetros laboratoriais das crianças menores de 12 anos de idade que não alcançaram a supressão viral no estado do Paraná, no ano de 2020.

Variável	N	%	%p	OR	p	IC (95%)
Sexo					0,97	0,31 - 3,38
Feminino	7	58,3	8,1	1		
Masculino	5	41,7	8,2	1,02		
Faixa etária					0,74	0,42 - 1,85
0 a 4 anos	3	25	7,3	1		
5 a 8 anos	6	50	10,9	1,55	0,55	0,36 - 6,61
9 a 12 anos	3	25	5,8	0,78	0,76	0,15 - 4,06
Cor ou raça					0,47	0,45 - 5,64
Branca	8	66,7	7,3	1		
Não branca	4	33,3	11,1	1,59		
Carga Viral						
Até 100 cópias	2	16,7				
De 100 a 500 cópias	3	25				
De 500 a 1.000 cópias	1	8,3				
Mais de 1.000 cópias	6	50				
Apresentam resistência						
Sim	7	58,3				
Não	5	41,7				
Resistência contra as classes farmacológicas*						
ITRN	5	41,7				
ITRNN	6	50				
IP	1	8,3				

*Algumas crianças foram consideradas duas vezes, pois possuíam mais de uma resistência ou mutação. %p significa o percentual do total da população com carga viral superior a 50 cópias/ml de sangue dentro de cada categoria.

A taxa de prevalência de crianças com HIV no estado do Paraná correspondeu a 8,1/100.000. As regionais que apresentaram as maiores taxas foram: Toledo (13,7), Cascavel (12,2), Umuarama (11,8) e Paranaguá (11,3), enquanto as regionais de Paranaíba e Cornélio Procopio apresentaram as menores taxas, de 2,3 e 2,7 a cada

100.000 crianças. A regional de Cianorte foi a única que não apresentou nenhuma criança com HIV (Tabela 4).

TABELA 4 - Prevalência de crianças menores de 12 anos que vivem com HIV no estado do Paraná e em suas Regionais de Saúde no ano de 2020, distribuição desta população conforme abandono da terapia antirretroviral e carga viral.

(continua)

REGIONAL	N	%	Taxa de Prevalência (100.000)*
População total do estudo			
1ª - Paranaguá	6	4,1	11,3
2ª - Metropolitana	56	37,8	9,9
3ª - Ponta Grossa	11	7,4	9,6
4ª - Irati	1	0,7	3,3
5ª - Guarapuava	5	3,4	5,6
6ª - União da Vitória	2	1,4	6,1
7ª - Pato Branco	3	2	6,3
8ª - Francisco Beltrão	4	2,7	6,9
9ª - Foz do Iguaçu	5	3,4	6,8
10ª - Cascavel	11	7,4	12,2
11ª - Campo Mourão	2	1,4	3,6
12ª - Umuarama	5	3,4	11,8
13ª - Cianorte	0	0	0
14ª - Paranavaí	1	0,7	2,3
15ª - Maringá	5	3,4	4,4
16ª - Apucarana	4	2,7	7
17ª - Londrina	12	8,1	8,4
18ª - Cornélio Procópio	1	0,7	2,7
19ª - Jacarezinho	2	1,4	4,2

TABELA 4 - Prevalência de crianças menores de 12 anos que vivem com HIV no estado do Paraná e em suas Regionais de Saúde no ano de 2020, distribuição desta população conforme abandono da terapia antirretroviral e carga viral.

(conclusão)

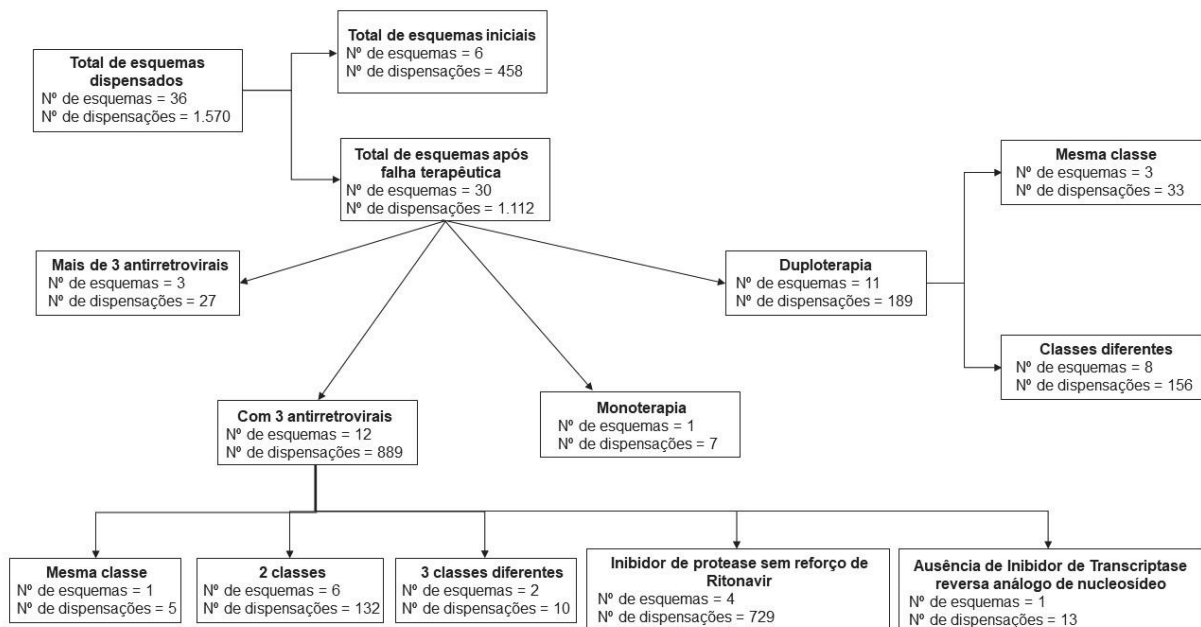
REGIONAL	N	%	Taxa de Prevalência (100.000)*
População total do estudo			
20 ^a - Toledo	8	5,4	13,7
21 ^a - Telêmaco Borba	3	2	8,4
22 ^a - Ivaiporã	1	0,7	4,1
Abandono da terapia antirretroviral			
1 ^a - Paranaguá	1	3,9	1,9
2 ^a - Metropolitana	19	73,1	3,4
8 ^a - Francisco Beltrão	2	7,7	3,5
17 ^a - Londrina	2	7,7	1,4
21 ^a - Telêmaco Borba	1	3,9	2,8
22 ^a - Ivaiporã	1	3,9	4,1
Carga viral não suprimida			
2 ^a - Metropolitana	3	25	0,5
3 ^a - Ponta Grossa	2	16,7	1,8
5 ^a - Guarapuava	1	8,3	1,1
9 ^a - Foz do Iguaçu	1	8,3	1,4
10 ^a - Cascavel	3	25	3,3
12 ^a - Umuarama	1	8,3	2,4
15 ^a - Maringá	1	8,3	0,9

