

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
MESTRADO EM SAÚDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE

AMANDA MILMAN MAGDALENO

**NEGATIVAÇÃO DE ANTI-HIV AOS 12 MESES EM LACTENTES EXPOSTOS
AO VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA**

Porto Alegre

2024

AMANDA MILMAN MAGDALENO

**NEGATIVAÇÃO DE ANTI-HIV AOS 12 MESES EM LACTENTES EXPOSTOS
AO VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA**

A apresentação desta dissertação é requisito parcial para título de mestre do Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Orientadora: Professora Dra. Andréa Lúcia Corso
Coorientadora: Professora Dra. Luciana Friedrich

Porto Alegre

2024

CIP - Catalogação na Publicação

Milman Magdaleno, Amanda
NEGATIVAÇÃO DE ANTI-HIV AOS 12 MESES EM LACTENTES
EXPOSTOS AO VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA / Amanda
Milman Magdaleno. -- 2024.
63 f.

Orientadora: Andréa Lúcia Corso.

Coorientadora: Luciana Friedrich.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de
Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente,
Porto Alegre, BR-RS, 2024.

1. Transmissão vertical. 2. Vírus da
Imunodeficiência Humana. 3. Diagnóstico da Infecção
pelo HIV. 4. Anti-HIV. 5. Lactentes. I. Lúcia Corso,
Andréa, orient. II. Friedrich, Luciana, coorient.
III. Título.

AMANDA MILMAN MAGDALENO

**NEGATIVAÇÃO DE ANTI-HIV AOS 12 MESES EM LACTENTES EXPOSTOS
AO VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA**

A apresentação desta dissertação é requisito parcial para título de mestre do Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Orientadora: Professora Dra. Andréa Lúcia Corso

Coorientadora: Professora Dra. Luciana Friedrich

Porto Alegre, Fevereiro de 2024.

BANCA EXAMINADORA:

Prof. Dr. Marcelo Comerlato Scotta

Departamento de Pediatria - Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul - PUCRS

Prof. Dra. Sandra Helena Machado

Departamento de Pediatria - Universidade Federal do Rio Grande do Sul - UFRGS

Prof. Dr. Leandro Meirelles Nunes

Departamento de Pediatria/PPGSCA - Universidade Federal do Rio Grande do Sul - UFRGS

Dedico este trabalho:

A todos os profissionais que atendem recém-nascidos expostos ao HIV, por toda a sua atenção e empenho no cuidado com as crianças, e aos meus colegas pediatras, que me acompanham nesta profissão tão desafiadora e gratificante.

Aos meus familiares, pelo amor, carinho e incentivo nessa jornada.

AGRADECIMENTOS

Reservo este espaço para manifestar os meus agradecimentos a todos aqueles que contribuíram para o processo de construção desta dissertação de Mestrado.

À professora Andréa Lúcia Corso, que além de competente professora, proporcionou-me a oportunidade de ser a minha orientadora, oferecendo o seu auxílio e os seus ensinamentos para o aperfeiçoamento desta pesquisa.

À professora Luciana Friedrich, pela orientação e por todas as oportunidades de pesquisa, que se iniciaram em 2015 e que perduram até hoje. Por acreditar em mim, pela disponibilidade e pela ajuda constante nessa longa trajetória.

À minha colega Maithe, pelo auxílio e parceria ao longo destes 2 anos de pesquisa.

Às minhas queridas colegas da Residência Médica em Neonatologia, Ana Carolina, Andressa, Carolina, Geórgia, Marianna e Rafaela, por caminharem comigo, dividirem angústias, alegrias e pelo apoio constante.

Aos meus avós, por todo o carinho, pela inesgotável paciência e por entenderem a minha ausência durante este período.

Aos meus pais, Sílvia e Fernando, pelo amor incondicional, pelo esforço e sacrifício que sempre fizeram para me proporcionar uma excelente formação como médica e por sempre me incentivarem nas minhas decisões. Agradeço por sempre serem o abraço reconfortante e o raiar do sol em meio ao temporal.

Ao Felipe, meu companheiro, pelo apoio, carinho e amor, compartilhando comigo todos os momentos de ansiedade, mas também de alegrias no decorrer deste trabalho, sendo imprescindível para o meu equilíbrio emocional.

Por fim, e na esperança de não ter esquecido ninguém, gostaria de agradecer aos familiares que concordaram com a participação dos seus filhos neste trabalho, e aos seus recém-nascidos que me possibilitaram a realização desta pesquisa, que irá contribuir para a vida de várias crianças expostas ao HIV.

RESUMO

Introdução: A infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV) na pediatria foi descrita pela primeira vez em 1982, 18 meses após o início dos casos relatados em adultos. Atualmente, observa-se um aumento significativo dos pacientes expostos verticalmente ao HIV no Brasil, apesar da queda das taxas de novas infecções por transmissão vertical (TV). Por isso, é de extrema importância o uso adequado da terapia antirretroviral tanto para a mãe quanto para o recém-nascido (RN), além de uma definição precisa de qual é o melhor momento para o diagnóstico definitivo ou para a exclusão da infecção nos lactentes expostos a esse vírus. **Objetivo Geral:** Verificar a prevalência de testes de sorologia anti-HIV reagentes aos 12 meses de idade em lactentes expostos intraútero ao HIV. **Objetivos Específicos:** Comparar os pacientes de alto e baixo risco para TV em relação à negatificação do exame aos 12 meses. Verificar a associação dos fatores de risco neonatais e maternos relacionados à negatificação do anti-HIV aos 12 meses. **Métodos:** Estudo transversal aninhado em uma coorte, realizado no Serviço de Neonatologia e Ambulatório de Infectologia Pediátrica de um hospital terciário do sul do Brasil, referência para gestantes HIV positivas. A amostra foi constituída por nascidos vivos de mães soropositivas para HIV, nascidos no período de 1º de maio de 2020 a 31 de outubro de 2022. Foram excluídos os pacientes que não realizaram seguimento ambulatorial, os que não coletaram anti-HIV aos 12 meses de idade ou os confirmados como infectados. A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição. Durante o seguimento, conforme a rotina do ambulatório, todos os pacientes realizaram o teste Elisa anti-HIV aos 12 meses de idade. **Resultados:** Foi observado que 50 dos 80 casos analisados apresentavam o teste anti-HIV reagente aos 12 meses de idade, correspondendo a uma prevalência de positividade de 63,3% (1 caso foi excluído da análise por resultado indeterminado do anti-HIV). Houve mais RN de baixo risco (65,5%) com sororeversão do anti-HIV aos 12 meses, quando comparados aos de alto risco (34,5%). Foram analisadas as possíveis associações entre fatores de risco maternos e do RN com a permanência da positividade do anti-HIV aos 12 meses de idade. Entre estas, o tratamento irregular e a carga viral (CV) materna elevada apresentaram um valor de p limítrofe ($p=0,084$ e $p=0,057$ respectivamente). **Conclusões:** Este estudo encontrou uma grande prevalência de pacientes com o teste Elisa anti-HIV reagente aos 12 meses (63,3%) e uma associação limítrofe com o tratamento e CV materna. Embora não tenha havido significância estatística, os RN de baixo risco para TV apresentaram uma negatificação do teste Elisa anti-HIV mais precoce quando comparados aos de alto risco. A coleta mais tardia, entre 15 e 18 meses, deve ser considerada.

Palavras-chave: Transmissão vertical. Vírus da Imunodeficiência Humana. Diagnóstico da Infecção pelo HIV. Anti-HIV. Lactentes.

ABSTRACT

Introduction: Pediatric infection with Human Immunodeficiency Virus (HIV) was first documented in 1982, 18 months after the initial reports in adults. Currently, there is a notable increase in vertically exposed HIV patients in Brazil, despite a decline in vertical transmission (VT) rates. Therefore, the appropriate use of antiretroviral therapy for both mothers and newborns is crucial, along with a precise determination of the optimal timing for definitive diagnosis or exclusion of infection in infants exposed to the virus. **Objectives:** General: To assess the prevalence of reagent anti-HIV serology tests at 12 months of age in infants with intrauterine exposure to HIV. Specific: To compare high and low-risk VT patients concerning test negativity at 12 months. To Investigate associations between neonatal and maternal risk factors and anti-HIV negativity at 12 months. **Methods:** A cross-sectional study nested within a cohort was conducted in a Neonatology Service and Pediatric Infectious Disease Outpatient Clinic of a tertiary hospital in Southern Brazil, being this hospital a reference center for HIV-positive pregnant women. The study sample included HIV-positive mother's live babies born between May 1st, 2020, and October 31st, 2022. Patients without outpatient follow-up, those not tested for anti-HIV at 12 months, or those confirmed as infected were excluded. The research received ethical approval. As part of routine outpatient care, all patients underwent an anti-HIV Elisa test at 12 months. **Results:** Among the 80 cases analyzed, 50 presented reagent anti-HIV tests at 12 months, yielding a prevalence of 63.3% (one case was excluded due to an indeterminate anti-HIV result). More low-risk newborns (65.5%) showed anti-HIV seroreversion at 12 months compared to high-risk infants (34.5%). Possible associations between maternal and neonatal risk factors and the persistence of anti-HIV positivity at 12 months were analyzed. Among these, irregular treatment and elevated maternal viral load (VL) showed borderline significance ($p=0.084$ and $p=0.057$, respectively). **Conclusions:** This study identified a high prevalence of infants with reagent anti-HIV Elisa tests at 12 months (63.3%) and a borderline association with maternal treatment and VL. Although not statistically significant, low-risk VT newborns demonstrated earlier negativity of the anti-HIV Elisa test compared to high-risk infants. Considerations should be given about later sample collect, probably between 15 and 18 months of life.

Keywords: Vertical Transmission. Human Immunodeficiency Virus. HIV Infection Diagnosis. Anti-HIV. Infants.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Dissertação:

- Figura 1 - Taxa de detecção de gestantes com infecção pelo HIV (por 1.000 nascidos vivos), segundo estados e capitais do Brasil em 2021. 14
- Figura 2 - Manejo do RN exposto ao HIV no HCPA a partir de março de 2021 23
- Figura 3 - Representação do teste de ELISA266
- Figura 4 - Fluxograma de seguimento ambulatorial 33

Artigo:

- Figura 1 - Prevalência de anti-HIV aos 12 meses 52

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 –	Dados demográficos: Características maternas	50
Tabela 2 –	Dados demográficos: Características dos recém-nascidos expostos ao HIV	51
Tabela 3 –	Associações com a positividade do anti-HIV aos 12 meses	53

LISTA DE ABREVIATURAS

3TC	Lamivudina
AIDS	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
AIG	Adequado para a Idade Gestacional
Anti-HIV	Anticorpos contra o Vírus da Imunodeficiência Humana
AZT	Zidovudina
CD4	Linfócitos do tipo T CD4
CDC	<i>Centers for Disease Control</i>
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CV	Carga Viral
DNA	Ácido Desoxirribonucleico
EACS	<i>European Aids Clinical Society</i>
ELISA	Ensaio de Imunoabsorção Enzimática / <i>Enzyme-Linked Immunosorbent Assay</i>
ENI	Expostos Não-Infetados
GIG	Grande para a Idade Gestacional
HCPA	Hospital de Clínicas de Porto Alegre
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana / <i>Human Immunodeficiency Virus</i>
IG	Idade Gestacional
IgG	Imunoglobulina G
MS	Ministério da Saúde
NVP	Nevirapina
OMS	Organização Mundial da Saúde
PCR	Reação em Cadeia da Polimerase
PIG	Pequeno para a Idade Gestacional
RAL	Raltegravir
RN	Recém-nascido
RNA	Ácido Ribonucleico
RS	Rio Grande do Sul
SINAN	Sistema de Informação de Agravos de Notificação
TARV	Terapia Antirretroviral

TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TV	Transmissão Vertical
UTI	Unidade de Tratamento Intensivo

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	13
2 REVISÃO DA LITERATURA	16
2.1 EXPOSTOS NÃO-INFECTADOS (ENI)	16
2.2 TRANSMISSÃO VERTICAL DO HIV	18
2.3 PROFILAXIA ANTIRRETROVIRAL PARA O RECÉM-NASCIDO	21
2.4 TESTES VIROLÓGICOS NO RN E NO LACTENTE	23
2.5 TESTES SOROLÓGICOS DO HIV	24
2.6 DOCUMENTAÇÃO DA SOROREVERSÃO: EXCLUSÃO DO DIAGNÓSTICO DE INFECÇÃO PELO HIV	26
3 JUSTIFICATIVA	29
4 HIPÓTESE	30
5 OBJETIVOS	31
5.1 OBJETIVO GERAL	31
5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	31
6 METODOLOGIA	32
6.1 DELINEAMENTO	32
6.2 LOCAL OU CENÁRIO	32
6.3 POPULAÇÃO E AMOSTRA	32
6.3.1 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	32
6.4 SEGUIMENTO	32
6.5 COLETA E PROCESSAMENTO DE DADOS	34
6.6 VARIÁVEIS UTILIZADAS	34
6.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA	35
6.8 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS	35
REFERÊNCIAS	37
7 ARTIGO	44
8 CONCLUSÕES	58
9 CONSIDERAÇÕES FINAIS	59
REFERÊNCIAS	60
ANEXO A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	63

1 INTRODUÇÃO

A infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) na pediatria foi descrita pela primeira vez em 1982, 18 meses após o início dos casos relatados em adultos (WHO, 2014). Esta infecção pode ser considerada uma mazela de saúde pública e estima-se que o número de crianças infectadas pelo vírus, no mundo, tenha aumentado de 1,6 milhão em 2001 para 3,3 milhões em 2012 (ABDOLLAHI & SAFFAR, 2016). Em 2020, havia cerca de 37,5 milhões de pessoas infectadas, sendo que, destas, 1,7 milhão encontrava-se na faixa etária pediátrica (AMIN *et al.*, 2021). Apesar disso, as taxas de transmissão vertical (TV), no mundo, apresentaram uma redução importante de 23% em 2010 para 11% em 2022 (UNICEF, 2022).

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS), o objetivo mundial é a redução da taxa de TV do HIV para menos de 2% ao ano (HUANG *et al.*, 2019). Em 2012, os Centros de Controle e Prevenção de Doenças publicaram um documento de metas para a eliminação da TV nos Estados Unidos. Este incluiu uma meta de incidência menor de 1 caso de transmissão perinatal a cada 100.000 nascidos vivos e uma incidência de TV menor de 1%. Tais metas foram alcançadas pela primeira vez em 2019. Portanto, a abordagem da eliminação perinatal do HIV é um modelo de saúde pública que deveria ser replicado para além dos Estados Unidos (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2022). O número de gestantes com HIV nos Estados Unidos apresentou um decréscimo de 4.587 casos em 2010 para 3.525 em 2019, sendo que a quantidade de recém-nascidos (RN) infectados pelo vírus foi reduzida de 74 em 2012 para 32 em 2019. Ou seja, em menos de 10 anos, foram notificados menos de 100 casos anuais de transmissão perinatal, sendo que as taxas reduziram de 1,9 para 0,9 RN infectados a cada 100.000 nascidos vivos (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2022).

Apesar do aumento significativo de pacientes expostos verticalmente ao HIV, atualmente o Brasil apresenta queda nas taxas de novas infecções por TV e isto se deve a melhorias no cuidado pré-natal, ao aumento do diagnóstico das gestantes, à utilização da Terapia Antirretroviral (TARV) durante a gestação e à profilaxia utilizada para os RN expostos (EVANS; JONES; PRENDERGAST, 2016; PREVIATI *et al.*, 2019). Do mesmo modo, com a chegada de novas tecnologias, são realizados

aprimoramentos nas medidas de prevenção, seguimento e tratamento destas crianças (HOLZMANN *et al.*, 2020).

