

Tese de Mestrado Integrado em Medicina

Crianças e Adolescentes VIH positivas: Avaliação de parâmetros antropométricos e imuno-hematológicos, numa população de Guiné-Bissau.

Ana Maria Esteves de Carvalho

mim08171@icbas.up.pt

Orientador(a): Prof. Dra. Margarida Maria Dos Santos Guedes Carolino.

Coorientador(a): Prof. Dra. Maria Guilhermina Ferreira de Sá Reis Veloso.

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar
Universidade do Porto

Maio, 2018

Crianças e Adolescentes VIH positivas: Avaliação de parâmetros antropométricos e imuno-hematológicos, numa população de Guiné-Bissau.

Artigo Original

Maio, 2018

Tese de Mestrado Integrado em Medicina

Autor: Ana Maria Esteves de Carvalho

Número de Aluno: 200803316

Orientação: Prof. Dra. Margarida Maria Dos Santos Guedes Carolino.

Título Profissional: Professor(a) Auxiliar Convidado (a).

Coorientação: Prof. Dra. Maria Guilhermina Ferreira de Sá Reis Veloso.

Título Profissional: Professor(a) Auxiliar Convidado (a).

Agradeço a disponibilidade da direção do Hospital do *Mal de Hassen* – Cumura, Guiné – Bissau, em permitir a realização do presente trabalho. A toda a equipa médica e de enfermagem do Serviço de Pediatria que, de forma tão prestável, facilitou o seu desenvolvimento. Em especial, à Prof. Dra. Alice Ferreira, tutora em todo este processo.

Ao Professor Doutor Carlos Vasconcelos, agradeço o voto de confiança e colaboração durante o estudo no terreno. Igualmente, expresso o meu agradecimento à Prof. Dra. Margarida Maria Dos Santos Guedes Carolino, por toda a dedicação e forma entusiasta com que acompanhou o projeto desde o início. Também à Prof. Dra. Maria Guilhermina Ferreira de Sá Reis Veloso, agradeço o acompanhamento e apoio.

Aos amigos e, principalmente, à família por partilharem o mesmo entusiasmo.

“As crianças são as flores da nossa luta e a razão principal do nosso combate.”

Amílcar Cabral

Dedicado a Carla Malú,

Pudesse a humanidade dar-te tempo, sei que o usarias para crescer, para te tornares forte, como és, que mulher serias! Vejo em ti as meninas que somos, sei que quando crescida triunfarias, porque esse é o fado daqueles como tu. Não baixas os braços, nunca, em hora nenhuma. Os teus olhos brilham à novidade, facilmente atinges conquistas e rapidamente partes para novas descobertas.

Pudesse a humanidade dar-te tempo, cresceríamos juntos. Pudesses tu ler este texto, pudera a humanidade ensinar-te a ler.

Com o teu sorriso iluminas o mundo, com a luz dos teus olhos mostras o caminho, pudesse a humanidade ver-te. Tivéssemos nós em lugares oposto e serias líder, lembrar-se-iam de ti. Que pena seres um resultado de um país quebrado, de um vírus inventado, de um preconceito enraizado. Pudesse a humanidade falar-te e eu pergunto-me o que te diria.

Resumo

A taxa de prevalência do VIH/SIDA na Guiné-Bissau é das mais altas da África Ocidental. Alterações hematológicas relacionadas com a infeção pelo VIH, têm vindo a ser associadas a situações de baixo peso, comprovando-se que a suplementação com nutrientes em crianças VIH negativas é capaz de as corrigir muito mais rapidamente.

O presente estudo pretende avaliar parâmetros imunológicos e hematológicos num grupo de crianças VIH positivas da Guiné-Bissau, antes e após a implementação da TARV, correlacionando-os com o seu estado nutricional.

Métodos: *A amostra em estudo contempla 100 crianças e adolescentes VIH positivas, caracterizada de acordo com dados sociodemográficos, antecedentes familiares e pessoais. Procedeu-se à avaliação do seu estadiamento clínico e imunológico sem tratamento instituído, assim como averiguação do esquema TARV instituído, para cada elemento da amostra. Na avaliação e comparação de parâmetros imuno-hematológicos com a instituição da TARV, assim como a sua correlação com parâmetros antropométricos, foi necessário reduzir a amostra a 66 elementos.*

Resultados: *A anemia foi a alteração hematológica mais prevalente, a maioria apresenta anemia moderada quer antes (74.14%, N= 43), quer após implementação da TARV (21.16%, N=11), com uma redução da anemia severa de 5.91% no período pós TARV. Verifica-se uma maior incidência da anemia hipocrómica microcítica (69.23%, N = 36) antes da instituição da TARV, com alteração para anemia hipocrómica macrocítica (68.89%, N = 31) após a instituição da terapêutica.*

Diferenças estatisticamente significativas entre o período com e sem TARV foram obtidas, com tendência para um aumento dos valores de hemoglobina, hematócrito, VGM e MCH, enquanto a MCHC diminui significativamente com a implementação do tratamento. O tempo em TARV revelou estar correlacionado com o aumento do hematócrito ($p = 0.003$, $r = 0.393$) e VGM ($p = 0.001$, $r = 0.463$).

Após início da TARV a trombocitose e linfocitose são mais frequentes e uma menor tendência à leucocitose também ocorrem no período com tratamento. A ocorrência de neutropenia duplica (32.10%), embora a maioria apresente valores dentro da normalidade (62.50%).

A avaliação dos linfócitos T-CD4⁺ demonstra um aumento do número de casos de imunossupressão não significativa, sendo menos frequentes os estádios de imunossupressão severa. A correlação entre linfócitos T- CD4⁺ e hemoglobina, não se demonstrou significativa.

A avaliação nutricional demonstra que a maioria das crianças e adolescentes (88.2%) apresentam um estado nutricional apropriado para o sexo e idade. O aumento do tempo em TARV correlaciona-se com o aumento do peso e com o aumento do IMC destas crianças e adolescentes.

Conclusão: *Os resultados suportam o benefício da avaliação e tratamento nutricional, assim como do rastreio das alterações imuno-hematológicas no decurso do tratamento ARV, potenciando a resposta ao tratamento.*

Palavras-chave: VIH, TARV, Crianças, Adolescentes, Estadiamento clínico, Alterações hematológicas, Antropometria, Estado Nutricional.

Abstract

The incidence rate of HIV/AIDS in Guinea-Bissau is one of the highest in western Africa, currently occupying the sixth position. Moreover, infant mortality is the highest in the world, in the most majority of the cases due to avoidable reasons. However, its causal relation with HIV infection is still unknown, mostly due to low compliance to diagnostic tests.

Hematological changes related to HIV infection have been linked to low weight, thus supporting that nutrient supplementation to HIV negative children can exert positive results much faster.

The aim of this study is to evaluate immunological and hematological parameters in a group of HIV positive children from Guinea-Bissau, before and after implementation of HAART, and correlate such parameters to their nutritional state.

Methods: *The sample is composed of 100 HIV positive children and teenagers, duly characterized in terms of sociodemographic background, family and personal history. For each element, clinical and immunological staging was performed, as well as understanding of the established HAART scheme. Following careful evaluation and comparison of immunohematological parameters with the established HAART, together with its correlation with anthropometric parameters, the sample size was reduced to 66.*

Results: *Anemia is the most prevalent hematological alteration. The majority have mild anemia both before (74.14%, N= 43) and after HAART implementation (21.16%, N=11), with a 5.91% reduction in severe anemia post-HAART. Before HAART implementation, there was a higher incidence of microcytic hypochromic anemia (69.23%, N = 36), which was replaced by macrocytic hypochromic anemia (68.89%, N = 31) following the therapeutic scheme.*

Significant differences were found before and after HAART implementation. Hemoglobin, hematocrit, MCV and MCH showed a tendency to increase, whereas MCHC decreased. A correlation between the time in HAART and an increase in hematocrit ($p = 0.003$, $r = 0.393$) and MCV ($p = 0.001$, $r = 0.463$) was observed. Thrombocytosis and lymphocytosis are more frequent, whilst incidence of leukocytosis is reduced. Moreover, incidence of neutropenia doubles (32.10%), albeit normal values (62.50%) in the most cases. Furthermore, analysis of T-CD4⁺ indicates an increase in number of cases of non-significant immunosuppression; however, a lower incidence of severe immunosuppression was registered. No correlation was found between T-CD4⁺ lymphocytes and hemoglobin.

The nutritional evaluation shows that most children and teenagers (88.2%) have an appropriate nutritional state for their sex and age; and that time in HAART correlates with weight gain and BMI increase in these patients.

Conclusions: *The results obtained emphasize the beneficial effects of nutritional monitoring and treatment, as well as tracking immunohematological changes, in enhancing the response to the HAART.*

Key - Words: HIV, HAART, Children, Adolescent, Clinical Staging, Immunosuppression status, Hematological Abnormalities, Anthropometry, Nutritional status.

Lista de Abreviaturas

VIH - Vírus da imunodeficiência Humana.

VIH+ - Positivo para Infecção por VIH.

CDC - Centers for Disease Control and Prevention.

TARV - Terapêutica/Tratamento Antirretroviral.

ARV - Antirretroviral.

PTMF - Profilaxia da Transmissão Materno-Fetal.

SIDA - Síndrome de Imunodeficiência Adquirida.

OMS - Organização Mundial de Saúde.

ITRN - Inibidores da Transcriptase Reversa Análogos de Nucleosídeos.

ITRNN - Inibidores da Transcriptase Reversa Não-Análogos de Nucleosídeos.

AZT- Zidovudina.

3TC - Lamivudina.

d4T - Estavudina.

LPV - Lopinavir.

RTV - Ritonavir.

Lop/rit - Lopinavir e Ritonavir.

ABC - Abacavir.

TDF - Tenofovir

EFZ - Efavirenz.

NVP - Nevirapina.

VGM - Volume Globular Médio.

MCH - Hemoglobina Corpuscular Média.

MCHC - Concentração da Hemoglobina Corpuscular Média.

RDW - distribuição dos eritrócitos com base no tamanho, índice de anisocitose.

PCT - Plaquetócrito.

PMV- Volume Plaquetário Médio.

PDW - Distribuição das plaquetas com base no tamanho.

AST - Aspartato aminotransferase.

ALT - Alanina aminotransferase.

PB- Perímetro Braquial.

IMC - Índice de Massa Corporal.

GIDA - Protocolo Nacional de Gestão Integrada da Desnutrição Aguda.

DAG - Desnutrição Aguda Grave.

DAM - Desnutrição Aguda Moderada.

P/A- Índice Peso por Altura.

Mín. – Valor mínimo.

Máx. – Valor máximo.

DP – Desvio Padrão.

Freq.- Frequência Absoluta.

N – Número Absoluto de Casos.

% - Percentagem.

r – Coeficiente de correlação.

Lista de Tabelas

Tabela I - Apresentação de percentagens e frequências absolutas das variáveis utilizadas para a caracterização da amostra em estudo.	29
Tabela II - Apresentação da estatística descritiva (frequência absoluta e percentagem) dos resultados dos testes diagnósticos de infeção VIH, realizados nos pais das crianças e adolescentes VIH positivas em estudo.	31
Tabela III - Apresentação do número e percentagem de irmãos, das crianças e adolescentes VIH positivas em estudo, que realizaram teste diagnóstico para infeção VIH.	31
Tabela IV - Apresentação dos estadios imunológicos e clínicos de acordo com a idade.	32
Tabela V - Distribuição por idade dos casos de desnutrição, ao resultado positivo para infeção por VIH.	32
Tabela VI - Patologias mais frequentes das crianças (idade superior a 18meses) e adolescentes incluídas no estadio clínico 4, ao diagnóstico positivo para infeção por VIH.	33
Tabela VII - Patologias mais frequentes das crianças (idade superior a 18meses) e adolescentes incluídas no estadio clínico 3, ao diagnóstico positivo para infeção por VIH.	33
Tabela VIII - Patologias mais frequentes das crianças (idade superior a 18meses) e adolescentes incluídas no estadio clínico 2, ao diagnóstico positivo para infeção por VIH.	33
Tabela IX - Apresentação das patologias presentes ao diagnóstico presumível de infeção por VIH, em crianças com idades inferiores a 18meses.	34
Tabela X - Distribuição por idade dos casos de tuberculose, ao resultado positivo para infeção por VIH.	34
Tabela XI - Apresentação da percentagem e frequência absoluta dos diferentes estadios imunológicos. A percentagem ou contagem de linfócitos T – CD4+ foi considerada para crianças com idades inferiores ou superiores a 5 anos, respetivamente.	35
Tabela XII - Valores de frequência absoluta e respetivas percentagens dos esquemas TARV implementados no momento do diagnóstico VIH positivo.	35
Tabela XIII - Apresentação dos valores médios, desvio padrão, valor máximo e mínimo dos parâmetros imuno-hematológicos em estudo, antes e após a implementação da TARV.	36
Tabela XIV - Apresentação das percentagens e frequências absolutas atendendo aos intervalos da normalidade dos parâmetros imuno-hematológicos em estudo para a idade e sexo de cada criança e adolescentes, antes e após a implementação da TARV.	37
Tabela XV - Classificação da anemia, atendendo ao VGM e MCHC, em crianças e adolescentes com valores diminuídos de hemoglobina, no período sem e com TARV.	39
Tabela XVI - Caracterização da gravidade da anemia com e sem TARV, de acordo com os diferentes valores de <i>cut-off</i> para a idade.	40
Tabela XVII - Apresentação dos valores de <i>p</i> relativos às correlações significativas, pela aplicação de testes estatísticos bivariáveis.	41
Tabela XVIII - Apresentação dos valores de <i>r</i> relativos às correlações significativas, pela aplicação de testes estatísticos bivariáveis.	42

Lista de Figuras

Figura 1 - Estratégia nutricional de rastreio e triagem da desnutrição grave (ao nível do centro de saúde), Protocolo Nacional de Gestão Integrada da Desnutrição Aguda (GIDA).	28
--	----

Lista de Quadros

Quadro I - Apresentação da classificação dos estadios clínicos em crianças VIH positivas, em vigor no Hospital de Cumura, aquando a realização do estudo.	27
---	----

Índice

Resumo	I
Abstract.....	II
Lista de Abreviaturas.....	III
Lista de Tabelas	V
Lista de Figuras	VI
Lista de Quadros	VI
Índice	VII
Introdução.....	1
Material e Métodos	2
Resultados.....	4
Caracterização da Amostra ao Diagnóstico VIH positivo.....	4
VIH e Profilaxia da Transmissão Vertical.....	5
Caracterização Familiar da Infecção VIH.....	6
Estadiamento Clínico.....	6
Estadiamento Imunológico	7
Infecção VIH Avançada (SIDA).....	8
Tratamento Antirretroviral (TARV).....	8
Tratamento Profilático	9
Caracterização da Amostra em TARV	9
Alterações de Parâmetros Imuno- Hematológicos.....	10
Parâmetros Antropométricos e Nutricionais com TARV instituída.....	12
TARV, alterações Imuno-Hematológicas e avaliação Nutricional.....	13
Discussão de Resultados	13
Limitações do Estudo	19
Conclusões.....	20
Referências Bibliográficas	21
Anexos.....	27

Introdução

A infecção pelo VIH e a síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA) constituem ainda uma pandemia global, apesar do vírus da imunodeficiência humana (VIH) ter sido descoberto há mais de três décadas, em 1983.¹⁻³