Conforme apresentado na tabela 5, a Regional de Saúde Metropolitana apresentou a maior proporção de crianças em abandono da terapia antirretroviral do

Paraná, porém a maior taxa de prevalência foi identificada na regional de Ivaiporã. As regionais Metropolitana e Cascavel apresentaram as maiores proporções de crianças com carga viral não suprimida, e as maiores taxas de prevalência ocorreram nas regionais de Cascavel e Umuarama (Tabela 5).

Foram identificados 14 fármacos combinados em 36 esquemas em uso pelas crianças com HIV do Paraná, no ano de 2020. Somente 16,7% eram esquemas de primeira linha, prescritos em início de tratamento. A razão entre os esquemas iniciais e os esquemas após falha foi de 1:2,4. Dentre os esquemas após falha, prevaleceram os esquemas compostos por três fármacos antirretrovirais, em diversas combinações

FIGURA 1 - Representação dos esquemas de tratamento antirretroviral dispensados ao longo do ano de 2020 para as crianças menores de 12 anos que vivem com HIV no estado do Paraná.



FONTE: A autora (2021).

DISCUSSÃO

Neste estudo houve um predomínio de crianças com HIV do sexo feminino na amostra. Este dado pode estar associado, ao menos em parte, à maior mortalidade por causas diversas, dos indivíduos do sexo masculino entre 0 e 14 anos no estado do Paraná e no Brasil (18).

No Brasil houve um predomínio de casos de HIV em menores de 5 anos no período de 2007 a 2020 na faixa etária de 0 a 14 anos (19). Este dado se mostra diferente do identificado nesta pesquisa, uma vez que a população de 0 a 4 anos de idade se mostrou a menos prevalente. Isto pode estar associado à existência do programa Rede Mãe Curitibana Vale a Vida (20) e o programa Rede Mãe Paranaense, criados em 1999 e 2012, respectivamente (21). Ambos os programas focam em melhorar o atendimento de pré-natal e puerpério, os quais realizam testes para o diagnóstico de HIV nas gestantes e possibilitam o início breve de um tratamento profilático que visa reduzir as chances de transmissão vertical do vírus (20,21).

Dentre aquelas infectadas pelo HIV, as que sabem sobre seu quadro de saúde apresentam uma melhor continuidade no tratamento. Entretanto, muitos pais omitem esta informação por receio delas sofrerem estigma e discriminação, o que acarreta no conhecimento tardio, próximo aos 10 anos de idade (22). Esta prática dificulta a colaboração da criança e de outras pessoas do seu convívio e delega aos seus responsáveis diretos a exclusividade do cuidado. Em condições desfavoráveis, estas crianças se tornam mais susceptíveis à má adesão e ao abandono da terapia antirretroviral. O abandono de assistência pelo responsável apresenta um risco de 1,6 a 3,3 vezes maior em menores de um ano de idade (9).

A faixa etária de 5 a 8 anos foi a mais prevalente entre os indivíduos em abandono de terapia. Isto pode estar associado ao fato destas crianças já estarem em

idade escolar e poderem apresentar incompatibilidades de horários com os seus cuidadores. Estes responsáveis comumente têm medo de delegar a administração dos medicamentos aos profissionais das escolas, com receio de que as crianças sofram com o preconceito. Esta é a principal razão alegada para a não adesão à terapia antirretroviral pelas crianças em idade escolar (23).

A maior parte da população do Paraná se autodeclara branca (24), o que explica a prevalência deste grupo no estudo. Entretanto, quando se analisa o abandono da terapia e a ausência de supressão viral percebe-se uma maior proporção de indivíduos declarados como não brancos. Isto pode estar associado a dificuldades de retenção de determinados grupos aos serviços de saúde e a condições socioeconômicas desfavoráveis que dificultem o deslocamento e permanência nos serviços especializados (25; 26).

No Paraná, todas as crianças diagnosticadas com HIV iniciaram o tratamento antirretroviral. Isto demonstra que o Paraná tem cumprido a orientação do Ministério da Saúde de iniciar a terapia antirretroviral logo após o diagnóstico positivo para infecção por HIV (5). Isto é de fundamental importância, uma vez que crianças que iniciam seu tratamento precocemente têm maior chance de sobrevivência (27). Este resultado se mostra ainda mais promissor quando comparado a dados gerais do Brasil em 2019, onde 78% das pessoas com HIV haviam iniciado seu tratamento (28), indicando um GAP de tratamento de 22%, superior aos 10% preconizados pela UNAIDS (3).

Apesar de todas as crianças com HIV da amostra terem iniciado o tratamento, 17,6% encontravam-se em abandono da terapia antirretroviral no Paraná. Este dado sugere a necessidade de implementar novas ações como a busca ativa destas crianças para proporcionar o conhecimento dos riscos aos seus responsáveis. O

número relativamente baixo de crianças nessa situação por regional de saúde torna esta busca possível e permitiria desvendar o motivo da não retirada dos medicamentos e meios para contorná-los. Outra possibilidade para facilitar o acesso à terapia seria prover UDMs mais próximas do local de residência ou, na impossibilidade, descentralizar a dispensação em serviços de saúde mais próximos desta população (29).

O estudo revelou que 73,1% das crianças em abandono de terapia antirretroviral com HIV residem em cidades sem UDM e seus responsáveis precisam se deslocar para obter os medicamentos. Este dado pode estar associado fortemente ao abandono de terapia, uma vez que há um custo envolvido neste deslocamento que pode comprometer a ida do familiar a UDM (26).