O Rio Grande do Sul (RS), em 2021, foi o estado com maior número de casos de gestantes com infecção pelo HIV do Brasil, correspondendo a 8,4 casos para cada 1.000 nascidos vivos (Gráfico 1). Além disso, Porto Alegre é a capital com maior taxa de detecção de gestantes com HIV, com 17,1 casos para cada 1.000 nascidos vivos, quase seis vezes maior do que a taxa nacional (3 casos por 1.000 nascidos vivos) e duas vezes maior do que a taxa do estado do RS (BRASIL, 2022).

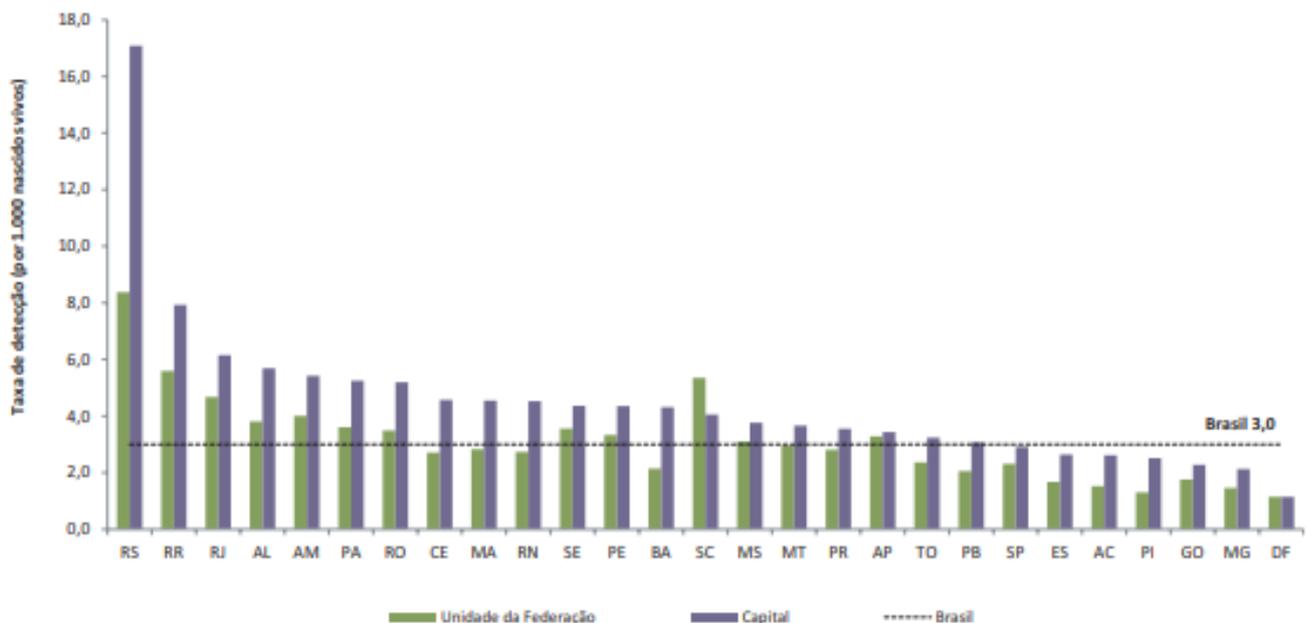


Figura 1 - Taxa de detecção de gestantes com infecção pelo HIV (por 1.000 nascidos vivos), segundo estados e capitais do Brasil em 2021.

Fonte: SINAN (2022).

De acordo com o Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), de 2015 a 2022 foram notificados 54.804 casos de crianças expostas ao HIV no Brasil, sendo que, no ano de 2022, o RS foi o terceiro estado com mais notificações de crianças expostas, correspondendo a 12,6% do total, antecedido apenas por São Paulo, com 15,9%, e Rio de Janeiro, com 12,8%. A notificação das crianças expostas deve ser realizada logo após o nascimento, para possibilitar o acompanhamento e a profilaxia de forma adequada. No entanto, no Brasil, em 2021, 8.323 gestantes foram notificadas com HIV, porém somente 7.026 crianças expostas foram notificadas,

estimando-se uma taxa de subnotificação de aproximadamente 15,6% (BRASIL, 2022).

A TV permanece sendo a maneira mais frequente para a contaminação pelo HIV na pediatria e, sem as devidas medidas de prevenção, as taxas de transmissão do vírus variam entre 15% a 45%. Existem algumas hipóteses de possíveis fatores de proteção imunológica, tanto maternos quanto fetais, como os anticorpos contra o HIV, que poderiam explicar o motivo pelo qual alguns pacientes não adquirem a infecção, mesmo na presença de exposição significativa ao vírus (AMIN *et al.*, 2021).

O risco de TV do HIV é determinado principalmente pela carga viral (CV) materna no 3º trimestre de gestação, pela contagem de linfócitos T CD4 maternos, pelo uso adequado de TARV e pela via de parto (ACOSTA; GONÇALVES; BARCELLOS, 2016). O uso da TARV durante a gravidez, quando associado à CV materna indetectável durante a segunda metade da gestação, pode reduzir as taxas de TV de 30% para níveis menores de 1%. Sendo assim, a TARV deve ser administrada obrigatoriamente em todas as gestantes soropositivas para HIV no Brasil (BRASIL, 2018; BRASIL, 2020b).

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 EXPOSTOS NÃO-INFECTADOS (ENI)

As crianças expostas e não-infectadas (ENI) são aquelas nascidas de mães com HIV ou que tenham sido amamentadas por mulher infectada e que tenham, pelo menos, 2 CV indetectáveis e um exame anti-HIV não reagente. Elas apresentam um aumento de morbidade e mortalidade se comparadas às crianças não-expostas ao HIV. De acordo com uma metanálise que analisou 22 estudos mundiais, totalizando 29.212 participantes, foi demonstrado que os pacientes ENI apresentaram um aumento de 70% na mortalidade quando comparados aos não-expostos (BRENNAN *et al.*, 2016; YEGANEH *et al.*, 2018). No estudo Mashi realizado na Botsuana, a mortalidade foi quatro vezes superior nos ENI em relação àqueles não-expostos ao HIV até os 24 meses de idade (EVANS; JONES; PRENDERGAST, 2016). Também em outro grande estudo realizado no Malawi, na Tanzânia e na Zâmbia, os pacientes ENI apresentaram uma mortalidade 50% superior aos 12 meses, apesar da profilaxia com dose única de Nevirapina (NVP) associada ao Clotrimoxazol (EVANS; JONES; PRENDERGAST, 2016).

Apesar de não haver mecanismos bem conhecidos, alguns fatores podem ser relacionados a esse aumento de morbimortalidade nos ENI, como a exposição intrauterina pelo HIV, que ativaria o sistema imune ainda imaturo do feto, além do ambiente pró-inflamatório placentário, com o risco de exposição a patógenos via transplacentária; a exposição intrauterina a uma má nutrição materna; a ausência de passagem transplacentária de anticorpos protetores por imunossupressão materna; a exposição prolongada à TARV materna, esta podendo estar relacionada ao parto pré-termo e à toxicidade mitocondrial; a ausência de aleitamento materno, que pode repercutir na não transmissão de anticorpos maternos e na maior oferta de fórmula infantil, a qual poderia estar relacionada ao aumento de casos de pneumonia e de outras infecções; e as condições socioeconômicas precárias, que podem impactar no diagnóstico, tratamento e seguimento dos pacientes (BRENNAN *et al.*, 2019).

As infecções, de modo geral, estão relacionadas diretamente à morbimortalidade dos ENI, podendo acarretar um aumento de mortalidade até quatro vezes maior nos primeiros 2 anos de vida. Estes pacientes estão mais suscetíveis a

contraírem infecções por microorganismos oportunistas como o Citomegalovírus ou *Mycobacterium tuberculosis*, ou até mesmo apresentarem doenças incomuns, como doenças estreptocócicas invasivas, varicela hemorrágica ou candidíase invasiva. Uma metanálise demonstrou que os pacientes ENI apresentam um risco aumentado em 50% de diarreia e em 70% de pneumonia, quando comparados aos não-expostos (BRENNAN *et al.*, 2019). Já uma coorte perinatal francesa observou um aumento do risco de infecção bacteriana grave nos ENI nascidos de mães com linfócitos T CD4 baixos no período periparto (TARON-BROCARD *et al.*, 2014). Nos Estados Unidos e no Canadá, encontrou-se um aumento nas taxas de hospitalizações precoces por Vírus Sincicial Respiratório e Parainfluenza nos ENI (LABUDA *et al.*, 2020; SMITH *et al.*, 2021; LI *et al.*, 2022).

Em relação ao crescimento, um estudo nigeriano encontrou um comprometimento do crescimento nos pacientes ENI quando comparados aos não-expostos. Ao mesmo tempo, estudos da África do Sul, da Zâmbia, do Malawi e da Uganda encontraram piores escores Z de peso e de comprimento para a idade nestes pacientes (SUDFELD *et al.*, 2016; JUMARE *et al.*, 2019; LE ROUX *et al.*, 2019; EVANS, C. *et al.*, 2020; LANE *et al.*, 2020; PILLAY *et al.*, 2021; FOWLER *et al.*, 2022; NYEMBA *et al.*, 2022). Tais observações podem demonstrar uma alteração do eixo do hormônio de crescimento em pacientes expostos ao HIV (EVANS *et al.*, 2020). Em bebês não-infectados e expostos ao HIV, o nascimento prematuro, o baixo peso ao nascimento e o fato de serem pequenos para a idade gestacional foram associados a um risco pelo menos seis vezes maior de mortalidade neonatal e a uma mortalidade pelo menos duas vezes maior até 1 ano de idade (EVANS; JONES; PRENDERGAST, 2016).

Recentemente, algumas evidências apontam que a exposição ao HIV (sem infecção) também possa estar associada ao comprometimento do neurodesenvolvimento, acarretando distúrbios na linguagem, comportamento, cognição e função motora. Alguns estudos mostram que a imunossupressão materna pode estar associada a piores desfechos no desenvolvimento neurológico neste grupo de pacientes (KERR *et al.*, 2014; PISKE *et al.*, 2018; WEDDERBURN *et al.*, 2019; MADLALA *et al.*, 2020; NTOZINI *et al.*, 2020; SPRINGER *et al.*, 2020; SEVENOAKS *et al.*, 2021; WEDDERBURN *et al.*, 2022). Também foi possível demonstrar em fetos e RN expostos ao HIV que a ativação imunológica e a inflamação podem desencadear liberação de citocinas, impactando diretamente na

migração celular, no crescimento axonal e no desenvolvimento global do cérebro (EVANS; JONES; PRENDERGAST, 2016).

2.2 TRANSMISSÃO VERTICAL DO HIV

A TV do HIV é multifatorial. Dois dos principais fatores preditores da sua transmissão são a CV materna elevada e os níveis de linfócitos T CD4 maternos inferiores a 200 células/mm³ que, especialmente no terceiro trimestre da gestação, estão relacionados a um maior risco de TV (GARCIA *et al.*, 1999; FRIEDRICH *et al.*, 2016). A contagem dos linfócitos T CD4 é a medida da quantidade de linfócitos do tipo T CD4 expressa por milímetro cúbico de sangue. Através desta, é possível avaliar o grau de infecção pelo HIV, já que os leucócitos são as células de defesa do organismo que atuam na produção de anticorpos, e os linfócitos T CD4 são os leucócitos responsáveis pela resposta imunológica a alguns tipos de microorganismos. Desse modo, quando um paciente é infectado pelo HIV, os linfócitos T CD4 são destruídos pelo vírus e, quanto mais grave a infecção, menor o número de células T CD4 encontradas (CARVALHO, 2012).

Mães com CV detectável e imunossuprimidas têm risco 2 a 3 vezes maior de transmitir o vírus para o seu concepto. A TARV reduz a taxa de TV pela diminuição da CV materna, sendo que estas medicações ultrapassam a barreira da placenta e também atuam como profilaxia para o feto. A infecção aguda pelo HIV na gestação aumenta o risco de transmissão perinatal, devido às altas taxas de vírus circulantes no plasma e no trato genital feminino (FRIEDRICH *et al.*, 2016).

O aumento das taxas de transmissão do HIV está associado também ao uso de drogas ilícitas, ao tabagismo e ao etilismo, pois estes estão relacionados à falha no controle da CV, além de interações com a TARV e também à lesão placentária (ACOSTA; GONÇALVES; BARCELLOS, 2016).

Em relação ao tempo de ruptura de membranas, as pesquisas têm demonstrado resultados controversos. Em uma metanálise de 1995, a ruptura prematura de membranas por mais de 4 horas ocasionou um aumento da TV de 2% a cada hora, naquelas mulheres que possuíam no pré-natal nível de linfócitos T CD4 < 20%; entretanto, não foi observado o mesmo achado nas que possuíam CD4 > 20% (MINKOFF *et al.*, 1995). Por outro lado, outros dois estudos mais recentes, um deles realizado no Reino Unido e na Irlanda, com 2.398 gestantes, e outro realizado na

Flórida, com 707 gestantes, não mostraram associação entre o tempo de ruptura das membranas e a TV do HIV nos pacientes a termo, nascidos de mães com CV menor do que 1.000 cópias/mL (COTTER *et al.*, 2012).

Em relação à via de parto, estudos apontam que a cesariana pode reduzir a taxa de transmissão do HIV em 25 a 50%, nas pacientes com CV alta, se realizada antes do início do trabalho de parto, ou seja, antes de iniciarem as contrações e antes do rompimento da bolsa, pela redução da exposição do feto ao sangue e secreção materna. Nas gestantes com CV indetectável e boa adesão à TARV, o parto vaginal é considerado seguro e tem menor morbidade se comparado à cesariana (JOHN & KREISS, 1996). O risco de transmissão do HIV é reduzido a menos de 1% nas gestantes que receberam TARV e que apresentam CV menor de 50 cópias/ml. É recomendado que seja realizada cesariana eletiva, antes do início do trabalho de parto e da ruptura das membranas, após as 38 semanas de idade gestacional (IG) nas gestantes com CV maior ou igual a 1.000 cópias/ml ou para aquelas com CV desconhecida no momento do parto. O limite de CV de 1.000 cópias/ml para a decisão sobre a via de parto tem como referência os dados de um estudo de 1999 do "*Women and Infants Transmission Study*", um estudo de coorte prospectivo que não encontrou nenhum caso de TV entre 57 gestantes com CV menor de 1.000 cópias/ml (GARCIA *et al.*, 1999). Um outro estudo realizado no Reino Unido e na Irlanda entre os anos de 2000 e 2011 demonstrou que as taxas de transmissão perinatal nas gestantes que utilizavam TARV regularmente e com CV menor de 1.000 cópias/ml não apresentaram diferença significativa entre parto cesáreo ou vaginal (TOWNSEND *et al.*, 2014).

Coinfecções maternas, principalmente por sífilis, também são associadas ao aumento da transmissão do HIV, pois podem causar corioamnionite, além de ruptura prematura das membranas e trabalho de parto prematuro, com elevação do risco de transmissão devido à imaturidade da pele, membranas mucosas e sistema imunológico do RN (AMIN *et al.*, 2021). A prematuridade está associada a um maior risco de TV, pois os RN pré-termo têm uma imaturidade do sistema imunológico, sendo mais vulneráveis à infecção pelo HIV; por outro lado, eles nascem em um período onde a chance de transmissão por via placentária é menor, já que a taxa de transmissão é maior no terceiro trimestre da gestação. Quanto ao baixo peso, este não foi associado ao aumento da TV, embora a infecção pelo HIV também possa causar o baixo peso (JOHN & KREISS, 1996).

Em relação aos momentos mais propícios para a TV do HIV, 65 a 75% das infecções por TV ocorrem durante o trabalho de parto e o parto nos pacientes não amamentados ao seio materno; enquanto naqueles amamentados ao seio materno, estas infecções correspondem a 35 a 50%, uma vez que grande parte destes pacientes pode ser infectado pela amamentação e não pelo parto. Um dos principais fatores de risco para esta transmissão é a CV materna (LUZURIAGA & MOFENSON, 2016). A infecção ocorre devido à exposição da mucosa do RN às secreções maternas e ao sangue do parto e, quanto maior a CV materna, maiores são as chances de transmissão do vírus para o RN (AMIN *et al.*, 2021).