Dados revelados pela Organização Mundial de Saúde (OMS), estimam a existência de 36,7 milhões de indivíduos infetados com o vírus/SIDA, aproximadamente 95% reside em países em desenvolvimento e 3.2 milhões constituem crianças com idades inferiores a 15 anos. Estes dados refletem um aumento de quatro vezes da prevalência deste vírus relativamente a 1990, relacionado com o surgimento de novos casos (2,1 milhões), mas também com o aumento da sobrevivência de indivíduos infetados sob tratamento antirretroviral (TARV).^{2,3}

A África subsariana tem vindo a ser particularmente afetada, reportando 70% dos casos globais de infecção pelo VIH (aproximadamente 25 milhões), mas representando 90% das crianças infetadas em todo o mundo, apesar de corresponder a apenas cerca de 12% da população mundial.²⁻⁷

A taxa de prevalência do VIH/SIDA na Guiné-Bissau é das mais altas da África Ocidental e as zonas no Leste - regiões de Bafatá e Gabú - que fazem fronteira com a Guiné-Conacri e o Senegal, são as mais atingidas pela doença.⁸

Doentes infetados pelo vírus da imunodeficiência humana (VIH) sofrem, ao longo da progressão da doença, alterações no seu estado imunológico tornando-se frequentemente imunodeprimidos. Desta forma, aumenta a predisposição a infeções oportunistas que se refletem numa morbilidade e mortalidade elevadas.^{1,9-16}

Na Guiné-Bissau morrem anualmente 12 000 crianças antes dos cinco anos de idade, ocupando a sexta posição de mortalidade infantil mais alta do mundo. A maioria destes casos de morte são geralmente por causas evitáveis, mas a sua relação real com a infecção pelo VIH continua por avaliar, dada a baixa adesão a testes diagnósticos.^{17,18}

Para além das alterações diretas que o vírus exerce sobre o sistema imunológico dos doentes infetados, existem descritas alterações hematológicas¹⁹ relacionadas com a infecção pelo VIH que se encontram associadas, de forma independente, a uma mais rápida progressão da doença e a uma taxa de mortalidade superior.²⁰⁻²⁵

Algumas dessas alterações hematológicas têm vindo a ser associadas a situações de baixo peso, comprovando-se que a suplementação com nutrientes em crianças VIH negativas é capaz de as corrigir muito mais rapidamente, esta componente nutricional em contexto de infecção pelo VIH será tão ou mais importante.²⁶

A prevalência da desnutrição aguda global na Guiné-Bissau, em menores de 5 anos, é de 6,5%, sendo a percentagem da forma grave de 0,9%. Bafatá (9,8%) e Oio (8,0%) constituem as regiões com maior prevalência de desnutrição aguda, com uma incidência de casos graves de 0,9% e 1,2%, respetivamente.^{18,27}

Perante este enquadramento, o presente estudo pretende avaliar parâmetros imunológicos e hematológicos num grupo de crianças VIH positivas da Guiné-Bissau, antes e após a implementação da TARV, correlacionando-os com o seu estado nutricional.

Material e Métodos

O estudo foi realizado no Serviço de Pediatria do Hospital do *Mal de Hassen* - Cumura, Guiné-Bissau, entre março e maio de 2017.

A amostra contempla crianças e adolescentes VIH positivos, guineenses, observados em ambulatório e/ou internamento, no período e local referidos. A população em estudo inclui crianças em seguimento médico protocolado, com monitorização clínica e de parâmetros imuno-hematológicos a cada 6 meses, ou num intervalo menor, se clinicamente justificável.

A informação pretendida no estudo inclui:

Dados sociodemográficos: data de nascimento, género, local de residência; cuidador responsável; *parâmetros antropométricos* - altura, peso e perímetro braquial (PB); *caracterização da infeção VIH* - data de diagnóstico; identificação do tipo de VIH; *estadiamento clínico*, de acordo com a classificação da OMS (estádios de 1 a 4, Quadro I); *estadiamento imunológico*, com contagem linfócitos T – CD4⁺ por citometria de fluxo, nas crianças com idade superior a 5 anos ou avaliação da percentagem de linfócitos T – CD4⁺ nos menores de 5 anos, considerando intervalos correspondentes a diferentes estádios de imunossupressão, de acordo com o sistema de classificação do CDC²⁸; *esquema de TARV* implementado ao diagnóstico, eventuais alterações ao esquema inicial e sua justificação; *comorbilidades associadas* - infeções oportunistas e tratamento efetuado; *parâmetros hematológicos* - categorizados de acordo com os valores de referência, aplicáveis à raça caucasiana, para o sexo e a idade.²⁹ Os parâmetros imuno-hematológicos serão avaliados e comparados antes e após a implementação da respetiva TARV.

A classificação da anemia em severa, moderada ou leve, considera os valores de *cut-off* de hemoglobina sugeridos pela OMS.²⁸

Na avaliação de possível toxicidade terapêutica objetiva-se a análise de alguns parâmetros bioquímicos: creatinina (0.6-1.6mg/dL), ureia (10-50mg/dL) e transaminases (AST 10-34 U/L, ALT

10-41 mg/dL). Os valores de referência correspondem aos em vigor no laboratório do Hospital de Cumura.

Foi ainda recolhida informação quanto à presença de infeções agudas (respiratórias, gastrointestinais, cutâneas, genito-urinárias) na data da realização dos exames complementares de diagnóstico.

Dos *antecedentes familiares* pesquisou-se o estado de vida dos pais; presença de infeção VIH nos elementos do casal; número de irmãos e positividade para infeção VIH.

Em caso de mãe VIH positiva aquando da gravidez, será averiguada a instituição de PTMF (Profilaxia da Transmissão Materno-Fetal) e/ou de tratamento profilático à nascença, se aplicável, o motivo da não adesão ou da interrupção inadequada.

Perspetivou-se a avaliação do tipo de parto, duração do aleitamento materno, vacinas efetuadas e a suplementação de minerais e vitaminas, de acordo com os protocolos hospitalares.

A avaliação nutricional foi baseada nos dados antropométricas e na pesquisa de edemas periféricos, como proposto na figura1. Para a obtenção do peso foi utilizada uma balança com uma precisão de 100g, calibrada antes de cada pesagem. Para o comprimento de crianças com menos de 87 cm será utilizado um pediómetro, para alturas superiores uma régua de comprimento em pé. A altura será lida assumindo o nível superior da cabeça, com a precisão de 0,1 cm. O PB é considerado para crianças entre os 6 meses e os 5 anos, medido a meia da distância entre o ombro e o cotovelo esquerdo, com a exatidão de 0,1cm.²⁷

Os dados antropométricos avaliados permitem inferir, para crianças com mais de 87 cm, o índice peso-por-altura, de acordo com os critérios tabelados pelo Protocolo Nacional de Gestão Integrada da Desnutrição Aguda (GIDA), em vigor na Guiné - Bissau desde 2013.

Para crianças entre 87 cm e 120 cm a classificação do estado nutricional em apropriado, em *Desnutrição Aguda Moderada* (DAM), *Desnutrição Aguda Grave* (DAG) e *Desnutrição Aguda Muito Grave* é baseada no Zscore, Para adolescentes, o índice é avaliado comparativamente ao peso ideal para altura, com DAG se peso inferior a 70% e DAM se peso inferior a 80% do peso ideal para a altura.²⁷

Para análise estatística foi utilizado o programa SPSS versão 25. Para variáveis nominais e ordinais foram obtidas frequências absolutas e percentagens nas diversas categorizações pertinentes, enquanto médias e valores de desvio padrão caracterizam as variáveis numéricas. A comparação entre as diferentes categorias ordinais no período pré e pós TARV baseou-se na aplicação do Teste de *Wilcoxon*, sendo Teste t de *Student* utilizado para a comparação de valores médios de variáveis numéricas. Associações entre as diferentes variáveis quantitativas foram averiguadas pelo recurso ao Teste de correlação de *Pearson*. Valores de *p* inferiores a 0.05 foram

considerados como estatisticamente significativos, na interpretação dos resultados de todos os testes aplicados.

Os dados a utilizar foram obtidos no âmbito de uma ação de voluntariado, autorizado pela direção do Hospital de Cumura, com o consentimento informado de cada um dos participantes. Os resultados foram anonimizados na fonte, salvaguardando a identidade dos doentes.

Resultados

Caracterização da Amostra ao Diagnóstico VIH positivo

No período considerado (março a maio 2017), correspondendo a um total de 75 dias de consulta externa, foram avaliadas, em ambulatório do Hospital de Cumura, 100 crianças com serologia positiva para VIH, caracterizadas na tabela I. A região de Bissau constitui o sector com maior representatividade na amostra (65.7%, N = 65), seguida da região de Oio (10.1%, N=10) e Biombo (9.1%, N=9). Não foi considerada a proveniência num dos casos, pelas dúvidas suscitadas.

A infeção por VIH tipo 1 foi a mais prevalente, identificando-se apenas 3 elementos (3.0%) com infeção pelo VIH tipo 2. A infeção dupla (VIH tipo 1 e 2) foi encontrada numa única criança (1%), do sexo feminino e com idade inferior a 18 meses. Num dos casos, com resultado serológico positivo, não estava ainda efetuada a identificação do tipo de VIH.

A idade média da primeira serologia positiva para VIH foi de 47.57 ± 39.872 meses, o valor mínimo de idade corresponde a crianças com apenas alguns dias de idade e o valor superior foi de 13.50 anos. Ao diagnóstico de infeção VIH, 25% da amostra apresenta idade inferior a 18.25 meses, 50% tem idade inferior a 29 meses e 75% apresentam idade inferior a 72,25 meses.

A amostra do estudo foi subdividida em três escalões etários para avaliação dos parâmetros pesquisados: *idade inferior a 18 meses*, que engloba o grupo em que o diagnóstico VIH não é ainda definitivo – a inexistência de testes de deteção antigénica só permite um diagnóstico presuntivo; *idade entre 18 meses e 5 anos*, que identifica as crianças com infeção VIH comprovada e indicação para TARV, independentemente da contagem de linfócitos T – CD4⁺. *Idade entre 5 e 15 anos*, limite etário considerado pela OMS nos estudos de vigilância para crianças VIH positivas.²⁸

Informações de relevo como o tipo de parto, amamentação e idade de aleitamento materno exclusivo foram averiguadas, mas por escassez de informação nos processos clínicos, ou dificuldades linguísticas na comunicação, não puderam ser equacionadas neste estudo. Todas

as crianças VIH positivas incluídas apresentavam o estado vacinal adequado à idade e de acordo com o plano local de vacinação, em vigor aquando a realização do presente estudo.

O falecimento paterno ocorreu em 9% dos casos (N=9). Mas a informação sobre o falecimento materno só pôde ser confirmado em 89 elementos da amostra, tendo ocorrido em 16 casos (18%), encontrando-se a maioria (82%, N=73) das restantes crianças aos cuidados da mãe – Tabela I. Apenas 3.40% (N=3) das crianças eram órfãs de pai e mãe, 21.30% (N=19) eram órfãs de pai ou de mãe e 75.30% (N=67) tinham ambos os pais vivos.

Das crianças órfãs de mãe, foi possível averiguar o responsável pela criança em 14 casos. - a avó (N=6, 42.86%), os tios (N=3, 21.43%) ou o pai (N=2, 14.29%), estando 3 casos institucionalizados (21.43%). Apesar de mãe não falecida, 11.11% (N=8) habitam também em instituições (*“Casa Emanuel”* e *“Casa Bambaram”*).

VIH e Profilaxia da Transmissão Vertical

Relativamente ao estado serológico da mãe foi possível averiguar a realização do teste diagnóstico do VIH, assim como o seu resultado, em 87 elementos da amostra – Tabela I. Considerando as faixas etárias ao diagnóstico VIH dessas 87 crianças, 16.1% (N=14), 31.0% (N=27) e 21.8% (N=19) são, respetivamente, mães seropositivas de crianças com menos de 18 meses, com idades entre 18 meses a 5 anos e com idade igual ou superior a 5 anos. As mães não testadas distribuem-se com igual percentagem (9.2%, N=8) nos dois intervalos de idade superior (dos 18 meses aos 5 anos e dos 5 aos 15 anos), sendo apenas 5.7% (N=5) a percentagem de mães de crianças abaixo dos 18 meses não testadas. Pela análise descritiva cruzada conseguimos averiguar quais as mães seronegativas por faixa etária das crianças em estudo onde 2.3% (N=2) são mães de crianças com menos de 18 meses, 3.4% (N=3) são mães de crianças entre os 18 meses e os 5 anos e nas crianças entre os 5 e os 15 anos temos 1.1% (N=1) de mães seronegativas.

Do total de mães submetidas ao estudo serológico VIH, um total de 60 foram confirmadamente positivas. Destas, a maioria não realizou PTMF (68.8%, N=35) e, entre as mães submetidas ao referido tratamento, apenas 28.6% (N=4) o realizou de forma adequada – Tabela I. Os motivos do não cumprimento desta terapêutica foram maioritariamente a falta de compreensão da sua importância e relevância na saúde do filho.

Apenas em metade dos elementos da amostra foi possível obter informação relativamente à realização de profilaxia ARV no recém-nascido, pois muitas mães desconheciam o tratamento em causa quando questionadas ou então essa informação não constava do processo clínico. Nos casos possíveis de averiguar o tratamento profilático à nascença (N=50), verifica-se que a grande

maioria não o realizou (N = 42 casos, 84.0%). Dos 8 casos com profilaxia instituída à nascença, apenas em 7 casos foi realizada de forma completa (87.5%) – Tabela I.

Caracterização Familiar da Infecção VIH

Quanto ao estado serológico do pai das crianças incluídas no estudo, foi investigado em 75 dos casos, pois os restantes 25 não acompanharam os filhos à consulta, e esta informação não constava do processo clínico. Podemos ver na Tabela I que se desconhecem resultados na maioria (56.0%, N = 42) e apenas 14.7% (N = 11) dos testados apresentaram resultado negativo, ao passo que 29.3% (N = 22) constituem pais comprovadamente positivos.

Através da análise estatística cruzada dos dados foi possível investigar a serocompatibilidade de 72 casais. Verificou-se que 30.6% (N = 22) constituíam casais seroconcordantes, apresentando 4.2% (N = 3) dos casais mãe e pai VIH negativos e 26.4% (N = 19) casais VIH positivos. Casais serodiscordantes foram detetados em 9.7% (N=7), havendo contudo uma percentagem significativa de casais com crianças VIH positivas, sem serem testados (23.6%, N=17) -Tabela II. Em relação aos irmãos das crianças em estudo, foi possível avaliar dados em 77 elementos da amostra, constatando-se que 13.0%(N=10) constituem crianças sem irmãos e 35.10% (N=27), 22.10% (N=17), 11.70% (N=9), 11.70% (N=9), 2.60% (N=2), 2.60% (N=2), 1.30% (N=1) apresentavam respetivamente 2, 3, 4, 5, 6 e 7 irmãos. No entanto, só se obteve informação relativa à realização do teste de diagnóstico do VIH em 55 dos casos, verificando-se que na maioria das crianças (60.00%, N=33) nenhum irmão havia sido testado e apenas em 32.70% (N=18) todos realizaram o teste – Tabela II. Assim, temos um total de 153 irmãos de crianças VIH positivas em que 73.86%(N=113) desconhece a serologia VIH – Tabela I e Tabela III.

O resultado do teste de diagnóstico para o VIH realizado aos irmãos das 18 crianças da amostra em estudo revelou que em 10 casos (55.60%) todos os irmãos eram VIH negativos, enquanto que em cada uma das restantes 8 crianças (44.40%) um irmão apresentou resultado positivo para a presença do vírus. No total de 8 irmãos positivos, 3 (37.50%) não realizam seguimento e 5(62.50%) realizam a devida monitorização no Hospital de Cumura.