Outros fatores que comprometem a adesão ao tratamento em crianças são a palatabilidade dos antirretrovirais, o tamanho dos comprimidos, a complexidade dos tratamentos e as necessidades de armazenamento de alguns medicamentos sob refrigeração (8). Além destes fatores, existem ainda algumas características dos responsáveis pelas crianças, como o nível educacional destes, sentimento de culpa e/ou problemas de saúde no caso dos pais biológicos, além da indisponibilidade de alimentos em casa para administração dos medicamentos após as refeições, conforme recomendado para prevenir o desconforto gástrico (26).

O acesso aos medicamentos não significa necessariamente adesão ao tratamento (23). Isto explica, ao menos em parte, o porquê de algumas crianças não alcançarem a supressão viral. Mais uma vez, torna-se necessário investir em ações voltadas à educação dos responsáveis e das crianças HIV positivas. Estas ações poderiam focar na necessidade do uso contínuo dos antirretrovirais e nos desfechos indesejáveis decorrentes da má adesão e abandono da terapia. A frequência de uso

não foi investigada no presente estudo, entretanto quando não há retirada dos medicamentos na UDM, considera-se que não há uso dos antirretrovirais, uma vez que são disponibilizados sem custos direto ao usuário exclusivamente nestes locais. Interrupções no tratamento provocam aumento do número de cópias virais e redução de células TCD4+, culminando em episódios frequentes de morbidade e na mortalidade precoce (30).

Alcançar a supressão viral proporciona uma melhor resposta imune e reduz as chances de o vírus ser transmitido (2). No Paraná, 90,2% das crianças em tratamento antirretroviral conseguiram atingir a supressão viral. Este valor é considerado adequado pela UNAIDS, conforme a meta 90-90-90 (3).

A ocorrência de mutações e a resistência aos medicamentos antirretrovirais também interferem no sucesso da terapia, mensurado pela supressão viral. Os vírus transmitidos das mães para as crianças já podem conter mutações que conferem resistência contra os fármacos antirretrovirais em decorrência de tratamentos prévios realizados pela mãe (31). Por esta razão, indica-se o teste de genotipagem para guiar a escolha dos fármacos antirretrovirais mais efetivos para reduzir a carga viral nas crianças (5). Neste contexto, monitorar a carga viral de indivíduos pediátricos com HIV é essencial para detectar falhas terapêuticas e propor a troca rápida por esquemas antirretrovirais mais eficazes (32).

Neste estudo, observou-se uma grande prevalência de esquemas prescritos após falha terapêutica, o que pode sugerir que são frequentes em crianças. As principais causas para isto costumam ser a baixa adesão ao tratamento, desenvolvimento de mutações e resistência viral e uso de esquemas antirretrovirais não guiados por genotipagem (5).

O presente estudo contribui com conhecimento sobre o perfil sociodemográfico e os parâmetros clínicos e farmacológicos das crianças em tratamento antirretroviral no estado do Paraná. Os resultados obtidos podem fornecer subsídios para o planejamento e aprimoramento de ações voltadas ao acesso e à vinculação destas crianças e dos seus responsáveis aos serviços de saúde especializados em HIV/AIDS em todas as regiões do Paraná. Estas ações podem colaborar para a maior adesão e efetividade do tratamento e, conseqüentemente, para a redução de doenças oportunistas e da mortalidade precoce decorrente da AIDS.

CONCLUSÃO

O estado do Paraná apresenta resultados promissores no cuidado de crianças infectadas pelo HIV. Todas as crianças diagnosticadas com HIV haviam iniciado a terapia antirretroviral. Entre as crianças em tratamento, 90,2% conseguiram alcançar a supressão viral. Entretanto, há um número considerável de crianças em abandono do tratamento no estado, o que aponta para a necessidade de implementar ações e estratégias voltadas para a adesão à terapia e a retenção desta população e dos seus responsáveis nos serviços de saúde especializados em HIV/AIDS.

REFERÊNCIAS

1. Luzuriaga K, Mofensor LM. Challenges in the elimination of pediatric HIV-1 infection. *N Engl J Med.* 2016; 374:761-770.
2. Shiferaw MB, Endalamaw D, Hussien M, Agegne M, Amare D, Estifanos F, et al. Viral suppression rate among children tested for HIV viral load at the Amhara Public Health Institute, Bahir Dar, Ethiopia. *BMC Infect Dis.* 2019; 19 (1):1-6.

3. UNAIDS. Knowledge is power: know your status, know your viral load. Genebra; 2018.
4. Abreu JC, Vaz SN, Netto EM, Brites C. Virological suppression in children and adolescents is not influenced by genotyping, but depends on optimal adherence to antiretroviral therapy. *Braz J Infect Dis.* 2017; 21:219-225.
5. Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em crianças e adolescentes. Brasília Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais, Brasília, 2018.
6. Brasil. Lei Nº 9.313, de 13 de novembro de 1996. Dispõem sobre a distribuição gratuita de medicamentos aos portadores de HIV e doentes de AIDS. Casa Civil, Brasília, DF.
7. Benzaken AS, Pereira GFM, Costa L, Tanuri A, Santos AF, Soares MA. Antiretroviral treatment, government policy and economy of HIV/AIDS in Brazil: is it time for HIV cure in the country?. *AIDS Res Ther.* 2019; 16(1):1-7.
8. Schlatter AF, Deathe AR, Vreeman RC. The need for pediatric formulations to treat children with HIV. *AIDS Research and Treatment.* 2016; 2016.
9. Abuogi LL, Smith C, McFarland EJ. Retention of HIV-infected children in the first 12 months of anti-retroviral therapy and predictors of attrition in resource limited settings: a systematic review. *PloS One.* 2016; 11(6):e0156506.
10. UNAIDS. 90-90-90: uma meta ambiciosa de tratamento para contribuir para o fim da epidemia de AIDS. Genebra; 2015.