A transmissão intrauterina é responsável por cerca de 20 a 35% da TV (LUZURIAGA & MOFENSON, 2016). Nas gestantes que não utilizaram TARV ou nas que utilizaram irregularmente as medicações, a inflamação placentária e a CV elevada são os principais fatores de risco. Diversos estudos comprovam que o HIV não é detectado no líquido amniótico e que este possui uma atividade inibitória contra a replicação do vírus. Portanto, provavelmente a infecção intraútero ocorre através da passagem do vírus pela placenta (AMIN *et al.*, 2021).

A transmissão pós-parto, através da amamentação, também contribui consideravelmente para a infecção dos lactentes, correspondendo a uma taxa de 25 a 45% do total de infectados nos pacientes amamentados (LUZURIAGA & MOFENSON, 2016). A transmissão ocorre quando o vírus atravessa o epitélio da glândula mamária, contamina o leite materno e ultrapassa a barreira da mucosa do RN (AMIN *et al.*, 2021).

O uso da TARV durante o trabalho de parto reduz drasticamente as taxas de TV do HIV. Em um estudo realizado em Taiwan, entre os anos de 2005 e 2016, o tratamento materno foi administrado em 37 das 39 gestantes, com resultado do anti-HIV reagente aos 18 meses em apenas 1 RN, cuja mãe não recebeu tratamento adequado, sendo que este paciente repetiu o exame aos 20 meses, com resultado não-reagente. Portanto, a taxa de TV foi de 0% neste estudo (HUANG *et al.*, 2019).

Conforme as diretrizes de 2022 sobre a AIDS, do Ministério da Saúde (MS) Brasileiro, a Zidovudina (AZT) intraparto deve ser administrada nas gestantes com CV maior ou igual a 1.000 cópias/ml, não sendo obrigatório o seu uso nas pacientes com CV inferior a este valor (AIDS INFO GUIDELINES). No entanto, no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, local onde foi realizado o estudo, o AZT intraparto é administrado de rotina para todas as gestantes com HIV, independente da CV, devido às altas taxas

de gestantes soropositivas em Porto Alegre e sendo este um hospital referência para o seu tratamento.

2.3 PROFILAXIA ANTIRRETROVIRAL PARA O RECÉM-NASCIDO

A infecção que ocorre pela transmissão intraútero ou no pós-parto imediato pode não ser detectada logo após o nascimento. Desta forma, os neonatos expostos necessitam ser acompanhados e monitorados através de exames periódicos. O início da TARV antes do oitavo dia de vida foi relacionado à queda mais rápida do DNA do HIV em comparação ao início mais tardio. Estudos recentes publicados mundialmente confirmam o importante impacto na sobrevivência das crianças infectadas que iniciaram a TARV o mais cedo possível. Portanto, é de extrema importância a confirmação precoce do diagnóstico (AMIN *et al.*, 2021).

A OMS recomendou, a partir do ano de 2012, o uso da terapia tripla para gestantes e lactantes com HIV, além da profilaxia antirretroviral para todos os RN expostos, a qual é diferente se o RN for considerado de baixo ou de alto risco para TV e dependendo da sua IG (VAN DE PERRE *et al.*, 2021).

Segundo o protocolo utilizado pelo MS, o RN é considerado de baixo risco para TV quando:

- a) mãe em uso de TARV desde a primeira metade da gestação, com CV indetectável após as 28 semanas de gestação e sem falha na adesão ao tratamento.

Nestes casos, o RN recebe profilaxia após o nascimento apenas com AZT por 28 dias (Figura 2).

O RN é considerado de alto risco para TV quando:

- a) mãe sem realização de pré-natal;
- b) mãe sem uso de TARV na gestação (ou TARV inadequada ou incompleta);
- c) sem realização de AZT endovenoso no periparto, quando indicado;
- d) início de TARV apenas na segunda metade da gestação;
- e) infecção aguda pelo HIV durante a gestação;
- f) CV desconhecida no 3º trimestre de gestação;
- g) teste rápido para HIV positivo no momento do parto.

Nestes casos, de acordo com o atual protocolo do MS, que entrou em vigor em março de 2021, o RN recebe a seguinte profilaxia no período neonatal:

- a) IG maior ou igual a 37 semanas: AZT, Lamivudina (3TC) e Raltegravir (RAL) por 28 dias;
- b) IG entre 34 a 36 semanas e 6 dias: AZT e 3TC por 28 dias e Nevirapina (NVP) por 14 dias;
- c) IG menor do que 34 semanas: somente AZT por 28 dias.

A profilaxia para pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* (infecção oportunista que pode acometer os pacientes com HIV), com Sulfametoxazol e Trimetoprim, deve ser realizada nos pacientes de alto risco a partir de 6 semanas de vida até que o paciente tenha o diagnóstico definitivo da não-infecção pelo HIV, pelo menos com 2 CV não-detectáveis (além da CV do nascimento) (PANEL, 2019).

Nível de Risco (RN)	Características	Profilaxia
Baixo	Mãe com uso de TARV desde a primeira metade da gestação Mãe com Carga Viral indetectável após 28 semanas de gestação Mãe sem falhas na adesão ao uso de TARV	AZT (Zidovudina) por 28 dias
Alto	Mãe sem pré-natal Mãe sem uso de TARV na gestação Mãe com indicação de AZT EV periparto, porém não recebeu Mãe com início de TARV apenas na segunda metade da gestação Mãe com infecção aguda por HIV durante a gestação ou aleitamento Mãe sem Carga Viral conhecida na gestação Mãe com Teste Rápido para HIV positivo no momento do parto	Se RN ≥ 37 semanas: AZT + 3TC (Lamivudina) + RAL (Raltegravir) por 28 dias Se RN entre 34 e 36 semanas + 6 dias: AZT + 3TC por 28 dias e NVP (Nevirapina) por 14 dias Se RN < 34 semanas: AZT por 28 dias

Medicamento	Dosagem
AZT	≥ 35 semanas: 4 mg/kg/dose - 2x ao dia - 28 dias 30 a < 35 semanas: 2 mg/kg/dose 2x ao dia por 14 dias - APÓS: 3 mg/kg/dose 2x ao dia por 14 dias < 30 semanas: 2 mg/kg/dose 2x ao dia por 28 dias DOSE EV: 75% da dose enteral, 2x ao dia
Lamivudina (3TC) solução oral	2 mg/kg/dia, 2x ao dia, por 28 dias
Raltegravir (RAL) grânulos para solução oral	Primeira semana: 1 mg/kg/dose, 1x ao dia Segunda semana à quarta semana: 3 mg/kg/dose, 2x ao dia
Nevirapina (NVP)	Primeira semana: 4 mg/kg/dose, 2x ao dia Segunda semana: 6 mg/kg/dose, 2x ao dia

Figura 2 - Manejo do RN exposto ao HIV no HCPA a partir de março de 2021

Fonte: HCPA (2021)

Legenda: TARV: Terapia Antirretroviral. RN: Recém-nascido. AZT: Zidovudina. 3TC: Lamivudina. RAL: Raltegravir. NVP: Nevirapina. EV: Endovenosa.

2.4 TESTES VIROLÓGICOS NO RN E NO LACTENTE

Os exames virológicos são exames de CV, ou seja, que detectam a quantidade de cópias do vírus que são encontradas por mililitro da amostra. É recomendado que estes exames tenham sensibilidade de, pelo menos, 95% e especificidade de 98% ou mais para o diagnóstico do HIV, sendo que o momento da sua coleta é fundamental. Todos os laboratórios que realizam os exames de HIV devem seguir os protocolos fornecidos pela OMS ou pelo *Centers for Disease Control (CDC)* a fim de garantir a qualidade do produto. Portanto, protocolos bem definidos e validados a nível nacional e internacional são fundamentais para a melhor utilização dos exames laboratoriais. Todos os países devem realizar ensaios que tenham validade pelos laboratórios nacionais de referência (KLINE *et al.*, 1994; KOVACS *et al.*, 1995; REYNOLDS *et al.*, 2002; LAMBERT *et al.*, 2003; PRASITWATTANASEREE *et al.*, 2004; PRENDERGAST *et al.*, 2008).

De acordo com a Nota Informativa do MS do Brasil e da Secretaria de Vigilância em Saúde, o seguimento laboratorial, antes da coleta do anti-HIV para o diagnóstico definitivo da criança exposta, deve ser realizado através da coleta de CV ao nascimento (pelo sangue periférico), com 14 dias de vida, 6 semanas e 12 semanas de vida (BRASIL, 2020a).

Os testes virológicos do HIV devem ser utilizados para o diagnóstico em crianças expostas com menos de 18 meses e todos os RN com exposição intrauterina devem realizar este primeiro exame com até 6 semanas de vida. No caso de um primeiro teste com CV detectável no RN, a TARV deve ser iniciada imediatamente, não devendo ser adiada até o resultado de um segundo teste imediato confirmatório (FRIZZERA *et al.*, 2014; SMIT *et al.*, 2014).

2.5 TESTES SOROLÓGICOS DO HIV

A identificação precoce do RN infectado pelo HIV é essencial para indicar o início da TARV e da profilaxia para as infecções oportunistas. A passagem transplacentária de anticorpos maternos do tipo Imunoglobulina G (IgG) anti-HIV, principalmente no terceiro trimestre de gestação, interfere no diagnóstico da infecção vertical, já que os anticorpos maternos podem persistir na criança até os seus 18 meses de idade (VINOT *et al.*, 2013). Portanto, a detecção de anticorpos anti-HIV não é suficiente para o diagnóstico em crianças menores de 18 meses, sendo necessária a realização de testes que detectem o material genético do vírus, como a quantificação da CV (COLBERS *et al.*, 2013).

Os testes sorológicos identificam o antígeno ou o anticorpo contra o HIV gerados após uma resposta imune à infecção pelo vírus e são utilizados como parte dos testes para o diagnóstico em crianças com mais de 18 meses a nível mundial. O anticorpo materno contra o HIV é transferido de forma passiva ao feto no período da gestação. Os exames sorológicos, como o anti-HIV, não são capazes de identificar se estes anticorpos são maternos ou se são produzidos pelo próprio RN ou lactente. Por isso, são fundamentais outros exames que detectem o vírus, como a CV, para diagnosticar a infecção antes desse período. Na literatura, a idade média da sororeversão varia entre 9 e 16 meses, aproximadamente, tanto nos países em desenvolvimento quanto nos desenvolvidos. O Ensaio de Imunoabsorção Enzimática (*Enzyme-Linked Immunosorbent Assay*, ELISA) é um teste sorológico

imunoenzimático com alta especificidade e sensibilidade, no qual se detecta a presença de anticorpos do HIV (RAKUSAN; PARROTT; SEVER, 1991; CHANTRY *et al.*, 1995; PHILLIPS *et al.*, 2000; MAKUWA *et al.*, 2002). A realização do teste consiste em fixar antígenos em uma placa sólida (podem ser placas plásticas, pérolas plásticas ou de vidro, micropartículas de látex, de vidro ou magnéticas), que irão se ligar aos anticorpos presentes na amostra; momento em que ocorre o reconhecimento de antígeno-anticorpo, caso haja especificidade. São, então, submetidos a um período de incubação e posterior lavagem, quando ocorre a separação dos reagentes ligados e dos livres. Em seguida, é adicionada uma solução de proteínas recombinantes e peptídeos sintéticos do HIV-1 e grupo O e HIV-2, conjugadas a uma enzima. Esse complexo do anticorpo ligado à enzima reage com os primeiros anticorpos adicionados e novamente passam pelo processo de incubação e lavagem a fim de separar os anticorpos que não ficaram ligados. Posteriormente, adiciona-se um substrato (cromógeno e peróxido de hidrogênio – H₂O₂), que, ao reagir com a enzima, modifica a coloração da solução, devido à reação de catálise enzimática. Ao final, os resultados são determinados pela leitura da densidade óptica, obtida no final do ensaio. Cada conjunto diagnóstico indica como calcular o ponto de corte (*cut off*), a partir do qual as reações são interpretadas como reagentes, não reagentes ou indeterminadas (ABBAS; LICHTMAN; PILLAI, 2015; BRASIL, 2016).

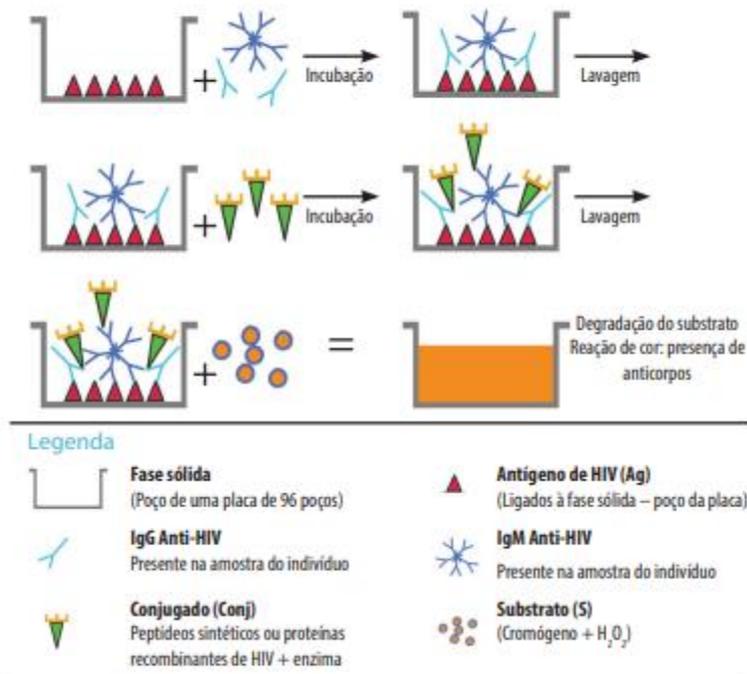


Figura 3 – Representação esquemática de um teste ELISA do tipo sanduíche ou imunométrico de terceira geração para detecção de anticorpos do tipo IgG e IgM anti-HIV. Fonte: Telelab

Figura 3 - Representação do teste de ELISA

Fonte: Disponível em:

[.https://telelab.aids.gov.br/moodle/pluginfile.php/22167/mod_resource/content/1/HIV%20-%20Manual%20Aula%205.pdf](https://telelab.aids.gov.br/moodle/pluginfile.php/22167/mod_resource/content/1/HIV%20-%20Manual%20Aula%205.pdf)

2.6 DOCUMENTAÇÃO DA SOROREVERSÃO: EXCLUSÃO DO DIAGNÓSTICO DE INFECÇÃO PELO HIV

Conforme o Conselho Consultivo de Pesquisa de AIDS dos Estados Unidos, a exclusão definitiva da infecção por HIV em bebês não-amamentados é baseada em 2 CV não-detectáveis, ou 2 testes de anticorpos anti-HIV não-reagentes de amostras separadas obtidas com idade maior ou igual a 6 meses. Alguns especialistas confirmam a ausência de infecção pelo HIV entre 12 e 18 meses de idade em crianças com testes virológicos negativos anteriores (ou seja, a CV), realizando a sorologia anti-HIV para documentar a perda de anticorpos maternos (TAMHANE, *et al.*, 2011).

Em lactentes ENI, a perda de anticorpos maternos contra o HIV é geralmente observada entre os 18 e os 24 meses de idade, conforme descrito nos *Guidelines* da Associação Britânica para manejo da infecção pelo HIV. Idealmente, um teste de anticorpos HIV deve ser utilizado para confirmar a perda de anticorpos maternos, já

que eles são altamente sensíveis e podem dar um resultado reagente para o HIV até os 2 anos de idade (GILLEECE *et al.*, 2019).