Estadiamento Clínico

Na classificação do estadiamento clínico na altura do diagnóstico, pelos critérios da OMS, seleccionou-se 72 crianças da amostra total. Foram excluídos 22 elementos por terem idades inferiores a 18meses, dado a não aplicabilidade desta classificação a crianças com diagnóstico

VIH não confirmado. Outras seis crianças foram excluídas por inadequada informação no processo clínico – Tabela IV.

Verificou-se que em idades mais jovens (18 meses – 5 anos) o estadio clínico mais avançado (estadio 4) foi o de apresentação mais frequente (46.34%, N=19), sendo os casos assintomáticos e sem linfadenopatia generalizada persistente (estadio clínico 1) também bastantes prevalentes (29.27%, N=12). Já em crianças mais velhas (5 aos 15 anos), os casos assintomáticos passaram a ser os mais prevalentes (32.26%, N=10) e o estadio clínico mais avançado o menos frequente (19.35%, N=6) – Tabela IV.

Os casos de desnutrição (N=32) têm maioritariamente proveniência da região de Bissau (50.0%, N=16), Cacheu (12.5%, N=4), Oio (12.5%, N=4) e Bafatá (9.4%, N=3). A sua distribuição por idades encontra-se apresentada na Tabela V.

Adicionalmente foram averiguadas as patologias mais frequentes em cada estadio clínico, estando a sua ocorrência descrita nas Tabelas VI a VIII.

As patologias presentes ao diagnóstico presumível de infeção por VIH nas crianças com idade inferior a 18 meses são apresentadas na Tabela IX.

Ao diagnóstico, a tuberculose foi diagnosticada apenas em crianças residentes na área de Bissau (71.4%, N=5) e de Oio (28.6%, N=2), sendo a sua distribuição por categorias de idade apresentada na Tabela X.

Estadiamento Imunológico

Na avaliação dos parâmetros imunológicos, a percentagem de linfócitos T - CD4⁺ ao diagnóstico foi possível em 58 crianças com idades inferiores a 5 anos, do total de 68 elementos que integram esta categoria de idade. A análise da percentagem de linfócitos CD4⁺ revela valores médios de 18.13 ± 14.72 %, com o valor mínimo obtido de 2.10% e máximo de 73.49%. A interpretação dos quartis demonstra que 25% destas crianças apresentam valores inferiores a 8.10%, valores inferiores a 15.70% de linfócitos T - CD4⁺ ocorrem em 50% destas crianças e em 75% a percentagem destas células é inferior a 20.79%.

A contagem de linfócitos T – CD4⁺ no momento do diagnóstico inaugural de infeção VIH foi possível averiguar em 32 elementos da amostra, que corresponde à totalidade das crianças com idades superiores a 5 anos. Os valores oscilam entre um mínimo de 23/mm³ a um máximo de 1128/mm³, sendo o valor médio 323.22 ± 281.37 /mm³. Pela análise de quartis é possível constatar que 75% destas crianças apresentam valores inferiores a 488.25/mm³, em 50% esta contagem é inferior a 251.5/mm³ e em 25% o número de linfócitos T- CD4⁺ é inferior a 107.50/mm³.

A análise global dos parâmetros imunológicos revela que a imunossupressão severa se verifica em 51.00%(N=51) dos elementos da amostra, constituindo estes casos os mais prevalentes ao diagnóstico do VIH. Por outro lado, a imunossupressão não significativa tem maior prevalência (25.00%, N=8) em crianças com mais de 5 anos – Tabela XI.

Infeção VIH Avançada (SIDA)

Crianças em estadios correspondentes quer a imunossupressão severa, quer a imunossupressão não significativa, tanto se apresentam clinicamente assintomáticos, como em estadios clínicos mais avançados - Tabela IV. Assim, é útil a aplicação do conceito de fase avançada da doença a crianças com diagnóstico definitivo de VIH positivo, que concilia considerações clínicas e imunológicas. São incluídas nesta designação todas as crianças em estadio 3 e 4, independentemente da contagem ou percentagem de linfócitos T – CD4⁺. Enquanto, para estadios 1 e 2, a fase avançada inclui crianças com mais de 5 anos e contagem de linfócitos T-CD4⁺ inferior a 350/mm³ e, para idades entre 18meses-59meses, considera a percentagem de linfócitos T – CD4⁺ inferior a 20%.²⁸ Posto isto, em fase avançada da doença encontram-se 87.80%(N=36) das crianças entre os 18meses e os 5anos e 74.19%(N=23) dos elementos com mais de 5 anos, correspondendo a 59.00% (N=59) da amostra total - Tabela IV.

Tratamento Antirretroviral (TARV)

Perante características, quer clínicas (estadios OMS), quer imunológicas (linfócitos T – CD4⁺) e tendo em conta os critérios de inclusão para início da TARV em vigor na Guiné-Bissau aquando da realização do presente estudo, foi necessário redefinir a categorização das idades, assumindo os valores de *cut-off* (12 e 24meses) considerados pelas recomendações locais para início de TARV.

Tinham indicação para iniciar TARV todas as crianças com idade inferior a 5 anos, o que corresponde a 22 crianças da amostra estudo - Tabela I. Na faixa etária dos 5 aos 15anos a TARV está preconizada a todos em estadios clínicos 3 e 4 (preenchendo 13 crianças da amostra este critério) e nos estadios clínico 1 e 2 com contagem de linfócitos T – CD4⁺ inferior a 500/mm³ (14 crianças deste escalão etário) – Tabela IV. Contabilizando todos estes elementos verificamos que 95%(N=95) da população em estudo apresentou indicação para o início do TARV.

O tempo médio entre o diagnóstico e o início do tratamento foi de 11.00 ± 209.38 dias, sendo em 25% da amostra inferior a 4.00 dias, em 50% inferior a 11.00 e 75% das crianças da população em estudo iniciaram TARV em menos de 41.00 dias após o diagnóstico. A maioria recebeu TARV

na primeira e segunda semanas, respetivamente 38.5%(N=37) e 24.0%(N=23), com 9.4%(N=9) a iniciar tratamento entre a 3ª e a 4ª semana. O tratamento foi instituído mais de um mês após o diagnóstico em 28.1%(N=27), encontrando-se a maioria (55.56%, N=15) destas crianças em estado de desnutrição aguda grave, sendo o início do TARV protelado até sinais de recuperação. O esquema terapêutico AZT + 3TC + NVP foi implementado em 71.6%(N=68) dos casos no momento do diagnóstico e em 18.9%(N=18) foi instituída a AZT+3TC com Lopinavir – Ritonavir -Tabela XII. Houve posterior alteração deste esquema inicial em 19 crianças, justificado em 6 casos por diminuição progressiva dos linfócitos T-CD4⁺, reações alérgicas em 2 crianças (Nevirapina e alergia ao cotrimoxazol com desenvolvimento de Síndrome Stevens-Johnson), intolerância medicamentosa num caso (vómitos e diarreia persistente) e anemia severa em duas crianças, com substituição da Zidovudina. Quatro crianças abandonaram o tratamento e em três crianças os motivos da alteração do esquema inicial não foram esclarecidos.

Tratamento Profilático

A prevenção de infeções oportunistas com a instituição do cotrimoxazol foi efetuada em todos os elementos de idade inferior a 12 meses (N=13), como preconizado. Nos elementos do grupo entre 1 a 5 anos em estadio clínico 2, 3 ou 4 é recomendada, independentemente da percentagem de linfócitos T – CD4⁺. Entre os 12 e os 18 meses (N=12) a realização da referida profilaxia com cotrimoxazol foi possível de averiguar em 9 destes casos. Para idades superiores a 5 anos, o cotrimoxazol foi instituído se contagem de linfócitos T – CD4⁺ inferior a 500/mm³ ou em estadio clínico 2, 3 ou 4 independentemente do número de células (N=28). Nesta amostra a profilaxia com cotrimoxazol foi instituída no momento do diagnóstico em todos os elementos com indicação, correspondendo a 76.00%(N=76) da população em estudo.

Suplementos de vitamina A e terapia com albendazol foram prescritos, de acordo com as normas hospitalares, a cada 6 meses, em todas as crianças.

Caracterização da Amostra em TARV

De acordo com o objetivo proposto foram realizadas avaliações dos parâmetros imuno-hematológicos e antropométricos, antes e após a implementação da TARV. Esta análise foi efetuada apenas em 66 elementos da amostra, pelo facto das restantes crianças não terem ainda avaliação de parâmetros referente ao período em TARV.

No entanto, nestes 66 elementos, a representatividade de género mantém-se semelhante à amostra total de 100 crianças, 45.5% e 54.5% género feminino e masculino, respetivamente. A

idade média antes da implementação da TARV é de 45.29 ± 36.42 meses e a idade máxima de 12 anos, mantendo-se a categoria da idade 18 meses aos 5 anos como a mais frequente (47%, N = 31), seguida da categoria dos 5 aos 15 anos (30.3%, N = 20) e das crianças com menos de 18 meses (22.7%, N = 15).

Na avaliação das crianças em TARV, a idade média obtida foi de 82.79 ± 46.31 meses, sendo a idade mínima 6 meses e a máxima 15 anos. Com idade inferior a 18 meses temos 4.5% (N=3), 31.8% (N= 21) com idade entre os 18 meses e 5 anos, enquanto 63.6% (N =42) apresenta idade superior a 5 anos.

O tempo médio decorrido entre estudos analíticos consecutivos das crianças desta população em estudo é de 7.20 ± 7.45 meses. O tempo médio de seguimento, desde o diagnóstico VIH positivo até à data do estudo analítico mais recente, é de 2.89 ± 2.70 anos, o máximo de tempo em seguimento é de 10.14 anos e o mínimo de apenas dois dias.

Alterações de Parâmetros Imuno- Hematológicos

Dos 132 estudos analíticos, 66 pré-TARV e 66 pós-TARV, temos desde situações clínicas de infeções concomitantes a casos de desnutrição, em 39 estudos sem implementação da terapêutica e em 8 casos após instituição do esquema TARV.

Considerando os valores médios dos parâmetros imuno-hematológicos (Tabela XIII), diferenças estatisticamente significativas entre o período pré e pós TARV foram obtidas para os valores de hemoglobina, hematócrito, VGM, MCH, MCHC, RDW, contagem de leucócitos e linfócitos. Verifica-se um aumento significativo dos valores de hemoglobina, hematócrito, VGM e MCH, enquanto a MCHC, o RDW e a contagem de leucócitos e linfócitos, diminuíram significativamente com a implementação da TARV.

Avaliando estes parâmetros com consideração aos intervalos da normalidade adequados à idade e ao sexo (Tabela XIV), constatamos que o aumento significativo do valor médio da hemoglobina no período pós TARV ocorre com a maior expressividade em crianças com valores prévios dentro do intervalo da normalidade. Para populações de raça negra os valores de hemoglobina são em média 0.5 a 1 g/dL inferiores aos valores de populações caucasianas.³⁰ No presente trabalho não foi realizado, contudo, qualquer ajuste, tal como em estudos semelhantes referidos na literatura, para permitir futura comparação de resultados.

O aumento médio do hematócrito e MCH com a TARV cursa com um aumento número de crianças nas categorias normais e aumentadas. Contudo, a maioria inclui-se ainda nas categorias normal e diminuída para ambos os parâmetros - Tabela XIV.

A MCHC apresenta alterações significativas, com tendência a termos crianças e adolescentes com valores diminuídos, para o sexo e idade, no período com TARV - Tabela XIV.

Com a implementação da TARV, o aumento significativo do VGM cursa com uma inversão de frequências. Antes do tratamento a microcitose revela-se mais frequente, passando no período com TARV, as crianças com macrocitose a constituir a maioria - Tabela XIV.

Nas crianças com valores de hemoglobina abaixo da normalidade verifica-se uma maior incidência da anemia hipocrômica microcítica (69.23%, N = 36) antes da instituição da TARV, com alteração para anemia hipocrômica macrocítica (68.89%, N = 31) após a instituição da terapêutica - Tabela XV.

De acordo com protocolos onde o estudo decorreu a suplementação com ferro ocorreu sempre que era detetada anemia hipocrômica microcítica, enquanto a suplementação de ácido fólico era recomendada sempre que se verificava aumento do volume globular médio eritrocitário.

Considerando os valores de *cut-off* para averiguação da gravidade, a anemia moderada encontra-se na maioria destas crianças quer antes (74.14%, N= 43), quer após implementação da TARV (21.16%, N=11). Contudo, constata-se uma redução da anemia severa de 5.91% no período com TARV – Tabela XVI.

A diminuição significativa do RDW médio, com a aplicação dos intervalos de normalidade, demonstra que com o tratamento, aumenta o número de crianças com RDW diminuído e normal - Tabela XIII e XIV.

Alterações significativas no número de leucócitos ocorreram durante o seguimento, com uma menor tendência à leucocitose comparativamente ao período sem TARV – Tabela XIII e XIV.

Quando considerados os intervalos da normalidade, não se verificam diferenças significativas em relação à contagem de linfócitos, mas sim face à sua percentagem, havendo uma maior tendência para estas crianças apresentarem linfocitose - Tabela XIII e XIV.

A diminuição estatisticamente significativa dos estadios de imunossupressão severa, demonstrada pelo aumento de linfócitos T-CD4⁺ no período com TARV, ocorre quer em crianças com idades inferiores a 5 anos, atendendo à percentagem de Linfócitos T-CD4⁺, quer em crianças com idades superiores a 5 anos considerando a contagem destas células – Tabela XIV.

Diferenças na contagem e percentagem de neutrófilos também se revelaram significativas, pelo que se constata um maior tendência à neutropenia com a implementação da terapêutica, apesar da maioria das crianças(75.00%) ter valores dentro da normalidade – Tabela XIV.

Relativamente aos monócitos não foram encontradas diferenças significativas quanto à sua contagem, mas o valor percentual revela uma tendência para a monocitose no período com TARV.

Durante o seguimento, diferenças marginalmente significativas descrevem uma maior tendência à eosinopenia – Tabela XIV.

Um aumento significativo no número de plaquetas e uma maior tendência para valores de PDW superiores, revela que a trombocitose cursa com um aumento da variação do tamanho destas células – Tabela XIV.

De todos os parâmetros que foram avaliados durante o tempo de seguimento com TARV, correlações entre o tempo de tratamento e a diminuição do número de leucócitos ($p=0.006$, $r=0.362$), neutrófilos ($p=0.010$, $r = 0.345$) e RDW ($p=0.002$, $r = 0.404$) demonstraram-se estatisticamente significativas. Analogamente, o tempo em TARV revelou estar correlacionado com o aumento do hematócrito ($p = 0.003$, $r = 0.393$) e VGM ($p= 0.001$, $r =0.463$) - Tabela XVII e XVIII.

Outras correlações estabelecidas incluíram o aumento da percentagem de linfócitos T - CD4⁺ com o aumento do VGM ($p=0.023$, $r = 0.3120$), MCH ($p= 0.007$, $r = 0.370$), MPV ($p=0.047$, $r=0.283$) e com a diminuição do PDW ($p= 0.041$, $r = - 0.293$). Ao passo que, a contagem de linfócitos T - CD4⁺ se relaciona com a diminuição do MPV ($p=0.030$, $r = - 0.304$) - Tabela XVII e XVIII.

O aumento da hemoglobina no período com TARV relacionou-se com o aumento do hematócrito($p=0.001$, $r =0.784$), VGM($p=0.007$, $r =0.355$) e MCH ($p=0.001$, $r =0.544$) e aumento da MCHC ($p= 0.001$, $r = 0.421$) - Tabela XVII e XVIII.