11. Children affected by HIV need a holistic approach to care [editorial]. *The Lancet HIV*. 2018; 5(12).

12. Brasil. Lei nº 8.069, de 13 de julho de 1990. Dispõe sobre o estatuto da criança e do adolescente, e dá outras providências. Congresso nacional, Brasília, D.F.

13. Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em adultos. Brasília: Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais, Brasília, 2018.

14. Paraná. Secretaria de Estado da Saúde do Paraná. Plano Estadual de Saúde Paraná 2016-2019. Curitiba: SESA, 2016.

15. Paraná. Secretaria de Estado da Saúde do Paraná. Unidades Dispensadoras de Medicamentos (UDM). 2021. Disponível em: <file:///C:/Users/User/Downloads/Rela%C3%A7%C3%A3o%20de%20UDM.pdf>.

Acesso em: 23 fev. 2021.

16. Brasil. Ministério da Saúde. Portaria conjunta Nº 1, de 16 de janeiro de 2013. Altera na Tabela de Serviço Especializado no Sistema de Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde (SCNES), o Serviço 106 - Serviço de Atenção a DST/HIV/Aids, e institui o Regulamento de Serviços de Atenção às DST/HIV/Aids, que define suas modalidades, classificação, organização das estruturas e o funcionamento. Brasília, D.F.

17. IPARDES. Cadernos Municipais. 2020. Disponível em: <http://www.ipardes.pr.gov.br/Pagina/Cadernos-municipais>. Acesso em: 02 set. 2020.

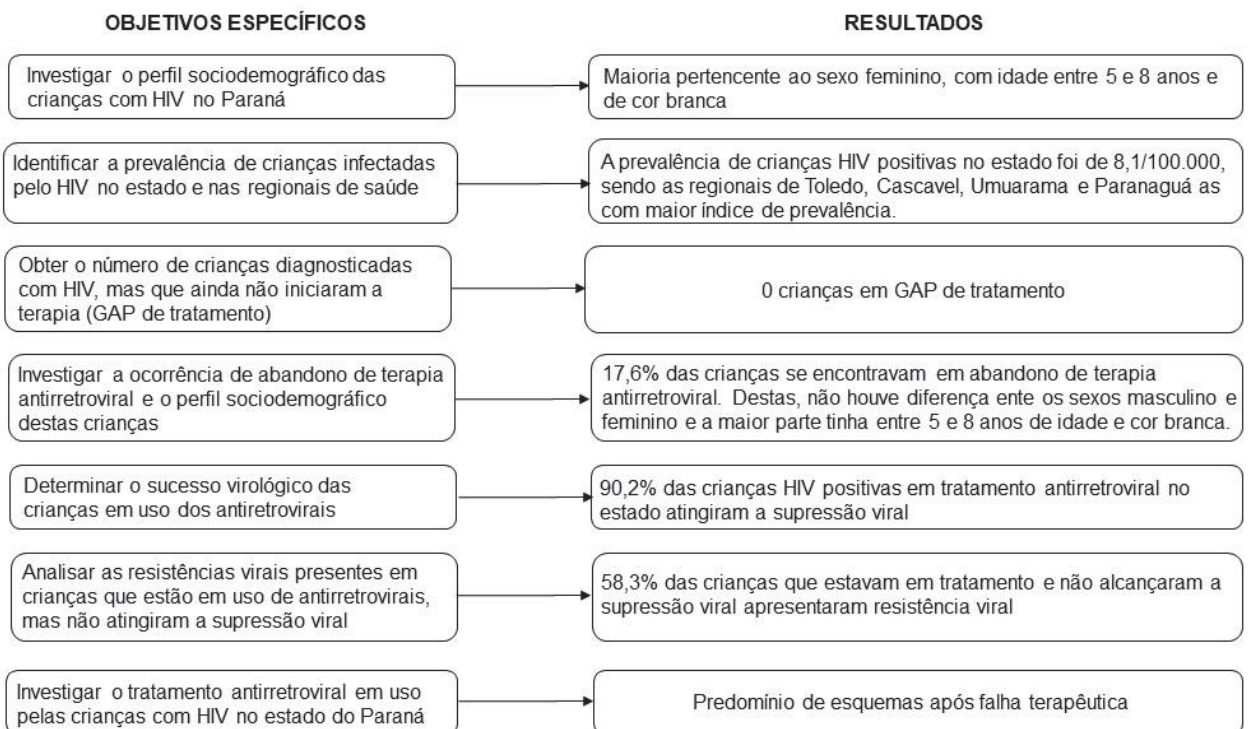
18. Brasil. Ministério da Saúde. DATASUS. Julho de 2021.
19. BRASIL, 2020. Boletim Epidemiológico de HIV e Aids. Brasília: Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis, número especial, Brasília, 2020.
20. Burger M, Pchebilski LT, Sumikawa ES, Sakurada EMY, Telles TMBB, Parabocz M, et al. O impacto do programa mãe curitibana sobre a transmissão vertical do HIV no município de Curitiba entre 2000 e 2009. DST j. bras. Doenças sex. transm. 2011; 76-83.
21. Paraná. Secretaria de estado da saúde do paraná. Rede mãe paranaense: manual para a gestão de caso na rede mãe paranaense. Curitiba: Secretaria do Estado da Saúde do Paraná, 2017.
22. Sanjeeva GN, Pavithra HB, Chaitanya S, Kumar DRS, Rewari BB. (2016). Parental concerns on disclosure of HIV status to children living with HIV: children's perspective. AIDS care. 2016; 28(11):1416-1422.
23. Ssanyu JN, Nakafeero M, Nuwaha F. Multi-measure assessment of adherence to antiretroviral therapy among children under five years living with HIV in Jinja, Uganda. BMC public health. 2020; 20(1):1-10.
24. IBGE. Censo demográfico 2010: característica da população e dos domicílios. Rio de Janeiro: IBGE, 2011.
25. Graeff SVB, Pícolli RP, Arantes R, Castro VDOLD, Cunha RVD. Aspectos epidemiológicos da infecção pelo HIV e da aids entre povos indígenas. Revista de Saúde Pública. 2019; 53.