A documentação da sororeversão da criança não-infectada pelo HIV deve ser realizada com uma sorologia para HIV não-reagente, geralmente após os 18 meses, pois a proporção de ENI que possuem anti-HIV reagente em até 12 meses de idade é de 95%. Em raras situações, os ENI podem apresentar anticorpos maternos residuais até 24 meses de vida, denominada sororeversão tardia (BRASIL, 2013). Quando o resultado da sorologia for não-reagente, pode-se concluir a notificação da criança exposta como não-infectada. A sorologia também poderá ser solicitada após os 18 meses no seguimento da criança não-infectada ou por suspeita clínica (COLBERS *et al.*, 2013; VINOT *et al.*, 2013).

As crianças expostas ao HIV e que apresentarem duas CV não-detectáveis e sorologia anti-HIV reagente (ou seja, que não sororeverteram) após 18 a 24 meses devem realizar o exame qualitativo para detecção de material genético do vírus, Ácido Desoxirribonucleico (DNA) proviral, imediatamente. Caso o DNA proviral seja reagente, a criança é considerada infectada (COLBERS *et al.*, 2013; VINOT *et al.*, 2013).

Atualmente, o MS do Brasil publicou novas recomendações de fluxo no diagnóstico da exclusão da infecção pelo HIV em menores de 18 meses. De acordo com a Nota Informativa do MS do Brasil e da Secretaria de Vigilância em Saúde, através do Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis, em consonância com a Coordenação-Geral de Vigilância do HIV/AIDS e das Hepatites Virais, o diagnóstico definitivo da não-infecção pelo HIV nos pacientes com exposição vertical deve ser realizado através da sorologia anti-HIV aos 12 meses, ao invés de ser coletado aos 18 meses como era preconizado até então, com o intuito de antecipar as altas ambulatoriais destes pacientes (BRASIL, 2020a).

O diagnóstico da criança não-infectada segue baseado na presença de pelo menos 2 CV indetectáveis (exceto a do nascimento), boas condições clínicas, bom desenvolvimento neuropsicomotor, sem evidência de patologias imunológicas e uma sorologia anti-HIV não-reagente aos 12 meses de idade. Caso o anti-HIV seja reagente nessa idade, ele deverá ser repetido aos 18 meses de vida (BRASIL, 2020a).

Tendo em vista que a passagem transplacentária de anticorpos maternos do tipo IgG pode manter os anticorpos circulantes presentes no sangue do lactente até

os 18 meses e, em alguns casos, até os 24 meses de vida, aumenta-se consideravelmente a chance de resultados ainda reagentes com testagens do anti-HIV aos 12 meses, causando ansiedade familiar referente ao suposto diagnóstico do vírus e aumento dos gastos públicos em saúde, devido à necessidade de novas coletas de exames laboratoriais confirmatórios (TOBIN & ALDROVANDI, 2013). Por isso, foi realizado esse estudo com o intuito de verificar a prevalência de negatificação dos testes de sorologia anti-HIV aos 12 meses (conforme novo protocolo do MS) para os expostos intraútero ao HIV.

3 JUSTIFICATIVA

Esse estudo foi realizado no intuito de verificar a prevalência de negatificação do teste anti-HIV coletado aos 12 meses (conforme nova orientação do MS a partir de 2021) nos lactentes expostos ao HIV intraútero e avaliar a necessidade de novas coletas posteriormente para os que ainda permanecem com sorologia reagente. Sabe-se que estas coletas repetidas, devido a resultados ainda reagentes das sorologias, podem causar ansiedade familiar referente ao suposto diagnóstico do HIV e aumento dos gastos públicos em saúde, devido à necessidade de novas coletas de exames laboratoriais confirmatórios.

4 HIPÓTESE

Nossa hipótese é de que os exames anti-HIV coletados aos 12 meses de idade, conforme recomendação atual do MS (Nota normativa número 20/2020), são precoces para confirmar a negatificação do HIV no lactente.

5 OBJETIVOS

5.1 OBJETIVO GERAL

- a) Verificar a prevalência de testes de sorologia anti-HIV reagentes aos 12 meses de idade em lactentes expostos intraútero ao HIV.

5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) Comparar os pacientes de baixo e alto risco para TV no que diz respeito ao momento de negatificação do anti-HIV;
- b) Verificar fatores de risco neonatais e maternos que possam estar associados ao momento de negatificação do anti-HIV.

6 METODOLOGIA

6.1 DELINEAMENTO

Estudo transversal aninhado em uma coorte. Parte do estudo foi realizada retrospectivamente e outra parte prospectivamente.

6.2 LOCAL OU CENÁRIO

Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA). Serviço de Neonatologia e Ambulatório de Infectologia Pediátrica do HCPA.

6.3 POPULAÇÃO E AMOSTRA

Neonatos de mães soropositivas para HIV, nascidos no HCPA entre o período de 1º de maio de 2020 a 31 de outubro de 2022.

6.3.1 Critérios de exclusão

Lactentes expostos ao HIV intraútero que não realizaram seguimento no Ambulatório de Infectologia Pediátrica do HCPA, que nasceram fora do HCPA ou não coletaram o anti-HIV com 12 meses de vida. Lactentes expostos e infectados foram excluídos também.

6.4 SEGUIMENTO

Todos os RN de mães soropositivas para o HIV no HCPA são acompanhados por uma equipe multidisciplinar durante a internação hospitalar (médico, enfermagem, serviço social, psicologia, nutrição, farmácia). Estes RN recebem fórmula infantil específica para primeiro semestre em substituição ao leite materno, além da profilaxia específica no período de 28 dias após o nascimento, de acordo com a idade gestacional (IG) e a classificação de risco.

Todos os RN têm seu primeiro exame de CV coletado ainda durante a internação hospitalar, preferencialmente nas primeiras 48 horas de vida. Este exame

reflete a transmissão intraútero ou transplacentária do HIV. O paciente é considerado infectado se apresentar 2 CV detectáveis com valores superiores a 5.000 cópias/ml coletadas em momentos distintos. Após a alta, os pacientes são encaminhados para o Ambulatório de Infectologia Pediátrica em 7 a 14 dias, onde serão acompanhados. Junto à fórmula infantil, as medicações necessárias para completar o tratamento até as 4 semanas são fornecidas ao responsável, assim como a data agendada para a consulta no ambulatório. No protocolo do HCPA, novas coletas de CV são realizadas com 6 semanas de vida (pelo menos 2 semanas após a suspensão da profilaxia antirretroviral neonatal) e aos 3 ou 4 meses de vida (desde maio de 2021, de acordo com orientação do MS, esta coleta passou a ser realizada com 3 meses de vida; antes, era realizada aos 4 meses) (BRASIL, 2020a). A coleta de dados referente aos resultados dos exames foi realizada através de consulta em prontuário dos pacientes e conforme o seu seguimento ambulatorial (Figura 4).

Importante salientar que, para os neonatos nascidos antes de março de 2021 (39 pacientes), os RN considerados de alto risco não recebiam este esquema tríplice, e sim, NVP por 3 doses nos primeiros dias de vida, juntamente com a administração de AZT nos primeiros 28 dias de vida, de acordo com o Protocolo anterior do MS (BRASIL, 2014).



Figura 4 – Fluxograma de seguimento ambulatorial

Fonte: HCPA (2021)

Sigla: TGO: Transglutaminase glutâmico oxalacética. TGP: Transglutaminase glutâmico pirúvica. GGT: Gamaglutamiltransferase. CV: Carga viral. CD4: Linfócitos do tipo TCD4. CD8: Linfócitos do tipo TCD8. IgG: Imunoglobulina G. IgM: Imunoglobulina M. VDRL: Teste não-treponêmico para diagnosticar a sífilis. HBSAG: Substância presente na superfície do vírus da hepatite B. Anti-HCV: Anticorpos contra o vírus da Hepatite C. Anti-HAV: Anticorpos contra o vírus da Hepatite A. Anti-HBS: Anticorpos contra o vírus da Hepatite B. Anti-HTLV: Anticorpos contra o vírus linfotrópico das células T humanas.

6.5 COLETA E PROCESSAMENTO DE DADOS

A coleta dos dados foi realizada pela equipe de pesquisa, através da consulta direta no prontuário do paciente acompanhado no ambulatório, durante o seu seguimento clínico. O processamento de dados foi realizado pelo banco de dados do Microsoft Excel armazenado no computador pessoal das pesquisadoras envolvidas no projeto.

6.6 VARIÁVEIS UTILIZADAS

Maternas: Idade (anos); número de consultas de pré-natal; uso de drogas ilícitas, tabagismo ou etilismo; comorbidades; diagnóstico do HIV (prévio ou na gestação); tipo de tratamento; CV e CD4; sorologias (sífilis, toxoplasmose, hepatite B, citomegalovírus); resultado da pesquisa para estreptococos do grupo B; via de parto; idade gestacional (semanas).

Neonatais: peso de nascimento (gramas); sexo (feminino ou masculino); adequação do peso para a IG (adequado, pequeno ou grande); RN de alto ou baixo risco ao nascer para TV do HIV; necessidade de internação em UTI Neonatal e motivo; tipo de profilaxia para o RN; resultado de CV (ao nascimento, com 6 semanas e com 3 ou 4 meses); resultado de sorologias e de CD4 coletados durante o acompanhamento ambulatorial; resultado de anti-HIV aos 12 meses (reagente ou não-reagente).

A idade gestacional foi definida através de ecografia obstétrica realizada nas primeiras 12 semanas de gestação ou, se ausente, através dos critérios de Capurro (CAPURRO *et al.*, 1978) para os RN a termo ou pós-termo ou através do New Ballard Score para os RN pré-termo (BALLARD *et al.*, 1991). São considerados RN pré-termo aqueles que nasceram com IG menor ou igual a 36 semanas e 6 dias; pacientes a termo são aqueles com IG entre 37 semanas e 41 semanas e 6 dias e são considerados pós-termo aqueles com nascimento após 42 semanas de IG.

A classificação de adequação do peso à idade gestacional foi definida através da curva de Alexander, que é a utilizada como padrão no HCPA (ALEXANDER *et al.*, 1996), sendo definido como adequado à idade gestacional (AIG) aquele RN com o peso de nascimento entre os percentis 10 e 90 para a sua IG. O RN pequeno para a idade gestacional (PIG) é aquele que se encontra com o peso de nascimento abaixo

do percentil 10 para a sua IG, e o RN grande para a idade gestacional (GIG) é aquele que se encontra acima do percentil 90 para a sua IG.

6.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A estimativa de partos de mães soropositivas para HIV no HCPA é de aproximadamente 7 a 8 por mês (cerca de 84 a 96 lactentes expostos anualmente). Diante deste contexto, foi realizado um cálculo amostral para o estudo, chegando-se a um n de 126 pacientes a serem incluídos, para uma diferença de 23% entre os lactentes de alto e baixo risco de TV na soropositividade do anti-HIV aos 12 meses, considerando-se um poder de 80% e uma significância de 5%.

Os dados foram transcritos e armazenados em uma Planilha Microsoft Excel e, posteriormente, analisados no *Software Statistical Package for Social Science* (SPSS versão 29.0). A partir deste, foram feitas as análises a fim de responder aos objetivos do estudo.

As variáveis categóricas foram expressas em porcentagem e comparadas através do Teste de Qui-quadrado de Pearson ou do Teste Exato de Fisher. As variáveis contínuas com distribuição normal foram expressas através de médias com o respectivo desvio-padrão e comparadas através do Teste T de *Student*. As variáveis contínuas sem distribuição normal foram expressas através de mediana com o respectivo intervalo interquartil (IQ 25% - 75%) e comparadas através do Teste de *Mann-Whitney*. O nível de significância estatística adotado foi de 5% ($p < 0,05$).

6.8 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

As informações foram coletadas por intermédio de revisão dos prontuários, mediante o Termo de Consentimento Para Uso de Dados de Prontuário do HCPA. Este estudo não apresentou nenhuma intervenção adicional ao paciente. Os exames laboratoriais coletados fazem parte da rotina assistencial do Ambulatório de Infectologia Pediátrica e os resultados foram mantidos sob sigilo. O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) foi aplicado pelas pesquisadoras para todos os participantes que iniciaram suas consultas ou que já estavam em acompanhamento no Ambulatório de Infectologia Pediátrica, após a aceitação do projeto pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP). Foi solicitada dispensa do TCLE

apenas para os casos nos quais o paciente já havia encerrado o seu acompanhamento ambulatorial.

Este estudo foi realizado de acordo com as diretrizes nacionais de pesquisa e não apresentou risco para os sujeitos da pesquisa, conforme a Resolução 466/2012. O projeto foi aprovado pelo CEP do HCPA sob protocolo de número 2021-0368.

REFERÊNCIAS

- ABBAS, A. K.; LICHTMAN, A. H.; PILLAI, S. H. I. V. **Imunologia celular e molecular**. 8. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2015.
- ABDOLLAHI, A.; SAFFAR, H. The diagnosis of HIV infection in infants and children. **Iranian Journal of Pathology**, [s. l.], v. 11, n. 2, p. 89-96, 2016.
- ACOSTA, L. M. W.; GONÇALVES, T. R.; BARCELLOS, N. T. Coinfecção HIV/sífilis na gestação e transmissão vertical do HIV: um estudo a partir de dados da vigilância epidemiológica. **Revista Panamericana de Salud Pública**, [s. l.], v. 40, n. 6, p. 435-442, 2016.
- ALEXANDER, G. R. *et al.* A United States national reference for fetal growth. **Obstetrics and Gynecology**, [s. l.], v. 87, n. 2, p. 163-168, 1996.
- AMIN, O. *et al.* Understanding viral and immune interplay during vertical transmission of HIV: implications for cure. **Frontiers Immunology**, [s. l.], v. 12, p. 757400, 2021. doi: 10.3389/fimmu.2021.757400.
- BALLARD, J. L. *et al.* New Ballard Score, expanded to include extremely premature infants. **Journal of Pediatrics**, [s. l.], v. 119, n. 3, p. 417-423, 1991.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em crianças e adolescentes**. Brasília: Ministério da Saúde, 2014.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Manual técnico para o diagnóstico da infecção pelo HIV em adultos e crianças**. Brasília: Ministério da Saúde, 2016.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Nota informativa nº 20/2020. SEI/MS – 0017521668**. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. Brasília: Ministério da Saúde, 2020a.
- BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovações em Saúde. **Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para prevenção da transmissão vertical do HIV, sífilis e hepatites virais**. Brasília: Ministério da Saúde, 2020b.
- BRASIL. 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. **Protocolo clínico e diretrizes terapêuticas para manejo da infecção pelo HIV em adultos**. Brasília: Ministério da Saúde, 2018.
- BRASIL. Ministério da Saúde. **Boletim epidemiológico: HIV/Aids**. Brasília: Secretaria de Vigilância em Saúde, 2022.

BRENNAN, A. T. *et al.* A meta-analysis assessing all-cause mortality in HIV-exposed uninfected compared with HIV-unexposed uninfected infants and children. **AIDS**, [s. l.], v. 30, n. 15, p. 2351-2360, 2016. doi: 10.1097/QAD.0000000000001211.

BRENNAN, A. T. *et al.* A Meta-analysis assessing diarrhea and pneumonia in HIV-exposed uninfected compared with HIV-unexposed uninfected infants and children. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, [s. l.], v. 82, n. 1, p. 1-8, 2019. doi: 10.1097/QAI.0000000000002097.

CAPURRO, H. *et al.* A simplified method for diagnosis of gestational age in the newborn infant. **Journal of Pediatrics**, [s. l.], v. 93, n. 1, p. 120-122, 1978.