Não foi possível a averiguação da função renal (creatinina e ureia séricas) por falta de condições de aplicabilidade dos testes estatísticos e os valores de transaminases não demonstraram diferenças significativas com a implementação da TARV- Tabela XIII e XIV.

Parâmetros Antropométricos e Nutricionais com TARV instituída

A avaliação dos parâmetros antropométricos ocorreu em crianças com a TARV instituída, não sendo possíveis correlações com o período prévio.

Os valores médios de peso (20.532 ± 10.741 Kg), a altura (118.2 ± 119.8 cm), IMC (14.5 ± 3.2 Kg/m²) e o perímetro braquial (199.6 ± 186.1 mm) caracterizam antropometricamente esta população. Perante o índice de peso-por-altura a avaliação nutricional destas crianças revela presença de DAG em apenas 2%(N = 1), DAM em 9.8%(N=5), sendo o estado nutricional apropriado para o sexo e idade em 88.2%(N = 45) da amostra em estudo.

A categorização dos valores do perímetro braquial demonstra que em apenas 4.3%(N=1) temos valores entre 115 a 125 mm, encontrando-se os restantes 97.5%(N=22) com valores superiores a 125 mm.

TARV, alterações Imuno-Hematológicas e avaliação Nutricional

O aumento do tempo em TARV correlaciona-se com o aumento do peso e com o aumento do IMC destas crianças e adolescentes, não estando contudo o PB correlacionado com a implementação da terapêutica - Tabela XVII e XVIII.

A averiguação de correlações estatísticas entre o PB com o peso e o IMC não foi possível dado a diferença do número de valores entre os parâmetros.

O peso é o único parâmetro antropométrico correlacionado com o aumento da hemoglobina, VGM e MCH. Ao passo que a diminuição do peso e do IMC se correlaciona com o aumento do RDW - Tabela XVII e XVIII.

É de salientar ainda a correlação inversamente significativa entre o aumento da contagem de linfócitos T - CD4⁺ e o aumento do peso e IMC, estando contudo valores superiores de PB relacionados com o aumento destas células - Tabela XVII e XVIII.

No presente estudo, não foram encontradas alterações significativas entre os sexos (valores de *p* não apresentados), pelo que esta discriminação não é abordada. Adicionalmente, não foi possível inferir estatisticamente acerca da influência do tipo de TARV, nomeadamente da Ziduvodina, nos parâmetros imuno-hematológicos ou antropométricos, por não haver nesta amostra um número relevante de elementos sem o referido fármaco.

Discussão de Resultados

Neste estudo os casos de infeção pelo VIH tipo 2 constituíram uma minoria da amostra, indo de encontro a estudos prospetivos que preveem a extinção deste tipo de vírus até meados do presente século, sendo atualmente a sua incidência mais significativa na população adulta.³¹

A realização do teste de diagnóstico VIH e a PTMF em grávidas infetadas estão devidamente protocolados no seguimento pré-natal, na Guiné-Bissau. No entanto, neste estudo, constatamos uma percentagem relevante de mães não testadas (24.1%), assim como sem PTMF implementada (68.6%) e de mães que, não estando devidamente esclarecidas e/ou acompanhadas, abandonaram a profilaxia (71.4%).

Em 5 casos de crianças VIH com idade inferior a 5 anos, constata-se a seronegatividade materna. Estas mães repetiram o teste de diagnóstico do VIH, com resultados persistentemente negativos. A ocorrência de traumatismos e contacto com sague contaminado, a realização de transfusões

sanguíneas com sangue não testado para o VIH ou rituais de circuncisão foram hipóteses colocadas.

Atualmente, a circuncisão têm sido alvo de intervenção por várias instituições internacionais na Guiné-Bissau. Para além da controvérsia ética, tais práticas incluem crianças, de ambos os sexos, que são submetidas aos procedimentos de forma sequencial, com os mesmos utensílios de corte e sem que hajam práticas de esterilização entre os procedimentos.

Apesar de ser um dos parâmetros pesquisados, não foi, no entanto, possível colher informação quanto ao tipo de parto pela sua indisponibilidade na maioria dos processos clínicos. Sendo este um critério importante na averiguação da transmissão vertical, a sua integração em futuros estudos desta índole teria toda a relevância, principalmente por o parto no domicílio e sem assistência especializada, ainda constituir uma prática frequente na Guiné-Bissau.

Ao contrário dos resultados dos testes maternos, registados nos processos clínicos, os resultados dos testes paternos de rastreio de VIH das crianças incluídas neste estudo, não puderam ser consultados e basearam-se nas respostas dadas durante o inquérito. Dado o grande estigma associado à infeção pelo VIH, estas respostas podem não corresponder à realidade.

Este mesmo preconceito associado ao VIH, tão enraizado na cultura local, impede a abordagem do tema da seropositividade, mesmo entre os elementos do casal, o que exponencia a transmissão e pode explicar a percentagem de casais serodiscordantes encontrada neste estudo (9.7%).

Verificou-se que a percentagem de morte materna foi o dobro da paterna. Esta avaliação é de grande relevância pois o falecimento materno ou de ambos os pais, leva muitas vezes a que a criança sob a responsabilidade de um outro familiar, veja muitas vezes o seu seguimento médico negligenciado.

Relativamente à realização do teste de diagnóstico para o VIH nos irmãos das 100 crianças deste estudo, apenas cerca de um terço (32.70%) tinham a totalidade dos irmãos testados. Fica assim evidente a necessidade de implementação de medidas para rastrear os familiares e conviventes, possibilitando o diagnóstico e instituição de terapêutica mais precoce, na diminuição da morbimortalidade deste grupo de risco.

No momento do diagnóstico a maioria das crianças com idades superior a 18 meses (52.77%, N=38) encontravam-se nos estádios clínicos mais avançados (estádios 3 e 4 da classificação OMS), em consonância com a elevada prevalência de imunossupressão severa (51.00%, N=51). Considerando, ambos os parâmetros, 59.00% das crianças da amostra total encontravam-se em fase avançada da doença, com conseqüente pior prognóstico.

O diagnóstico do VIH em estadios clínicos mais avançados (3 e 4) também se verificou mais frequente em estudos desenvolvidos no Uganda (65.3%)³² e Quénia (70.7%)³³. Por outro lado, estudos semelhantes conduzidos em Addis Ababa-Etiópia, Gondar-Etiópia, Nigéria e Índia, demonstram casos assintomáticos e de doença leve como os mais frequentes com respetivamente, 75.0%, 68.95%, 55.7% e 50.95%.³⁴⁻³⁷

Considerando os intervalos da normalidade adequados à idade, foram constatadas diferenças significativas entre os valores médios da percentagem e contagem de linfócitos T- CD4⁺ no período sem face ao com TARV, com maior tendência a estadios de imunossupressão menos severos. Contudo, o facto do aumento do valor médio destas células não ser significativo revela que em algumas crianças da amostra em estudo, o aumento dos linfócitos T-CD4⁺ com a TARV não ocorreu como o esperado. As causas podem relacionar-se com estadios mais avançados de imunossupressão e/ou clínicos ao diagnóstico, a uma má adesão à terapêutica ou a resposta mais lenta à TARV implementada. A literatura sugere que esquemas de TARV implementados em crianças e adolescentes com estadios de imunossupressão avançados terão menor probabilidade de aumentar a contagem de CD4⁺ de forma significativa, enquanto a implementação da TARV em estadios precoces terá uma resposta mais favorável.³⁸

A maior ocorrência de infeções oportunistas e episódios de desnutrição na altura do diagnóstico VIH positivo revela que este ocorre mais frequentemente, não em situações de rastreio, mas sim quando as crianças recorrem a cuidados médicos com o intuito de tratar quadros de doença aguda.

Esta tendência encontra-se em conformidade com estudos desenvolvidos em Gondar- Etiópia³⁵, que revelam igualmente uma ocorrência mais alta de infeções oportunistas antes da implementação da TARV, diminuindo no período em pós-TARV.

A desnutrição aguda grave, neste estudo, foi a ocorrência mais frequentemente constatada na altura do diagnóstico da infeção VIH, particularmente nas crianças entre os 18 meses e os 5 anos. Neste estudo, dada a escassez de informação, não foi possível quantificar as crianças em amamentação, nem a idade até à qual foi realizada alimentação exclusiva com leite materno. Convém, também referir que, apesar de toda a população guineense ter acesso limitado a determinados recursos alimentares, as crianças constituem o grupo de maior risco. Nos hábitos quotidianos, os familiares adultos são os primeiros a usufruir de uma refeição, comendo, os mais jovens essencialmente arroz, sendo a fonte de proteína, vitaminas e minerais mais escassa. As verduras e leguminosas não são habitualmente incluídos nas refeições e fontes alimentares ricas como a carne são maioritariamente reservadas para rituais de “choro” (funerais) dos quais as crianças não participam.

A avaliação dos parâmetros antropométricos no grupo das 66 crianças, da amostra, antes e após implementação da TARV, demonstra uma redução da percentagem de desnutrição com o tratamento, estando o aumento do peso associado a uma melhoria de parâmetros hematológicos (hemoglobina, VGM e MCH). Este decréscimo do número de casos de desnutrição, está em conformidade com estudos desenvolvidos na Etiópia, revelando-se superior comparativamente às crianças de Jimma, Etiópia.³⁹ A monitorização programada em consulta externa a cada seis meses, permite uma deteção mais precoce de quaisquer perdas ponderais. Esta atitude preventiva consegue assim diminuir a percentagem de crianças com desnutrição e aumentar a sua sobrevivência.

Contrariamente à desnutrição, a tuberculose pulmonar assumiu maior relevância na faixa etária dos 5 aos 15 anos. Neste grupo estão incluídas crianças que, tendo maior autonomia e encontrando-se em idade escolar, frequentam locais mais populosos estando em maior risco de contrair a infeção, dada a sua elevada prevalência na população geral da Guiné-Bissau.

A anemia constitui a alteração hematológica mais prevalente neste estudo e de acordo com a OMS, este parâmetro apresenta um grau de significância severa (se superior a 40%) num contexto de saúde pública, ficando explícito a importância da sua avaliação.^{30,40,41}

A prevalência da anemia na população em estudo, demonstra-se superior quando comparada com crianças de Lagos - Nigéria (77.9%)⁴², Nepal (74.5%)⁴³, Bengal - Índia (69.0%)⁴⁴, Uganda ocidental (57.6%)³², Dar es Salaam - Tanzânia (44.0%)⁴⁵, Bahir Dar - Etiópia(29.5%)⁴⁶, Addis Ababa - Etiópia(22.2%)³⁴, Jimma - Etiópia(21.9%)³⁹, Gondar - Etiópia(16.2%)³⁵, Enugu - Nigéria(3.0%)⁴⁷, Jos -Nigéria(6.4%).³⁶

A anemia severa tanto no período pré-TARV(15.52%,N= 5), como no pós-TARV (9.61%,N= 9) demonstra percentagens diferentes comparativamente à sua incidência encontrada na população pediátrica de Addis Ababa -Etiópia(pré-TARV: 5.0%, pós-TARV: 0.0%)³⁴, Jimma – Etiópia (pré-TARV: 14.7%, pós-TARV: 14.3%)³⁹ e Bahir Dar - Etiópia(pré-TARV: 2.9%, pós-TARV: 6.3%)⁴⁶.

A anemia, particularmente microcítica e hipocrômica, foi a alteração hematológica mais prevalente, com incidência em 69.23% da população no estudo inicial. Estudos desenvolvidos em crianças de Bahir Dar - Etiópia, também demonstraram a presença de microcitose mais frequente no período sem tratamento (33.9%), comparativamente ao período com TARV (16.1%).⁴⁶

Contudo, apesar da instituição do tratamento ARV ter sido capaz de reduzir a prevalência da anemia, neste estudo, em 15.9% ($p < 0.001$), não a conseguiu reverter totalmente. Estudos semelhantes, desenvolvidos em adultos na Tanzânia referem que em mais de um terço dos

doentes VIH positivos, a anemia não reverte até 12 meses.⁴⁸ Assim, medidas adicionais de suporte devem ser implementadas de forma a contrariar esta tendência.

Sendo o déficit de ferro a causa mais frequente de anemia microcítica e hipocrômica, a suplementação é habitualmente prescrita. No entanto, mantém-se controversa dessa suplementação em doentes VIH+, pois pode associar-se a uma mais rápida progressão da doença, especialmente se doses elevadas.⁴⁹⁻⁵¹ Um estudo desenvolvido com crianças do Quênia comprova, por outro lado, que a suplementação, quando administrada concomitantemente com a TARV, aumenta de forma significativa os valores de hemoglobina após seis meses de tratamento.³³

O uso de antihelmintas também se encontra associado à diminuição da prevalência da anemia durante o seguimento com TARV.⁴⁵ Neste sentido, a desparasitação preconizada com albendazol a cada 6 meses em todas as crianças VIH para além de evitar algumas complicações parasitárias, pode constituir uma medida de suporte na reversão da anemia.

Por outro lado, a profilaxia com cotrimoxazol encontra-se comprovadamente associada à ocorrência de anemia, em estudos conduzidos em Gondar-Etiópia.³⁵ Contudo, dado as vantagens do referido tratamento, esta profilaxia é instituída de forma abrangente, não podendo o presente estudo averiguar o seu impacto.

O aumento significativo do volume globular médio em crianças em TARV, tal como verificado no presente estudo, tem vindo a ser referido na literatura.^{33,33,46,52} A variação média, na nossa amostra, foi de 18.84 fL, com 66.7% das crianças a apresentarem um VGM aumentado, comparativamente ao período antes do tratamento. Em Bahir Dar - Etiópia, resultados semelhantes foram descritos com um aumento médio do VGM no período com TARV significativamente menor (3.43fL), mas que ocorre numa percentagem semelhante à do presente estudo (61.0%).⁴⁶

A presença de anemia macrocítica, mesmo com a suplementação de ácido fólico, poderá ser explicada pela implementação de esquemas TARV com Ziduvodina (AZT) pois, este inibidor da transcriptase reversa análogo de nucleosídeos (ITRN), causa hipoplasia eritroide e maturação megaloblástica, com aumento progressivo do VGM dos eritrócitos.^{52,53} O acesso à suplementação com vitamina B12 é mais limitado, não sendo prescrito com tanta regularidade.

Esquemas com AZT não só se têm vindo a associar com aumentos significativos do VGM como, quando comparada com a Estavudina (d4T), o aumento da hemoglobina tem sido menos expressivo, para o mesmo período em TARV.³³ Desta forma, fica evidente a importância de estudos imuno-hematológicos em populações específicas, pois estes têm vindo a influenciar

diretrizes de conduta terapêuticas, pelo que sempre que anemia severa se verifica (hemoglobina inferior a 8 g/dL) temos indicação para proceder à substituição da AZT pela d4T.^{33,54}

A diminuição da contagem média de eritrócitos com a instituição da TARV, vai de encontro a evidências descritas em crianças do Quênia³³ e pode ser explicada pela incapacidade da medula óssea em produzir estas células a partir de progenitores eritroides.

Apesar de uma diminuição do RDW médio, a aplicação dos intervalos de normalidade a este parâmetro, demonstra que com o tratamento aumenta o número de crianças com RDW diminuído e normal, pelo que temos uma menor variação do tamanho dos eritrócitos, estes tendem a ser menos e a apresentar maiores dimensões, indo de encontro às variações do VGM encontradas. Também o aumento o hematócrito, embora acompanhado por um decréscimo da contagem de eritrócitos e a diminuição da MCHC (apesar do aumento da MCH), é então justificado pelo aumento considerável do VGM com a implementação da TARV.