26. Ricci G, Netto EM, Luz E, Rodamilans C, Brites C. Adherence to antiretroviral therapy of Brazilian HIV-infected children and their caregivers. *Braz J Infect Dis.* 2016; 20(5): 429-436.
27. Shabangu P, Beke A, Manda S, Mthethwa N. Predictors of survival among HIV-positive children on ART in Swaziland. *African Journal of AIDS Research.* 2017; 16(4):335-343.
28. UNAIDS. Seizing the moment: Tackling entrenched inequalities to end epidemics. *Global AIDS update.* Geneva: 2020.
29. Brasil. Ministério da Saúde. 5 passos para a implementação do Manejo da Infecção pelo HIV na atenção básica. Brasília, 2017.
30. Rakhmanina N, Lam KS, Hern J, Young HA, Walters A, Castel AD. Interruptions of antiretroviral therapy in children and adolescents with HIV infection in clinical practice: a retrospective cohort study in the USA. *Journal of the International AIDS Society.* 2016; 19(1): 20936.
31. Aulicino PC, Zapiola I, Kademian S, Valle MM, Giuliano FS, Toro R, et al. Pre-treatment drug resistance and HIV-1 subtypes in infants from Argentina with and without exposure to antiretroviral drugs for prevention of mother-to-child transmission. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy.* 2019; 74(3):722-730.
32. Boerma RS, Boender TS, Bussink AP, Calis JCJ, Bertagnolio S, Rinke de Wit TF, et al. Suboptimal viral suppression rates among HIV-infected children in low-and middle-income countries: a meta-analysis. *Clinical Infectious Diseases.* 2016; ciw645.

5 CONCLUSÃO DA DISSERTAÇÃO

O Paraná apresenta resultados promissores no que diz respeito ao cuidado de crianças HIV positivas de até 12 anos de idade. O estado tem reduzido a transmissão vertical ao longo dos anos por meio de políticas públicas que incentivam o pré-natal e incluem exames para detecção do HIV durante a gestação, os quais possibilitam um tratamento profilático com o recém-nascido. Os principais resultados encontrados no estudo podem ser observados na Figura 2.

FIGURA 2 - PRINCIPAIS RESULTADOS ENCONTRADOS DENTRO DE CADA OBJETIVO ESPECÍFICO DA PESQUISA.



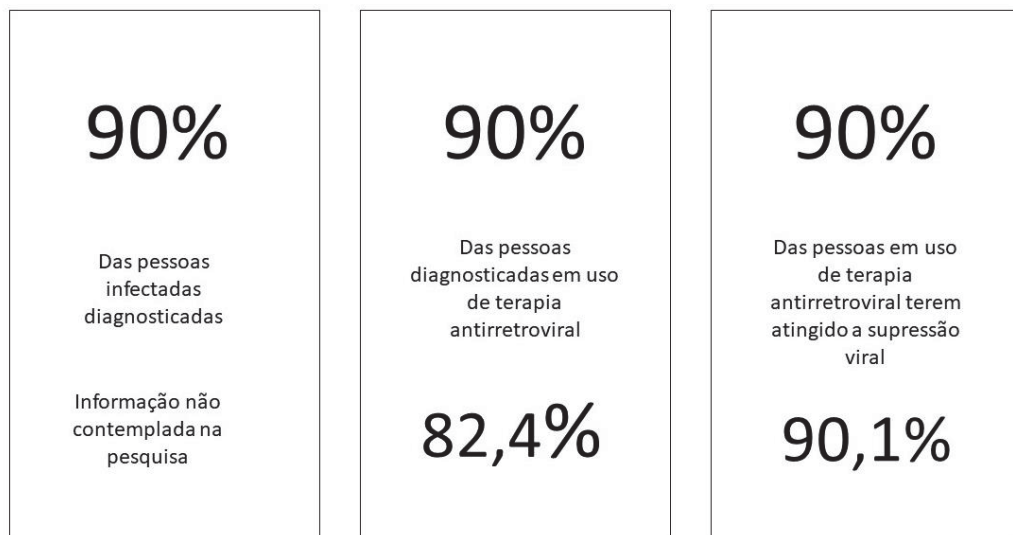
FONTE: A autora (2021).

Como resultado preocupante, foi identificada uma porcentagem significativa de crianças em abandono de terapia antirretroviral, o que indica que ações devem ser pensadas para combater esse desfecho e garantir uma melhor vinculação destas aos serviços de saúde de referência em HIV/AIDS. A perda de seguimento da terapia antirretroviral em crianças gera um comprometimento drástico na qualidade de vida desta população, com evolução da infecção para AIDS e mortalidade precoce.

Os dados encontrados permitem identificar as crianças que não estão retirando seus medicamentos nas UDM em cada regional, tornando possível a busca ativa e a reinserção destas aos serviços de saúde. Além disso, os resultados dessa pesquisa podem auxiliar na elaboração e aprimoramento de políticas públicas voltadas às crianças infectadas pelo HIV, pois trazem uma visão geral destas dentro do estado do Paraná e em cada regional de saúde.

As informações desta pesquisa também mostraram o desempenho satisfatório do estado do Paraná no que diz respeito ao cumprimento das metas propostas pela UNAIDS (Figura 3).

FIGURA 3 – ASSOCIAÇÃO DOS RESULTADOS ENCONTRADOS COM A META 90-90-90 PROPOSTA PELA UNAIDS.



Fonte: A autora (2021).

5.1 RECOMENDAÇÕES PARA TRABALHOS FUTUROS

Uma possível continuação desta pesquisa seria a investigação dos motivos que levaram as crianças a abandonarem seu tratamento antirretroviral, visando traçar novas estratégias que diminuam o número de indivíduos em abandono. Além disso, a busca de informações referentes à adesão da terapia e se as administrações dos medicamentos ocorrem de forma adequada, em especial nas crianças com carga viral detectável (superior a 50 cópias/ml de sangue). Estes dados poderiam contribuir para intervenções mais efetivas a serem realizadas pelas equipes de saúde, focadas nas

necessidades das crianças com HIV, mas também direcionadas aos seus cuidadores, que são decisivos no sucesso da terapia antirretroviral.

REFERÊNCIAS

ABREU, J. C. et al. Virological suppression in children and adolescents is not influenced by genotyping, but depends on optimal adherence to antiretroviral therapy. **The Brazilian Journal Of Infectious Diseases**, [s.l.], v. 21, n. 3, p.219-225, maio 2017. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjid.2017.02.001>.