CARVALHO, F. O'. **Avaliação dos custos e consequências da incorporação do teste rápido para contagem de linfócitos CD4 no Sistema de Saúde do Brasil**. 2012. 83 f. Dissertação (Mestrado em Saúde Pública) - Escola Nacional de Saúde Pública Sergio Arouca, Fundação Oswaldo Cruz, Rio de Janeiro, 2012. Disponível em: <https://www.arca.fiocruz.br/handle/icict/24728>. Acesso em: 26 dez. 2023.

CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Social determinants of health among adults with diagnosed HIV infection, 2019. **HIV Surveillance Supplemental Report**, [s. l.], v. 27, n. 2, 2022. Disponível em: <http://www.cdc.gov/hiv/library/reports/hiv-surveillance.html>. Published March 2022. Acesso em: 18 ago. 2022.

CHANTRY, C. J. *et al.* Seroreversion in human immunodeficiency virus-exposed but uninfected infants. **Pediatric Infectious Disease Journal**, [s. l.], v. 14, n. 5, p. 382-387, 1995. doi: 10.1097/00006454-199505000-00009.

COLBERS, A. P. *et al.* PANNA network. The pharmacokinetics, safety and efficacy of tenofovir and emtricitabine in HIV-1-infected pregnant women. **AIDS**, v. 27, n. 5, p. 739-748, 2013. doi: 10.1097/QAD.0b013e32835c208b.

COTTER, Amanda M. *et al.* Duration of membrane rupture and risk of perinatal transmission of HIV-1 in the era of combination antiretroviral therapy. **American journal of obstetrics and gynecology**, v. 207, n. 6, p. 482. e1-482. e5, 2012.

EVANS, C. *et al.* Mortality, human immunodeficiency virus (HIV) transmission, and growth in children exposed to HIV in rural Zimbabwe. **Clinical Infectious Diseases**, [s. l.], v. 72, n. 4, p. 586-594, 2020. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa076>.

EVANS, C.; JONES, C. E.; PRENDERGAST, A. J. HIV-exposed, uninfected infants: new global challenges in the era of paediatric HIV elimination. **The Lancet Infectious Diseases**, [s. l.], v. 16, n. 6, p. e92–e107, 2016.

FOWLER, M. G. *et al.* Growth deficits in antiretroviral and HIV-exposed uninfected versus unexposed children in Malawi and Uganda persist through 60 months of age. **AIDS**, [s. l.], v. 36, n. 4, p. 573-582, 2022. doi: 10.1097/QAD.0000000000003122.

FRIEDRICH, L. *et al.* Transmissão vertical do HIV: uma revisão sobre o tema. **Boletim Científico de Pediatria**, [s. l.], v. 5, n. 3, p. 81-86, 2016.

FRIZZERA, D. C. *et al.* Late diagnosis and HIV infection in children attending a service of specialized care for pediatric AIDS in Brazil. **Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical**, [s. l.], v. 47, n. 1, p. 93-6, 2014. doi: 10.1590/0037-8682-1737-2013.

GARCIA, P. M. *et al.* Maternal levels of plasma human immunodeficiency virus type 1 RNA and the risk of perinatal transmission. Women and Infants Transmission Study Group. **New England Journal of Medicine**, [s. l.], v. 341, n. 6, p. 394-402, 1999. doi: 10.1056/NEJM199908053410602.

GILLEECE, D. Y. *et al.* British HIV Association guidelines for the management of HIV in pregnancy and postpartum 2018. **HIV Med**, [s. l.], v. 20, n. 3, p. s2-s85, 2019. <http://dx.doi.org/10.1111/hiv.12720>.

HOLZMANN, A. P. F. *et al.* Preventing vertical HIV virus transmission: hospital care assessment. **Revista Brasileira de Enfermagem**, [s. l.], v. 73, n. 3, p. e20190491, 2020. <http://dx.doi.org/10.1590/0034-7167-2019-0491>.

HUANG, K. Y. *et al.* Mother-to-child transmission of HIV: An 11-year experience in a single center and HIV prevention effectiveness in Taiwan. **Journal of the Formosan Medical Association**, [s. l.], v. 118, n. 8, p. 1211-1217, 2019. doi: 10.1016/j.jfma.2019.05.001.

JOHN, G. C.; KREISS, J. Mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1. **Revista Brasileira de Epidemiologia**, [s. l.], v. 18, n. 2, p. 149-157, 1996. doi: 10.1093/oxfordjournals.epirev.a017922.

JUMARE, J. *et al.* Growth among HIV-exposed uninfected compared with unexposed children in Nigeria. **Pediatric Infectious Disease Journal**, [s. l.], v. 38, n. 3, p. 280-286, 2019. doi: 10.1097/INF.0000000000002238.

KERR, S. J. *et al.* Neurodevelopmental outcomes in HIV-exposed-uninfected children versus those not exposed to HIV. **AIDS Care**, [s. l.], v. 26, n. 11, p. 1327-1335, 2014. doi: 10.1080/09540121.2014.920949.

KLINE, M. W. *et al.* A comparative study of human immunodeficiency virus culture, polymerase chain reaction and anti-human immunodeficiency virus immunoglobulin A antibody detection in the diagnosis during early infancy of vertically acquired human immunodeficiency virus infection. **Pediatric Infectious Disease Journal**, [s. l.], v. 13, n. 2, p. 90-94, 1994. doi: 10.1097/00006454-199402000-00002.

KOVACS, A. *et al.* Comparison of a rapid nonisotopic polymerase chain reaction assay with four commonly used methods for the early diagnosis of human immunodeficiency virus type 1 infection in neonates and children. **Pediatric Infectious Disease Journal**, [s. l.], v. 14, n. 11, p. 948-954, 1995. doi: 10.1097/00006454-199511000-00005.

LABUDA, S. M. *et al.* Rates of hospitalization and infection-related hospitalization among human immunodeficiency virus (HIV)-exposed uninfected children compared to HIV-unexposed uninfected children in the United States, 2007-2016. **Clinical Infectious Diseases**, [s. l.], v. 71, n. 2, p. 332-339, 2020. doi: 10.1093/cid/ciz820.

LAMBERT, J. S. *et al.* Performance characteristics of HIV-1 culture and HIV-1 DNA and RNA amplification assays for early diagnosis of perinatal HIV-1 infection. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, [s. l.], v. 34, n. 5, p. 512-519, 2003. doi: 10.1097/00126334-200312150-00011.

LAMPE, M. A. *et al.* Achieving elimination of perinatal HIV in the United States. **Pediatrics**, [s. l.], v. 151, n. 5, p. e2022059604, 2023. doi: 10.1542/peds.2022-059604.

LANE, C. E. *et al.* HIV-exposed, uninfected infants in Uganda experience poorer growth and body composition trajectories than HIV-unexposed Infants. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, [s. l.], v. 85, n. 2, p. 138-147, 2020. doi: 10.1097/QAI.0000000000002428.

LE ROUX, S. M. *et al.* Growth trajectories of breastfed HIV-exposed uninfected and HIV-unexposed children under conditions of universal maternal antiretroviral therapy: a prospective study. **Lancet Child Adolesc Health**, [s. l.], v. 3, n. 4, p. 234-244, 2019. doi: 10.1016/S2352-4642(19)30007-0.

LI, S. N. J. *et al.* Higher Hospitalization rates in children born HIV-exposed uninfected in british Columbia, Canada, Between 1990 and 2012. **Pediatric Infectious Disease Journal**, [s. l.], v. 41, n. 2, p. 124-130, 2022. doi: 10.1097/INF.0000000000003365.

LUZURIAGA, K.; MOFENSON, L. M. Challenges in the elimination of pediatric HIV-1 infection. **New England Journal of Medicine**, [s. l.], v. 374, n. 8, p. 761-770, 2016. doi: 10.1056/NEJMra1505256.

MADLALA, H. P. *et al.* Neurodevelopment of HIV-exposed uninfected children in Cape Town, South Africa. **PLoS One**, [s. l.], v. 15, n. 11, p. e0242244, 2020. doi: 10.1371/journal.pone.0242244.

MAKUWA, M. *et al.* Reliability of rapid diagnostic tests for HIV variant infection. **Journal of Virological Methods**, [s. l.], v. 103, n. 2, p. 183-190, 2002.

MINKOFF, H. *et al.* The relationship of the duration of ruptured membranes to vertical transmission of human immunodeficiency virus. **American Journal of Obstetrics and Gynecology**, [s. l.], v. 173, n. 2, p. 585-589, 1995. doi: 10.1016/0002-9378(95)90286-4.

NTOZINI, R. *et al.* Early child development in children who are HIV-exposed uninfected compared to children who are HIV-unexposed: observational sub-study of a cluster-randomized trial in rural Zimbabwe. **Journal of the International AIDS Society**, [s. l.], v. 23, n. 5, p. e25456, 2020. doi: 10.1002/jia2.25456.

NYEMBA, D. C. *et al.* Growth patterns of infants with in- utero HIV and ARV exposure in Cape Town, South Africa and Lusaka, Zambia. **BMC Global and Public Health**, [s. l.], v. 22, n. 1, p. 55, 2022. doi: 10.1186/s12889-021-12476-z.

PANEL on opportunistic infections in HIV-exposed and HIV-infected children. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-exposed and HIV- infected children. 2019. Disponível em: <https://clinicalinfo.hiv.gov/en/guidelines/hiv-clinical-guidelines-pediatric-opportunistic-infections/whats-new-guidelines>. Acesso em: 28 dez. 2023.

PHILLIPS, S. *et al.* Diagnosis of human immunodeficiency virus type 1 infection with different subtypes using rapid tests. **Clinical and Vaccine Immunology**, [s. l.], v. 7, n. 4, p. 698-699, 2000.

PILLAY, L. *et al.* Growth patterns and clinical outcomes in association with breastfeeding duration in HIV exposed and unexposed infants: a cohort study in KwaZulu Natal, South Africa. **BMC Pediatrics**, [s. l.], v. 21, n. 1, p. 183, 2021. doi: 10.1186/s12887-021-02662-8.

PISKE, M. *et al.* Neurodevelopmental outcomes and in-utero antiretroviral exposure in HIV-exposed uninfected children. **AIDS**, [s. l.], v. 32, n. 17, p. 2583-2592, 2018. doi: 10.1097/QAD.0000000000001985.

PRASITWATTANASEREE, S. *et al.* Influence of mother and infant zidovudine treatment duration on the age at which HIV infection can be detected by polymerase chain reaction in infants. **Antiviral Therapy**, [s. l.], v. 9, n. 2, p. 179-185, 2004.

PRENDERGAST, A. *et al.* Early virological suppression with three-class antiretroviral therapy in HIV-infected African infants. **AIDS**, [s. l.], v. 22, n. 11, p. 1333-1343, 2008. doi: 10.1097/QAD.0b013e32830437df.

PREVIATI, S. M.; VIEIRA, D. M.; BARBIERI, M. A importância do aconselhamento no exame rápido de HIV em gestantes durante o pré-natal. **Journal of Health & Biological Sciences**, [s. l.], v. 7, n. 1 (Jan-Mar), p. 75-81, 2019. <https://doi.org/10.12662/2317-3076jhbs.v7i1.2104.p75-81.2019>.

RAKUSAN, T. A.; PARROTT, R. H.; SEVER, J. L. Limitations in the laboratory diagnosis of vertically acquired HIV infection. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, [s. l.], v. 4, n. 2, p. 116-121, 1991.

REYNOLDS, S. J. *et al.* Evaluation of a rapid test for the detection of antibodies to human immunodeficiency virus type 1 and 2 in the setting of multiple transmitted viral subtypes. **International Journal of STD and AIDS**, [s. l.], v. 13, n. 3, p. 171-173, 2002. <https://doi.org/10.1258/0956462021924857>.

SEVENOAKS, T. *et al.* Association of maternal and infant inflammation with neurodevelopment in HIV-exposed uninfected children in a South African birth cohort. **Brain, Behavior, and Immunity**, [s. l.], v. 91, p. 65-73, 2021. doi: 10.1016/j.bbi.2020.08.021.

SMIT, P. W. *et al.* Systematic review of the use of dried blood spots for monitoring HIV viral load and for early infant diagnosis. **PLoS One**, [s. l.], v. 9, n. 3, p. e86461, 2014. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0086461>.

SMITH, C. *et al.* Immunologic and virologic factors associated with hospitalization in human immunodeficiency virus-exposed, uninfected infants in the United States. **Clinical Infectious Diseases**, [s. l.], v. 73, n. 6, p. 1089-1096, 2021. doi: [10.1093/cid/ciab272](https://doi.org/10.1093/cid/ciab272).

SPRINGER, P. E. *et al.* Neurodevelopmental and behavioural outcomes of HIV-exposed uninfected and HIV-unexposed children at 2-3 years of age in Cape Town, South Africa. **AIDS Care**, [s. l.], v. 32, n. 4, p. 411-419, 2020. doi: [10.1080/09540121.2019.1637506](https://doi.org/10.1080/09540121.2019.1637506).

SUDFELD, C. R. *et al.* Linear growth faltering among HIV-exposed uninfected children. **Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes**, [s. l.], v. 73, n. 2, p. 182-189, 2016. doi: [10.1097/QAI.0000000000001034](https://doi.org/10.1097/QAI.0000000000001034).

TAMHANE, M. *et al.* Analysis of the optimal cut-point for HIV-p24 antigen testing to diagnose HIV infection in HIV-exposed children from resource-constrained settings. **Journal of Clinical Virology**, [s. l.], v. 50, n. 4, p. 338-341, 2011. doi: [10.1016/j.jcv.2011.01.012](https://doi.org/10.1016/j.jcv.2011.01.012).

TARON-BROCARD, C. *et al.* Increased risk of serious bacterial infections due to maternal immunosuppression in HIV-exposed uninfected infants in a European country. **Clinical Infectious Diseases**, [s. l.], v. 59, n. 9, p. 1332-1345, 2014. doi: [10.1093/cid/ciu586](https://doi.org/10.1093/cid/ciu586).

TOBIN, N. H.; ALDROVANDI, G. M. Immunology of pediatric HIV infection. **Immunological Reviews**, [s. l.], v. 254, n. 1, p. 143-169, 2013. <http://dx.doi.org/10.1111/imr.12074>.

TOWNSEND, C. L. *et al.* Earlier initiation of ART and further decline in mother-to-child HIV transmission rates, 2000-2011. **AIDS**, [s. l.], v. 28, n. 7, p. 1049-1057, 2014. doi: [10.1097/QAD.0000000000000212](https://doi.org/10.1097/QAD.0000000000000212).

UNICEF. **Relatório global de resultados anuais de 2022**. Disponível em: <https://www.childrenandaids.org/learning-center-page>. Acesso em: 18 dez. 2023.

VAN DE PERRE, P. *et al.* Eliminating postnatal HIV transmission in high incidence areas: need for complementary biomedical interventions. **Lancet**, [s. l.], v. 397, n. 10281, p. 1316-1324, 2021. doi: [10.1016/S0140-6736\(21\)00570-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00570-5).

VINOT, C. *et al.* Placental transfer of maraviroc in an *ex vivo* human cotyledon perfusion model and influence of ABC Transporter expression. **Antimicrobial Agents and Chemotherapy**, [s. l.], v. 57, n. 3, p. 1415-1420, 2013. <http://dx.doi.org/10.1128/aac.01821-12>.

WEDDERBURN, C. J. *et al.* Association of maternal and child anemia with brain structure in early life in South Africa. **JAMA Network Open**, [s. l.], v. 5, n. 12, p. e2244772, 2022. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.44772.

WEDDERBURN, C. J. *et al.* Neurodevelopment of HIV-exposed uninfected children in South Africa: outcomes from an observational birth cohort study. **Lancet Child Adolesc Health**, [s. l.], v. 3, n. 11, p. 803-813, 2019. doi: 10.1016/S2352-4642(19)30250-0.

WHITE, M.; CONNOR, K. L. In Utero HIV Exposure and the early nutritional environment influence infant neurodevelopment: findings from an evidenced review and meta-analysis. **Nutrients**, [s. l.], v. 12, n. 11, p. 3375, 2020. doi: 10.3390/nu12113375.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. **HIV Reporting - Global update on the health sector response to HIV**. Geneva: WHO, 2014.