De acordo com uma progressão *Kaplan –Meier*, que considera variantes demográficas, níveis de hemoglobina iniciais, estadió imunológico e o esquema TARV instituído, uma diminuição de 1g/dL do valor de hemoglobina aumenta o perigo de morte em 57%, com decréscimos de 50% da contagem de linfócitos T-CD4⁺.^{55,56}

Contudo, não foi encontrada qualquer correlação entre a evolução da contagem (para crianças com idades superiores a 5 anos) ou a percentagem (para crianças com idade inferiores a 5 anos) de linfócitos T – CD4⁺ e a hemoglobina. Analogamente, estudos conduzidos no Uganda⁵⁷ e Gondar – Etiópia³⁵ esta relação também não foi constatada. Por outro lado, em Bahir Dar - Etiópia⁴⁶ e em mais dois estudos conduzidos em Addis Ababa - Etiópia^{34,58}, na região ocidental do Uganda³² e a na zona sul de Índia⁵⁹, a anemia demonstrou-se fortemente associada ao estadió da imunossupressão de crianças e adolescentes.

Em contexto de infeção VIH, têm vindo a ser descritos mecanismos que explicam a ocorrência de trombocitopenia.⁶⁰ Neste estudo verifica-se, pelo contrário, uma tendência à trombocitose que cursa com um aumento da variação do tamanho destas células (PDW). Uma maior incidência da trombocitose foi também descrita num estudo semelhante, com crianças naturais do Quênia.³³

A linfocitose com propensão ao aumento de valores de linfócitos T - CD4⁺, é justificável pela implementação da TARV, que causando uma diminuição da carga viral, diminui o efeito trópico do VIH nestas células, permitindo assim um aumento da sua contagem e percentagem.

A grande incidência de infeções agudas ao diagnóstico VIH positivo, assim como o processo infeccioso crónico desencadeado pelo VIH, pode justificar a presença de leucocitose mais prevalente no período sem TARV. A implementação desta terapêutica, com consequente diminuição da carga viral, recuperação do estado imunológico e menor ocorrência de eventos

infeciosos agudos poderá justificar a diminuição, estatisticamente significativa ($p=0.005$), da contagem média de leucócitos no período em TARV.

Para além de relacionada com o início da TARV, a diminuição de leucócitos é devida a tratamentos profiláticos que são instituídos concomitantemente, nomeadamente o cotrimoxazol e o albendazol, que ao proteger contra infeções oportunistas cursam com uma maior tendência à neutropenia e diminuição de eosinófilos. A diminuição da contagem de neutrófilos também se verificou em estudos desenvolvidos em Lagos-Nigéria (17.5%)⁴², Jos-Nigéria(5.0%)³⁶, Jimma-Etiópia(4.7%)³⁹ e Bahir Dar – Etiópia (9.8%)⁴⁶ e Quénia (16%)³³.

As diferentes alterações imuno-hematológicas e antropométricas, encontradas entre este e outros estudos desenvolvidos na população pediátrica em países em desenvolvimento, justificam-se pelos díspares níveis de consciencialização social acerca do rastreio, diferentes critérios de implementação da TARV, assim como diferentes esquemas terapêuticos e estratégias de seguimento. Quanto à metodologia, estes estudos apresentam variações no tamanho da amostra, nas idades, estadios imunológicos e clínicos das crianças incluídas, assim como divergências étnicas e diferentes prevalências de patologias infecciosas. Todos estes parâmetros influenciam quer parâmetros imuno-hematológicos, quer os antropométricos em análise, pelo que é necessário o desenvolvimento de mais estudos que permitam descrever melhor tais alterações, com o intuito de desenvolver estratégias de apoio dirigidas.

Limitações do Estudo

O facto do presente trabalho ter incidido exclusivamente numa instituição, muito melhor organizada que a maioria das outras unidades nacionais de saúde, dificulta a extrapolação destas conclusões à população geral. Assim, seria necessário o estabelecimento de protocolos com outros hospitais apesar de, em muitos deles, ser difícil a realização de exames complementares de diagnóstico, constituindo um entrave ao estudo.

A inclusão de um grupo controlo de crianças VIH-negativas de igual caracterização sociodemográfica neste estudo teria também todo o interesse para comparação dos parâmetros avaliados. No entanto, a sua obtenção implicaria igualmente a realização de testes de rastreio VIH e de estudos analíticos, com custos associados. Sendo o financiamento inexistente aquando a realização do presente estudo, a igual representatividade dos diversos parâmetros e a inclusão de um grupo controlo não foi possível.

Podendo os parâmetros imuno-hematológicos e antropométricos ser influenciados pela presença de doenças agudas, todos os dados colhidos que se enquadrem em situações de, por exemplo,

tuberculose, desnutrição ou outras, deveriam ser excluídos. Esta metodologia permitiria assim inferir acerca da influência da terapia antirretroviral eliminando estas situações de viés. Contudo, neste estudo tal exclusão não foi possível pois, tratando-se de uma população onde grande parte das crianças apresentam uma elevada incidência de outras comorbilidades desta exclusão resultaria uma amostra de dimensões incompatíveis com o estudo de significância estatística. Os intervalos da normalidade utilizados para a categorização dos parâmetros avaliados, são estabelecidos com base em parâmetros normais da população pediátrica de países desenvolvidos. Valores díspares para determinados parâmetros imuno-hematológicos têm vindo a ser descritos entre crianças de determinadas áreas endémicas africanas e os aplicados à raça caucasiana.⁶¹ Pelo que, a aplicação destes intervalos de normalidade podem induzir por si só, erros interpretativos. Neste sentido, fica evidente a necessidade de estudos que permitam o estabelecimento de intervalos da normalidade adequados a crianças e adolescentes Guineenses.

Conclusões

Apesar de todas as limitações do estudo apresentado, os resultados suportam o benefício da avaliação e tratamento nutricional, assim como do rastreio das alterações imuno-hematológicas no decurso do tratamento ARV, quer potenciando a resposta ao tratamento, quer auxiliando na eventual necessidade de ajuste de protocolos terapêuticos, pelos efeitos dos fármacos. É fundamental que profissionais e doentes conheçam estas alterações e as saibam detetar. A anemia é reconhecida como um fator independente de mau prognóstico, associado a mortalidade elevada e progressão para SIDA. A Instituição de tratamento dirigido nomeadamente com ferro, beneficiaria de medidas de controlo, sendo assim importantes os estudos que colaborem para estabelecer a estratégia mais simples e que dispense monitorização laboratorial mais intensiva, nomeadamente em contextos de baixos recursos, como a Guiné Bissau.

Uma maior sensibilização e informação acerca da importância do diagnóstico de infeção pelo VIH, as suas consequências e o acesso ao tratamento, deve estar disponível a todos. Contudo, resultados significativos só serão possíveis quando estas intervenções de sensibilização se fizerem acompanhar de um aumento do poder económico e, consequentemente, da escolaridade da população.

Referências Bibliográficas

1. Kasper D, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson J, Loscalzo J. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 19th ed. New York: McGraw-Hill Education.; 2015.
2. Joint United Nations, Programme on HIV/AIDS. *Global AIDS Update*. Switzerland; 2016.
3. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS. *Global Report: UNAIDS Report on the Global AIDS Epidemic 2013*. Switzerland; 2013.
4. UNAIDS. *AIDS by the Numbers – AIDS Is Not over, but It Can Be.*; 2016.
http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/AIDS-by-the-numbers-2016_en.pdf.
5. Lowenthal ED, Bakeera-Kitaka S, Marukutira T, Chapman J, Goldrath K, Ferrand RA. Perinatally acquired HIV infection in adolescents from sub-Saharan Africa: a review of emerging challenges. *Lancet Infect Dis*. 2014;14(7):627-639. doi:10.1016/S1473-3099(13)70363-3.
6. van Eijk AM, Brooks JT, Adcock PM, et al. Diarrhea in children less than two years of age with known HIV status in Kisumu, Kenya. *Int J Infect Dis*. 2010;14(3):e220-e225. doi:10.1016/j.ijid.2009.06.001.
7. UNAIDS. *Get on the Fast-Track – The Life-Cycle Approach to HIV.*; 2016.
http://www.unaids.org/sites/default/files/media_asset/Get-on-the-Fast-Track_en.pdf.
8. INASA. *Prevalência Do VIH Na População Geral Na Guiné-Bissau Em 2010.*; 2011.
9. Pawlowski A, Jansson M, Sköld M, Rottenberg ME, Källenius G. Tuberculosis and HIV Co-Infection. Hobman TC, ed. *PLoS Pathog*. 2012;8(2):e1002464. doi:10.1371/journal.ppat.1002464.
10. Anwar KP, Malik A, Subhan KH. Profile of candidiasis in HIV infected patients. *Iran J Microbiol*. 2012;4(4):204-209. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23205253>.
11. Hernandez MD, Sherman KE. HIV/hepatitis C coinfection natural history and disease progression. *Curr Opin HIV AIDS*. 2011;6(6):478-482. doi:10.1097/COH.0b013e32834bd365.
12. Gnann, Jr. JW, Pellett PE, Jaffe HW. Human Herpesvirus 8 and Kaposi's Sarcoma in Persons Infected with Human Immunodeficiency Virus. *Clin Infect Dis*. 2000;30(s1):S72-S76. doi:10.1086/313841.

13. Kaur R. Cryptococcal Meningitis in Pediatric AIDS. *J Trop Pediatr.* 2003;49(2):124-125. doi:10.1093/tropej/49.2.124.
14. Gedle D, Kumera G, Eshete T, Ketema K, Adugna H, Feyera F. Intestinal parasitic infections and its association with undernutrition and CD4 T cell levels among HIV/AIDS patients on HAART in Butajira, Ethiopia. *J Heal Popul Nutr.* 2017;36(1):15. doi:10.1186/s41043-017-0092-2.
15. Mengist HM, Taye B, Tsegaye A. Intestinal Parasitosis in Relation to CD4+T Cells Levels and Anemia among HAART Initiated and HAART Naive Pediatric HIV Patients in a Model ART Center in Addis Ababa, Ethiopia. Wormley, Jr. FL, ed. *PLoS One.* 2015;10(2):e0117715. doi:10.1371/journal.pone.0117715.
16. Sahle T, Yemane T, Gedefaw L. Effect of malaria infection on hematological profiles of people living with human immunodeficiency virus in Gambella, southwest Ethiopia. *BMC Hematol.* 2017;17(1):2. doi:10.1186/s12878-017-0072-1.
17. Ministerio da Economia e Financas, Direccao Geral do Plano, Instituto Nacional de Estatistica. *Guinea-Bissau - Inquérito Aos Indicadores Múltiplos 2014.*; 2017.
18. UNICEF. *UNICEF Annual Report 2013 – Guinea Bissau.*; 2013.
19. Vishnu P, Aboulafia DM. Haematological manifestations of human immune deficiency virus infection. *Br J Haematol.* 2015;171(5):695-709. doi:10.1111/bjh.13783.
20. Geletaw T, Zelalem M, Demisse AG. Hematologic abnormalities and associated factors among HIV infected children pre- and post-antiretroviral treatment, North West Ethiopia. *J Blood Med.* 2017;Volume 8:99-105. doi:10.2147/JBM.S137067.
21. Bain BJ. THE HAEMATOLOGICAL FEATURES OF HIV INFECTION. *Br J Haematol.* 1997;99(1):1-8. doi:10.1046/j.1365-2141.1997.2943111.x.
22. Costello C. Haematological abnormalities in human immunodeficiency virus (HIV) disease. *J Clin Pathol.* 1988;41(7):711-715. doi:10.1136/jcp.41.7.711.
23. Parinitha S, Kulkarni M. Haematological changes in HIV infection with correlation to CD4 cell count. *Australas Med J.* 2012;5(3):157-162. doi:10.4066/AMJ.20121008.
24. Kyeyune R, Saathoff E, Ezeamama AE, Löscher T, Fawzi W, Guwatudde D. Prevalence and correlates of cytopenias in HIV-infected adults initiating highly active antiretroviral

- therapy in Uganda. *BMC Infect Dis*. 2014;14(1):496. doi:10.1186/1471-2334-14-496.
25. Wankah PN, Tagny CT, Mbanya DNS. Profile of blood cell abnormalities among antiretroviral therapy naïve HIV patients attending the Yaounde University Teaching Hospital, Cameroon. *BMC Hematol*. 2014;14(1):15. doi:10.1186/2052-1839-14-15.
 26. Simpore J, Zongo F, Kabore F, et al. Nutrition Rehabilitation of HIV-Infected and HIV-Negative Undernourished Children Utilizing Spirulina. *Ann Nutr Metab*. 2005;49(6):373-380. doi:10.1159/000088889.
 27. Ministério da Saúde Pública e da Solidariedade Social. *Protocolo Nacional de Gestão Integrada Da Desnutrição Aguda*.; 2013.
 28. World Health Organization. *Interim Who Clinical Staging of HIV/AIDS and HIV/AIDS Case Definitions for Surveillance*. Switzerland; 2005.
 29. Soldin SJ, Brugnara C, Wong EC. *Reference for Pediatric Values Pediatric Reference Intervals*. (Hicks JM, ed.). Washington, DC: AACCC Press; 2005.
 30. World Health Organization. *Iron Deficiency Anaemia Assessment, Prevention and Control - A Guide for Programme Managers*. Switzerland; 2001.
 31. Fryer HR, Van Tienen C, Van Der Loeff MS, et al. Predicting the extinction of HIV-2 in rural Guinea-Bissau. *AIDS*. 2015;29(18):2479-2486. doi:10.1097/QAD.0000000000000844.
 32. Nyesigire Ruhinda E, Bajunirwe F, Kiwanuka J. Anaemia in HIV-infected children: severity, types and effect on response to HAART. *BMC Pediatr*. 2012;12(1):716. doi:10.1186/1471-2431-12-170.
 33. Kibaru EG, Nduati R, Wamalwa D, Kariuki N. Impact of highly active antiretroviral therapy on hematological indices among HIV-1 infected children at Kenyatta National Hospital-Kenya: retrospective study. *AIDS Res Ther*. 2015;12(1):26. doi:10.1186/s12981-015-0069-4.
 34. Mihiretie H, Taye B, Tsegaye A. Magnitude of Anemia and Associated Factors among Pediatric HIV/AIDS Patients Attending Zewditu Memorial Hospital ART Clinic, Addis Ababa, Ethiopia. *Anemia*. 2015;2015:1-6. doi:10.1155/2015/479329.
 35. Enawgaw B, Alem M, Melku M, Addis Z, Terefe B, Yitayew G. Prevalence and associated