ADEDIMEJI, A. et al. Characteristics of HIV-Infected Children at Enrollment into Care and at Antiretroviral Therapy Initiation in Central Africa. **Plos One**, [s.l.], v. 12, n. 1, p.1-19, 12 jan. 2017. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0169871>.

AGUILAR, G. et al. Mortality Rate and Predictors in Children Under 15 Years Old Who Acquired HIV from Mother to Child Transmission in Paraguay. **Aids And Behavior**, [S.L.], v. 22, n. 1, p. 99-104, 17 fev. 2018. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s10461-018-2053-1>.

ANDRADE, S. D. et al. Drug resistance in antiretroviral-naive children newly diagnosed with HIV-1 in Manaus, Amazonas. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 72, n. 6, p. 1774-1783, 2017. <http://dx.doi.org/10.1093/jac/dkx025>.

ANTUNES, B. S.; PADOIN, S. M. M.; PAULA, C. C. Primary health care attributes assessment: children and adolescents living with HIV. **Escola Anna Nery**, [s.l.], v. 22, n. 2, p.1-9, 21 jun. 2018. <http://dx.doi.org/10.1590/2177-9465-ean-2017-0233>.

AULICINO, P. C. et al. Pre-treatment drug resistance and HIV-1 subtypes in infants from Argentina with and without exposure to antiretroviral drugs for prevention of mother-to-child transmission. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 74, n. 3, p. 722-730, 2019. <http://dx.doi.org/10.1093/jac/dky486/5223936>

BARROS, S. G.; VIEIRA-DA-SILVA, L. M. The genesis of the AIDS policy and AIDS Space in Brazil (1981-1989). **Revista de Saúde Pública**, [S.L.], v. 50, p. 1-12, 2016. <http://dx.doi.org/10.1590/s1518-8787.2016050005801>.

BECK, S. T. et al. Adesão a terapia antiretroviral de crianças e adolescentes vivendo com HIV. **Ciência & Saúde**, [S.L.], v. 10, n. 3, p. 178-183, 27 jul. 2017. EDIPUCRS. <http://dx.doi.org/10.15448/1983-652x.2017.3.25282>.

BENNICH, T.; WEITZ, N.; CARLSEN, H. Deciphering the scientific literature on SDG interactions: a review and reading guide. **Science Of The Total Environment**, [S.L.], v. 728, p. 1-19, ago. 2020. <http://dx.doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.138405>.

BENZAKEN, A. S. et al. Antiretroviral treatment, government policy and economy of HIV/AIDS in Brazil: is it time for hiv cure in the country?. **Aids Research And Therapy**, [S.L.], v. 16, n. 1, p. 1-7, 14 ago. 2019. <http://dx.doi.org/10.1186/s12981-019-0234-2>.

BOERMA, R. S. et al. Suboptimal Viral Suppression Rates Among HIV-Infected Children in Low- and Middle-Income Countries: a meta-analysis. **Clinical Infectious Diseases**, [S.L.], v. 63, n. 12, p. 1645-1654, 22 set. 2016. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/cid/ciw645>.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria nº 236, de 2 de maio de 1985. Dispõem sobre a criação do Programa de Controle da SIDA ou AIDS. **Diário Oficial da União**, Brasília, D.F.

BRASIL. Casa Civil. Lei nº 8.069, de 13 de julho de 1990. Dispõe sobre o Estatuto da Criança e do Adolescente, e dá outras providências. **Diário Oficial da União**, Brasília, D.F.

BRASIL. Casa Civil. Lei Nº 8.080 de 19 de Setembro de 1990. Dispõe sobre as condições para a promoção, proteção e recuperação da saúde, a organização e o funcionamento dos serviços correspondentes e dá outras providências. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF.

BRASIL. Casa Civil. Lei Nº 9.313, de 13 de Novembro de 1996. Dispõem sobre a distribuição gratuita de medicamentos aos portadores de HIV e doentes de AIDS. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF.

BRASIL. Casa Civil. Decreto nº 7508, de 28 de junho de 2011. Regulamenta a Lei nº 8.080, de 19 de setembro de 1990, para dispor sobre a organização do Sistema Único de Saúde - SUS, o planejamento da saúde, a assistência à saúde e a articulação interfederativa, e dá outras providências. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF.

BRASIL. Ministério da Saúde. Portaria conjunta Nº1, de 16 de janeiro de 2013. Altera na Tabela de Serviço Especializado no Sistema de Cadastro Nacional de Estabelecimentos de Saúde (SCNES), o Serviço 106 - Serviço de Atenção a DST/HIV/Aids, e institui o Regulamento de Serviços de Atenção às DST/HIV/Aids, que define suas modalidades, classificação, organização das estruturas e o funcionamento. **Diário Oficial da União**, Brasília, D.F.

BRASIL. Casa Civil. Lei Nº 12.984, de 2 de Junho de 2014. Define o crime de discriminação dos portadores do vírus da imunodeficiência humana (HIV) e doentes de aids. **Diário Oficial da União**, Brasília, DF.

BRASIL. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em adultos. Brasília: Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais, Brasília, 2018.

BRASIL. Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em crianças e adolescentes. Brasília: Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Vigilância, Prevenção e Controle das Infecções Sexualmente Transmissíveis, do HIV/Aids e das Hepatites Virais, Brasília, 2018.

BRASIL. Manual Técnico para Avaliação de Exames de Genotipagem do HIV. Brasília: Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis, 1ª edição, Brasília, 2019.

BRASIL. Boletim Epidemiológico de HIV e Aids. Brasília: Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde, Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis, número especial, Brasília, 2020.

BURGER, M. O Impacto do Programa Mãe Curitibana sobre a Transmissão Vertical do HIV no Município de Curitiba entre 2000 e 2009. **Jornal Brasileiro de Doenças Sexualmente Transmissíveis**, [S.L.], v. 23, n. 2, p. 76-83, 2011. Zeppelini Editorial e Comunicacao. <http://dx.doi.org/10.5533/2177-8264-201123205>.