YEGANEH, N. *et al.* Infectious morbidity, mortality and nutrition in HIV-exposed, uninfected, formula-fed infants: results from the HPTN 040/PACTG 1043 trial. **Pediatric Infectious Disease Journal**, [s. l.], v. 37, n. 12, p. 1271-1278, 2018. doi: 10.1097/INF.0000000000002082.

7 ARTIGO

NEGATIVAÇÃO DE ANTI-HIV AOS 12 MESES EM LACTENTES EXPOSTOS AO VÍRUS DA IMUNODEFICIÊNCIA HUMANA: UM ESTUDO DE COORTE COM CRIANÇAS BRASILEIRAS

Amanda Milman Magdaleno¹, Luciana Friedrich^{1,2}, Maithe Antonello Ramos³, Andréa Lúcia Corso^{1,2}

1. Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brasil.
2. Departamento de Pediatria, Universidade Federal do Rio Grande do Sul; Serviço de Neonatologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brasil.
3. Programa de Residência Médica em Pediatria, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, Brasil.

RESUMO:

Introdução: Atualmente, observa-se um aumento significativo dos pacientes expostos verticalmente ao HIV no Brasil, apesar da queda das taxas de novas infecções por transmissão vertical (TV). É de extrema importância o uso adequado da terapia antirretroviral tanto para a mãe quanto para o recém-nascido (RN), além de uma definição precisa de qual é o melhor momento para o diagnóstico definitivo ou para a exclusão da infecção nos lactentes expostos a esse vírus. **Objetivo Geral:** Verificar a prevalência de testes de sorologia anti-HIV reagentes aos 12 meses de idade em lactentes expostos intraútero ao HIV. **Objetivos Específicos:** Comparar os pacientes de alto e baixo risco para TV em relação à negatificação do exame aos 12 meses. Verificar a associação dos fatores de risco neonatais e maternos relacionados à negatificação do anti-HIV aos 12 meses. **Métodos:** Estudo transversal aninhado em uma coorte, realizado no Serviço de Neonatologia e Ambulatório de Infectologia Pediátrica de um hospital terciário do sul do Brasil, referência para gestantes HIV positivas. A amostra foi constituída por nascidos vivos de mães soropositivas para HIV, nascidos no período de 1º de maio de 2020 a 31 de outubro de 2022. Foram excluídos os pacientes que não realizaram seguimento ambulatorial, os que não coletaram anti-HIV aos 12 meses de idade ou os confirmados como infectados. A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição. Durante o seguimento, conforme a rotina do ambulatório, todos os pacientes realizaram o teste Elisa anti-HIV aos 12 meses de idade. **Resultados:** Foi observado que 50 dos 80 casos analisados apresentavam o teste anti-HIV reagente aos 12 meses de idade, correspondendo a uma prevalência de positividade de 63,3% (1 caso foi excluído da análise por resultado indeterminado do anti-HIV). Houve mais RN de baixo risco (65,5%) com sororeversão do anti-HIV aos 12 meses, quando comparados aos de alto risco (34,5%). Foram analisadas as possíveis associações entre fatores de risco

maternos e do RN com a permanência da positividade do anti-HIV aos 12 meses de idade. Entre estas, o tratamento irregular e a carga viral (CV) materna elevada apresentaram um valor de p limítrofe ($p=0,084$ e $p=0,057$ respectivamente). **Conclusões:** Este estudo encontrou uma grande prevalência de pacientes com o teste Elisa anti-HIV reagente aos 12 meses (63,3%) e uma associação limítrofe com o tratamento e CV materna. Embora não tenha havido significância estatística, os RN de baixo risco para TV apresentaram uma negatificação do teste Elisa anti-HIV mais precoce quando comparados aos de alto risco. A coleta mais tardia, entre 15 e 18 meses, deve ser considerada.

Palavras-chave: Transmissão vertical. Vírus da Imunodeficiência Humana. Diagnóstico da Infecção pelo HIV. Anti-HIV. Lactentes.

ABSTRACT:

Introduction: Pediatric infection with Human Immunodeficiency Virus (HIV) was first documented in 1982, 18 months after the initial reports in adults. Currently, there is a notable increase in vertically exposed HIV patients in Brazil, despite a decline in vertical transmission (VT) rates. Therefore, the appropriate use of antiretroviral therapy for both mothers and newborns is crucial, along with a precise determination of the optimal timing for definitive diagnosis or exclusion of infection in infants exposed to the virus. **Objectives:** General: To assess the prevalence of reagent anti-HIV serology tests at 12 months of age in infants with intrauterine exposure to HIV. Specific: To compare high and low-risk VT patients concerning test negativity at 12 months. To Investigate associations between neonatal and maternal risk factors and anti-HIV negativity at 12 months. **Methods:** A cross-sectional study nested within a cohort was conducted in a Neonatology Service and Pediatric Infectious Disease Outpatient Clinic of a tertiary hospital in Southern Brazil, being this hospital a reference center for HIV-positive pregnant women. The study sample included HIV-positive mother's live babies born between May 1st, 2020, and October 31st, 2022. Patients without outpatient follow-up, those not tested for anti-HIV at 12 months, or those confirmed as infected were excluded. The research received ethical approval. As part of routine outpatient care, all patients underwent an anti-HIV Elisa test at 12 months. **Results:** Among the 80 cases analyzed, 50 presented reagent anti-HIV tests at 12 months, yielding a prevalence of 63.3% (one case was excluded due to an indeterminate anti-HIV result). More low-risk newborns (65.5%) showed anti-HIV seroreversion at 12 months compared to high-risk infants (34.5%). Possible associations between maternal and neonatal risk factors and the persistence of anti-HIV positivity at 12 months were analyzed. Among these, irregular treatment and elevated maternal viral load (VL) showed borderline significance ($p=0.084$ and $p=0.057$, respectively). **Conclusions:** This study identified a high prevalence of infants with reagent anti-HIV Elisa tests at 12 months (63.3%) and a borderline association with maternal treatment and VL. Although not statistically significant, low-risk VT newborns demonstrated earlier negativity of anti-HIV Elisa test compared to high-risk infants. Considerations should be given about later sample collect, probably between 15 and 18 months of life.

Keywords: Vertical Transmission. Human Immunodeficiency Virus. HIV Infection Diagnosis. Anti-HIV. Infants.

INTRODUÇÃO

A infecção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) nos pacientes pediátricos foi descrita pela primeira vez em 1982, 18 meses após o início dos casos relatados em adultos¹. Esta infecção pode ser considerada uma mazela de saúde pública e estima-se que o número de crianças infectadas pelo vírus, no mundo, tenha aumentado de 1,6 milhão em 2001 para 3,3 milhões em 2012². Em 2020, havia cerca de 37,5 milhões de pessoas infectadas, sendo que, destas, 1,7 milhão encontrava-se na faixa etária pediátrica³. Apesar disso, as taxas de transmissão vertical (TV), no mundo, apresentaram uma redução importante, de 23% em 2010 para 11% em 2022⁴.

Apesar do aumento significativo dos pacientes expostos verticalmente ao HIV, atualmente o Brasil apresenta queda nas taxas de novas infecções por TV, e isto se deve a melhorias no cuidado pré-natal, ao aumento do diagnóstico das gestantes, à utilização da Terapia Antirretroviral (TARV) durante a gestação e à profilaxia utilizada para os RN expostos^{5,6}. Do mesmo modo, com a chegada de novas tecnologias, são realizados aprimoramentos nas medidas de prevenção, seguimento e tratamento destas crianças⁷⁻⁹.

O Rio Grande do Sul (RS), em 2021, foi o estado com o maior número de casos de gestantes com infecção pelo HIV do Brasil, correspondendo a 8,4 casos para cada 1.000 nascidos vivos. Além disso, Porto Alegre é a capital com a maior taxa de detecção de gestantes com HIV, com 17,1 casos para cada 1.000 nascidos vivos, quase seis vezes maior do que a taxa nacional (3 casos por 1.000 nascidos vivos) e duas vezes maior do que a taxa do estado do RS¹⁰.

De acordo com o Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), de 2015 a 2022, foram notificados 54.804 casos de crianças expostas ao HIV no Brasil, sendo que, no ano de 2022, o RS foi o terceiro estado com mais notificações de crianças expostas, com 12,6% do total de casos, antecedido apenas por São Paulo, com 15,9% e Rio de Janeiro, com 12,8%. A notificação das crianças expostas deve ser realizada logo após o nascimento, para possibilitar o seu acompanhamento e profilaxia de forma adequada¹⁰.

A TV permanece sendo o modo mais frequente de contaminação pelo HIV na pediatria e, sem as devidas medidas de prevenção, as taxas de transmissão do vírus variam entre 15% a 45%³. O risco de TV do HIV é determinado principalmente pela

carga viral (CV) materna no 3º trimestre de gestação, pela contagem de células CD4 maternas, pelo uso adequado de TARV e pela via de parto¹¹. O uso adequado da TARV durante a gravidez, quando associado à CV materna indetectável após a segunda metade da gestação, reduz as taxas de TV de 30% para níveis menores de 1%. Sendo assim, a TARV deve ser administrada obrigatoriamente em todas as gestantes soropositivas para HIV no Brasil^{12,13}.

Atualmente, o Ministério da Saúde (MS) do Brasil publicou novas recomendações para o diagnóstico da exclusão da infecção pelo HIV em menores de 18 meses. De acordo com a Nota Informativa do MS do Brasil e da Secretaria de Vigilância em Saúde, através do Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis, em consonância com a Coordenação-Geral de Vigilância do HIV/AIDS e das Hepatites Virais, o diagnóstico definitivo da não-infecção pelo HIV nos pacientes com exposição vertical deve ser realizado através do teste ELISA anti-HIV aos 12 meses, ao invés dos 18 meses como era preconizado até então¹⁴.

O diagnóstico da criança não-infectada segue, assim, baseado na presença de pelo menos 2 CV indetectáveis (exceto a do nascimento), boas condições clínicas, bom desenvolvimento neuropsicomotor, sem evidência de patologias imunológicas e uma sorologia ELISA anti-HIV não-reagente aos 12 meses de idade. Caso o ELISA anti-HIV seja reagente nessa idade, ele deverá ser repetido aos 18 meses de vida¹⁴.

Tendo em vista que a passagem transplacentária de anticorpos maternos do tipo IgG pode manter os anticorpos circulantes presentes no sangue do lactente até os 18 meses e, em alguns casos, até os 24 meses de vida, aumenta-se consideravelmente a chance de resultados ainda reagentes com testagens do ELISA anti-HIV aos 12 meses, podendo causar ansiedade familiar referente ao suposto diagnóstico do vírus e aumento dos gastos públicos em saúde, devido à necessidade de novas coletas de exames laboratoriais confirmatórios¹⁵. Por isso, foi realizado esse estudo com o intuito de verificar a prevalência de negatificação dos testes de sorologia ELISA anti-HIV aos 12 meses (conforme novo protocolo do MS) para os expostos intraútero ao HIV.

METODOLOGIA:

Estudo transversal aninhado em uma coorte, realizado em um hospital terciário do sul do Brasil, referência para gestantes HIV positivas. A amostra foi constituída por nascidos vivos de mães soropositivas para HIV, nascidos entre o período de 1º de maio de 2020 e 31 de outubro de 2022. Foram excluídos aqueles que não realizaram seguimento neste hospital, os que nasceram fora do mesmo ou os que não coletaram teste anti-HIV aos 12 meses de vida. Pacientes infectados foram excluídos também.

Todos os RN expostos ao HIV tiveram sua primeira CV coletada durante a internação hospitalar, preferencialmente nas primeiras 48 horas de vida. O paciente foi considerado infectado se apresentasse 2 CV acima de 5.000 cópias/ml coletadas em momentos distintos. Após a alta, eram encaminhados ao Ambulatório de Infectologia Pediátrica em 7 a 14 dias, onde eram acompanhados. Novos exames de CV eram realizados com 6 semanas de vida e aos 3 ou 4 meses de vida, conforme o manual do MS brasileiro. O anti-HIV foi coletado aos 12 meses conforme a rotina¹⁴. A coleta de dados, referente aos resultados dos exames, foi realizada através de consulta em prontuário dos pacientes e conforme o seu seguimento ambulatorial, realizado pela equipe de pesquisa.

Foi realizado um cálculo amostral, com um n de 126 pacientes a serem incluídos, para uma diferença de 23% entre os lactentes de alto e baixo risco de TV na soropositividade do anti-HIV aos 12 meses, considerando-se um poder de 80% e uma significância de 5%.

As variáveis categóricas foram expressas em porcentagem e comparadas através do Teste Qui-quadrado de *Pearson* ou do Teste Exato de *Fisher*. As variáveis contínuas com distribuição normal foram expressas através de médias com o respectivo desvio-padrão e comparadas através do Teste T de *Student*. As variáveis contínuas sem distribuição normal foram expressas através de mediana com o respectivo intervalo interquartil (IQ 25% - 75%) e comparadas através do Teste de *Mann-Whitney*. O nível de significância estatística adotado foi de 5% ($p < 0,05$).

As informações foram coletadas por intermédio de revisão dos prontuários, mediante o Termo de Consentimento Para Uso de Dados de Prontuário da instituição. Este estudo não apresentou nenhuma intervenção adicional ao paciente. Os exames laboratoriais coletados fazem parte da rotina assistencial do Ambulatório de Infectologia Pediátrica e os resultados foram mantidos sob sigilo. O Termo de

Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) foi aplicado, pelas pesquisadoras, para todos os participantes que iniciaram as suas consultas ou que já estavam em acompanhamento no ambulatório, após a aceitação do projeto pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP). Foi solicitada dispensa do TCLE apenas para os casos nos quais o paciente já havia encerrado o seu acompanhamento ambulatorial.

Este estudo foi realizado de acordo com as diretrizes nacionais de pesquisa e não apresentou risco para os sujeitos da pesquisa, conforme a Resolução 466/2012. O projeto foi aprovado pelo CEP da instituição.

RESULTADOS:

No período entre 1º de maio de 2020 e 31 de outubro de 2022, houve um total de 80 pacientes nascidos na instituição, expostos e não-infectados (ENI) pelo HIV e que realizaram o seu acompanhamento no Ambulatório de Infectologia Pediátrica deste hospital. A média e o desvio padrão (DP) da idade materna foi de 29 (\pm 6,5) anos. Álcool, tabaco ou drogas ilícitas foram utilizados por 31,2% (n=25) das pacientes. Em relação ao pré-natal, 70 gestantes (87,5%) realizaram pelo menos 6 consultas durante a gestação e 32 (40%) apresentavam alguma comorbidade. Das gestantes com infecção, 11 delas (13,8%) tiveram sífilis. O diagnóstico do HIV foi confirmado na gestação em 15 pacientes (18,8%); as demais (n=65; 81,2%) já possuíam este diagnóstico previamente. O tratamento com TARV foi considerado irregular ou ausente em 18 gestantes (22,5%); 25 do total de gestantes (31,2%) apresentaram CV detectável no terceiro trimestre. As demais características maternas e obstétricas encontram-se na **Tabela 1**.