- risk factors of anemia among HIV infected children attending Gondar university hospital, Northwest Ethiopia: a cross sectional study. *BMC Hematol.* 2015;15(1):12. doi:10.1186/s12878-015-0032-6.
36. Ebonyi AO, Oguche S, Ochoga MO, et al. Changes in the haematological parameters of HIV-1 infected children at 6 and 12 months of antiretroviral therapy in a large clinic cohort, North-Central Nigeria. *J virus Erad.* 2017;3(4):208-211. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29057084>.
 37. Shet A, Mehta S, Rajagopalan N, et al. Anemia and growth failure among HIV-infected children in India: a retrospective analysis. *BMC Pediatr.* 2009;9(1):37. doi:10.1186/1471-2431-9-37.
 38. World Health Organization. *WHO Case Definitions of HIV for Surveillance and Revised Clinical Staging and Immunological Classification of HIV-Related Disease in Adults and Children.*; 2007.
 39. Abebe M, Alemseged F. Hematologic abnormalities among children on Haart, in Jimma University Specialized Hospital, Southwestern ethiopia. *Ethiop J Health Sci.* 2011;19(2). doi:10.4314/ejhs.v19i2.69420.
 40. Kassebaum NJ, Jasrasaria R, Naghavi M, et al. A systematic analysis of global anemia burden from 1990 to 2010. *Blood.* 2014;123(5):615-624. doi:10.1182/blood-2013-06-508325.
 41. Doukas MA. Human immunodeficiency virus associated anemia. *Med Clin North Am.* 1992;76(3):699-709. doi:10.1016/S0025-7125(16)30348-0.
 42. Adetifa IMO, Temiye EO, Akinsulie AO, Ezeaka VC, Iroha EO. Haematological abnormalities associated with paediatric HIV/AIDS in Lagos. *Ann Trop Paediatr.* 2006;26(2):121-125. doi:10.1179/146532806X107467.
 43. Poudel P, Pokharel R, Chitlangia M, Chaudhary S. Profile of HIV infected children: A hospital based study at Eastern Nepal. *Asian Pacific J Trop Dis.* 2014;4(3):169-175. doi:10.1016/S2222-1808(14)60499-0.
 44. Bhowmik A, Banerjee P. Hematological manifestation in HIV infected children. *J Coll Physicians Surg Pakistan.* 2015;25(2):119--123.
 45. Makubi AN, Mugusi F, Magesa PM, Roberts D. Risk factors for anaemia among HIV

- infected children attending care and treatment clinic at Muhimbili National Hospital in Dar es Salaam, Tanzania. *Tanzan J Health Res.* 2012;14(1). doi:10.4314/thrb.v14i1.11.
46. Gebreziabher Tsegay Y, Tadele A, Addis Z, Alemu A, Melku M. Magnitude of cytopenias among HIV-infected children in Bahir Dar, northwest Ethiopia: a comparison of HAART-naïve and HAART-experienced children. *HIV/AIDS - Res Palliat Care.* 2017;Volume 9:31-42. doi:10.2147/HIV.S125958.
 47. Ezeonwu B, Ikefuna A, Oguonu T, Okafor H. Prevalence of hematological abnormalities and malnutrition in HIV-infected under five children in Enugu. *Niger J Clin Pract.* 2014;17(3):303. doi:10.4103/1119-3077.130230.
 48. Johannessen A, Naman E, Gundersen SG, Bruun JN. Antiretroviral treatment reverses HIV-associated anemia in rural Tanzania. *BMC Infect Dis.* 2011;11(1):190. doi:10.1186/1471-2334-11-190.
 49. Boelaert JR, Weinberg GA, Weinberg ED. Altered iron metabolism in HIV infection: mechanisms, possible consequences, and proposals for management. *Infect Agents Dis.* 1996;5(1):36-46. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8789598>.
 50. Savarino A, Pescarmona GP, Boelaert JR. Iron metabolism and HIV infection: reciprocal interactions with potentially harmful consequences? *Cell Biochem Funct.* 1999;17(4):279-287. doi:10.1002/(SICI)1099-0844(199912)17:4<279::AID-CBF833>3.0.CO;2-J.
 51. Clark TD, Semba RD. Iron supplementation during human immunodeficiency virus infection: a double-edged sword? *Med Hypotheses.* 2001;57(4):476-479. doi:10.1054/mehy.2001.1368.
 52. Pryce C, Pierre R, Steel-Duncan J, et al. Safety of antiretroviral drug therapy in Jamaican children with HIV/AIDS. *West Indian Med J.* 2008;57(3):238-245.
 53. World Health Organization. *Iron Deficiency Anaemia: Assessment, Prevention and Control - A Guide for Programme Managers.*; 2001.
 54. Kiragga AN, Castelnuovo B, Nakanjako D, Manabe YC. Baseline severe anaemia should not preclude use of zidovudine in antiretroviral-eligible patients in resource-limited settings. *J Int AIDS Soc.* 2010;13(1):42. doi:10.1186/1758-2652-13-42.
 55. Wan S, Lai Y, Myers RE, et al. Post-diagnosis hemoglobin change associates with overall survival of multiple malignancies – results from a 14-year hospital-based cohort of lung,

- breast, colorectal, and liver cancers. *BMC Cancer*. 2013;13(1):340. doi:10.1186/1471-2407-13-340.
56. Sullivan P. Associations of Anemia, Treatments for Anemia, and Survival in Patients with Human Immunodeficiency Virus Infection. *J Infect Dis*. 2002;185(s2):S138-S142. doi:10.1086/340203.
 57. Clark TD, Mmiro F, Ndugwa C, et al. Risk factors and cumulative incidence of anaemia among human immunodeficiency virus-infected children in Uganda. *Ann Trop Paediatr*. 2002;22(1):11-17. doi:10.1179/027249302125000102.
 58. Adane A, Desta K, Bezabih A, Gashaye A, Kassa D. HIV-associated anaemia before and after initiation of antiretroviral therapy at Art Centre of Minilik II Hospital, Addis Ababa, Ethiopia. *Ethiop Med J*. 2012;50(1):13-21. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22519158>.
 59. Shet A, Bhavani P, Kumarasamy N, et al. Anemia, diet and therapeutic iron among children living with HIV: a prospective cohort study. *BMC Pediatr*. 2015;15(1):164. doi:10.1186/s12887-015-0484-7.
 60. Friel TJ, Scadden DT, Leung L, Landaw SA. Hematologic manifestations of HIV infection: thrombocytopenia and coagulation abnormalities. *Up to Date*. 2007:1--12.
 61. Kironde F, Sekikubo M, Naiwumbwe H, et al. Hematology and blood serum chemistry reference intervals for children in Iganga district of Uganda. *Health (Irvine Calif)*. 2013;05(08):1261-1267. doi:10.4236/health.2013.58171.

Anexos

Quadro I - Apresentação da classificação dos estádios clínicos em crianças VIH positivas, em vigor no Hospital de Cumura, aquando a realização do estudo.

Classificação Clínica da Infecção pelo VIH (Critérios da OMS)			
Estadio Clínico 1	Estadio Clínico 3	Estadio Clínico 4	
1. Assintomático; 2. Linfadenopatia generalizada persistente (LGP).	1. Malnutrição moderada inexplicada, que não responda adequadamente à terapia padrão; 2. Diarreia persistente inexplicada (14 dias ou mais); 3. Febre persistente inexplicada (intermitente ou constante, durante mais de 1 mês); 4. Candidíase oral (fora do período neonatal); 5. Leucoplaquia pilosa oral; 6. Gingivite/periodontite ulcerativa necrotizante aguda; 7. Tuberculose pulmonar; 8. Presumível pneumonia bacteriana grave e recorrente; 9. Doença pulmonar crónica associada ao VIH, incluindo bronquiectasias; 10. Pneumonia intersticial linfóide (PIL); 11. Anemia inexplicada ($<8\text{g/dL}$) e/ou neutropenia ($<1000/\text{mm}^3$) e/ou trombocitopenia ($<50000/\text{mm}^3$) durante mais de 1 mês.	1. Emaciação grave ou malnutrição grave inexplicada, que não reajam adequadamente à terapia padrão; 2. Pneumonia por pneumocisto; 3. Presunção de infeções bacterianas graves recorrentes (por ex., empiema, piomiosite, infeção óssea ou de articulações, meningite, mas excluindo pneumonia); 4. Infeção crónica por herpes simplex (orolabial ou cutânea, com duração superior a 1 mês); 5. Tuberculose extrapulmonar; 6. Sarcoma de Kaposi; 7. Candidíase esofágica; 8. Toxoplasmose do sistema nervoso central (fora do período neonatal); 9. Encefalopatia devida ao VIH.	
Estadio Clínico 2			
1. Hepatoesplenomegalia; 2. Erupções papulares pruriginosas; 3. Dermate seborreica; 4. Infeção extensa por vírus do papiloma humano; 5. Molusco contagioso extenso; 6. Infeções fúngicas nas unhas; 7. Ulcerações orais recorrentes; 8. Eritema gengival linear (EGL); 9. Queilite angular; 10. Intumescência da parótida; 11. Herpes zóster; ITR recorrentes ou crónicas (otite média, otorreia, sinusite).			10. Infeção por CMV (retinite ou infeção de outro órgão que não o fígado, baço ou nódulos linfáticos, que se manifeste na idade de 1 mês ou mais); 11. Criptococose extrapulmonar incluindo meningite; 12. Qualquer micose endémica disseminada (por ex., histoplasmose extrapulmonar, coccidioidomicose, peniciliose); 13. Criptosporidiose; 14. Isosporíase; 15. Infeção micobacteriana não-tuberculose disseminada; 16. Cândida da traqueia, brônquios ou pulmões; 17. Infeção visceral por herpes simplex; 18. Fístula retal adquirida associada ao VIH; 19. Linfoma cerebral ou células B não-Hodgkin; 20. Leucoencefalopatia multifocal progressiva (PML); 21. Cardiomiopatia associada ao VIH ou nefropatia associada ao VIH.

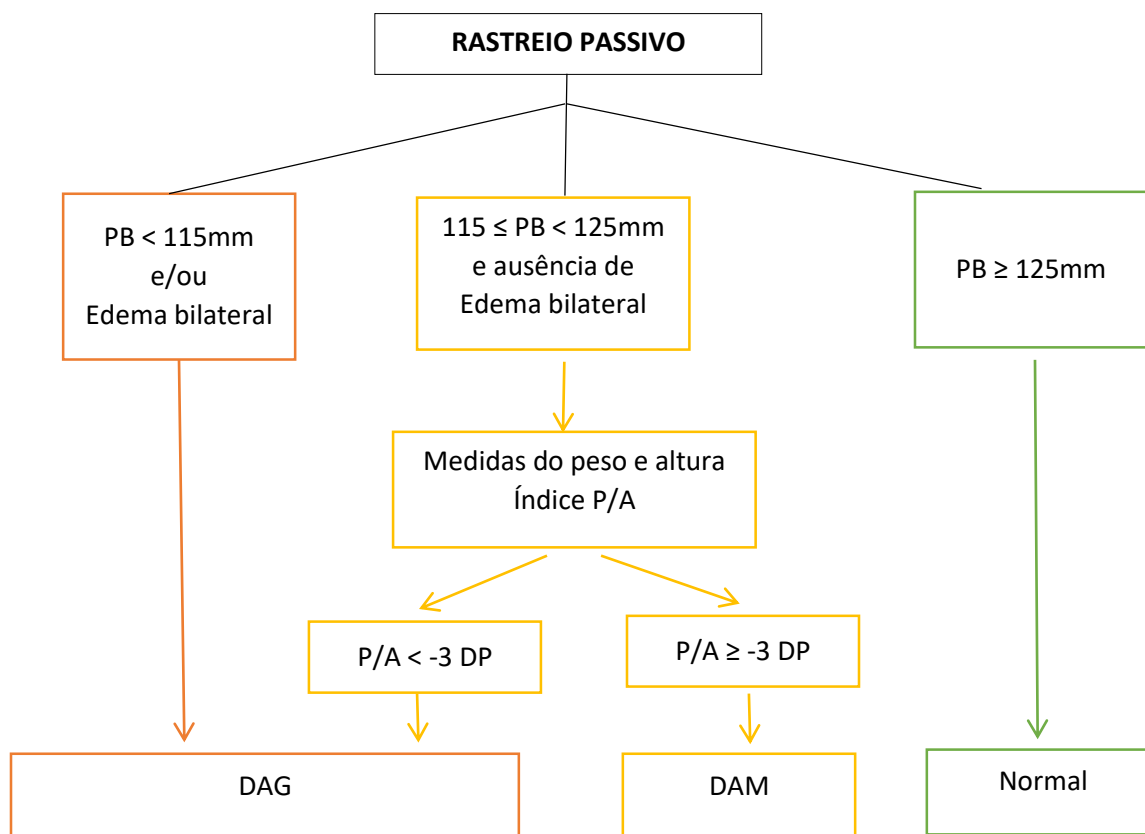


Figura 1 - Estratégia nutricional de rastreio e triagem da desnutrição grave (ao nível do centro de saúde), Protocolo Nacional de Gestão Integrada da Desnutrição Aguda (GIDA). Legenda: PB- Perímetro Braquial. DAG - Desnutrição Aguda Grave. DAM - Desnutrição Aguda Moderada. P/A- Índice Peso por Altura. DP – Desvio Padrão.

Tabela I - Apresentação de percentagens e frequências absolutas das variáveis utilizadas para a caracterização da amostra em estudo.

Variável	Característica	Percentagem (Frequência absoluta)
Género	Feminino	45% (N = 45)
	Masculino	55% (N = 55)
	Total	(100%, N = 100)
Idade ao Diagnóstico VIH positivo	Menor 18 meses	22% (N = 22)
	Entre 18 meses – 5 anos	46% (N = 46)
	5 anos – 15 anos	32% (N = 32)
	Total	(100 %, N = 100)
Sector Regional	Bissau	65.7% (N = 65)
	Biombo	9.1% (N = 9)
	Bafatá	4.0 % (N = 4)
	Cacheu	6.1 % (N = 6)
	Gabú	2.0% (N = 2)
	Oio	10.1 % (N = 10)
	Tombali	3.0 % (N = 3)
	Total	(100%, N = 99)
VIH	Tipo 1	96.0% (N = 95)
	Tipo 2	3.0% (N = 3)
	Infecção Dupla	1.0% (N = 1)
	Total	(100%, N = 99)
Mãe	VIH Positiva	69.0% (N = 60)
	De vida	65.5% (N = 57)
	Falecida	3.5% (N = 3)
	VIH Negativa	6.9% (N = 6)
	De vida	6.9% (N = 6)
	Falecida	0% (N = 0)
	Não Testada	24.1% (N = 21)
	De vida	10.3 % (N = 9)
	Falecida	13.8 % (N = 12)
	Total	(100%, N = 87)

Variável	Característica	Percentagem (Frequência absoluta)
Mãe VIH Positiva	- <i>PTMF</i>	
	Instituída	31.4% (N = 16)
	Não Instituída	68.6% (N = 35)
	Total	(100%, N = 51)
	- <i>Criança com Profilaxia à Nascença</i>	
	Instituída	16.0% (N = 8)
	Não Instituída	84.0% (N = 42)
	Total	(100%, N = 50)
Mãe VIH Positiva, Com PTMF implementada		
	Tratamento Completo	28.6% (N = 4)
	Tratamento Incompleto	71.4% (N = 10)
	Total	(100%, N = 14)
Mãe VIH positiva e Profilaxia à Nascença Instituída		
	Tratamento Completo	87.5% (N = 7)
	Tratamento Incompleto	12.5% (N = 1)
	Total	(100%, N = 8)
Pai	VIH Positivo	29.3% (N = 22)
	De vida	28.0% (N = 21)
	Falecido	1.3% (N = 1)
	VIH Negativo	14.7% (N = 11)
	De vida	13.4% (N = 10)
	Falecido	1.3% (N = 1)
	Não Testado	56.0% (N = 42)
	De vida	46.7% (N = 35)
	Falecido	9.3% (N = 7)
	Total	100% (N = 75)
Irmãos da Mesma Mãe	Testados	26.14%(N=40)
	Positivos	5.23%(N=8)
	Em seguimento	3.27%(N=5)
	Sem seguimento	1.96%(N=3)
	Negativos	6.54%(N=10)
	Sem informação	14.38%(N=22)
	Não Testados	73.86%(N=113)
	Total	100.00% (N=153)

Tabela II - Apresentação da estatística descritiva (frequência absoluta e percentagem) dos resultados dos testes diagnósticos de infecção VIH, realizados nos pais das crianças e adolescentes VIH positivas em estudo.