CHOURAYA, C. et al. Association of Antiretroviral Drug Regimen With Viral Suppression in HIV-positive Children on Antiretroviral Therapy in Eswatini. **The Pediatric Infectious Disease Journal**, [S.L.], v. 38, n. 8, p. 835-839, ago. 2019. <http://dx.doi.org/10.1097/inf.0000000000002347>.

CIPHER et al. The epidemiology of adolescents living with perinatally acquired HIV: a cross-region global cohort analysis. **Plos Medicine**, [S.L.], v. 15, n. 3, p. 1-21, 1 mar. 2018. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.1002514>.

COLLINS, I. J et al. Incidence of switching to second-line antiretroviral therapy and associated factors in children with HIV: an international cohort collaboration. **The Lancet HIV**, [s.l.], v. 6, n. 2, p.105-115, fev. 2019. [http://dx.doi.org/10.1016/s2352-3018\(18\)30319-9](http://dx.doi.org/10.1016/s2352-3018(18)30319-9).

CROWELL, C. S. et al. High Rates of Baseline Drug Resistance and Virologic Failure Among ART-naive HIV-infected Children in Mali. **The Pediatric Infectious Disease Journal**, [S.L.], v. 36, n. 11, p. 258-263, nov. 2017. <http://dx.doi.org/10.1097/inf.0000000000001575>.

CURTIBA. Boletim Epidemiológico AIDS/HIV. Curitiba: Secretaria Municipal da Saúde de Curitiba, Centro de Epidemiologia, Coordenação de Vigilância Epidemiológica, Coordenação Municipal de DST/HIV/AIDS/Hepatites virais. Curitiba, 2020.

DESMONDE, S. et al. Costs of Care of HIV-Infected Children Initiating Lopinavir/Ritonavir-Based Antiretroviral Therapy before the Age of Two in Cote d'Ivoire. **Plos One**, [s.l.], v. 11, n. 12, p.1-15, 9 dez. 2016. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0166466>.

DESMONDE, S. et al. Access to antiretroviral therapy in HIV-infected children aged 0–19 years in the International Epidemiology Databases to Evaluate AIDS (IeDEA) Global Cohort Consortium, 2004–2015: a prospective cohort study. **PLoS medicine**, v. 15, n. 5, p. e1002565, 2018. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.1002565>.

FOFANA D.B. et al. Resistance profile and treatment outcomes in HIV-infected children at virological failure in Benin, West Africa. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, [S.L.], v. 73, n. 11, p. 3143-3147, ago. 2018. <http://dx.doi.org/10.1093/jac/dky300>.

Food and Drug Administration. Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of Children Living with HIV. Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in Pediatric HIV Infection., 2020. Available at <https://clinicalinfo.hiv.gov/sites/default/files/guidelines/documents/PediatricGuidelines.pdf>. Acessado em 30 de junho de 2021.

GOLUCCI, A. P. B. S. et al. Influence of AIDS antiretroviral therapy on the growth pattern. **Jornal de Pediatria**, [s.l.], v. 95, n. 1, p. 7-17, jan. 2019. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpmed.2018.02.006>.

GRECO, D. B. Trinta anos de enfrentamento à epidemia da Aids no Brasil, 1985-2015. **Ciência & Saúde Coletiva**, [S.l.], v. 21, n. 5, p. 1553-1564, maio 2016. <http://dx.doi.org/10.1590/1413-81232015215.04402016>.

GUILLÉN, S. et al. Prognostic factors of a lower CD4/CD8 ratio in long term viral suppression HIV infected children. **Plos One**, [s.l.], v. 14, n. 8, p.1-11, 5 ago. 2019. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0220552>.

IBGE. **História**. Disponível em: <https://cidades.ibge.gov.br/brasil/pr/historico>. Acesso em: 02 set. 2020.

IBGE. **Panorama**. Disponível em: <https://cidades.ibge.gov.br/brasil/pr/panorama>. Acesso em: 02 set. 2020.

IBGE. **Taxa de mortalidade infantil**. Disponível em: <https://cidades.ibge.gov.br/brasil/pr/pesquisa/39/30279?tipo=ranking>. Acesso em: 02 set. 2020.

IBGE. **Índice de Desenvolvimento Humano**. Disponível em: <https://cidades.ibge.gov.br/brasil/pr/pesquisa/37/30255?tipo=ranking>. Acesso em: 28 abril 2021.

IPARDES. **Cadernos Municipais**. Disponível em: <http://www.ipardes.pr.gov.br/Pagina/Cadernos-municipais>. Acesso em: 02 set. 2020.

JONES, J.; SULLIVAN, P. S.; CURRAN, J. W. Progress in the HIV epidemic: Identifying goals and measuring success. **Plos Medicine**, [s.l.], v. 16, n. 1, p.1-8, 18 jan. 2019. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.1002729>.

KADIMA, J. et al. Adoption of routine virologic testing and predictors of virologic failure among HIV-infected children on antiretroviral treatment in western Kenya. **Plos One**, [s.l.], v. 13, n. 11, p.1-15, 9 nov. 2018. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0200242>.

LIMA G. et al. Plomorfismos HIV: Impactos na TARV/HIV. **Brazilian Journal of Surgery and Clinical Research**, [S.L.], v. 31, n. 3, p. 84-89, jun-ago. 2020.

MELO, M. C. et al. Incidência e mortalidade por AIDS em crianças e adolescentes: desafios na região sul do Brasil. **Ciência & Saúde Coletiva**, [s.l.], v. 21, n. 12, p.3889-3898, dez. 2016. <http://dx.doi.org/10.1590/1413-812320152112.11262015>.

MICAH, A. et al. Health sector spending and spending on HIV/AIDS, tuberculosis, and malaria, and development assistance for health: progress towards sustainable development goal 3. **The Lancet**, [S.L.], v. 396, n. 10252, p. 693-724, set. 2020. [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30608-5](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30608-5).

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. **Tratamento para o HIV**. Disponível em: <http://www.aids.gov.br/pt-br/publico-geral/o-que-e-hiv/tratamento-para-o-hiv>. Acesso em: 26 abr. 2021.