Tabela 1 – Dados demográficos: Características maternas

Variáveis	n=80
Idade (anos) – mediana (intervalo interquartil [IQ 25-75])	29 (25-34)
Número de consultas PN – n(%)	
< 6	10 (12,5)
≥ 6	70 (87,5)
Uso de drogas ilícitas, tabaco ou álcool – n(%)	
Não	55 (68,8)
Sim	25 (31,2)
Comorbidades – n(%)	
Nenhuma	48 (60,0)
DMG	18 (22,5)
PE	3 (3,8)
Neurológicas	1 (1,2)
Psiquiátricas	6 (7,5)
COVID-19	1 (1,2)
Tuberculose	3 (3,8)
Diagnóstico de HIV – n(%)	
Prévio à gestação	65 (81,2)
Na gestação	15 (18,8)
Tratamento HIV – n(%)	
Não tratou	5 (6,2)
Tratamento regular	62 (77,5)
Tratamento irregular ou incompleto	13 (16,3)
Carga viral no 3º trimestre – n(%)	
>1.000	6 (7,5)
Entre 500 e 1.000	0 (0,0)
Entre 40 e 499	10 (12,5)
<40	9 (11,2)
Indetectável	54 (67,5)
Desconhecida	1 (1,3)
CD4 no 3º trimestre – n(%)	
≥ 500	50 (62,5)
< 500	22 (27,5)
Desconhecido	8 (10,0)
Sorologias – n(%)	
Não-reagentes	67 (83,7)
Sífilis	11 (13,8)
Toxoplasmose	1 (1,2)
Hepatite B	1 (1,3)
Via de parto – n(%)	
Vaginal hospitalar	34 (42,5)
Cesáreo	45 (56,3)
Vaginal extra-hospitalar	1 (1,2)
Tempo de bolsa rota – n(%)	
No ato	35 (43,7)
<4 horas	19 (23,7)
Entre 4 e 18 horas	18 (22,5)
>18 horas	5 (6,3)
Desconhecido	3 (3,8)

Legenda: PN: Pré-natal. DMG: Diabetes Mellitus Gestacional. PE: Pré-eclâmpsia. COVID-19: Coronavírus 19. HIV: Vírus da Imunodeficiência Humana.

Em relação aos RN (**Tabela 2**), 36 (45%) apresentavam alto risco para a TV. Do total de 80 RN expostos, 24 (30%) necessitaram internação em Unidade de Neonatologia, sendo que, destes, 11 (13,8%) apresentaram algum grau de disfunção respiratória, 3 (3,8%) tiveram crise convulsiva, 2 (2,5%) internaram por sepse, 1 (1,3%) apresentou hipoglicemia, 1 (1,3%) restrição de crescimento intrauterino (CIUR), 1 (1,3%) enterocolite necrosante e 1 (1,3%) alergia à proteína do leite de vaca (APLV). Dos 8 pacientes (10,1%) com sorologias positivas, a maior prevalência foi de sífilis congênita (das 11 gestantes com sífilis, 4 delas não trataram ou trataram inadequadamente), correspondendo a 4 pacientes (5% do total), seguido de citomegalovírus congênito (3 pacientes; 3,7% do total). Todos os RN incluídos neste estudo possuíam todas as suas CV não detectadas ao longo do acompanhamento.

Tabela 2 – Dados demográficos: Características dos recém-nascidos expostos ao HIV

Variáveis	n=80
Idade gestacional (semanas) – mediana (intervalo interquartil [IQ 25-75])	39 (37,9-39,4)
Sexo – n(%)	
Masculino	36 (45,0)
Feminino	44 (55,0)
Peso ao nascer (gramas) – média ± DP	3047 ± 580
Adequação do peso à IG – n(%)	
AIG	64 (80,0)
PIG	13 (16,3)
GIG	3 (3,7)
Risco de transmissão vertical – n(%)	
Baixo risco	44 (55,0)
Alto risco	36 (45,0)
Tipo de profilaxia – n(%)	
AZT	46 (57,5)
AZT + 3TC + RAL	18 (22,5)
AZT + 3TC + NVP	5 (6,3)
AZT + NVP	11 (13,7)
Internação em UTI Neonatal – n(%)	
Não	56 (70,0)
Sim	24 (30,0)
Comorbidades – n(%)	
Não	60 (75,0)
Sim	20 (25,0)
Sorologias – n(%)	
Não-reagentes	72 (90,0)
Sífilis Congênita	4 (5,0)
Toxoplasmose Congênita	1 (1,3)
Citomegalovírus Congênito	3 (3,7)

Legenda: DP: desvio padrão. IG: idade gestacional. AIG: adequado para a idade gestacional. PIG: pequeno para a idade gestacional. GIG: grande para a idade gestacional. AZT: Zidovudina. 3TC: Lamivudina. RAL: Raltegravir. NVP: Nevirapina. UTI: Unidade de tratamento intensivo.

Após análise da amostra, foi possível constatar, conforme mostra a **Figura 1**, que 50 casos do total de 79 pacientes avaliados (1 paciente foi excluído desta análise por apresentar CV indeterminada) mantinham anti-HIV reagente aos 12 meses de vida, correspondendo a uma prevalência de positividade de 63,3%.

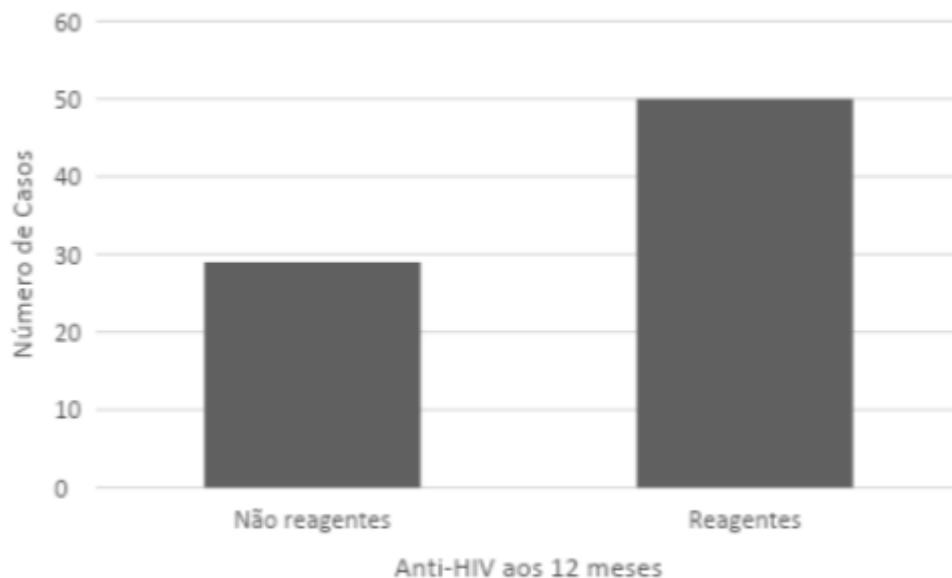


Figura 1 - Prevalência de Anti-HIV aos 12 meses

Na **Tabela 3**, são demonstradas as associações entre fatores de risco maternos e neonatais e a positividade do anti-HIV aos 12 meses. No grupo do resultado de anti-HIV negativo nesta faixa etária, 89,7% das mães realizaram tratamento adequado, enquanto que, no grupo do anti-HIV positivo, 30% delas não trataram ou realizaram tratamento irregular ($p=0,131$). No entanto, quando agrupadas as mães com tratamento regular *versus* tratamento irregular (ausente ou incompleto), este resultado de p tornou-se limítrofe ($p=0,084$).

Em relação aos valores de CV materna no 3º trimestre, no grupo do anti-HIV negativo aos 12 meses, 82,8% das mães apresentaram CV indetectável no momento do parto, enquanto que, no grupo do anti-HIV positivo, 40% delas apresentavam CV detectável ($p=0,136$). Quando agrupadas as mães com CV detectável (<40, 40-499 e >1.000) *versus* mães com CV indetectável, esta associação passa a ser limítrofe ($p=0,057$).

Quando comparados RN de alto e baixo risco para TV, observou-se que houve mais RN de baixo risco (65,5%) com sororeversão do anti-HIV aos 12 meses, quando comparados aos de alto risco (34,5%). Este resultado, no entanto, não atingiu significância estatística.

As demais associações com fatores de risco maternos ou do RN não foram significativas.

Tabela 3 – Associações com a positividade do anti-HIV aos 12 meses

Variáveis	Anti-HIV Negativo	Anti-HIV Positivo	p
Número de consultas PN – n=79(%)			0,564*
< 6	3 (10,3)	7 (14,0)	
≥ 6	26 (89,7)	43 (86,0)	
Uso de drogas ilícitas, tabaco ou álcool – n=79(%)			0,400*
Sim	7 (25,9)	18 (34,6)	
Não	20 (74,1)	34 (65,4)	
Diagnóstico de HIV – n=79(%)			0,825*
Prévio à gestação	23 (79,3)	42 (84,0)	
Na gestação	6 (20,7)	8 (16,0)	
Tratamento HIV materno– n=79(%)			0,131*
Não tratou	1 (3,4)	4 (8,0)	
Tratamento regular	26 (89,7)	35 (70,0)	
Tratamento irregular	2 (6,9)	11 (22,0)	
Carga viral no 3º trimestre – n=79(%)			0,136*
>1.000	2 (6,9)	4 (8,0)	
Entre 40 e 499	1 (3,4)	9 (18,0)	
<40	2 (6,9)	7 (14,0)	
Indetectável	24 (82,8)	29 (58,0)	
Desconhecida	0 (0,0)	1 (2,0)	
CD4 no 3º trimestre – n=79(%)			0,380*
≥ 500	21 (70,0)	28 (57,2)	
< 500	6 (20,0)	16 (32,6)	
Desconhecido	3 (10,0)	5 (10,2)	
STORCH materno – n=79(%)			0,751*
Sim	4 (14,3)	7 (13,7)	
Não	24 (85,7)	44 (86,3)	
Risco de transmissão vertical – n=79(%)			0,203*
Baixo risco	19 (65,5)	24 (48,0)	
Alto risco	10 (34,5)	26 (52,0)	
Tipo de profilaxia do RN – n=79(%)			0,617*
AZT	18 (62,2)	27 (54,0)	
AZT + 3TC + RAL	5 (17,2)	13 (26,0)	
AZT + 3TC + NEV	1 (3,4)	4 (8,0)	
AZT + NEV	5 (17,2)	6 (12,0)	
Comorbidades do RN – n=79(%)			0,651*
Sim	6 (20,7)	14 (28,0)	
Não	23 (79,3)	36 (72,0)	
Sorologias Positivas do RN – n=79(%)	2 (6,9)	6 (12,0)	0,703**

* Teste qui-quadrado de Pearson; ** Teste exato de Fisher. Se agrupados todos os níveis da carga viral em relação ao indetectável, a associação com anti-HIV fica limítrofe ($p=0,057$). Em relação ao tratamento, se agrupados os não tratados e tratados de forma irregular, a associação também passa a ser limítrofe ($p=0,084$).

DISCUSSÃO:

No período entre 1º de maio de 2020 e 31 de outubro de 2022, foram acompanhados no Ambulatório de Infectologia Pediátrica de um hospital terciário do sul do Brasil, referência para gestantes com HIV, um total de 80 pacientes ENI pelo HIV. Após a análise desta amostra, constatamos que uma parcela significativa dos pacientes ainda possuía o teste anti-HIV reagente aos 12 meses de idade, correspondendo a 50 dos 79 casos (1 paciente foi excluído desta análise por apresentar CV indeterminada), com uma prevalência de positividade de 63,3%. Os fatores de risco maternos e neonatais não estiveram significativamente associados com a positividade do anti-HIV aos 12 meses. No entanto, ao agruparmos as mães não tratadas ou com tratamento irregular para o HIV, observamos uma associação limítrofe com a positividade do HIV aos 12 meses. O mesmo ocorreu em relação aos valores de CV materna detectáveis comparados aos valores de CV indetectáveis.

O diagnóstico sorológico da infecção pelo HIV na infância é dificultado pela passagem de anticorpos do tipo IgG maternos que resultam em sorologias reagentes e anticorpos remanescentes na circulação do lactente por até 18 a 24 meses de idade¹⁶. Devido a este fato, são escassos os estudos com coleta do anti-HIV antes desta faixa etária¹⁷. Em um estudo realizado na Europa, em 1988, com um total de 234 crianças ENI, a idade média de perda de anticorpos maternos foi de 10,3 meses, com uma criança não infectada tendo apresentado anticorpos maternos detectáveis ainda após os 18 meses de idade¹⁸. Em contrapartida à Europa, em um estudo realizado na Tailândia, 14% dos pacientes expostos não realizaram a sororeversão ainda após os 18 meses de idade¹⁹.

O teste de anticorpos anti-HIV não deve ser utilizado para o diagnóstico da infecção pelo HIV nas crianças menores de 18 meses de vida devido à presença dos anticorpos maternos que ultrapassam a placenta²⁰. A maioria dos lactentes ENI realiza a sororeversão entre os 15 e os 18 meses, mas, em alguns casos, a sororeversão mais tardia pode acontecer. Alguns fatores que influenciam este atraso são o estágio materno da doença e a sensibilidade do teste realizado²¹. Dados recentes associaram a sororeversão tardia ao uso de inibidores de protease pelas gestantes durante o pré-natal²².

Segundo o *Guideline* Europeu publicado em 2023 no EACS (*European Aids Clinical Society*), os testes de Reação em Cadeia de Polimerase (PCR) são realizados

ao nascimento, 2 semanas após a interrupção da profilaxia com TARV nos RN (6 semanas de vida) e aos 3 meses de idade. A sorologia para o HIV é realizada somente aos 2 anos para confirmar a perda de anticorpos maternos²³. Outros três estudos referem que os testes de antígeno e anticorpo (anti-HIV) não devem ser utilizados em crianças com menos de 18 meses, já que os pacientes com exposição perinatal podem apresentar anti-HIV materno residual até 18 a 24 meses²⁴⁻²⁶.

Os testes sorológicos identificam o antígeno ou o anticorpo gerado após uma resposta imune à infecção pelo HIV e são utilizados como parte dos testes para o diagnóstico em crianças com mais de 18 meses a nível mundial. O anticorpo materno contra o HIV é transferido de forma passiva ao feto no período da gestação através da placenta. Os exames sorológicos, como o anti-HIV, não são capazes de identificar se estes anticorpos são maternos ou se são produzidos pelo próprio RN e, por isso, outros exames que detectam o vírus, como a CV, são fundamentais para diagnosticar a infecção antes desse período²⁷⁻³⁰.

Segundo o *Guideline* utilizado nos Estados Unidos sobre as recomendações do uso de antirretrovirais na gestação e a redução da TV do HIV, os exames de CV são utilizados em crianças menores de 18 meses e com exposição perinatal ao HIV e os testes de anticorpos e antígeno (anti-HIV) não são utilizados nessa idade. Para os pacientes entre 18 e 24 meses são recomendados os testes de anticorpos do HIV³¹.

Conforme o *Guideline* da Associação Britânica para o manejo da infecção pelo HIV em gestantes, publicado em 2018 (*British HIV Association guidelines for the management of HIV infection in pregnant women*), a perda de anticorpos maternos contra o HIV é geralmente observada entre os 18 e os 24 meses de idade nos lactentes ENI. O teste anti-HIV deve ser utilizado na confirmação da perda dos anticorpos maternos, pois eles são muito sensíveis e podem permanecer positivos até os 2 anos de idade³².

Tendo em vista que a passagem transplacentária de anticorpos maternos do tipo IgG pode manter os anticorpos circulantes presentes no sangue do lactente até os 18 meses e, em alguns casos, até os 24 meses de vida, aumenta-se consideravelmente a chance de resultados ainda positivos com testagens do anti-HIV aos 12 meses, causando ansiedade familiar referente ao suposto diagnóstico do vírus e aumento dos gastos públicos em saúde devido à necessidade de novas coletas de exames laboratoriais confirmatórios¹⁵.