			Pai			
			Negativo	Positivo	Não Testado	Total
Mãe	Negativa	Frequência (N)	3	1	1	5
		%	4.2%	1.4%	1.4%	6.9%
	Positiva	Frequência (N)	6	19	22	47
		%	8.3%	26.4%	30.6%	65.3%
	Não Testada	Frequência (N)	2	1	17	20
		%	2.8%	1.4%	23.6%	27.8%
Total	Frequência (N)	11	40	21	72	
	%	15.3%	55.6%	29.2%	100.0%	

Tabela III - Apresentação do número e percentagem de irmãos, das crianças e adolescentes VIH positivas em estudo, que realizaram teste diagnóstico para infecção VIH.

		Número de Irmãos Total						Total	
		1	2	3	4	5	6		
Número de Irmãos Testados	0	Frequência (N)	13	10	5	3	1	1	33
		%	23.60	18.20	9.10	5.50	1.80	1.80	60.00
	1	Frequência (N)	10	2	1	0	0	0	13
		%	18.20	3.60	1.80	0.00	0.00	0.00	23.60
	2	Frequência (N)	0	4	0	0	0	0	4
		%	0.00	7.30	0.00	0.00	0.00	0.00	7.30
	3	Frequência (N)	0	0	1	1	0	0	2
		%	0.00	0.00	1.80	1.80	0.00	0.00	3.60
	4	Frequência (N)	0	0	2	2	0	0	2
		%	0.00	0.00	3.60	3.60	0.00	0.00	3.60
	5	Frequência (N)	0	0	0	0	1	0	1
		%	0.00	0.00	0.00	0.00	1.80	0.00	1.80
	Total	Frequência (N)	23	16	7	6	2	1	55
		%	41.80	29.10	12.70	10.90	3.60	1.80	100.00

Tabela IV - Apresentação dos estadios imunológicos e clínicos de acordo com a idade. Crianças com idades inferiores a 18 meses foram excluídas pela não aplicabilidade da classificação da OMS a crianças com o diagnóstico de infecção VIH não confirmado.

				Estadio Clínico OMS					
		Linfócitos T – CD4+ (%)		1	2	3	4	Total	
Idade	18 meses	< 15	Frequência (N)	4	3	3	9	19	
			%	9.76	7.32	7.32	21.95	46.34	
	5 anos	15 - 19	Frequência (N)	4	0	3	3	10	
			%	9.76	0.00	7.32	7.32	24.40	
		20 - 25	Frequência (N)	4	0	0	2	6	
			%	9.76	0.00	0.00	4.87	14.63	
		> 25	Frequência (N)	0	1	0	5	6	
			%	0.00	2.38	0.00	12.20	14.63	
		Total Estadio OMS por idade		Frequência (N)	12	4	6	19	41
				%	29.27	9,76	14.63	46.34	100.00
	5 - 15 anos	Linfócitos T – CD4+ (/mm³)	< 200	Frequência (N)	5	3	2	5	15
				%	16.13	9.68	6.45	16.13	48.40
200 - 349		Frequência (N)	0	2	0	1	3		
		%	0.00	6.45	0.00	3.23	9.70		
350 - 499		Frequência (N)	2	2	1	0	5		
		%	6.45	6.45	3.23	0.00	16.10		
> 500		Frequência (N)	3	1	4	0	8		
		%	9.68	3.23	12.90	0.00	25.80		
Total Estadio OMS por idade		Frequência (N)	10	8	7	6	31		
		%	32.26	25.81	22.58	19.35	100.00		
Total Estadio OMS		Frequência (N)	22	12	13	25	72		
		%	30.56	16.67	18.05	34.72	100.00		

Tabela V - Distribuição por idade dos casos de desnutrição, ao resultado positivo para infecção por VIH. Legenda: DAG – Desnutrição Aguda Grave; DAM – Desnutrição Aguda Moderada. 1 Diarreia com duração superior a 14 dias.

		Idade			Total
		Inferior a 18 meses	18 meses - 5 anos	5 - 15 anos	
DAG	Frequência (N)	8	14	4	26
	%	25.00	43.75	12.50	81.24
DAG e Tuberculose Extrapulmonar	Frequência (N)	1	0	1	2
	%	3.13	0.00	3.13	6.25
DAM e Diarreia Persistente ¹	Frequência (N)	1	0	0	1
	%	3.13	0.00	0.00	3.13
DAM	Frequência (N)	0	1	0	1
	%	0.00	3.13	0.00	3.13
DAG e Anemia	Frequência (N)	0	2	0	2
	%	0.00	6.25	0.00	6.25
Total	Frequência (N)	10	17	5	32
	%	31.26	53.13	15.63	100.00

Tabela VI - Patologias mais frequentes das crianças (idade superior a 18 meses) e adolescentes incluídas no estadio clínico 4, ao diagnóstico positivo para infeção por VIH. Do total de 25 elementos incluídos neste estadio, foi possível averiguar o seu quadro clínico em 22 destes elementos, pelo acesso à informação nos respetivos processos clínicos. Legenda: DAG – Desnutrição Aguda Grave. 1) Anemia Severa corresponde a valores de hemoglobina inferiores a 7,5g/dL.

Estadio Clínico 4		
Diagnóstico	Frequência (N)	%
DAG	17	77.3%
Tuberculose Extrapulmonar	2	9.1%
DAG e Tuberculose Extrapulmonar	1	4.5%
DAG e Anemia Severa ¹	2	9.1%
Total	22	100.0%

Tabela VII - Patologias mais frequentes das crianças (idade superior a 18 meses) e adolescentes incluídas no estadio clínico 3, ao diagnóstico positivo para infeção por VIH. Do total de 13 elementos incluídos neste estadio, foi possível averiguar o seu quadro clínico em 11 destes elementos, pelo acesso à informação nos respetivos processos clínicos. Legenda: DAM – Desnutrição Aguda Moderada.

Estadio Clínico 3		
Diagnóstico	Frequência (N)	%
Tuberculose Pulmonar	2	18.2
Tuberculose Pulmonar e Candidíase Oral	1	9.1
Candidíase Oral	1	9.1
Pneumonia e Anemia	1	9.1
Infeções Respiratórias	1	9.1
Gastroenterite Aguda	2	18.2
DAM	1	9.1
Estomatite	1	9.1
Febre Persistente	1	9.1
Total	11	9.1

Tabela VIII - Patologias mais frequentes das crianças (idade superior a 18 meses) e adolescentes incluídas no estadio clínico 2, ao diagnóstico positivo para infeção por VIH. Do total de 12 elementos incluídos neste estadio, foi possível averiguar o seu quadro clínico em 8 destes elementos, pelo acesso à informação nos respetivos processos clínicos.

Estadio Clínico 2		
Diagnóstico	Frequência (N)	%
Herpes Zoster	1	12.5
Parotidite	1	12.5
Infeções Cutâneas	6	75.0
Total	8	100.0

Tabela IX - Apresentação das patologias presentes ao diagnóstico presumível de infecção por VIH, em crianças com idades inferiores a 18 meses. No total de 22 crianças incluídas nesta categoria de idade, sete encontravam-se assintomáticas. Legenda: DAG – Desnutrição Aguda Grave; DAM – Desnutrição Aguda Moderada. 1Diarreia com duração superior a 14 dias.

Diagnóstico	Frequência (N)	%
DAG	9	60.0
DAG e Tuberculose Extrapulmonar	1	6.7
Tuberculose Extrapulmonar	1	6.7
DAM e Diarreia Persistente ¹	1	6.7
Anemia	1	6.7
Candidíase Oral	1	6.7
Infeções Cutâneas	1	6.7
Total	15	100.0

Tabela X - Distribuição por idade dos casos de tuberculose, ao resultado positivo para infecção por VIH.

		Idade			Total
		Inferior a 18 meses	18 meses - 5 anos	5 - 15 anos	
Tuberculose Extrapulmonar	Frequência (N)	1	1	1	3
	%	12.50	12.50	12.50	37.50
Tuberculose Pulmonar	Frequência (N)	0	0	2	2
	%	0.00	0.00	25.00	25.00
Tuberculose Pulmonar e Candidíase oral	Frequência (N)	0	0	1	1
	%	0.00	0.00	12.50	12.50
Tuberculose Extrapulmonar e DAG	Frequência (N)	1	0	1	2
	%	12.50	0.00	12.50	25.00
Total	Frequência (N)	2	1	5	8
	%	25.00	12.50	62.50	100.00

Tabela XI - Apresentação da percentagem e frequência absoluta dos diferentes estadios imunológicos. A percentagem ou contagem de linfócitos T – CD4+ foi considerada para crianças com idades inferiores ou superiores a 5 anos, respetivamente.

Idade	Imunossupressão	Percentagem de Linfócitos T – CD4+	Frequência (N)	%
0 – 12 meses	Severa	< 20 %	11	84.60
	Avançada	20 - 24%	1	7.70
	Moderada	25 - 34%	0	0.00
	Não Significativa	> 35%	1	7.70
	Total		13	100.00
12-59 meses	Severa	< 15%	25	45.50
	Avançada	15 - 19%	14	25.50
	Moderada	20 - 24%	7	12.50
	Não Significativa	> 25%	9	16.40
	Total		55	100.00
> 5 anos	Imunossupressão	Contagem Linfócitos T – CD4+ (/mm ³)		
	Severa	< 200	15	46.87
	Avançada	200-349	4	12.50
	Moderada	350-499	5	15.63
	Não Significativa	> 500	8	25.00
	Total		32	100.00

Tabela XII - Valores de frequência absoluta e respetivas percentagens dos esquemas TARV implementados no momento do diagnóstico VIH positivo. Legenda: AZT- Zidovudina. 3TC - Lamivudina.d4T - Estavudina.Lop/rit - Lopinavir e Ritonavir.ABC - Abacavir.TDF – Tenofovir. EFV - Efavirenz. NVP - Nevirapina.

		Idade			Total
Esquema TARV		< 12 meses	12 - 24meses	>24meses	
AZT+3TC+NVP	Frequência (N)	4	22	42	68
	%	4.20	23.20	44.20	71.60
AZT+3TC+Lop/rit	Frequência (N)	5	2	11	18
	%	5.30	2.10	11.60	18.90
ABC+3TC+NVP	Frequência (N)	1	0	0	1
	%	1.10	0.00	0.00	1.10
AZT+3TC+EFV	Frequência (N)	0	1	4	5
	%	0.00	1.10	4.20	5.30
TDF+EFV+FTC	Frequência (N)	2	0	0	2
	%	2.10	0.00	0.00	2.10
d4T+3TC+EFV	Frequência (N)	0	0	1	1
	%	0.00	0.00	1.10	1.10
Total	Frequência (N)	12	25	58	95
	%	12.60	26.30	61.10	100.00

Tabela XIII - Apresentação dos valores médios, desvio padrão, valor máximo e mínimo dos parâmetros imuno-hematológicos em estudo, antes e após a implementação da TARV. A contagem de linfócitos T - CD4+ integra apenas crianças com mais de 5 anos e a percentagem de linfócitos T - CD4+ para idades inferiores a 5 anos. Legenda: VGM - Volume Globular Médio. Hemoglobina Corpuscular Média (MCH). MCHC - Concentração da Hemoglobina Corpuscular Média. RDW - distribuição dos eritrócitos com base no tamanho, índice de anisocitose. PCT - Plaquetócrito. PMV- Voluma Plaquetário Médio. PDW - distribuição das plaquetas com base no tamanho. AST - aspartato aminotransferase. ALT - alanina aminotransferase. Mín. – Valor mínimo. Máx. – Valor máximo. DP – Desvio Padrão. Freq.-Frequência Absoluta

	Sem TARV				Com TARV				Valor p
	Média (± DP)	Mín.	Máx.	Freq.(N)	Média (± DP)	Mín.	Máx.	Freq.(N)	
Eritrócitos (10 ¹² /L)	3.93 (± 0.55)	2.34	4.96	57	3.78 (± 0.54)	2.42	4.95	57	0.180
Hemoglobina (g/dL)	8.83 (± 1.52)	5.00	11.60	59	9.85 (± 1.48)	6.20	12.80	57	0.001
Hematócrito (%)	28.79 (± 4.44)	18.40	37.30	58	34.56 (± 4.97)	21.20	45.60	57	0.001
VGM (fL)	73.09 (± 8.23)	51.60	86.60	57	91.93 (± 10.40)	70.00	113.00	57	0.001
MCH (pg)	22.83 (± 3.79)	14.80	36.70	55	26.21 (± 3.84)	19.70	34.00	56	0.001
MCHC (g/dL)	30.71 (± 2.25)	25.90	34.80	54	28.49 (± 2.75)	24.50	35.10	56	0.001
RDW (%)	16.63 (± 2.24)	12.30	22.30	54	14.40 (± 1.93)	11.80	20.80	55	0.001
Plaquetas (10 ⁹ /L)	381.09 (± 191.23)	28.00	907.00	58	416.02 (± 162.52)	60.00	954.00	57	0.338
PCT (%)	0.76 (± 2.85)	0.02	16.90	55	0.24 (± 0.09)	0.06	0.46	52	0.189
MPV (fL)	6.79 (± 10.65)	0.09	83.20	55	6.00 (± 1.65)	3.70	10.50	53	0.634
PDW (%)	15.59 (± 5.24)	1.40	22.70	54	16.93 (± 2.04)	9.40	21.10	51	0.098
Leucócitos (10 ⁹ /L)	11.14 (± 5.78)	3.40	31.70	58	7.89 (± 3.32)	2.50	19.10	57	0.005
Linfócitos (10 ⁹ /L)	4.76 (± 3.27)	0.80	16.50	57	3.63 (± 1.77)	0.90	7.90	56	0.026
Linfócitos (%)	42.80 (± 15.80)	14.10	87.90	57	46.01 (± 13.64)	13.20	76.00	56	0.316
Linfócitos T – CD4+ (/mm³)	432.78 (± 332.26)	21.00	1259.00	18	740.18 (± 485.46)	23.00	2146.00	40	0.281
Linfócitos T – CD4+ (%)	19.61 (± 14.17)	0.27	73.49	32	20.74 (± 12.15)	0.32	43.50	16	0.986
Neutrófilos (10 ⁹ /L)	5.67 (± 4.13)	0.90	23.40	56	4.10 (± 5.78)	0.70	45.20	56	0.228
Neutrófilos (%)	50.92 (± 16.84)	13.10	90.70	56	45.40 (± 14.13)	14.30	84.30	56	0.075
Monócitos (10 ⁹ /L)	0.75 (± 0.57)	0.20	2.80	56	0.56 (± 0.39)	0.10	2.10	56	0.315
Monócitos (%)	6.98 (± 4.72)	1.60	26.70	56	6.98 (± 3.61)	0.70	19.30	56	0.414
Creatinina Sérica (mg/dL)	2.45 (± 11.41)	0.31	69.00	36	0.55 (± 0.11)	0.28	0.80	36	0.322
Ureia Sérica (mg/dL)	11.28 (± 16.44)	0.64	40.00	5	19.42 (± 15.64)	7.40	53.00	9	(a)
AST (U/L)	75.77 (± 93.86)	7.00	481.00	37	39.57 (± 25.31)	7.00	148.00	38	0.276

	Média (± DP)	Sem TARV		Freq.(N)	Média (± DP)	Com TARV		Freq.(N)	Valor p
		Mín.	Máx.			Mín.	Máx.		
ALT (mg/dL)	37.12 (± 30.67)	6.00	159.00	39	36.18 (± 37.63)	9.10	175.50	38	0.553

(a) Não é possível obter um valor de p porque a soma de ponderações de caso é menor ou igual a 1. Os dados referentes aos eosinófilos não foram incluídos nesta análise dado este parâmetro ser uma grandeza ordinal.