MOORE, C.L. et al. ODYSSEY clinical trial design: a randomised global study to evaluate the efficacy and safety of dolutegravir-based antiretroviral therapy in HIV-positive children, with nested pharmacokinetic sub-studies to evaluate pragmatic WHO-weight-band based dolutegravir dosing. **BMC Infectious Diseases**, [S.L.], v. 21, n. 1, p. 1-14, 2021.

OMS. Diretrizes consolidadas sobre o uso de medicamentos antirretrovirais para tratamento e prevenção da infecção pelo VIH: resumo das principais características e recomendações. Organização Mundial da Saúde, junho 2013. [SI]. 16p.

PARANÁ. **Lei Nº 14.362, de 19 de Abril de 2004**. Veda discriminação aos portadores do vírus HIV ou a pessoas com Aids.

PARANÁ. **Plano Estadual de Saúde Paraná 2016-2019**. Curitiba: Secretaria do Estado da Saúde, Conselho Estadual de Saúde, Curitiba, 2016. 200 p.

PARANÁ. SECRETARIA DE ESTADO DA SAÚDE DO PARANÁ. Rede mãe paranaense: manual para a gestão de caso na rede mãe paranaense. Curitiba: Secretaria do Estado da Saúde do Paraná, 2017. 61 p.

PARANÁ. SECRETARIA DA SAÚDE. **Unidades Dispensadoras de Medicamentos (UDM)**. 201?. Disponível em: <file:///C:/Users/User/Downloads/Rela%C3%A7%C3%A3o%20de%20UDM.pdf>. Acesso em: 23 fev. 2021.

PEPFAR. **A TIMELINE OF HIV/AIDS**. 201-. Disponível em: <https://www.hiv.gov/sites/default/files/aidsgov-timeline.pdf>. Acesso em: 03 jan. 2021.

RAKHMANNINA, N. et al. Interruptions of antiretroviral therapy in children and adolescents with HIV infection in clinical practice: a retrospective cohort study in the USA. **Journal Of The International Aids Society**, [s.l.], v. 19, n. 1, p.1-6, jan. 2016. <http://dx.doi.org/10.7448/ias.19.1.20936>.

RAMOS, A. N. et al. AIDS in Brazilian Children: history, surveillance, antiretroviral therapy, and epidemiologic transition, 1984-2008. **Aids Patient Care And Stds**, [S.L.], v. 25, n. 4, p. 245-255, abr. 2011. <http://dx.doi.org/10.1089/apc.2010.0378>.

RICCI, G. et al. Adherence to antiretroviral therapy of Brazilian HIV-infected children and their caregivers. **The Brazilian Journal Of Infectious Diseases**, [s.l.], v. 20, n. 5, p.429-436, set. 2016.. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjid.2016.05.009>.

ROYSTON, G.; PAKENHAM-WALSH, N.; ZIELINSKI, C. Universal access to essential health information: accelerating progress towards universal health coverage and other SDG health targets. **BMJ Global Health**, [s.l.], v. 5, p. 1-8, 2020. <http://dx.doi.org/10.1136/bmjgh-2020-002475>

SANJEEVA, G. N. et al. **Parental concerns on disclosure of HIV status to children living with HIV: children's perspective.** **Aids Care**, [s.l.], v. 28, n. 11, p.1416-1422, 29 maio 2016. <http://dx.doi.org/10.1080/09540121.2016.1189503>.

SCHLATTER, A. F.; DEATHE, A. R.; VREEMAN, R. C. The Need for Pediatric Formulations to Treat Children with HIV. **Aids Research And Treatment**, [s.l.], v. 2016, p.1-8, 2016. 2020. <http://dx.doi.org/10.1155/2016/1654938>.

SHIFERAW, M. B. et al. Viral suppression rate among children tested for HIV viral load at the Amhara Public Health Institute, Bahir Dar, Ethiopia. **BMC infectious diseases**, [s.l.], v. 19, n. 1, p. 1-6, 2019. <https://doi.org/10.1186/s12879-019-4058-4>.

SYLLA, M. et al. **Second-line antiretroviral therapy failure and characterization of HIV-1 drug resistance patterns in children in Mali.** **Archives de Pédiatrie**, [s.l.], v. 26, n. 5, p.254-258, jul. 2019. <http://dx.doi.org/10.1016/j.arcped.2019.06.002>.

UNAIDS. 90-90-90: Uma meta ambiciosa de tratamento para contribuir para o fim da epidemia de AIDS. Genebra: 2015. 38p.

UNAIDS. Get on the Fast-Track: The life-cycle approach to HIV. Genebra: 2016. 140 p.

UNAIDS. UNAIDS dados 2017. 2017. [SI]. 2p.

UNAIDS. Knowledge is power: Know your status, know your viral load. Genebra: 2018. 92 p.

UNAIDS. Fact sheet: Word AIDS day 2020. 2020. [SI]. Disponível em: https://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/UNAIDS_FactSheet_en.pdf. Acesso: 15 jan. 2021.

UNAIDS. Seizing the moment: Tackling entrenched inequalities to end epidemics. **Global AIDS update**. Genebra: 2020. 384 p.

UNAIDS. Progress towards the Start Free, Stay Free, AIDS Free targets. **2020 report**. Geneva: 2020. 92 p.

UNICEF. **WOMEN**: At the heart of the HIV response for children. Nova York: Unicef, 2018. 117 p.

UNICEF. Goal area 1: Every child survives and thrives. **Global Annual Results Report**. Nova York: Unicef, 2019. 219 p.

UNICEF. Reimagining a resilient HIV response for children, adolescents and pregnant women living with HIV. **2020 World AIDS Day Report**. Nova York: Unicef, 2020. 16 p.

WAALEWIJN, Hylke et al. Optimizing pediatric dosing recommendations and treatment management of antiretroviral drugs using therapeutic drug monitoring data in children living with HIV. **Therapeutic drug monitoring**, v. 41, n. 4, p. 431- 443, 2019.

ZANON, B. P.; PAULA, C. C.; PADOIN, S. M. M. Revelação do diagnóstico de HIV para crianças e adolescentes: subsídios para prática assistencial. **Revista Gaúcha de Enfermagem**, [s.l.], v. 37, n. esp, p.1-11, 2016. <http://dx.doi.org/10.1590/1983-1447.2016.esp.2016-0040>.