O estudo atual, descrito neste artigo, é uma pesquisa inédita no nosso país, sendo o primeiro estudo brasileiro a avaliar a prevalência de negatificação do anti-HIV aos 12 meses. Desde 2021, os pacientes ENI têm realizado os testes de anti-HIV em todo o Brasil aos 12 meses de idade, a partir de uma mudança no protocolo do MS. Neste mesmo ano, o Rio Grande do Sul (RS) foi o estado com maior número de casos de gestantes com infecção pelo HIV do Brasil, correspondendo a 8,4 casos para cada 1.000 nascidos vivos, sendo Porto Alegre a capital com maior taxa de detecção de gestantes com HIV, com 17,1 casos a cada 1.000 nascidos vivos, quase 6 vezes maior do que a taxa nacional (3 casos por 1.000 nascidos vivos) e 2 vezes maior que a taxa do estado do RS. De acordo com o Sistema de Informação de Agravos de Notificação (SINAN), no ano de 2022, o RS foi o terceiro estado com mais notificações de crianças expostas, com 12,6%, antecedido apenas por São Paulo, com 15,9% e Rio de Janeiro, com 12,8%³³. Portanto, essa é uma mazela importante no nosso país e, principalmente no nosso estado e capital, tornando esse estudo de fundamental relevância em termos de saúde pública¹⁰.

Apesar disso, o estudo apresenta também algumas limitações, como o número de pacientes avaliados, visto que o n calculado não foi atingido. Possivelmente com uma amostra maior, poderíamos ter encontrado associações significativas entre a persistência do anti-HIV reagente aos 12 meses e os principais fatores de risco maternos e neonatais estudados. Além disso, a amostra estudada pertence, em sua maioria, a uma população desfavorecida do ponto de vista socioeconômico, com dificuldades para manter o acompanhamento ambulatorial regular, moradias muito afastadas e muitas vezes preferência em acompanhar em outros serviços mais próximos às suas residências.

Se compararmos a nossa população do estado à de outros estados ou principalmente à de países desenvolvidos, apresentamos um perfil de pacientes muito diferente, vivendo muitas vezes em extrema pobreza, alguns com ausência de saneamento básico ou de condições mínimas de saúde. Desta forma, na nossa população, com alta prevalência de gestantes soropositivas para HIV e de lactentes expostos, talvez a idade de 12 meses não seja o momento ideal para a coleta do anti-HIV, como foi demonstrado em nossos resultados, com prevalência de positividade de 63,3% entre os pacientes analisados. Entretanto, uma parcela significativa dos pacientes (41,8%) apresentou resultados reagentes fracos (correspondendo a índices menores ou iguais a 10), indicando uma alta probabilidade de negatificação do exame em um curto período, possivelmente entre 15 e 18 meses de vida, corroborando com

os dados da literatura. Além disso, um resultado de um teste de diagnóstico supostamente reagente, depois de várias CV não-detectadas, pode causar estresse e ansiedade familiar, que muitas vezes poderiam ser evitados com a coleta mais tardia do exame. Além disso, muitos destes pacientes que acompanham no nosso ambulatório não possuem outro acompanhamento pediátrico, sendo provavelmente benéfico para os mesmos manter as consultas ambulatoriais por um período mais prolongado.

8 CONCLUSÕES

A prevalência de testes de anti-HIV reagentes aos 12 meses de idade nos pacientes expostos intraútero e não-infectados pelo HIV, que nasceram no HCPA e acompanharam no Ambulatório de Infectologia Pediátrica deste hospital, foi de 63,3% no período de 1º de maio de 2020 a 31 de outubro de 2022.

Houve um número maior de RN de baixo risco para TV (65,5%) com sororeversão do anti-HIV aos 12 meses, quando comparados aos RN de alto risco (34,5%). Este resultado não se mostrou estatisticamente significativo, mas é impactante em termos de saúde pública.

Em relação às associações dos fatores de risco neonatais e maternos com a negatificação do anti-HIV aos os 12 meses, nenhum deles apresentou significância estatística; porém, ao agruparmos as mães não tratadas ou com tratamento irregular, obtivemos uma significância estatística limítrofe. O mesmo ocorreu quando agrupadas as mães com CV detectável comparadas às com CV indetectável. Estes fatores talvez pudessem ser estatisticamente significativos se a amostra fosse maior.

9 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Após a análise da amostra estudada, pode-se constatar que grande parcela dos pacientes aos 12 meses de idade ainda apresentam o teste anti-HIV reagente, o que pode causar repercussões do ponto de vista psicológico e social para as famílias, gerando ansiedade diante da possibilidade do diagnóstico do HIV, além de gastos desnecessários de coleta de exames em termos de saúde pública. Portanto, uma maneira de atenuar esta problemática, seria coletar o exame entre 15 e 18 meses, período em que é esperado que ocorra a sororeversão e que os anticorpos maternos já não estejam mais circulantes no lactente exposto ao HIV, reduzindo o número de coletas, os gastos públicos e a ansiedade familiar. Seria importante a realização do seguimento deste trabalho com coleta aos 15 e aos 18 meses para avaliar a negatificação do anti-HIV. Desta forma, poderíamos definir melhor qual o momento ideal para a realização do exame.

REFERÊNCIAS

1. World Health Organization. HIV Reporting - Global update on the health sector response to HIV. Geneva: WHO, 2014.
2. Abdollahi A, Saffar H. The Diagnosis of HIV Infection in Infants and Children. *Iran J Pathol.* 2016 Spring;11(2):89-96. PMID: 27499768; PMCID: PMC4939637.
3. Amin O, Powers J, Bricker KM, Chahroudi A. Understanding Viral and Immune Interplay During Vertical Transmission of HIV: Implications for Cure. *Front Immunol.* 2021 Oct 21;12:757400. doi: 10.3389/fimmu.2021.757400.
4. Unicef. Relatório Global de Resultados Anuais de 2022. Disponível em: <https://www.childrenandaids.org/learning-center-page>.
5. Previati SM, Vieira DM, Barbieri M. A importância do aconselhamento no exame rápido de HIV em gestantes durante o pré-natal. *J Health & Biological Sciences.* 2018;7(1):75-81. doi: <https://doi.org/10.12662/2317-3076jhbs.v7i1.2104.p75-81.2019>.
6. Evans C, Jones CE, Prendergast AJ. HIV-exposed, uninfected infants: new global challenges in the era of paediatric HIV elimination. *Lancet Infect Dis.* 2016 Jun;16(6):e92-e107. doi: 10.1016/S1473-3099(16)00055-4.
7. Holzmann APF, Silva CSO, Soares JAS, Vogt SE, Alves CR, Taminatto M, et al. Preventing vertical HIV virus transmission: hospital care assessment. *Rev Bras Enferm.* 2020;73(3):e20190491. <https://doi.org/10.1590/0034-7167-2019-0491>.
8. Mayer KH, Pape JW, Wilson P, Diallo DD, Saavedra J, Mimiaga MJ, et al. Multiple determinants, common vulnerabilities, and creative responses: addressing the AIDS pandemic in diverse populations globally. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2012 Aug 1;60 Suppl 2(0 2):S31-4. doi: 10.1097/QAI.0b013e31825c16d9.
9. PEREIRA GFM, Pimenta MC, Giozza SP, Caruso AR, Bastos FI, Guimarães MDC. HIV/aids, hepatites virais e outras IST no Brasil: tendências epidemiológicas. *Rev Bras Epidemiol.* 2019;22(Suppl 1):e190001. doi: 10.1590/1980-549720190001.supl.1.
10. Brasil. Boletim Epidemiológico: HIV/Aids. Secretaria de Vigilância em Saúde. Brasília: Ministério da Saúde; 2022.
11. Acosta LMW, Gonçalves TR, Barcellos NT. Coinfecção HIV/sífilis na gestação e transmissão vertical do HIV: um estudo a partir de dados da vigilância epidemiológica. *Rev Panam Salud Publica.* 2016;40:43542.
12. Brasil. 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. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Manejo da Infecção pelo HIV em Adultos. Brasília: MS; 2018.
13. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos em Saúde. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias e Inovações em Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para Prevenção da Transmissão Vertical do HIV, Sífilis e Hepatites Virais. Brasília: MS; 2020.
14. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Doenças de Condições Crônicas e Infecções Sexualmente Transmissíveis. Nota informativa nº 20/2020. SEI/MS - 0017521668.
15. Tobin NH, Aldrovandi GM. Immunology of pediatric HIV infection. *Immunol Rev.* 2013 Jul;254(1):143-69. doi: 10.1111/imr.12074.

16. Wang XP, Paul M, Tetali S, Abrams E, Bamji M, Gulick L, et al. Improved specificity of in vitro anti-HIV antibody production: implications for diagnosis and timing of transmission in infants born to HIV-seropositive mothers. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 1994 Jun;10(6):691-9. doi: 10.1089/aid.1994.10.691.
17. Wu G, Zaman MH. Low-cost tools for diagnosing and monitoring HIV infection in low-resource settings. *Bull World Health Organ*. 2012 Dec 1;90(12):914-20. doi: 10.2471/BLT.12.102780.
18. Mother-to-child transmission of HIV infection. The European Collaborative Study. *Lancet*. 1988 Nov 5;2(8619):1039-43. PMID: 2903276.
19. Gutierrez M, Ludwig DA, Khan SS, Chaparro AA, Rivera DM, Cotter AM, et al. Has highly active antiretroviral therapy increased the time to seroreversion in HIV exposed but uninfected children? *Clin Infect Dis*. 2012 Nov;55(9):1255-61. doi: 10.1093/cid/cis662.
20. Brown E, Chi BH, Read JS, Taha TE, Sharma U, Hoffman IF, et al. Determining an optimal testing strategy for infants at risk for mother-to-child transmission of HIV-1 during the late postnatal period. *AIDS*. 2008 Nov 12;22(17):2341-6. doi: 10.1097/QAD.0b013e328317cc15.
21. Working group on antiretroviral therapy and medical management of hiv-infected children. Guidelines for the use of antiretroviral agents in pediatric HIV infection. 2000 Jan 7. [cited 2018 Sept 25]. Available from: Available from: <https://clinicalinfo.hiv.gov/sites/default/files/guidelines/documents/pediatric-arv/guidelines-pediatric-arv.pdf>. 23 Guideline Europeu 2023 EACS - European AIDS Clinical Society.
22. Chatpornvorarux S, Maleesatharn A, Rungmaitree S, Wittawatmongkol O, Phongsamart W, Lapphra K, et al. Delayed Seroreversion in HIV-exposed Uninfected Infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2019 Jan;38(1):65-9. doi: 10.1097/INF.0000000000002196.
23. Guideline Europeu 2023 EACS - European AIDS Clinical Society.
24. Tamhane M, Gautney B, Shiu C, Segaren N, Jeannis L, Eustache C, et al. Analysis of the optimal cut-point for HIV-p24 antigen testing to diagnose HIV infection in HIV-exposed children from resource-constrained settings. *J Clin Virol*. 2011 Apr;50(4):338-41. doi: 10.1016/j.jcv.2011.01.012.
25. Wessman MJ, Theilgaard Z, Katzenstein TL. Determination of HIV status of infants born to HIV-infected mothers: a review of the diagnostic methods with special focus on the applicability of p24 antigen testing in developing countries. *Scand J Infect Dis*. 2012 Mar;44(3):209-15. doi: 10.3109/00365548.2011.627569.
26. Bhowan K, Sherman GG. Performance of the first fourth-generation rapid human immunodeficiency virus test in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2013 May;32(5):486-8. doi: 10.1097/INF.0b013e31827b4775.
27. Chantry CJ, Cooper ER, Pelton SI, Zorilla C, Hillyer GV, Diaz C. Seroreversion in human immunodeficiency virus-exposed but uninfected infants. *Pediatr Infect Dis J*. 1995 May;14(5):382-7. doi: 10.1097/00006454-199505000-00009.
28. Rakusan TA, Parrott RH, Sever JL. Limitations in the laboratory diagnosis of vertically acquired HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* (1988). 1991;4(2):116-21. PMID: 1987348.
29. Makuwa M, Souquière S, Niangui MT, Rouquet P, Apetrei C, Roques P, et al. Reliability of rapid diagnostic tests for HIV variant infection. *J Virol Methods*. 2002 May 16;103(2):183-90. doi: 10.1016/s0166-0934(02)00026-5.

30. Phillips S, Granade TC, Pau CP, Candal D, Hu DJ, Parekh BS. Diagnosis of human immunodeficiency virus type 1 infection with different subtypes using rapid tests. *Clin Diagn Lab Immunol*. 2000 Jul;7(4):698-9. doi: 10.1128/CDLI.7.4.698-699.2000.
31. Recommendations for the Use of Antiretroviral Drugs During Pregnancy and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States - Clinical Info HIV.gov. 2023 Jan 31.
32. Gilleece DY, Tariq DS, Bamford DA, Bhagani DS, Byrne DL, Clarke DE, et al. British HIV Association guidelines for the management of HIV in pregnancy and postpartum 2018. *HIV Med*. 2019 Mar;20 Suppl 3:s2-s85. doi: 10.1111/hiv.12720.
33. Brasil. Ministério da saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Boletim Epidemiológico de HIV/Aids. 2022. Brasília: Ministério da Saúde; 2022.

ANEXO A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você e seu bebê estão sendo convidados a participar do projeto de pesquisa “Negativação de anti-HIV aos 12 meses em lactentes expostos e não-infectados em ambulatório de infectologia pediátrica de hospital terciário”, que tem como objetivo avaliar a negativação do exame de anticorpos anti-HIV coletado aos 12 meses nos pacientes deste ambulatório.

Esse estudo está sendo realizado para avaliar os resultados laboratoriais do teste anti-HIV coletado aos 12 meses (conforme orientação do Ministério da Saúde), e ponderar a necessidade de nova coleta aos 15 ou 18 meses para esses pacientes.

Se você aceitar participar da pesquisa, os procedimentos envolvidos em sua participação são os seguintes:

- Permitir a consulta de algumas informações do seu prontuário e do prontuário do seu bebê. Serão verificadas informações sobre a gestação, o parto e o acompanhamento do recém-nascido até a alta ambulatorial;
- Permitir o acesso, por meio do prontuário do seu bebê, ao resultado dos exames de anti-HIV coletados.

Dentre os benefícios da sua participação, estão a redução de coletas de exames desnecessários, com redução da ansiedade familiar e dos gastos públicos e a antecipação das altas ambulatoriais, conforme o resultado.

Sua participação no estudo é totalmente voluntária. Você tem a liberdade de se recusar a participar ou retirar o seu consentimento, em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo à continuidade de tratamento de seu bebê na instituição. Não haverá nenhuma forma de despesa para participar da pesquisa, assim como não haverá remuneração pela sua participação.

Caso ocorra alguma intercorrência ou dano, resultante de sua participação na pesquisa, você e seu bebê receberão todo o atendimento necessário, sem nenhum custo pessoal.

Rubrica do participante _____

Rubrica do pesquisador _____

Os dados coletados durante a pesquisa serão sempre tratados confidencialmente. Os resultados serão apresentados de forma conjunta, sem a identificação dos participantes, ou seja, nem o seu nome e nem o de seu bebê aparecerão na publicação dos resultados.

Qualquer dúvida que o participante tiver a respeito de procedimentos, riscos, benefícios e outros assuntos relacionados à pesquisa, pode ser perguntada à pesquisadora (Dra Luciana Friedrich – telefone do Serviço de Neonatologia: 51 3359.8794) ou ao Comitê de Ética do HCPA (Av. Protásio Alves, 211 - Portão 4, 5º andar do Bloco C - Rio Branco - Porto Alegre/RS, CEP 90410-000. Email: cep@hcpa.edu.br. Telefone (51) 33596246, de segunda à sexta, das 8h às 17h), antes, durante ou após a pesquisa.

Eu, _____, declaro que fui informado(a) dos objetivos, justificativas e procedimentos a serem realizados nesta pesquisa de forma clara e detalhada. As minhas dúvidas foram respondidas e sei que poderei solicitar novos esclarecimentos a qualquer momento.

Esse termo é assinado em duas vias, sendo uma para o participante e outra para os pesquisadores.

Local e data: _____

Nome do paciente: _____

Nome do responsável: _____

Assinatura do responsável: _____

Nome do pesquisador: _____

Assinatura do pesquisador: _____