Tabela XIV - Apresentação das percentagens e frequências absolutas atendendo aos intervalos da normalidade dos parâmetros imuno-hematológicos em estudo para a idade e sexo de cada criança e adolescentes, antes e após a implementação da TARV. A contagem de linfócitos T - CD4+ integra apenas crianças com mais de 5 anos e a percentagem de linfócitos T - CD4+ para idades inferiores a 5 anos. Os valores de p demonstram quais os parâmetros com diferenças significativas entre o período pré e pós TARV. Legenda: VGM - Volume Globular Médio. Hemoglobina Corpuscular Média(MCH). MCHC - Concentração da Hemoglobina Corpuscular Média. RDW - distribuição dos eritrócitos com base no tamanho, índice de anisocitose. PCT - Plaquetócrito. PMV- Voluma Plaquetário Médio. PDW - distribuição das plaquetas com base no tamanho. AST - aspartato aminotransferase. ALT - alanina aminotransferase.

	Sem TARV		Com TARV		Valor p
	Percentagem (%)	Frequência (N)	Percentagem (%)	Frequência (N)	
Eritrócitos					
Diminuído	35.10	20	56.10	32	0.097
Normal	57.90	33	35.10	20	
Aumentado	7.00	4	8.80	5	
Hemoglobina					
Diminuído	96.60	57	80.70	46	0.001
Normal	3.40	2	19.30	11	
Aumentado	0.00	0	0.00	0	
Hematócrito					
Diminuído	67.20	39	28.10	16	0.001
Normal	32.80	19	45.60	26	
Aumentado	0.00	0	26.30	15	
VGM					
Diminuído	70.20	40	12.30	7	0.001
Normal	22.80	13	14.00	8	
Aumentado	7.00	4	73.70	42	
MCH					
Diminuído	90.90	50	57.10	32	0.001
Normal	7.30	4	23.20	13	
Aumentado	1.80	1	19.60	11	
MCHC					
Diminuído	92.60	50	98.20	55	0.001
Normal	7.40	4	1.80	1	
Aumentado	0.00	0	0.00	0	
RDW					
Diminuído	3.70	2	18.20	10	0.001
Normal	16.70	9	45.50	25	
Aumentado	79.60	43	36.40	20	
Plaquetas					
Diminuído	19.00	11	5.30	3	0.021
Normal	29.30	17	24.60	14	
Aumentado	51.70	30	70.20	40	

		<i>Sem TARV</i>		<i>Com TARV</i>		Valor <i>p</i>
		Porcentagem (%)	Frequência (N)	Porcentagem (%)	Frequência (N)	
PCT						
	Diminuído	43.60	24	19.20	10	0.137
	Normal	41.80	23	71.20	37	
	Aumentado	14.50	8	9.60	5	
MPV						
	Diminuído	87.30	48	77.40	41	0.370
	Normal	1.80	1	11.30	6	
	Aumentado	10.90	6	11.30	6	
PDW						
	Diminuído	13.00	7	0.00	0	0.022
	Normal	1.90	1	5.90	3	
	Aumentado	85.20	46	94.10	48	
Leucócitos						
	Diminuído	39.70	23	54.40	31	0.015
	Normal	27.60	16	31.60	18	
	Aumentado	32.80	19	14.00	8	
Linfócitos						
	Diminuído	8.80	5	3.60	2	0.826
	Normal	42.10	24	42.90	24	
	Aumentado	49.10	28	53.60	30	
Linfócitos (%)						
	Diminuído	1.80	1	0.00	0	0.001
	Normal	89.50	51	55.40	31	
	Aumentado	8.80	5	44.60	25	
Linfócitos T – CD4+ (/mm³)						
	< 200	33.30	6	10.00	4	0.001
	200 - 349	5.60	1	10.00	4	
	350 - 499	22.20	4	22.50	9	
	> 500	38.90	7	57.50	23	
Linfócitos T – CD4+ (%)						
	< 15 %	44.80	13	33.30	5	0.001
	15 - 19 %	13.80	4	26.70	4	
	20 - 25 %	13.80	4	0.00	0	
	> 25%	27.60	8	40.00	6	
Neutrófilos						
	Diminuído	16.10	9	32.10	18	0.002
	Normal	53.60	30	62.50	35	
	Aumentado	30.40	17	5.40	3	
Neutrófilos (%)						
	Diminuído	8.90	5	23.20	13	0.008
	Normal	78.60	44	75.00	42	
	Aumentado	12.50	7	1.80	1	
Monócitos						
	Diminuído	19.60	11	28.60	16	0.394
	Normal	67.90	38	64.30	36	
	Aumentado	12.50	7	7.10	4	

	<i>Sem TARV</i>		<i>Com TARV</i>		<i>Valor p</i>
	<i>Porcentagem (%)</i>	<i>Frequência (N)</i>	<i>Porcentagem (%)</i>	<i>Frequência (N)</i>	
Monócitos (%)					0.042
Diminuído	19.60	11	19.60	11	
Normal	64.30	36	42.90	24	
Aumentado	16.10	9	37.50	21	
Eosinófilos					0.046
Diminuído	37.90	25	47.00	31	
Aumentado	9.10	6	1.50	1	
Creatinina Sérica					(a)
Diminuído/Normal	97.20	35	100.00	36	
Aumentado	2.80	1	0.00	0	
Ureia Sérica					(a)
Diminuído /Normal	100.00	5	88.90	8	
Aumentado	0.00	0	11.10	1	
AST					0.414
Diminuído /Normal	21.60	8	52.60	20	
Aumentado	78.40	29	47.40	18	
ALT					0.763
Diminuído / Normal	74.40	29	76.30	29	
Aumentado	25.60	10	23.70	9	

(a) Por falta de condições, a aplicabilidade do teste estatístico ao parâmetro da Ureia e Creatinina Séricas não foi possível.

Tabela XV - Classificação da anemia, atendendo ao VGM e MCHC, em crianças e adolescentes com valores diminuídos de hemoglobina, no período sem e com TARV. Legenda: VGM - Volume Globular Médio. MCHC - Concentração da Hemoglobina Corpuscular Média.

		Sem TARV				Com TARV			Total
		VGM			Total	VGM			
		Diminuído	Normal	Aumentado		Diminuído	Normal	Aumentado	
MCHC	Diminuído	69.23% (N = 36)	19.23% (N = 10)	5.77% (N = 3)	94.23% (N= 49)	13.33% (N = 6)	15.56% (N = 7)	68.89% (N = 31)	97.78% (N= 44)
	Normal	3.85% (N = 2)	1.92% (N = 1)	0.00% (N = 0)	5.77% (N= 3)	0.00% (N = 0)	0.00% (N = 0)	2.22% (N = 1)	2.22% (N= 1)
Total		100% (N =52)			100% (N =52)	100% (N =45)			100% (N =45)

Tabela XVI - Caracterização da gravidade da anemia com e sem TARV, de acordo com os diferentes valores de cut-off para a idade.

		<i>Sem TARV</i>				<i>Com TARV</i>			
		Anemia				Anemia			
		<i>Severa</i>	<i>Moderada</i>	<i>Leve</i>	Total	<i>Severa</i>	<i>Moderada</i>	<i>Leve</i>	Total
Idade	< 5 anos	10.34%	50.00%	8.62%	68.97%	1.92%	25.00%	7.69%	34.62%
		(N = 6)	(N = 29)	(N = 5)	(N = 40)	(N = 1)	(N = 13)	(N = 4)	(N = 18)
	5 – 11 anos	5.17%	22.41%	1.72%	29.31%	5.77%	38.46%	3.85%	48.08%
		(N = 3)	(N = 13)	(N = 1)	(N = 17)	(N = 3)	(N = 20)	(N = 2)	(N = 25)
	11 – 14 anos	0.00%	1.72%	0.0%	1.72%	1.92%	3.85%	9.62%	15.38%
		(N =0)	(N = 1)	(N = 0)	(N = 1)	(N = 1)	(N = 2)	(N = 5)	(N = 8)
	> 14 anos	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%	1.92%	0.00%	1.92%
		(N = 0)	(N = 0)	(N = 0)	(N = 0)	(N = 0)	(N = 1)	(N = 0)	(N = 1)
	Total	15.52%	74.14%	10.34%	100.00%	9.61%	69.23%	21.16%	100.00%
		(N= 9)	(N= 43)	(N= 6)	(N = 58)	(N= 5)	(N= 36)	(N= 11)	(N= 52)

Tabela XVII - Apresentação dos valores de *p* relativos às correlações significativas, pela aplicação de testes estatísticos bivariáveis. Legenda: VGM - Volume Globular Médio. Hemoglobina Corpuscular Média(MCH). MCHC - Concentração da Hemoglobina Corpuscular Média. RDW - distribuição dos eritrócitos com base no tamanho, índice de anisocitose. PCT - Plaquetócrito. PMV- Voluma Plaquetário Médio. PDW - distribuição das plaquetas com base no tamanho. AST - aspartato aminotransferase. ALT - alanina aminotransferase.

Valor de <i>p</i> (x10 ⁻²)	Tempo TARV (meses)	Eritrócitos	Hemoglobina	Hematócrito	VGM	MCH	MCHC	RDW	Plaquetas	PCT	MPV	PDW	Leucócitos	Linfócitos	Linfócitos (%)	Linfócitos T - CD4+(/mm3)	Linfócitos T - CD4+ (%)	Neutrófilos	Neutrófilos (%)	Monócitos	Monócitos (%)	Creatinina	Ureia	AST	ALT	Peso	IMC	PB
Tempo TARV (meses)				0.3	0.1			0.2					0.6					1.0								0.1	2.9	
Eritrócitos			0.1	0.1	0.4	0.1																						
Hemoglobina		0.1		0.1	0.7	0.1	0.1																1.0			1.0		
Hematócrito	0.3	0.1	0.1		0.1			0.6				2.9																
VGM	0.1	0.4	0.7	0.1		0.1		0.2					3.7				2.3									1.0		
MCH		0.1	0.1		0.1		0.1							1.3			0.7									0.6		
MCHC			0.1			0.1									1.4				3.9									
RDW	0.2			0.6	0.2								2.9							2.8						1.6	4.9	4.5
Plaquetas										0.1	1.0																	
PCT									0.1		0.1	0.2																
MPV									1.0	0.1		0.1				3.0	4.7				3.9							
PDW			1.1	2.9						0.2	0.1						4.1			2.7	1.3			3.6				
Leucócitos	0.6				3.7			2.9					0.1		0.1	0.1		3.1		0.1						0.1	0.4	0.3
Linfócitos						1.3							0.1		0.1	0.1	1.6		0.1	0.1		0.6		3.7		0.1		0.2
Linfócitos (%)							1.4							0.1		0.4			0.1			4.0						
Linfócitos T - CD4+(/mm3)											3.0		0.1	0.1	0.4		0.1		1.4							4.2	0.1	0.1
Linfócitos T - CD4+ (%)					2.3	0.7					4.7	4.1		1.6		0.1			3.3									

Valor de p (x10 ⁻²)	Tempo TARV (meses)	Eritrócitos	Hemoglobina	Hematócrito	VGM	MCH	MCHC	RDW	Plaquetas	PCT	MPV	PDW	Leucócitos	Linfócitos	Linfócitos (%)	Linfócitos T - CD4+ (/mm3)	Linfócitos T - CD4+ (%)	Neutrófilos	Neutrófilos (%)	Monócitos	Monócitos (%)	Creatinina	Ureia	AST	ALT	Peso	IMC	PB
Neutrófilos	1.0												3.1								2.6							
Neutrófilos (%)							3.9							0.1	0.1	1.4	3.3			0.1	1.							
Monócitos								2.8				2.7	0.1	0.1					0.1		0.1					0.1		0.5
Monócitos (%)											3.9	1.3						2.6	0.1	0.1						3.0		2.6
Creatinina														0.6	4.0				2.3					3.9		3.2		
Ureia			1.0																									
AST												3.6		3.7								3.9			2.7			
ALT																								2.7				
Peso	0.1		1.0		1.0	0.6		1.6					0.1	0.1		4.2				0.1	3.0	3.2					0.1	
IMC	2.9							4.9					0.4			0.1										0.1		0.1
PB								4.5					0.3	0.2		0.1				0.5	2.6						0.1	

Tabela XVIII - Apresentação dos valores de *r* relativos às correlações significativas, pela aplicação de testes estatísticos bivariáveis. Legenda: VGM - Volume Globular Médio. Hemoglobina Corpuscular Média(MCH). MCHC - Concentração da Hemoglobina Corpuscular Média. RDW - distribuição dos eritrócitos com base no tamanho, índice de

anisocitose. PCT - Plaquetócrito. PMV- Voluma Plaquetário Médio. PDW - distribuição das plaquetas com base no tamanho. AST - aspartato aminotransferase. ALT - alanina aminotransferase.

Valor de r (x10 ⁻²)	Tempo TARV (meses)	Eritrócitos	Hemoglobina	Hematócrito	VGM	MCH	MCHC	RDW	Plaquetas	PCT	MPV	PDW	Leucócitos	Linfócitos	Linfócitos (%)	Linfócitos T -CD4+	Linfócitos T -CD4+ (%)	Neutrófilos	Neutrófilos (%)	Monócitos	Monócitos (%)	Creatinina	Ureia	AST	ALT	Peso	IMC	PB
Tempo TARV (meses)				39	46			-40					-36					-34								50	29	
Eritrócitos			52	66	-37	-41																						
Hemoglobina		52		78	35	54	42																-80			34		
Hematócrito	39	66	78		42			-36				-30																
VGM	46	37	35	42		74		-40					-27				31									34		
MCH		-41	54		74		63							-33			37									37		
MCHC			42			63									-32				28									
RDW	-40			-36	-40								29							30						-33	-28	28
Plaquetas										54	-34																	
PCT									54		49	-42																
MPV									-34	49		-54				-30	-28				28							
PDW			-35	-30						-42	-54						29			-31	-35			36				
Leucócitos	36				-27			29					81			45		28		71						-52	-39	41
Linfócitos						-33							81		56	44	-32		-62	60		-46		34		-49		-42
Linfócitos (%)							-32						56		39				-85			-35						
Linfócitos T -CD4+(/mm3)											-30		45	44	39		59		-33							-27	-54	54
Linfócitos T -CD4+ (%)					31	37					-28	29		-32		59			29									
Neutrófilos	-34												28								-29							
Neutrófilos (%)							28							-62	-85	-33	29			-45	-49							

Valor de r (x10 ⁻²)	Tempo TARV (meses)	Eritrócitos	Hemoglobina	Hematócrito	VGM	MCH	MCHC	RDW	Plaquetas	PCT	MPV	PDW	Leucócitos	Linfócitos	Linfócitos (%)	Linfócitos T -CD4+	Linfócitos T -CD4+ (%)	Neutrófilos	Neutrófilos (%)	Monócitos	Monócitos (%)	Creatinina	Ureia	AST	ALT	Peso	IMC	PB
Monócitos								30				-31	71	60					-45		71					-44		-39
Monócitos (%)											28	-35						-29	-49	71						-29		-31
Creatinina													-46	-35					38					-34		36		
Ureia			-80																									
AST												36		34								-34			36			
ALT																								36				
Peso	50		34		34	37		-33					-52	-49		-27				-44	-29	36					52	
IMC	29							-28					-39			-54										52		
PB								28					41	-42		54				-39	-31							